

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA ANIMAL



**Variação genética em mecanismos de
neurotransmissão na osteoporose e em parâmetros
metabólicos associados**

Ana Raquel Figueiredo Simões

MESTRADO EM BIOLOGIA HUMANA E AMBIENTE

Dissertação orientada por:
Professor Doutor Manuel Bicho
Prof. Doutora Deodália Dias

2017

Agradecimentos

É com enorme orgulho que concluo esta etapa na minha vida, que tem como auge esta Tese, a qual só foi possível concretizar com o apoio de diversas pessoas a quem expressei a minha gratidão.

Em primeiro lugar, ao Professor Doutor Manuel Bicho por me ter possibilitado desenvolver este trabalho no Laboratório de Genética da Faculdade de Medicina de Lisboa e por todo o conhecimento transmitido que, sem dúvida, me tornou uma melhor cientista.

À Dra. Joana, um especial obrigado por todo o apoio, tempo, paciência e ensinamentos neste ano, e às restantes colaboradoras, Dra. Ângela Gil, Dra. Andreia Matos, Técnica Conceição, e D. Fátima, obrigada pela companhia, ajuda e disponibilidade.

Ao Prof. Doutor Mário Rui Mascarenhas, endocrinologista, e à Dra. Ana Paula Barbosa responsáveis pela avaliação clínica dos indivíduos que constituíram a amostragem estudo.

À Prof. Doutora Deodália Dias, Professora e Coordenadora do Mestrado em Biologia Humana e Ambiente, pela motivação e ajuda prestada ao longo deste ano.

À Patrícia Certainho, minha colega de laboratório e amiga, por todos os risos, companhia, brincadeiras e apoio. Sem ti, este ano não teria sido a mesma coisa.

O maior agradecimento de todos vai para os meus pais, pois sem eles, não teria chegado onde cheguei, sem eles nada disto teria sido possível. Em especial, um obrigado à minha mãe por todo o amor incondicional, por todos os esforços a que se sujeitou para poder chegar onde cheguei e por me ter transmitido a persistência, a paciência e a força de nunca desistir dos meus sonhos.

Ao Rodrigo, por todo o carinho e amor nestes anos. Sem dúvida, foi ele o meu grande apoio, o meu companheiro, o meu confidente, o meu melhor amigo. Por toda a paciência em aturar os meus desvaneios e por ter permanecido ao meu lado, vezes e vezes sem conta. Por ter acreditado em mim mesmo quando eu própria não o fazia e por me ter feito lutar até ao fim. Por conhecer o meu lado menos bom e mesmo assim trazer sempre o melhor de mim ao de cima.

Às minhas irmãs de coração, amigas de longa data, Joana, Sofia, Francisca e Joana, que estão há anos do meu lado, que me conhecem como ninguém e permanecem sempre do meu lado. Obrigada por todas as aventuras, risos, lágrimas, abraços e mimos. Por todos os julgamentos postos de lados. Obrigada por me deixarem ser como sou e me aceitarem tal e qual como sou. Obrigada por existirem na minha vida e permanecerem para sempre nela.

Aos meus amigos da faculdade, Tomás, Mariana, Ana, Patrícia, Daniel, André, Ana e Tomás. Obrigada por toda a companhia, persistência, amizade e bons momentos. Pelos dias de descontração, tardes de brindes e noites de festa. E pelos dias de estudo e trabalho que não foram poucos. Pela paciência em suportarem-me e por me fazerem acreditar que as amigas de faculdade permanecem. Foram fundamentais nestes últimos anos.

A ti, Gerson, que não estás cá em corpo, mas permaneces para sempre no meu coração. Não tenho palavras que cheguem para expressar todo o agradecimento que tenho para te dar, afilhado. Por teres feito da minha vida académica, um momento único e especial na minha vida que jamais irei esquecer. Obrigado por me teres pedido para entrar na tua vida. Dedico-te este trabalho, e prometo que lutarei sempre para ser feliz.

Por fim, à minha amiga Felícia, que apareceu de repente nesta última etapa, mas que a marcou em tão curto espaço. Obrigada pela partilha de experiências e pelos bons momentos.

A todos, um sincero obrigado por tornarem possível a conclusão desta etapa tão importante.

Resumo

A osteoporose é uma doença multifatorial cuja prevalência aumenta drasticamente com a idade.

É caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea com aumento significativo do risco de fraturas e subseqüentes complicações. Esta diminuição pode ser resultado de um aumento da reabsorção óssea por células osteoclastogénicas ou de uma diminuição da formação de nova matriz óssea por células osteoblásticas.

Vários estudos têm demonstrado um papel relevante de diversas vias metabólicas no controlo da função destas células e têm sido identificados fatores genéticos do hospedeiro, envolvidos nestas vias metabólicas, que alteram a suscetibilidade para o desenvolvimento desta patologia.

Diferentes estudos têm demonstrado a relevância do metabolismo do neurotransmissor serotonina no desenvolvimento de osteoporose e no risco de fraturas. A serotonina produzida no Sistema Nervoso Central (SNC) e no Sistema Nervoso Autónomo do intestino (células enterocromafins) tem recetores localizados nos osteoblastos e nos osteoclastos que estão envolvidos na ativação do turnover ósseo mediado por influência de mediadores parácrinos (RANKL ou ligando do recetor ativador do NFκB e osteocalcina) nos osteoclastos.

O transportador de recaptção da serotonina (SERT) é um gene polimórfico tendo sido identificados 2 polimorfismos genéticos. Um deles localiza-se no intrão 4 (5HTTVNTR) e está associado a variações na estabilidade do mRNA e, conseqüentemente, a diferenças na taxa de recaptção. Também os recetores específicos da serotonina (5-HTR) têm polimorfismos genéticos que afetam a capacidade de ligação a este neurotransmissor.

Estudos demonstraram que o recetor β2-adrenérgico (ADRB2), identificado em osteoblastos e osteoclastos, está envolvido na inibição da formação óssea pelos osteoblastos e que promove a osteoclastogénese através do aumento do RANKL. O gene que o codifica é polimórfico estando estas alterações genéticas associadas a variações na função deste recetor.

Objetivo: estudar a associação dos polimorfismos genéticos em mecanismos de neurotransmissores na osteoporose e em parâmetros metabólicos.

Métodos: foram estudados 272 indivíduos seguidos na consulta de endocrinologia da Clínica de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo de Lisboa. A massa óssea foi avaliada por DXA em diferentes partes do esqueleto e os doentes divididos em osteoporose (n=120) e densidade mineral óssea normal (n=152). Os indivíduos foram genotipados para os polimorfismos 5HTTVNTR por PCR e 5HT2A_T102C, Arg16Gly e Glu276Gln por PCR-RFLP. A visualização dos produtos de amplificação bem como de restrição foi efetuada num transiluminador de ultravioleta após eletroforese dos produtos em gel de agarose. Foi feita a análise estatística dos dados por SPSS 23.0 e considerada significância estatística para $p < 0,05$.

Resultados: obtiveram-se resultados para a condição de menopausa tendo sido, por isso, feita a análise separada para mulheres pre-menopáusicas, pós-menopáusicas e homens. Numa análise geral, verificaram-se diferenças nos níveis de glicémia e de serotonina nas plaquetas nas mulheres pré-menopáusicas com e sem osteoporose e diferenças nos níveis de insulina, colesterol total, osteocalcina e serotonina plasmática nas mulheres pós-menopáusicas com e sem osteoporose; verificou-se também relações diretas e inversas tanto na análise da população em geral (densidade mineral óssea normal + osteoporose), como na análise das duas populações em separado; a nível genético, observou-se uma diferença entre a população controlo e estudo no polimorfismo Arg16Gly em mulheres pós-menopáusicas e no polimorfismo 5HTR2A em homens; na relação dos polimorfismos com os parâmetros metabólicos, para o polimorfismo 5HTTVNTR verificaram-se diferenças nos níveis de serotonina plasmática, HDL e osteocalcina; para o polimorfismo 5HTR2A houve diferenças nos níveis de glicémia e HDL; para o polimorfismo Arg16Gly verificaram-se diferenças nos níveis de glicémia e colesterol total e por fim, no polimorfismo Glu27Gln observaram-se diferenças nos níveis de serotonina plaquetária e do HOMA_{IR}. É de salientar que estes polimorfismos, também foram estudados

para a população em geral e para as duas populações (densidade mineral óssea normal e osteoporose) em separado. A única condição constante foi a separação entre mulheres pré-menopáusicas, mulheres pós-menopáusicas e homens.

Conclusões: com este trabalho conseguiu-se concluir que o osso não é um órgão isolado e que está em constante atividade e interação com outros sistemas do organismo humano. De facto, a suscetibilidade à osteoporose está relacionada tanto com os parâmetros ósseos como com parâmetros do metabolismo lipídico e hormonas do sistema endócrino, havendo um aumento de possibilidades na sua prevenção e tratamento.

Sendo assim, este estudo pode ser um ponto de partida para outras equipas de investigação para a pesquisa ou adaptação de novas terapêuticas existentes, a grupos com um *background* genético específico.

Palavras-chave: Osteoporose; Remodelação óssea; Serotonina; Recetor β_2 -adrenérgico.

Abstract

Osteoporosis is a multifactor disease which drastically increases with age. The source is the low bone density created by an increase of bone resorption by osteoclasts and / or decreased bone formation by osteoblasts in bone remodeling. Several studies show that these two types of cells are controlled by several metabolic pathways, whereby this pathology are associated with many others. Because of this, the study of these pathways is the best form of prevention.

Objective: To study an association of genetic polymorphisms in neurotransmitter mechanisms in osteoporosis and metabolic diseases.

Methods: 272 subjects were followed up at the endocrinology clinic of the Diabetes and Metabolism Clinic of Lisbon. Bone mass was assessed by DXA in different parts of the skeleton and patients divided in osteoporosis (n = 120) and normal bone mineral density (n = 152). Subjects were genotyped for 5HTTVNTR polymorphisms by PCR and 5HT2A_T102C, Arg16Gly and Glu27Gln by PCR-RFLP. The visualization of the amplification products as well as restriction was performed in an ultraviolet transilluminator after electrophoresis of the agarose gel products. Statistical analysis of the data by SPSS 23.0 was performed and statistical significance was considered for $p < 0.05$.

Results: Results were obtained for menopausal status, and separate analysis was performed for premenopausal, postmenopausal and men. In general analysis, there were differences in glycemia and platelet serotonin levels in premenopausal women with and without osteoporosis and differences in insulin, total cholesterol, osteocalcin and plasma serotonin levels in postmenopausal women with and without osteoporosis; there were also direct and inverse relationships both in the analysis of the population in general (control and with osteoporosis) and in the analysis of the two populations separately; At the genetic level, a difference was observed between the control and study population in the Arg16Gly polymorphism in postmenopausal women and in the 5HT2A polymorphism in men; in the relation of the polymorphisms with the metabolic parameters, for the 5HTTVNTR polymorphism there were differences in the levels of plasma serotonin, HDL and osteocalcin, for the 5HT2A polymorphism there were differences in glycemia and HDL levels, for Arg16Gly polymorphism there were differences in levels of glycemia and total cholesterol and, finally, in the Glu27Gln polymorphism, differences in platelet serotonin and HOMA_{IR} levels were observed. It should be noted that for these polymorphisms, they were also studied for the general population and for the two populations (control + osteoporosis) separately. The only constant condition was the separation between premenopausal women, postmenopausal women and men.

Conclusions: with this work it was possible to conclude that the bone is not an isolated organ and that it is in constant activity and interaction with other systems of the human organism. In fact, susceptibility to osteoporosis is related to bone parameters, parameters of the lipid metabolism and hormones of the endocrine system. That increase the possibilities in its prevention and treatment.

This study can be a starting point for other research teams towards the search for new and/or adapting existing therapeutics, to groups with a specific genetic "background".

Keywords: Osteoporosis; Bone remodeling; Serotonin; β_2 -adrenergic receptor.

Apresentações realizadas durante este trabalho:

Apresentação realizada no X Congresso Português de Osteoporose, SPODOM, e 1ª Reunião Luso-Ucraniana de Osteoporose, Junho de 2016.

Trabalhos aceites em congresso:

Trabalhos aceites no 19º Congresso Europeu de Endocrinologia, ECE, Maio de 2017:

“May serotonin metabolism polymorphisms 5HTTVNTR and 5HRT2A have a clinical impact in osteoporosis development?”

e

“Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphism Arg16Gly as risk for osteoporosis”.

Índice

Lista de Tabelas.....	viii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Abreviaturas.....	x
1. Introdução.....	1
1.1. O Osso	2
1.2. Mecanismo de remodelação óssea.....	2
1.3. Osteoporose – a doença.....	5
1.3.1. Prevalência em Portugal e custos associados	5
1.3.2. Diagnóstico e Fatores de risco.....	6
1.3.3. Terapêutica	7
1.3.4. Metabolismo Lipídico e osso.....	8
1.3.5. Glicémia, Insulina, HOMA _{IR} e osso	8
1.4. Serotonina.....	9
1.4.1. Polimorfismo do gene do transportador da serotonina	10
1.4.2. Polimorfismo do gene do recetor 2A da serotonina	11
1.5. Recetor adrenérgico β_2	12
1.5.1. Polimorfismo do recetor adrenérgico β_2	13
2. Finalidade e Objetivos.....	15
3. Materiais e Métodos	17
3.1. Descrição da População.....	18
3.2. Parâmetros avaliados	18
3.2.1. Antropométricos	18
3.2.2. Sociodemográficos	18
3.2.3. Bioquímicos padrão.....	18
3.2.4. Bioquímicos.....	18
3.2.5. Genéticos	18
3.3. Análise estatística.....	20
4. Resultados	22
4.1. Características da população	23
4.2. Correlação entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos.....	26
4.3. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com a densidade mineral óssea	29
4.4. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos	30
4.4.1. Polimorfismo 5HTTVNTR	30
4.4.2. Polimorfismo 5HTR2A	32
4.4.3. Polimorfismo Arg16Gly do ADRB2.....	33

4.4.4. Polimorfismo Glu27Gln do ADRB2	34
5. Discussão.....	36
5.1. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com a densidade mineral óssea	38
5.1.1. Polimorfismo 5HTTVNTR	38
5.1.2. Polimorfismo 5HTR2A	39
5.1.3. Polimorfismo Arg16Gly do ADRB2.....	40
5.1.4. Polimorfismo Glu27Gln do ADRB2	40
6. Conclusões	42
7. Referências bibliográficas	43
8. Anexos.....	xii

Lista de Tabelas

Tabela 3.2.5.3.1. *Primers* e condições de amplificação;

Tabela 3.2.5.4.1. Condições e fragmentos de restrição para os polimorfismos do gene ADRB2, 5HTR2A e 5HTR2C;

Tabela 4.1.1. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas dos grupos controlo (indivíduos saudáveis) e doentes (indivíduos com osteoporose);

Tabela 4.1.2. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas dos grupos de mulheres pré e pós-menopausa e homens na população geral (osteoporose+DMO normal);

Tabela 4.1.3. Níveis de glicémia e concentração de serotonina plaquetária no grupo de mulheres pré-menopáusicas;

Tabela 4.1.4. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas dos grupos mulheres pós-menopáusicas controlo e mulheres pós-menopáusicas com osteoporose;

Tabela 4.2.1. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para população geral (osteoporose+DMO normal);

Tabela 4.2.2. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a população controlo;

Tabela 4.2.3. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a população com osteoporose;

Tabela 4.3.1. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com a densidade mineral óssea em mulheres pós-menopáusicas.

Tabela 4.3.2. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com a densidade mineral óssea em homens;

Tabela 4.4.1.1. Relação do polimorfismo genético 5HTTVNTR com os níveis de concentração plasmática para a população geral (osteoporose+DMO normal);

Tabela 4.4.1.2. Relação do polimorfismo genético 5HTTVNTR com os níveis de serotonina plasmática, HDL e osteocalcina para a população com densidade mineral óssea normal;

Tabela 4.4.2.1. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os níveis de glicémia para a população geral (osteoporose+DMO normal) em mulheres pós-menopáusicas;

Tabela 4.4.2.2. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os níveis de HDL para a população com densidade mineral óssea normal em mulheres pós-menopáusicas;

Tabela 4.4.3.1. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os níveis de colesterol total e glicémia para a população masculina com osteoporose;

Tabela 4.4.4.1. Relação do polimorfismo genético Glu27Gln do ADRB2 com a concentração de serotonina plaquetária para a população masculina com osteoporose;

Tabela 4.4.4.2. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população de mulheres pré-menopáusicas com densidade mineral óssea normal.

Lista de Figuras

Figura 1.1. Ilustração esquemática dos mecanismos de remodelação óssea (Henriksen *et al.*, 2009);

Figura 1.2. Localização do gene que codifica o transportador da serotonina (retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6532>);

Figura 1.3. Localização do gene que codifica o recetor 2A da serotonina (retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3356>);

Figura 1.4. Localização do gene que codifica o recetor adrenérgico β_2 (retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/154>);

Figura 4.4.1.1. Gel representativo do polimorfismo 5HTTVNTR. B: branco; 12/12: homozigótico normal; 12/10: heterozigótico; 10/10: homozigótico mutado; C+: controlo positivo;

Figura 4.4.2.1. Gel representativo dos genótipos do polimorfismo 5HTR2A. B: branco; TT: homozigótico normal; CT: heterozigótico; CC: homozigótico mutado; C+: controlo positivo (C – citosina; T – timina);

Figura 4.4.3.1. Gel representativo dos genótipos com o enzima NcoI. B: branco; AA: homozigótico normal; AG: heterozigótico; GG: homozigótico mutado; C+: controlo positivo (A – adenina; G – guanina);

Figura 4.4.4.1. Gel representativo dos genótipos com o enzima BbvI. B: branco; CC: homozigótico normal; CG: heterozigótico; GG: homozigótico mutado; C+: controlo positivo (C – citosina; G – guanina).

Lista de Abreviaturas

5-HT	5-hidroxitriptamina, serotonina;
5-HTR	recetor de serotonina;
5-HTR _{2A}	recetor 2A da serotonina;
5-HTT/SERT	transportador de serotonina;
AADC	L-aminoácido descarboxilase;
ADRB2	recetor β_2 -adrenérgico;
ALP	fosfatase alcalina;
ANOVA	análise de variância;
Arg	arginina;
cAMP	Monofosfato de adenosina cíclico;
Cbfa1	fator de ligação $\alpha 1$ do núcleo;
CETP	proteína de transferência do éster de colesterol;
c-Fms	recetor do fator estimulador de colónias;
CT-1	cardiotrofina 1;
CTX	telopectídeo C-terminal;
DMO	densidade mineral óssea;
DNA	ácido desoxirribonucleico;
DXA	absorciometria por dupla emissão de raios-x;
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético;
ELISA	ensaio de imunoabsorção enzimática;
ERK	sinal extracelular regulador de cinases;
FDA	Food and drug administration;
FRAX	instrumento de avaliação do risco de fratura;
GDP	guanosina difosfato;
Gln	glutamina;
Glu	ácido glutâmico/glutamato;
Gly	glicina;
GPR	recetor da proteína G;
GTP	guanosina trifosfato;
HDL	lipoproteína de alta densidade;
HOMA _{IR}	índice de resistência à insulina;
IC	intervalo de confiança;

IGF-1	fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1;
IL-1 β	interleucina 1 β ;
Kb	kilobase;
LDL	lipoproteína de baixa densidade;
LRP	região polimórfica de ligação;
MAO A	monoamina oxidase A;
M-CSF	fator estimulador de colónias de macrófagos;
mRNA	ácido ribonucleico mensageiro;
NF κ B	fator nuclear kappa B;
OC	osteocalcina;
OPG	osteprotegerina;
OPN	osteopontina;
OR	<i>odd ratio</i> ;
PCR	reação em cadeia polimerase;
PCR-RFLP	polimorfismo no comprimento de fragmentos de restrição;
PTH	hormona da paratiróide;
RANK	recetor ativador do NF κ B;
RANKL	ligando do recetor ativador do NF κ B;
ROS	espécies reativas de oxigénio;
SNC	sistema nervoso central;
SNP	polimorfismo de nucleótido único;
SNS	sistema nervoso simpático;
TAE	tampão tris-acetato-EDTA;
TGF- β	fator de crescimento de transformação β ;
Thr	treonina;
TNF- α	fator de necrose tumoral α ;
TPH	triptofano hidroxilase;
VNTR	repetições em tandem de número variável;
WHO	Organização Mundial de Saúde.

1. Introdução

1.1. O Osso

Por um longo tempo, pensou-se que o osso apenas tinha funções de proteção, estabilização do corpo e suporte na locomoção (Schwetz *et al.*, 2012). Hoje, sabe-se que este órgão é bastante dinâmico.

O osso necessita de ser rígido e capaz de resistir a deformações de forma a aguentar o peso do corpo humano, contudo é imperativo que seja flexível de modo a facilitar o movimento. A sua força é determinada pela composição do material e estrutura. Estas características fazem com que o osso esteja apto a absorver energia por deformação, a reduzir e a alargar quando comprimido e a alongar e a estreitar, sem partir, quando se encontra em tensão.

Para permitir todas estas características, o osso é composto maioritariamente por colagénio tipo I fortalecido por hidroxiapatite (cristais de cálcio). A forma como estes componentes se encontram no ser humano influenciam a função do osso. O colagénio tipo I encontra-se na forma de tripla hélix conferindo força em tensão (Viguet-Carrin *et al.*, 2006; Garnerio *et al.*, 2002). Uma variação de densidade mineral afeta a função, trazendo inúmeros problemas de saúde, por isso, uma manutenção regular é essencial para manter o osso saudável. A manutenção da densidade mineral óssea é feita por um processo denominado de remodelação óssea (Ducy & Karsenty, 2010). Este processo consiste numa autodestruição e posterior autoformação de tecido ósseo e depende de três tipos de células: osteócitos, osteoblastos e osteoclastos.

O osso está dividido em duas partes: a cortical e a trabecular. Da mesma maneira que uma parede é construída por tijolos sobrepostos, o osso cortical é constituído por osteócitos sobrepostos em lamelas. Um grande número destas células por unidade de volume limita a propagação de microfraturas, uma vez que impossibilitam a sua passagem, confinando-as ao osso mais velho e com mais densidade mineral entre os osteócitos. Apesar destas microfraturas serem indesejáveis, elas são necessárias para que o osso tenha um modo de dissipação da energia que absorve com o impacto. De certa forma, as microfraturas são um modo de defesa contra os meios alternativos de libertação de energia imposta pelo *stress* do osso – as fraturas (Currey *et al.*, 2002). Já a parte trabecular encontra-se no interior do osso e tem uma aparência esponjosa uma vez que possui pequenas pontes denominadas de trabéculas. As suas principais funções são a manutenção da força e da elasticidade do esqueleto, alojamento da medula óssea e a produção de células trabeculares (National Institutes of Health, 2015).

Embora a estrutura determine o peso que um osso consegue suportar, o inverso também se aplica, uma vez que o osso consegue adaptar a sua composição e estrutura consoante o peso que tem de suportar através do processo de remodelação óssea.

Observações histológicas sugerem que a integridade e a organização tri-dimensional da estrutura do osso são alteradas em casos de doenças como a osteoporose, osteoartrite e osteomalacia. Em particular, o osso osteoporótico mostra uma desconexão entre a capacidade de adaptação através de remodelação e a capacidade de suportar as cargas funcionais, predispondo-se assim à fratura e agravando o processo de cicatrização.

1.2. Mecanismo de remodelação óssea

A remodelação óssea é o mecanismo que o osso encontrou, como o próprio nome indica, para se remodelar, isto é, manter o equilíbrio do metabolismo do cálcio e do fósforo e também a reparação de microlesões. Basicamente, o tecido ósseo depende da capacidade que as células ósseas têm de reconhecer e responder a estímulos mecânicos e químicos, processo este denominado por transdução mecânico-química. Essa resposta está dividida em três etapas: reabsorção óssea, fase reversa e

formação óssea (Canhão *et al.*, 2005) e ocorre no sistema lacuno-canalicular que é um sistema microcirculatório distinto do sistema circulatório e do sistema linfático.

O esqueleto está em constante interação com impacto com o mundo exterior, seja na movimentação ou no embate. Esses impactos criam microfraturas no osso levando à apoptose dos osteócitos através da transmissão de sinais mecânicos que podem ocorrer diretamente pela matriz sólida do tecido ósseo ou indiretamente pela pressão de fluido e pelas tensões de corte. Estas são transmitidas pela indução de carga originada pelo movimento do fluido do sistema lacuno-canalicular e de sinais químicos modulados por mecanismos de difusão e de transporte ativo para dentro do osteócito, levando à sua morte.

Os osteócitos são as células mais abundantes do osso. Pertencem à linhagem dos osteoblastos, sendo que a sua diferenciação dura cerca de 3 dias após ativação. Durante este período de tempo ocorre um aumento do volume extracelular em cerca de três vezes relativamente ao volume celular, volume este que necessita de ser distribuído, alterando a forma arredondada do osteoblasto para uma forma estrelar, com dendritos. Enquanto se encontram em atividade, estas células produzem fosfatase ácida e outros enzimas hidrolíticos que têm a capacidade de digerir proteínas e glicosaminoglicanos. Pensa-se que estes últimos conferem um meio para modular a zona tampão à volta da célula e a mobilização do cálcio na matriz pericelular.

Os osteócitos morrem como consequência da senescência, degeneração/necrose, apoptose e absorção osteoblástica. Após a sua apoptose, sinais como RANKL (ligando do recetor ativador do NFκB) e M-CSF (fator estimulador de colónias de macrófagos) são emitidos, dando início ao processo de remodelação óssea, ocorrendo a remoção de restos de células não viáveis e do tecido circundante. Posteriormente pode ocorrer a reposição de tecido novo e células viáveis, ou então o espaço pode permanecer vazio até ser mineralizado, perdendo ou não a sua permeabilidade (Baud, 1968; Dudley & Spiro, 1961; Palumbo, 1986).

Com um microambiente criado pelos osteócitos e pelos fatores locais, como os fatores de crescimento, existe um fornecimento vascular de precursores de osteoclastos, macrófagos, células T ativadas e precursores de osteoblastos que irão participar na osteoclastogénese, ou remoção óssea.

Os osteoclastos são células hematopoiéticas da linhagem monócito-macrófago e têm um papel central na osteoclastogénese que é direcionada pelos precursores de osteoblastos, através de sinais, como o RANKL, que levam à diferenciação dos precursores de osteoclastos em osteoclastos por contacto direto célula com célula (Takahashi *et al.*, 1988; Suda *et al.*, 1992).

O conjunto RANK/RANKL é essencial para a osteoclastogénese uma vez que é esta ligação que inicia a remoção do osso danificado. O RANKL humano é um péptido de 317 aminoácidos que é expresso nos precursores osteoblásticos na medula óssea, no osso e nos tecidos linfáticos, enquanto o RANK humano é um péptido de 616 aminoácidos que é expresso nos precursores osteoclásticos.

Simultaneamente, existe a ligação entre o M-CSF e o seu recetor, c-Fms, no precursor osteoclástico que se pensa ser essencial para o desenvolvimento dos osteoclastos. Estas duas proteínas são reguladas por citocinas pró-reabsortivas, o TNF- α e a IL-1 β que estimulam a produção de M-CSF e aumentam a expressão de RANKL.

O RANKL é ainda regulado por hormonas que aumentam a sua produção, como a paratormona (PTH), a 1,25-dihidroxitamina D₃, mais conhecida como vitamina D, e glucocorticoides. Contudo, nem toda a regulação dos osteoclastos é feita via osteoblastos. Um exemplo disso é a calcitonina que exerce uma regulação direta nos osteoclastos (Nicholson *et al.*, 1986). Também o estrogénio tem um papel chave na regulação dos osteoclastos, reduzindo o seu número e inibindo a reabsorção óssea tanto no sexo feminino como no sexo masculino, onde existe a conversão da testosterona em estrogénio pelo enzima aromatase. No entanto, também a testosterona parece inibir diretamente a reabsorção óssea e estimular a formação óssea em ambos os sexos (Riggs *et al.*, 2002; Schmidt *et al.*, 2002). Ao contrário

das proteínas, as hormonas sexuais não são controladas pelas necessidades do esqueleto, mas sim pela agenda reprodutiva, sendo reguladas pela hipófise ou glândula pituitária (Pavalko *et al.*, 2003).

Após a remoção do osso danificado, segue-se a fase reversa, onde ocorre uma libertação de sinais que vão inibir a atividade dos osteoclastos, induzir a diferenciação dos osteoblastos e conduzi-los para a zona oca do osso, para que comece a formação da nova matriz óssea.

Um desses sinais é a osteoprotegerina (OPG), libertada pelos osteoblastos (Simonet *et al.*, 1997) que é um inibidor natural do RANKL, uma vez que se liga ao RANK nos precursores osteoclásticos inibindo assim, a atividade osteoclástica.

Os osteoblastos são células que têm origem em células mesenquimatosas do estroma da medula óssea e têm codificados dois genes específicos: o fator de transcrição Cbfa1 (fator de ligação a1 do núcleo) que é específico destas células e a osteocalcina (Ducy *et al.*, 2000). Os seus precursores imaturos não têm atividade e só ao diferenciarem-se em osteoblastos é que ganham a capacidade de formar osso (Kamel *et al.*, 2003). São células cuboides com um núcleo redondo que se encontram numa única camada aderente do osso (Marks & Odgren, 2002), têm um complexo de Golgi proeminente e um retículo endoplasmático rugoso abundante (Prêle *et al.*, 2003).

Estudos com osteoblastos primários cultivados *in vitro* através de uma sequência de desenvolvimento que reproduz a sequência *in vivo* com três fases sobrepostas de diferenciação bem delineadas e padrões característicos da expressão génica, mostram que na fase inicial da proliferação dos osteoblastos há expressão evidente de colagénio do tipo 1 α 1 e de osteopontina (OPN), seguindo-se a fase de produção e maturação da matriz onde a expressão de proteínas não colagénicas, como a osteopontina, a fosfatase alcalina (ALP), que se acredita terem um papel de estabilização da matriz óssea, e a osteocalcina, é aumentada. Por último, a fase de mineralização é marcada pelo aumento de um isótopo de cálcio (⁴⁵CA) concomitante com um aumento da produção de osteocalcina (Owen *et al.*, 1990). Para além destas proteínas, também a vitamina D está bem caracterizada em culturas osteoblásticas, tendo um efeito tanto estimulador como inibidor em genes associados à diferenciação, sendo que o efeito inibidor se sobrepõe ao efeito estimulador (Auf'mkolk *et al.*, 1985; Owen *et al.*, 1991; Ishida *et al.*, 1993; Siggelkow *et al.*, 1999). Também a leptina, parece ser uma hormona com uma alta capacidade inibitória da formação óssea, sendo que os seus efeitos são mediados através do sistema nervoso simpático (SNS) e dos recetores adrenérgicos β_2 presentes nos osteoblastos (Makie, 2003). Para além de regulada pelos osteoblastos, a formação óssea também é um processo regulado pelos osteoclastos através de moléculas como o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), o TGF- β e o CT-1 (cardiotrofina-1) (Henriksen *et al.*, 2009; U.S. Department of Health and Human Services, 2004).

Para finalizar a remodelação óssea, quando a lacuna fica completa com nova matriz óssea, os osteoblastos diferenciam-se em osteócitos, que libertam esclerostina, em células de revestimento ou entram em apoptose, levando a que o processo de formação óssea termine e o osso fique reconstruído.

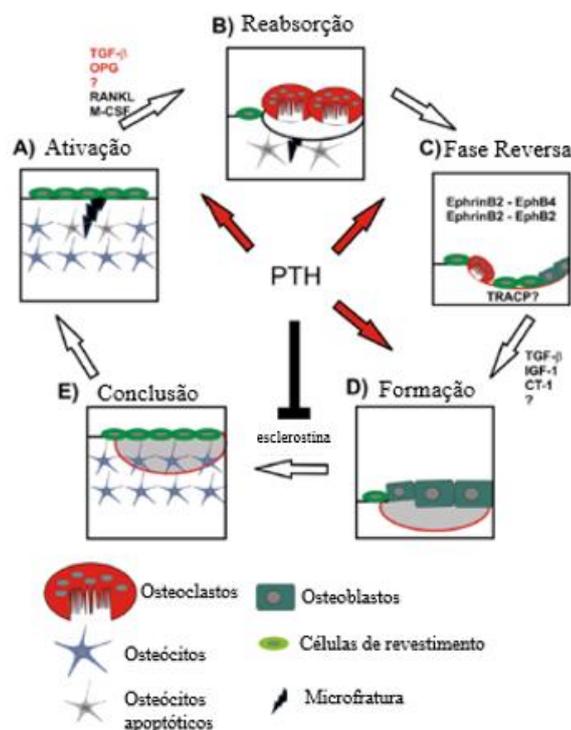


Figura 4.1. Ilustração esquemática dos mecanismos de remodelação óssea (*adaptado de Henriksen et al., 2009*).

De todos os moduladores da densidade óssea que foram referidos acima, o que tem efeitos menos pronunciados é o uso mecânico do esqueleto. Contudo, há exceções, como reduções significativas causadas pela ausência de peso suficiente ou imobilização (paralisia por exemplo), ou aumentos significativos causados pelo exercício físico em excesso (Kontulainen *et al.*, 2001). Estas exceções, apesar de significativas, têm um efeito lento na massa óssea (Wallace & Cumming, 2000).

1.3. Osteoporose – a doença

1.3.1. Prevalência em Portugal e custos associados

A prevalência da osteoporose em Portugal ainda não está estabelecida. No entanto já há estudos relacionados com a doença. Com a ajuda da Fundação Internacional de Osteoporose e da Federação Europeia das Associações da Indústria Farmacêutica, realizou-se um estudo em 2010 em que o objetivo era estudar a epidemiologia desta doença no país, assim como o custo económico que acarreta.

Nesse estudo foram considerados apenas indivíduos com idade superior a 50 anos. Desses indivíduos, cerca de 590 000 foram considerados indivíduos com osteoporose de acordo com os critérios da WHO. Nesse ano, a incidência de fraturas foi estimada em 52 000, sendo que 70% ocorreram em mulheres e dividiram-se em fraturas da anca, espinha dorsal, antebraço e outras. Cinquenta e cinco por cento das mortes atribuídas à osteoporose foi verificada em mulheres (Ivergård *et al.*, 2013).

Grande parte da percentagem das mortes causadas pela osteoporose deve-se ao custo dos tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos uma vez que a economia está fortemente relacionada com o estilo de vida de uma população. Em Portugal, o custo do tratamento da

osteoporose está dividido em três componentes: custo das fraturas que ocorreram nesse ano; custo das fraturas causadas antes do ano presente, mas que ainda têm custo nesse ano e custo da administração e monitorização dos fármacos para prevenção (Ivergård *et al.*, 2013). Em 2010, a despesa total foi de 577 milhões de euros, dividindo-se em 293 milhões €, 264 milhões € e 20 milhões € para cada uma das componentes, respetivamente. Pôde constatar-se que o custo dos fármacos para prevenção da doença foi apenas 3,5% do custo total (Ivergård *et al.*, 2013).

Com estes valores, espera-se que a população em Portugal com osteoporose e mais de 50 anos cresça 21% até 2015 (cerca de 4,8 milhões) e que a incidência de fraturas osteoporóticas aumente 33%. No entanto, ao contrário do que se passou em 2010, em 2025, serão os homens que sofrerão mais fraturas. Consequentemente, também o custo da osteoporose sofrerá um aumento para 717 milhões de € (Ivergård *et al.*, 2013).

Um outro estudo mais antigo, mostra a variabilidade geográfica de osteoporose no continente através da venda de medicamentos para o seu tratamento entre 1998 e 2004.

Inicialmente, constatou-se que nesse intervalo de tempo, a despesa dos medicamentos teve um aumento de 60%, pelo que se pôde concluir que houve pelo menos um aumento no diagnóstico e de sensibilização para esta doença. De todos os distritos de Portugal Continental, o de Aveiro foi aquele que apresentou um maior número de vendas de medicamento, enquanto os distritos de Beja e Bragança foram aqueles onde, sistematicamente, se observaram valores mais baixos (Rocha *et al.*, 2006).

1.3.2. Diagnóstico e Fatores de risco

O diagnóstico clínico da osteoporose pode ser baseado em resultados da medição da densidade mineral óssea (DMO) através da densitometria óssea de energia dupla (DXA) (Honig & Chang, 2012; Manolagas *et al.*, 2002). Em mulheres pós-menopáusicas e homens, ambos com mais de 50 anos, a DMO é classificada de acordo com o T-score. O T-score é a diferença entre a DMO atual do indivíduo e a média de DMO calculada para adultos saudáveis entre os 20 e os 29 anos de idade, determinado pelo DXA. A osteoporose é definida com um T-score de -2.5 ou menos; a osteopenia tem um T-score entre -2.5 e -1.0 e um T-score de -1 ou maior indica uma DMO normal. A densidade óssea pode também ser classificada de acordo com o Z-score, número de desvios padrão acima ou abaixo da DMO expectável para os doentes de acordo com a idade e o sexo. Um Z-score de -2.0 ou menos é definido como tendo “baixa DMO para a idade cronológica” ou “abaixo do limite esperado para a idade”, e aqueles acima de -2.0 estão “dentro do limite esperado para a idade”. (Southern California Evidence-based Practice Center—RAND Corporation, 2012; Honig & Chang, 2012; Rachner *et al.*, 2011).

Indivíduos que já tenham tido uma fratura traumática mínima estão num risco acrescido de uma futura fratura osteoporótica, independente da DMO. Como a maioria das fraturas ocorrem em doentes com osteopenia e não com osteoporose, têm sido desenvolvidas ferramentas que têm a capacidade de prognosticar riscos de fratura osteoporótica entre pessoas com densidade óssea baixa, calculando o risco por combinação de fatores de risco com os resultados da DMO. O FRAX® (instrumento de avaliação do risco de fratura) é um exemplo destas ferramentas. (Dore *et al.*, 2009; Herrera *et al.*, 2012; Rachner *et al.*, 2011; Direção Geral de Saúde, 2011).

Os fatores de risco para a fratura osteoporótica incluem o aumento da idade, o sexo feminino, hipogonadismo ou falência dos ovários, baixo peso, história familiar de fratura da anca, etnia, tabagismo, consumo de álcool, DMO baixa, deficiência de vitamina D, baixo consumo de cálcio, entre outros. (Southern California Evidence-based Practice Center—RAND Corporation, 2012; Herrera *et al.*, 2012; Direção Geral de Saúde, 2011).

1.3.3. Terapêutica

A osteoporose é uma doença que tem aumentado de prevalência, aumentando conseqüentemente os custos associados ao seu tratamento/acompanhamento. Deste modo, o interesse na eficácia e segurança das intervenções atualmente disponíveis para prevenir as fraturas osteoporóticas tem vindo a aumentar. As primeiras linhas de prevenção prendem-se com uma alimentação bem controlada em conjunto com a prática de atividade física, seguindo-se os suplementos de vitamina D e cálcio e como último recurso, as intervenções com agentes farmacológicos (Associação Portuguesa contra a Osteoporose, 2012; Southern California Evidence-based Practice Center—RAND Corporation, 2012). Dentro destes encontram-se os bifosfonatos (compostos que se ligam reversivelmente às superfícies de osso mineralizado e inibem a reabsorção pelos osteoclastos), hormonas peptídicas, como é o caso da PTH, da calcitonina e dos estrogénios em mulheres pós-menopáusicas sob a forma de terapia de reposição hormonal e moduladores seletivos do recetor de estrogénio (raloxifeno). Com exceção da PTH, todos inibem a reabsorção óssea. Uma administração diária de teriparatida (forma recombinante de PTH) estimula a formação de novo osso trabecular e em superfícies de osso periosteal e/ou endosteal corticais por estimulação preferencial da atividade osteoblástica sobre a atividade osteoclástica.

Em junho de 2010 foi aprovada pela FDA uma nova terapêutica que utiliza um anticorpo monoclonal que inibe o RANKL (denosumab) inibindo, conseqüentemente, a diferenciação de osteoclastos e posteriormente, a reabsorção óssea. Em Portugal, esta nova terapêutica foi também aprovada uma vez que este agente biológico evidenciou uma preservação da microarquitatura do osso quando comparado com outros fármacos (Southern California Evidence-based Practice Center—RAND Corporation, 2012; Direção Geral de Saúde, 2011).

Além destes agentes farmacológicos, a ingestão de cálcio pela dieta ou por suplementação e de vitamina D assim como o contínuo exercício físico são muito importantes para a aquisição do pico de massa óssea na adolescência e para a preservação da massa óssea daí em diante (Dore *et al.*, 2009). Quando os níveis de cálcio no soro são baixos, o tecido ósseo é reabsorvido de forma a manter estes níveis constantes. Quanto à vitamina D, ela desempenha um papel fundamental na absorção de cálcio, sendo um indicativo da saúde óssea, do desempenho muscular, do estado de equilíbrio e de prevenção de queda.

Os vários agentes utilizados para prevenir e tratar a osteoporose têm sido associados a vários efeitos adversos, desde efeitos ligeiros e mais comuns (como queixas gastrointestinais menores) até aos problemas potencialmente sérios. Algumas evidências sugerem que estas queixas menores, juntamente com preocupações sobre os efeitos mais graves, podem afetar o nível de cumprimento e persistência do tratamento. A fraca adesão e persistência pode, por sua vez, afetar a eficácia dos tratamentos (Southern California Evidence-based Practice Center—RAND Corporation, 2012).

Para finalizar, também uma boa postura é essencial na prevenção da osteoporose. Quando uma postura não está alinhada corretamente, a coluna sofre uma maior pressão levando a que os músculos e os ligamentos tenham um maior esforço, que as dores sejam mais precoces e que haja um risco de fratura vertebral mais elevado. Sendo assim, dobrar os joelhos e inclinar-se a partir das ancas, manter as costas direitas, manter os braços junto ao corpo, repartir a carga usando os dois braços para pegar em algo pesado, são alguns exemplos de boa postura (Associação Nacional contra a Osteoporose, 2012).

1.3.4. Metabolismo Lipídico e osso

Existem fortes evidências que o metabolismo ósseo e o metabolismo lipídico estão relacionados entre si, todavia, os dados são limitados e contraditórios, pelo que estudos neste sentido são importantes.

Esta relação deverá estar diretamente relacionada com a via de biossíntese do colesterol, que determina os níveis de colesterol e contribui para a atividade dos osteoblastos (Bauer, 2003) uma vez que tanto os osteoblastos como as células adiposas partilham um precursor comum, as células mesenquimatosas (Simmons, 1996). Vários estudos mostraram que os produtos da oxidação de lipoproteínas e uma dieta aterogénica (rica em colesterol) inibem a diferenciação dos osteoblastos, uma vez que esta oxidação induz vários processos inflamatórios (Parhami *et al.*, 2000; Parhami *et al.*, 2002), resultando numa diminuição da mineralização óssea. Outro estudo mostrou que em condições *in vitro* o colesterol consegue inibir a função osteoblástica (Parhami *et al.*, 1997). Além disso, um estudo recente realizado por Chan *et al.*, demonstrou que uma terapêutica à base de fármacos hipolipidémicos causa ligeiros aumentos nos níveis de osteocalcina, mas não altera os níveis de CTX (marcador de reabsorção óssea), sugerindo também uma influência direta do colesterol presente no plasma (Chan *et al.*, 2001).

Com estas evidências, Parhami *et al.*, afirmou que é necessário um nível basal de síntese de colesterol para que ocorra a diferenciação osteoblástica de células do estroma da medula (Parhami *et al.*, 2002).

Estudos mostraram ainda que mutações nas proteínas 5 e 6 relacionadas com o recetor das LDL (LRP5 e LRP6) e com a apolipoproteína, estão associadas a alterações na mineralização do osso (Little *et al.*, 2002; Gerdes *et al.*, 2001; Mani *et al.*, 2007). Como o estrogénio é uma hormona esteróide sintetizada a partir do colesterol, uma diminuição dos níveis de LDL estarão então associados aos baixos níveis de estrogénio armazenado (White, 1994) em mulheres pós-menopáusicas, havendo, por consequência, um aumento no risco de fratura óssea.

1.3.5. Glicémia, Insulina, HOMA_{IR} e osso

Além de relações encontradas entre o osso e o metabolismo lipídico, também existem evidências resultantes de estudos que sugerem que o esqueleto pode exercer uma regulação endócrina no metabolismo da glucose (Garnero *et al.*, 1999; Iki *et al.*, 2006). Essa regulação pode ser observada através dos níveis de osteocalcina (Lee *et al.*, 2007).

A osteocalcina é uma molécula sintetizada exclusivamente pelos osteoblastos maduros, uma das proteínas mais abundantes da matriz óssea extracelular e é utilizada como marcador de formação óssea (Delmas *et al.*, 2000).

A forma descarboxilada da osteocalcina facilita a ligação com a hidroxiapatite na matriz óssea e parece funcionar como uma hormona que controla os níveis de glucose e o metabolismo energético nas células- β pancreáticas e nos tecidos adiposo e muscular (Kanazawa, 2015). Num estudo de experiência animal, ratos modificados geneticamente não eram capazes de secretar osteocalcina, exibindo uma diminuição na proliferação das células- β , intolerância à glucose e resistência à insulina (Lee *et al.*, 2007).

Assim, juntamente com estudos que mostraram que pacientes com deficiência de insulina devido a diabetes do tipo 1 têm uma menor densidade mineral óssea, criou-se a hipótese de a insulina ser uma proteína osteoanabólica (Ogata *et al.*, 2000; Thrailkill *et al.*, 2005). Então, pôde-se concluir que o

tratamento com insulina vai estimular a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos que têm recetores de insulina funcionais. Quando estes recetores são bloqueados, observou-se uma redução da formação óssea, conseqüente da redução do número de osteoblastos. Para além destas conseqüências também se observou uma diminuição da atividade da fosfatase alcalina e da expressão de osteocalcina (Fulzele *et al.*, 2010).

Estudos do grupo Karsenti, verificaram que a injeção de osteocalcina recombinante preveniu a obesidade e diabetes, induzidas pela dieta rica em gordura, e que a injeção diária aumentou significativamente a tolerância à glucose e a sensibilidade à insulina, tanto nos ratos com uma dieta normal, como nos ratos com uma dieta rica em gordura (Ferron *et al.*, 2012). Estes estudos sugeriram então, que a administração de osteocalcina pode ser benéfica para o tratamento de diabetes do tipo 2 e da obesidade.

É ainda importante de referir, que no ser humano a osteocalcina é codificada a partir de um único gene, contrariamente aos ratos, que têm um *cluster* de três genes, sendo importante estudar o papel da osteocalcina no ser humano. Kindblom *et al.*, realizou um estudo que mostrou que os níveis de osteocalcina têm uma relação inversa com os níveis de glucose e de massa gorda em idosos não diabéticos (Kindblom *et al.*, 2009).

1.4. Serotonina

Uma das primeiras referências científicas à serotonina remonta aos anos 30, quando um cientista italiano, Dr. Erspamer, desenvolveu um estudo sobre uma substância existente no estômago dos mamíferos e nas glândulas salivares do polvo e a qual, anos mais tarde veio a ser denominada de serotonina no final dos anos 40 quando foi isolada e identificada. Desde aí, tem sido um dos neurotransmissores mais estudados (Drago & Serretii, 2009).

A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), é uma monoamina presente no soro (sero-) que é capaz de induzir vasoconstrição (-tonina). A sua biossíntese inicia-se com o aminoácido triptofano que sofre hidroxilação pelo enzima triptofano hidroxilase (TPH), convertendo-se em 5-hidroxitriptofano. Posteriormente, o 5-hidroxitriptofano sofre descarboxilação pelo enzima L-aminoácido descarboxilase (AADC), dando origem à serotonina (Ducy & Karsenty, 2010).

Existem duas isoformas do TPH: o *Tph1* que é expresso nas células enterocromafins, no aparelho gastrointestinal e o *Tph2* que é expresso nos núcleos de rafe. Isto acontece porque a serotonina não consegue atravessar a barreira hematoencefálica devido à sua carga positiva a pH fisiológico. Assim, pode dizer-se que a produção de 5-HT, tanto no sistema nervoso central, como no sistema periférico autónomo entérico, consegue funcionar quase isoladamente uma da outra, proporcionando a este neurotransmissor funções tão diversas como a regulação da temperatura corporal, do sono, do humor, do apetite, da dor, entre outras (Warden *et al.*, 2010; Drago & Serretii, 2009).

Da quantidade total de serotonina no organismo, 95% encontra-se no sistema gastrointestinal, funcionando como um fator parácrino que estimula os movimentos peristálticos e a secreção de muco (Li *et al.*, 2011). Desta percentagem, parte encontra-se em circulação ou é metabolizada pela monoamina oxidase A (MAO A) nas células endoteliais (Kuhn, 1999), sendo que a restante é armazenada nas plaquetas através de um transportador específico da serotonina (SERT; 5-HTT) (Bliziotis, 2010). As plaquetas armazenam a serotonina em grânulos densos, libertando-a após uma ativação para estimular a agregação plaquetária e, conseqüentemente, a coagulação do sangue após uma lesão no tecido, bem como outros efeitos fisiológicos como a constrição ou a dilatação dos vasos sanguíneos, hipertrofia de células do músculo liso e hiperplasia. Contudo, estudos mostraram que, quando se encontra no sistema circulatório, a serotonina pode ligar-se a recetores específicos que se

encontram nos osteoblastos sendo que a última consequência desta ligação é a diminuição da proliferação destas células, e uma diminuição de formação óssea (Yadav *et al.*, 2008).

Yadav e os seus colegas demonstraram que, na ausência da isoforma *Tph2* do enzima TPH, murganhos desenvolvem uma osteoporose grave (Yadav *et al.*, 2009). Pode, então, dizer-se que os mecanismos relacionados com a serotonina que é produzida nos núcleos de rafe, são essenciais para uma maior ou menor suscetibilidade para a osteoporose.

Os restantes 5% de serotonina no organismo encontram-se no sistema nervoso central. Aqui, funciona como neurotransmissor, influenciando funções de comportamento, fisiológicas e cognitivas. Por isso, não é de estranhar que alguma alteração na regulação desta hormona possa trazer efeitos como ansiedade, depressão, alteração de comportamento e/ou de apetite (Drago & Serretii, 2009). Estes efeitos são mediados através de uma família de recetores (do 5-HTR₁ ao 5-HTR₇) que se encontram no neurónio pós-sináptico. O recetor 5-HTR_{2A} tem sido associado à osteoporose, pelo que será abordado posteriormente. Estes efeitos são ainda regulados pelo transportador específico da serotonina (SERT; 5-HTT) que se encontra na membrana plasmática, tanto do neurónio pré-sináptico, como do neurónio pós-sináptico (Warden *et al.*, 2005).

O SERT é a proteína responsável pela remoção de serotonina (que se encontra no meio extracelular) por um processo de transporte ativo usando gradientes transmembranares de iões de sódio (Na⁺), cloro (Cl⁻) e potássio (K⁺) e utilizando um potencial de membrana interno negativo (Warden *et al.*, 2010). O gene que codifica esta proteína é o *SLC6A4* (GenBank NM_001045) e está localizado no cromossoma 17 (17q11-q12) (Bah *et al.*, 2008). Este gene abrange mais de 30 kb, é composto por 14 exões e codifica uma proteína de 630 aminoácidos. Para além destas características, ainda é um gene polimórfico, sendo que foram identificados dois polimorfismos genéticos. Um deles é a variante polimórfica 5-HTTLPR que é caracterizada por uma inserção de 44 pb na região promotora, de onde resultam dois alelos diferentes – uma variante longa (l) e uma variante curta (s); a outra variante polimórfica é a 5-HTTVNTR, que é caracterizada por repetições em tandem de número variável de um elemento sequencial de 17 pb localizados no intrão 2 (STin2) e que será especificado seguidamente (Niesler *et al.*, 2015).

1.4.1. Polimorfismo do gene do transportador da serotonina

Como foi referido anteriormente, a variante polimórfica 5-HTTVNTR ou STin2 é, como o nome indica, um polimorfismo no transportador de serotonina (5-HTT) em que existem repetições em tandem de número variável (VNTR). Os três alelos mais comuns neste polimorfismo são os alelos com 9, 10 e 12 repetições da sequência de consenso GGCTGYGACCYRGRRTG, com 16 pares de bases (Fan & Sklar, 2005; Lesch *et al.*, 1994). Os três alelos, quando conjugados, podem dar origem a seis genótipos: 12/12, 12/10, 12/9, 10/10, 10/9 e 9/9 (Ferreira *et al.*, 2011). Todos afetam a expressão do gene 5-HTT, podendo modificar a transmissão neuronal devido à alteração na expressão da proteína (Ueno *et al.*, 2003), no entanto, um estudo de 2004 separou alguns destes genótipos em dois grupos, tendo a expressão quantitativa de mRNA (RNA mensageiro) como distinção. Esse estudo inferiu que o alelo com 10 repetições era aquele que era menos expresso, atuando então, como recessivo, pelo que o genótipo 12/12 é considerado como um genótipo de expressão elevada e os genótipos 12/10 e 10/10 são considerados de expressão baixa (Hranilovis *et al.*, 2004). Sendo o alelo com 10 repetições o menos comum, o mais comum é o alelo com 12 cópias, tendo uma frequência de 54% a 66% na população em geral. Estudos de 1999 mostraram que existem evidências de este polimorfismo poder atuar como um regulador de transcrição, sendo que o alelo com 12 repetições exibe uma maior atividade de transcrição que o alelo com 10 repetições pelo que se considera este alelo um estimulador da transcrição (Fiskerstrand *et al.*, 1999; MacKenzie & Quinn, 1999).

Um estudo de 2008 demonstrou que, apesar de dados *in vitro* e de resultados anteriores que indicam o alelo com 12 repetições como um potenciador da transcrição, homozigotos 12/12 têm uma tendência para exibir uma menor disponibilidade do transportador de serotonina (Bah *et al.*, 2008). Outros estudos demonstraram que heterozigotos 12/10 têm menor risco que homozigotos 12/12 para enxaquecas (Schürks & Rist, 2010), sugerindo que o alelo com 12 repetições tem um efeito menos protetor que os outros alelos, enquanto outros mostram que uma maior frequência do alelo com 12 repetições aumenta o risco para depressão ou transtorno bipolar, enquanto o genótipo 10/10 diminui esse risco, tendo por isso, um efeito protetor (Castro *et al.*, 2015). Existem também estudos que relacionaram esta variante polimórfica com a esquizofrenia, mostrando uma grande associação entre o alelo com 12 repetições e esta patologia, contudo, ainda existe bastante divergência quanto a este assunto (Fan & Sklar, 2005; Lee *et al.*, 2009). Ainda há estudos sobre depressão, onde, pacientes deprimidos têm o dobro da frequência do genótipo 10/10, gerando a hipótese deste genótipo estar relacionado com a disfunção cognitiva nestes casos (Sasori *et al.*, 2008).

Em relação a estudos de associação deste polimorfismo com a osteoporose, existe um estudo de 2011 (Ferreira *et al.*, 2011), que põe a hipótese que indivíduos com genótipos 12/12 e 12/10 apresentam uma maior quantidade de 5-HTT. Com base nos conhecimentos que existem sobre as células ósseas, pode dizer-se que, na presença destes genótipos, existe uma maior recaptura de serotonina pelos osteoblastos que, por sua vez, aumenta a massa óssea (Weintrob *et al.*, 2002). Apesar de haver poucos estudos sobre esta associação, parece que a determinação deste polimorfismo pode ser uma mais-valia para identificar indivíduos com maior ou menor suscetibilidade para a osteoporose (Ferreira *et al.*, 2011).

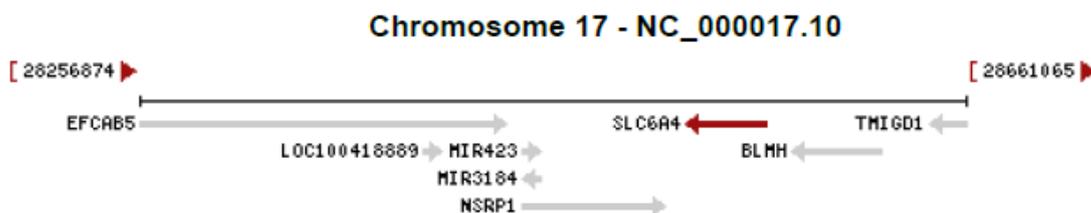


Figura 1.5. Localização do gene que codifica o transportador da serotonina (retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6532>).

1.4.2. Polimorfismo do gene do recetor 2A da serotonina

Para além do transportador de recaptção de serotonina, referido anteriormente, a quantidade de serotonina no organismo também depende de uma família de recetores que estão subdivididos em sete famílias (5-HTR₁ ao 5-HTR₇). Como foi supramencionado, o recetor 5-HTR_{2A} tem sido associado à modulação da massa óssea.

O 5-HTR_{2A} como o próprio nome indica, é um recetor da família 2 do recetor de serotonina e pertence à superfamília dos recetores acoplados à proteína G (GPRs) (Barnes & Sharp, 1999; Meneses, 2002; Yu *et al.*, 2004).

Este recetor é codificado pelo gene do recetor 2A da 5-hidroxitriptamina (5HTR2A) que está localizado no braço longo do cromossoma 13 (13q14-q21) (Perez-Cornago *et al.*, 2014). Pensa-se que este tipo de recetor tem um papel importante na modulação dos circuitos neurais no hipocampo e no córtex pré-frontal e, conseqüentemente, na modulação da aprendizagem. Estudos mostraram que estes recetores estão localizados em ambos os dendritos (apical e basal) de células piramidais corticais, bem como em interneurónios (Jakab & Goldman-Rakic, 1998), pelo que se esperava que a sua ativação

levasse a um aumento de aprendizagem (Williams *et al.*, 2002). Em 2003, esses estudos foram confirmados por Harvey *et al.* que mostrou uma relação deste recetor com a aprendizagem e que alterações podem levar a anomalias nas funções cognitivas (Harvey, 2003). Assim sendo, o 5-HTR_{2A} é considerado um recetor que está envolvido nas principais patologias de transtornos psiquiátricos e obesidade (Li *et al.*, 2014; Falkenberg *et al.*, 2011).

Para além disso, este gene tem muitas variantes polimórficas como o SNP -783 A/G e o SNP -1483 A/G que se encontram na região promotora e outro SNP localizado no exão 3 e que é responsável por uma troca do aminoácido de histidina por um aminoácido de tirosina na posição 452 (Veenstra-VanderWeele *et al.*, 2002; Walitza *et al.*, 2002) e ainda a variante polimórfica T102C do exão 1 (o qual vai ser estudado neste trabalho). Este último polimorfismo encontra-se em desequilíbrio de ligação com o polimorfismo -1483 A/G, isto é, existe uma associação não-aleatória entre as duas variantes polimórficas (Polesskaya *et al.*, 2006). Sobre os SNPs da região promotora, tem havido estudos que mostram que indivíduos que apresentam em ambos os alelos, o nucleótido G em vez do nucleótido A na posição -783 e na posição -1483, têm uma expressão génica inferior (Myers *et al.*, 2007).

Como o polimorfismo -1438 A/G está em desequilíbrio perfeito com a variante polimórfica T102C, o alelo G do primeiro é sempre transmitido com o alelo C do segundo. Estes locais polimórficos fornecem locais CpGs adicionais para metilação em indivíduos que possuem um destes alelos e, portanto, uma regulação epigenética. Consequentemente, as variações ambientais e os hábitos nutricionais, bem como a medicação, podem influenciar de maneira diferencial a metilação do DNA em portadores do alelo G ou C quando comparados com os alelos A ou T dos polimorfismos -1438 A/G e T102C, respetivamente (Ghadirivasfi *et al.*, 2011).

É importante referir que o polimorfismo T102C é um polimorfismo silencioso, ou seja, não existe uma mudança na sequência de aminoácidos (Joobar *et al.*, 1999). Consiste numa transição de uma timina (T) para uma citosina (C) na posição 102 e patologias como a esquizofrenia (Correa *et al.*, 2007) e a fibromialgia (Bondy *et al.*, 1999) estão-lhe associadas.

Relacionando este recetor com a patologia de osteoporose, um estudo de 2001 indicou que existe expressão do 5-HTR_{2A} em osteoblastos (Westbroek *et al.*, 2001). Uma análise mais profunda mostra que este recetor tem um papel modulador na proliferação celular, regulando diretamente a remodelação óssea (Hirai *et al.*, 2009) e que a sua exposição a agonistas altamente seletivos, ativam a sinalização a jusante (*via* ERK), mediando a proliferação e a diferenciação de osteoblastos. Um outro estudo de 2010, mostrou que o uso de antagonistas em osteoblastos anaplásicos leva a um decréscimo na viabilidade celular (Hirai *et al.*, 2010).

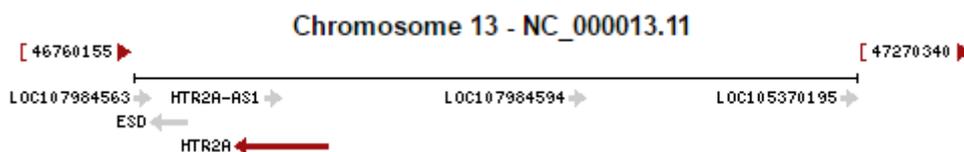


Figura 1.6. Localização do gene que codifica o recetor 2A da serotonina (retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3356>).

1.5. Recetor adrenérgico β_2

No início desta introdução foi descrita a remodelação óssea, referindo que era um processo fisiológico que envolvia um equilíbrio na regulação entre a formação óssea pelos osteoblastos e a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Estudos recentes mostraram que existe uma ligação entre esse

processo e o cérebro, através do sistema nervoso simpático eferente (Suga *et al.*, 2010; Elefteriou *et al.*, 2014), consequência da ativação do recetor β_2 -adrenérgico (β_2 AR ou ADRB2) expresso nos osteoblastos (Takeda *et al.*, 2002; Elefteriou *et al.*, 2005).

O ADRB2 é uma proteína com seis ansas transmembranares, membro da família de recetores acoplados à proteína G (GPRs). É expresso em células do músculo liso, liga-se e é ativado por uma classe de ligandos específicos denominados de catecolaminas (Litonjua *et al.*, 2010; Kobilka *et al.*, 1987), podendo ser dividido em beta 1 (β_1), beta 2 (β_2) e beta 3 (β_3) consoante as diferenças da resposta farmacológica às catecolaminas e aos antagonistas específicos (Sivamania *et al.*, 2007; Johnson, 2001).

Este recetor também é expresso na epiderme, onde ativa a fosforilação de fatores de transcrição consequência da ativação da adenil ciclase com formação de cAMP (AMP cíclico) nos queratinócitos e posterior ativação da proteína cinase A após estimulação com agonistas não específicos (Masi, 2012; Sivamania *et al.*, 2007). Depois da ativação, ocorre uma tradução em sinais intracelulares via cascatas de sinalização acopladas com proteínas G (ligação GTP/GDP). Esta transdução de sinal promove um aumento de cAMP mediado pela adenilato ciclase. A ativação da via dependente de cAMP por ativação indireta do adenilato ciclase via proteína G, tem como consequência um aumento intracelular do cálcio (Sivamania *et al.*, 2007).

Estudos genéticos e farmacológicos indicam que a mediação resultante da ativação deste recetor nos osteoblastos é realizada através do aumento da expressão do ligando do recetor ativador do fator nuclear (RANKL) (Takeuchi *et al.*, 2000). Todavia, o ADRB2 não é só expresso nos osteoblastos, mas também nos osteoclastos, pelo que a sua estimulação induz a atividade dos osteoclastos (Arai *et al.*, 2003). Assim sendo, pode-se dizer que o sistema nervoso simpático regula diretamente a reabsorção óssea, e, estudos sugerem que esta regulação é feita através da geração de espécies reativas de oxigénio (ROS) intracelulares (Kondo *et al.*, 2012). Os recetores expressos no tecido ósseo vão então ativar moléculas osteoclastogénicas como as interleucinas 6 e 11 e a prostaglandina E2 (Arai *et al.*, 2003; Kondo & Togari, 2003) contudo, quando se encontram em défice, estes recetores vão suprimir a ação osteoanabólica do PTH (hormona paratiróide) cujos efeitos são mediados por cAMP, bloqueando a sua expressão intermitente (Hanyu *et al.*, 2012).

O recetor β_2 ainda faz a ligação entre o pâncreas, o tecido adiposo, o cérebro e o osso, através de ciclos de *feedback* negativo em que a insulina aumenta a massa gorda corporal e estimula a produção e secreção de leptina que, por sua vez, inibe a produção de osteocalcina descarboxilada, suprimindo indiretamente a secreção de insulina (Morioka *et al.*, 2007).

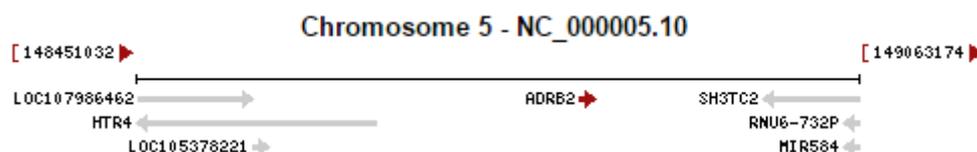


Figura 1.4. Localização do gene que codifica o recetor adrenérgico β_2 (retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/154>).

1.5.1. Polimorfismo do recetor adrenérgico β_2

Este recetor é codificado por um gene sem intrões, localizado no cromossoma 5 (5q31-q32), codificando 413 aminoácidos (Brodde & Leineweber, 2005). Existem estudos que demonstraram que

variantes deste recetor estão associadas com hipersensibilidade das vias respiratórias. De acordo com a base de SNPs, existem 18 SNPs nas regiões codificantes do gene do ADRB2, incluindo aqueles que vão ser estudados, e que são os mais importantes, como o Arg16Gly (A46G, rs1042713) e o Glu27Gln (C79G, rs1042714) que se encontram na posição 46 e 79. Estas mutações levam a um aumento da dessensibilização da reação relacionada (Green *et al.*, 1995). Há ainda o SNP Thr164Ile (C491T, rs1800888) que se caracteriza por uma alteração do aminoácido de treonina por isoleucina. Estes três SNPs podem originar alterações funcionais na atividade do ADRB2 (Liang *et al.*, 2014; Pereira *et al.*, 2010).

No caso do polimorfismo Arg16Gly ocorre a substituição de uma adenina por uma guanina na posição 46 do gene do recetor β_2 promovendo uma substituição de uma Arginina (Arg) por uma Glicina (Gly) na posição 16. Apesar do alelo Arg ser considerado o alelo selvagem, a frequência do alelo Gly é mais elevada (frequência alélica Arg/Gly - 0.40/0.60). A frequência alélica varia consoante o grupo étnico, sendo que em populações afro-americanas a frequência da variante Arg é de 49% enquanto em populações Caucásicas e Asiáticas é de 46% e 59%, respetivamente.

O polimorfismo Glu27Gln é um polimorfismo onde há uma substituição do Glutamato (Glu) por uma Glutamina (Gln) na posição 27 devido à troca de uma citosina por uma guanina, e onde essa frequência é de 68,3% (Aynacioglu *et al.*, 1999). Quando se encontra em desequilíbrio de ligação, este polimorfismo é resistente à *downregulation* (sob ou infra regulação cuja consequência é a menor expressão na membrana) (Green *et al.*, 1994). A frequência deste polimorfismo também varia consoante o grupo étnico, sendo aproximadamente 29% na população Caucásica (Al-Balushi *et al.*, 2015), no entanto há estudos em que a frequência não é significativamente diferente como é o caso em populações turcas e hispânicas, muito provavelmente devido aos seus antecessores árabes (Martinez *et al.*, 1997; Aynacioglu *et al.*, 1999).

Está bem estabelecido que os polimorfismos acima descritos não alteram a capacidade de ligação de catecolaminas ao recetor β_2 bem como a atividade da adenilato ciclase, no entanto parecem estar relacionados com o aumento da *downregulation*, ou seja, um menor número de recetores que é expresso na membrana celular.

2.Finalidade e Objetivos

Com a elaboração deste trabalho pretendeu-se contribuir para o aumento do conhecimento sobre o envolvimento do metabolismo dos neurotransmissores na suscetibilidade para a osteoporose, possibilitando a futura identificação de novos alvos terapêuticos, o desenvolvimento de novas terapêuticas e/ou a complementação/melhoria das já existentes.

O objetivo principal deste trabalho foi relacionar polimorfismos de genes que codificam proteínas envolvidas no metabolismo dos neurotransmissores, especificamente o transportador e o recetor da serotonina e o recetor β_2 adrenérgico, e a suscetibilidade para a osteoporose.

Como objetivos secundários, pretendeu-se estudar a relação de parâmetros metabólicos e de remodelação óssea com o desenvolvimento de osteoporose e relacioná-los, de um modo funcional, com os polimorfismos genéticos estudados.

3. Materiais e Métodos

3.1. Descrição da População

Para este trabalho, foram estudados 272 indivíduos, seguidos na consulta de endocrinologia da Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa Lda. pelo Prof. Doutor Mário Rui Mascarenhas. Todos eles foram submetidos à avaliação da densidade mineral óssea em diferentes partes do esqueleto por DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), sendo, posteriormente, divididos em dois grupos a partir do valor do T-score: densidade mineral óssea normal e osteoporose.

3.2. Parâmetros avaliados

No decorrer da avaliação clínica foram colhidas amostras de sangue de todos os doentes para as avaliações bioquímica e genética.

Foram analisados os seguintes parâmetros:

3.2.1. Antropométricos: Peso e altura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC).

3.2.2. Sociodemográficos: Sexo e idade.

3.2.3. Bioquímicos padrão: foram avaliados através de métodos padrões de análise do laboratório de Análises Clínicas Dr. David Santos Pinto. Incluíram: glicémia e insulinémia para o cálculo do HOMA_{IR} (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), colesterol_{total}, HDL, LDL, triglicéridos, osteocalcina, fosfatase alcalina, calcémia e paratohormona.

3.2.4. Bioquímicos: o plasma e as plaquetas foram isolados de sangue total colhido em EDTA, divididos em alíquotas e congeladas a -20°C. Foi doseada a serotonina plasmática e plaquetária por ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) utilizando o *kit* comercial “Serotonin ELISA Ref^o RE59121, IBL International.

Nesta técnica ocorre competição de um antigénio biotinizado e de um não-biotinizado pela ligação a um número fixo de anticorpos em locais específicos. A concentração da amostra vai ser inversamente proporcional à quantidade de antigénio biotinizado ligado ao anticorpo. O antigénio biotinizado livre é depois removido por um passo de lavagem enquanto o antigénio biotinizado ligado é determinado com a utilização de estreptavidina fosfatase alcalina como marcador e p-nitrofenilfosfato como substrato. A quantificação é determinada pela comparação da atividade enzimática das amostras com uma curva resposta preparada que utiliza padrões conhecidos.

3.2.5. Genéticos

3.2.5.1. Extração do DNA

O DNA foi extraído de sangue total colhido em EDTA usando o método não enzimático de *salting-out* adaptado do método de Lahiri & Nurnberguer Jr., Nucleic Acid Research (Anexo II).

3.2.5.2. Quantificação do DNA

A quantificação (ng/μL) e a determinação da pureza (razão entre absorvências 260/280 e 230/260) do DNA extraído foi realizada num espectrofotômetro de espectro completo (NanoDrop® ND-10000).

3.2.5.3. Amplificação do DNA

A amplificação do DNA foi efetuada PCR (*Polymerase Chain Reaction*) que consiste numa reação cíclica de alternância de temperatura, que permite a desnaturação da cadeia de DNA, o emparelhamento dos *primers* (*annealing*) e em seguida a síntese de novas cadeias de DNA. Utilizou-se um termociclador GeneAmp PCR System 2700 e seguiram-se as condições de amplificação descritas na tabela 3.2.5.3.1. Em todas as reações foi efetuado um *Hotstart* a 94°C durante 2 min e ao fim dos 35/40 ciclos uma extensão final a 72°C durante 5min.

Tabela 3.2.5.3.1. *Primers* e condições de amplificação.

Gene	Primers	Condições PCR	Componentes	Fragmento Amplificado
5HTTVNTR	5'-GTCAGTATCACAGGCTGCGAG-3' 5'-TGTTCCCTAGTCTTACGCCAG-3'	40 ciclos Desnaturação: 30s a 94°C Annealing: 30s a 57°C Extensão: 45s a 72°C	DNA: 200 ng/μL Primer F: 10pmol Primer R: 10pmol Master Mix: [1U/μL]: 25μL H₂O: 13μL	12/12 299pb 12/10 299+265pb 10/10 165pb 12/9 299+248pb
ADRB2	5'-CCTTCTTGCTGGCACCCCAT-3' 5'-GGAAGTCCAAAACCTCGCACCA-3'	35 ciclos Desnaturação: 30s a 94°C Annealing: 30s a 60°C Extensão: 45s a 72°C	DNA: 200ng/μL Primer F: 10pmol Primer R: 10pmol Master Mix [1U/μL]: 12,5μL H₂O: 0,5μL	308pb
5HTR2A	5'-CATCTGCTACAAGTTCTGGC-3' 5'-CTGCAGCTTTTTCTCTAGGG-3'	40 ciclos Desnaturação: 30s a 94°C Annealing: 30s a 50°C Extensão: 45s a 72°C	DNA: 200 ng/μL Primer F: 10pmol Primer R: 10pmol Master Mix: [1U/μL]: 12,5μL H₂O: 0,5μL	344pb

A confirmação da amplificação do fragmento foi efetuada por eletroforese em gel de agarose a 3% para o polimorfismo 5HTTVNTR e a 2% para o ADRB2 e 5HTR2A, em 50 mL de TAE 1x concentrado (TAE 10x: 20 mM Tris-Acetato, 1 mM EDTA, pH 8) com concentração de brometo de etídeo de 10 mg/mL. A eletroforese foi realizada a 100V durante 120 min num transiluminador de ultravioleta (GenoSmart, VWR).

3.2.5.4. Genotipagem dos indivíduos

Um dos polimorfismos estudados é de repetições de número variável (VNTR), sendo apenas necessário recorrer ao PCR de amplificação. Os restantes polimorfismos são polimorfismos pontuais (SNP), pelo que a genótipagem é efetuada recorrendo à técnica de RFLP (*Restriction Frangment Length Polymorphism*), que consiste numa restrição enzimática que permite discriminar os alelos através da eletroforese em gel de agarose (Fermentas) 2% ou 3% concentrado num volume de 50 mL de TAE 1x concentrado (TAE 10x: 20 mM Tris-Acetato, 1 mM EDTA, pH 8) com concentração de brometo a 10 mg/mL. A restrição é efetuada no termociclador (Applied Biosystems, Gene Amp[®] PCR System 2700), nas condições descritas na Tabela 3.2.5.4.1, sendo que a eletroforese em gel de agarose é efetuada a 100 V para o polimorfismo ADRB2 e a 120 V para ambos os polimorfismos do recetor da serotonina, os três durante 60 min.

Tabela 3.2.5.4.1. Condições e fragmentos de restrição para os polimorfismos do gene ADRB2, 5HTR2A e 5HTR2C.

Gene	Polimorfismo	Componentes (Thermo Scientific®)	Condições da restrição	Genótipo possível
ADRB2	Arg16Gly	Produto de PCR: 8,5µL Enzima: NcoI – 10 U/µL (1µL) Tampão: 10X Buffer Tango (2µL) H ₂ O: 18 µL	37°C 16 h 65°C 20 min	Arg/Agr - 308 pb Arg/Gly - 308+291+17 pb Gly/Gly - 291+17 pb
ADRB2	Glu27Gln	Produto de PCR: 8,5µL Enzima: BbvI – 5 U/µL (1µL) Tampão: 10X Buffer Lsp11091 (2µL) H ₂ O: 8,5µL	37°C 16h 65°C 20 min	Gln/Gln - 308 pb Glu/Gln - 308+248+60 pb Glu/Glu - 248+60 pb
5HTR2A	T102C	Produto de PCR: 10 µL Enzima: MspI – 10 U/µL (1µL) Tampão: 10X Buffer Tango (2µL) H ₂ O: 18 µL	37°C 16 h 65°C 20 min	TT - 344pb CT - 344+217+127 pb CC - 217+127 pb

A visualização dos produtos de amplificação bem como de restrição foi efetuada num transiluminador de ultravioleta (GenoSmart VWR[®]).

3.3. Análise estatística

A análise estatística foi efetuada recorrendo aos programas SPSS versão 23.0 e *Primer of Biostatistics* versão 5.0.

Foi testado o Equilíbrio de Hardy-Weinberg pelo teste do Qui-Quadrado de Pearson.

A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizada a média±desvio padrão para descrever as variáveis contínuas com distribuição normal e a mediana [mínimo-máximo] para as com distribuição não normal.

Na análise estatística bivariada, para as variáveis com distribuição normal, foram aplicados os testes T de amostras independentes, ANOVA e correlações de Pearson. Para as variáveis com distribuição não normal foram aplicados os testes Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e correlações de Spearman.

As variáveis categóricas foram descritas em frequências. No caso dos polimorfismos genéticos estudados, quando resultaram 3 genótipos, a análise estatística foi efetuada tendo em conta os 3 genótipos em separado e agrupando o genótipo heterozigótico com o genótipo homozigótico selvagem (modelo dominante) ou com o genótipo homozigótico mutado (modelo recessivo).

Para a estatística bivariada das variáveis categóricas foi utilizado o teste χ^2 de Pearson ou o teste exato de Fisher e foi calculado o *Odds Ratio* com o respetivo intervalo de confiança.

Foi estabelecido o nível de significância estatística para $p < 0,05$.

4.Resultados

4.1. Características da população

A tabela 4.1.1 apresenta a descrição das duas populações em estudo relativamente aos parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos. Os valores de todas as tabelas encontram-se arredondados às unidades, contudo, os valores 0 são valores compreendidos entre 0,001 e 0,499.

Tabela 4.1.1. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas dos **grupos controlo** (indivíduos saudáveis) e **doentes** (indivíduos com osteoporose).

Variáveis	N	Densidade Mineral Óssea Normal	N	Osteoporose	p	OR IC 95%
Feminino	119 (75%)	-	79 (69%)	-	0,336*	1,35 [0,79 – 2,32]
Masculino	39 (25%)	-	35 (31%)	-		1
Idade (anos)	158	47±12	114	64±12	0,374 ⁺	-
Idade de Menopausa (anos)	35	49 [29 – 55]	70	50 [24 – 57]	0,549 [#]	-
Pré-menopausa	84 (71%)	-	9 (11%)	-	<0,001*	1
Pós-menopausa	35 (29%)	-	70 (89%)	-		18,67 [8,40 – 41,47]
IMC < 25 (kg/m²)	45 (29%)	23 [18 – 25]	28 (25%)	24 [21 – 25]	0,561*	1,22 [0,70 – 2,12]
IMC > 25 (kg/m²)	113 (72%)	32 [25 – 45]	86 (75%)	29 [25 – 44]		1
IMC (kg/m²)	158	27 [18 – 45]	114	29 [21 – 44]	0,251 [#]	-
Insulina (mcUI/mL)	119	8 [2 – 14]	89	6 [1 – 25]	0,002[#]	-
Glicémia (mmol/L)	133	83 [60 – 256]	100	84 [60 – 324]	0,732 [#]	-
HOMA (mcU/ml.mmol)	118	2 [0 – 12]	87	1 [0 – 9]	0,511 [#]	-
Colesterol_{total} (mg/mL)	127	191 [127 – 330]	91	197 [125 – 347]	0,183 [#]	-
HDL (mg/mL)	122	55 [30 – 98]	89	57 [27 – 97]	0,595 [#]	-
LDL (mg/mL)	116	115 ± 33	88	122 ± 33	0,237 ⁺	-
Osteocalcina (ng/ml)	75	3 [0 – 29]	78	5 [0 – 9]	0,008[#]	-
Fosfatase Alcalina (U/l)	116	63 [33 – 150]	88	66 [34 – 214]	0,363 [#]	-
Calcémia (mg/dL)	38	10 [8 – 13]	50	9 [8 – 12]	0,603 [#]	-
PTH (pg/mL)	118	42 [3 – 116]	90	48 [16 – 141]	0,037[#]	-
[5HT] plasm (ng/mL)	111	4 [0 – 48]	88	5 [1 – 32]	0,806 [#]	-
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	119	357 [7 – 1155]	86	317 [0 – 1332]	0,471 [#]	-

* Teste χ^2 de Pearson, ⁺ Teste T de amostras independentes, [#] Teste Mann-Whitney

Observaram-se diferenças estatísticas significativas relativamente à condição de menopausa, com um aumento da frequência de mulheres pós-menopáusicas no grupo com osteoporose. Estas mulheres apresentaram um risco 18,67 vezes de desenvolver osteoporose.

Verificaram-se, ainda, diferenças estatisticamente significativas nos valores de osteocalcina, PTH e insulina com níveis mais elevados no grupo com osteoporose nos dois primeiros parâmetros, e valores mais reduzidos no último.

Uma vez que a condição de menopausa é um fator determinante na suscetibilidade para a osteoporose, avaliou-se se existiam diferenças significativas nos parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos entre as mulheres pré-menopáusicas, pós-menopáusicas e os homens, de forma a perceber se seria necessário analisá-los como grupos independentes (tabela 4.1.2).

Tabela 4.1.2. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas dos grupos de mulheres pré e pós-menopausa e homens na população geral (osteoporose+DMO normal).

Variáveis	N	Pré- menopausa	N	Pós-menopausa	N	Homens	p
Idade (anos)	93	40 ± 10	105	65 ± 10	74	56 ± 12	0,481 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	29 (31%)	23 [19 – 25]	26 (25%)	24 [19 – 25]	18 (24%)	22 [18 – 25]	0,507*
IMC > 25 (kg/m²)	64 (69%)	31 [25 – 42]	79 (75%)	33 [25 – 44]	56 (76%)	32 [25 – 45]	
IMC (kg/m²)	93	27 [19 – 42]	105	29 [19 – 44]	74	28 [18 – 45]	0,257 [#]
Insulina (mcUI/mL)	62	7 [1 – 28]	83	6 [1 – 30]	63	9 [1 – 41]	0,007[#]
Glicémia (mmol/L)	71	79 [60 – 256]	91	84 [66 – 324]	71	98 [63 – 278]	<0,001[#]
HOMA (mcU/ml.mmol)	61	1 [0 – 6]	81	1 [0 – 12]	63	2 [0 – 12]	0,413 [#]
Colesterol_{total} (mg/mL)	66	184 [127 – 270]	85	210 [134 – 347]	67	189 [125 – 286]	<0,001[#]
HDL (mg/mL)	64	62 [37 – 94]	83	58 [27 – 98]	64	47 [30 – 87]	<0,001[#]
LDL (mg/mL)	61	105 ± 29	81	128 ± 35	62	118 ± 31	0,211 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	36	3 [1 – 11]	68	5 [0 – 88]	49	3 [1 – 35]	0,016[#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	59	56 [34 – 145]	82	71 [34 – 214]	63	61 [33 – 181]	0,002[#]
Calcémia (mg/dL)	14	9 [8 – 13]	44	10 [8 – 10]	30	9 [8 – 12]	0,080 [#]
PTH (pg/mL)	64	38 [3 – 97]	86	48 [16 – 116]	58	46 [14 – 141]	0,004[#]
[5HT] plasm (ng/mL)	65	5 [0 – 48]	79	3 [0 – 32]	55	4 [1 – 14]	0,017[#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	67	400 [7 – 1332]	82	264 [0 – 1093]	56	343 [8 – 14]	0,025[#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

De facto, verificaram-se diferenças estatísticas significativas na maioria dos parâmetros avaliados, pelo que a análise estatística posterior foi efetuada separadamente para cada um dos três grupos (mulheres pré-menopáusicas vs. mulheres pós-menopáusicas vs. homens).

De forma a observar de onde as diferenças vêm concretamente, uma vez que temos três grupos separados, fizeram-se análises às condições de menopausa duas a duas (pré-menopausa vs. pós-menopausa; pré-menopausa vs. homens e pós-menopausa vs. homens). As análises encontram-se nas tabelas 8.5 – 8.7, do Anexo III.

Na secção dos resultados serão apenas apresentados e descritos os resultados significativos. No entanto, as tabelas completas encontram-se no Anexo III.

No grupo de mulheres pré-menopáusicas, e relativamente aos parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos estudados, obtiveram-se diferenças estatísticas significativas nos níveis de glicémia e serotonina plaquetária entre o grupo controlo e com osteoporose. O grupo com osteoporose apresentou valores mais baixos de glicémia e mais altos de serotonina plaquetária (tabela 4.1.3).

Tabela 4.1.3. Níveis de glicémia e concentração de serotonina plaquetária no grupo de **mulheres pré-menopáusicas**.

Variáveis	N	Densidade Mineral Óssea Normal	N	Osteoporose	p [#]
Glicémia (mmol/L)	66	79 [60 – 256]	5	72 [60 – 75]	0,007
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	61	397 [7 – 1155]	6	651 [238 – 1332]	0,034

[#] Teste Mann-Whitney

No grupo de mulheres pós-menopáusicas, e relativamente aos parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos estudados, obtiveram-se diferenças estatísticas significativas nos valores de insulina, colesterol_{total}, osteocalcina e serotonina plasmática entre o grupo controlo e com osteoporose. O grupo com osteoporose apresentou valores mais baixos de insulina e colesterol_{total} e mais altos de osteocalcina e serotonina plasmática (tabela 4.1.4).

Tabela 4.1.4. Níveis de insulina, colesterol total, osteocalcina e concentração de serotonina plasmática no grupo de **mulheres pós-menopáusicas**.

Variáveis	N	Densidade Mineral Óssea Normal	N	Osteoporose	p [#]
Insulina (mcUI/mL)	28	8 [2 – 30]	55	6 [1 – 18]	0,023
Colesterol _{total} (mg/mL)	30	220 [134 – 330]	55	197 [135 – 347]	0,027
Osteocalcina (ng/ml)	21	4 [1 – 29]	47	7 [0 – 88]	0,030
[5HT] plasm (ng/mL)	26	2 [0 – 19]	53	4 [1 – 32]	0,012

[#] Teste Mann-Whitney

Para o sexo masculino, relativamente aos parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos estudados, não se obtiveram diferenças estatísticas significativas entre o grupo controlo e o grupo com osteoporose.

4.2. Correlação entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos

Relativamente aos parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos estudados foram efetuadas correlações, tanto para a população geral, indivíduos controlo e com osteoporose, como para cada um deles separadamente. Os resultados significativos estão apresentados na tabela 4.2.1, 4.2.2 e 4.2.3) e as tabelas completas dos resultados no Anexo III (tabelas 8.8 - 8.16).

Na população geral, para as mulheres pré-menopáusicas, encontraram-se relações diretas da idade com os níveis de glicémia, LDL e PTH e dos níveis de fosfatase alcalina com a concentração de serotonina plasmática. Encontraram-se ainda relações inversas dos níveis de glicémia com a concentração de serotonina plaquetária, do HOMA_{IR} com os níveis de HDL e do IMC com os níveis de insulina.

Na população geral, para as mulheres pós-menopáusicas, encontraram-se relações diretas da idade com os níveis de PTH e serotonina plasmática e do IMC e dos níveis de glicémia com os níveis de osteocalcina.

Na população geral, para o sexo masculino, encontraram-se relações diretas da idade e do IMC com os níveis de glicémia e entre o HOMA_{IR} e os níveis de calcémia. Encontraram-se ainda relações inversas entre a idade e os níveis de osteocalcina, o HOMA_{IR} e a concentração de HDL, os níveis de calcémia e a concentração de serotonina plaquetária e o IMC e a concentração de serotonina plasmática.

Tabela 4.2.1. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para população geral (osteoporose+DMO normal).

Condição	Pré- menopausa	Pós-menopausa	Homem
Relação direta	Idade → Glicémia $r = 0,301$ $p = 0,011$ Idade → LDL $r = 0,252$ $p = 0,050$ Idade → PTH $r = 0,276$ $p = 0,028$	Idade → PTH $r = 0,319$ $p = 0,003$ Idade → [5HT] plasm $r = 0,296$ $p = 0,008$ IMC → Osteocalcina $r = 0,424$ $p < 0,001$	Idade → Glicémia $r = 0,360$ $p = 0,002$ IMC → Glicémia $r = 0,267$ $p = 0,024$
	Fosfatase alcalina → [5HT] plasm $r = 0,306$ $p = 0,048$	Glicémia → Osteocalcina $r = 0,294$ $p = 0,018$	HOMA _{IR} → Calcémia $r = 0,428$ $p = 0,037$

Relação inversa	Glicémia → [5HT] plaq r= -0,337 p= 0,011	Não existem correlações inversas	Idade → Osteocalcina r= -0,372 p= 0,009
	HOMA _{IR} → HDL r= -0,364 p= 0,006		HOMA _{IR} → HDL r= -0,278 p= 0,026
	IMC → Insulina r= -0,258 p= 0,036		Calcémia → [5HT] plaq r= -0,486 p= 0,025
			IMC → [5HT] plasm r= -0,300 p= 0,048

Quando se efetuaram as correlações dos parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para as duas populações em separado, também se obtiveram resultados significativos.

Nas mulheres pré-menopáusicas controlo, verificaram-se relações diretas da idade com os níveis de glicémia e de colesterol e dos níveis de calcémia com os níveis de PTH. Encontraram-se ainda relações inversas do IMC com os níveis de LDL e de insulina e do HOMA_{IR} com os níveis de HDL.

Para as mulheres pós-menopáusicas controlo, verificou-se relação direta entre o IMC e os níveis de osteocalcina e relação inversa dos níveis de HDL com os níveis de fosfatase alcalina e HOMA_{IR}.

Nos homens da população controlo, encontrou-se relações diretas entre a idade com os níveis de glicémia e HOMA_{IR} e relações inversas entre a idade e os níveis de osteocalcina e entre os níveis de PTH e as concentrações de serotonina plaquetária e plasmática.

Tabela 4.2.2. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a população controlo.

Condição	Pré- menopausa	Pós-menopausa	Homem
Relação direta	Idade — <ul style="list-style-type: none"> Glicémia r= 0,352 p= 0,004 Colesterol_{Total} r= 0,259 p= 0,044 	IMC → Osteocalcina r= 0,540 p= 0,011	Idade — <ul style="list-style-type: none"> Glicémia r= 0,360 p= 0,002 HOMA_{IR} r= 0,387 p= 0,024
	Calcémia → PTH r= 0,594 p= 0,042		

Relação inversa	HOMA _{IR} → HDL r= -0,402 p= 0,004	HDL — { Fosfatase alcalina r= -0,426 p= 0,030 HOMA _{IR} r= -0,461 p= 0,018	Idade → Osteocalcina r= -0,490 p= 0,020
	IMC → LDL r= -0,298 p= 0,026		{ [5HT] plaq r= -0,431 p= 0,045
	Insulina → IMC r= -0,280 p= 0,027		{ [5HT] plasm r= -0,455 p= 0,038

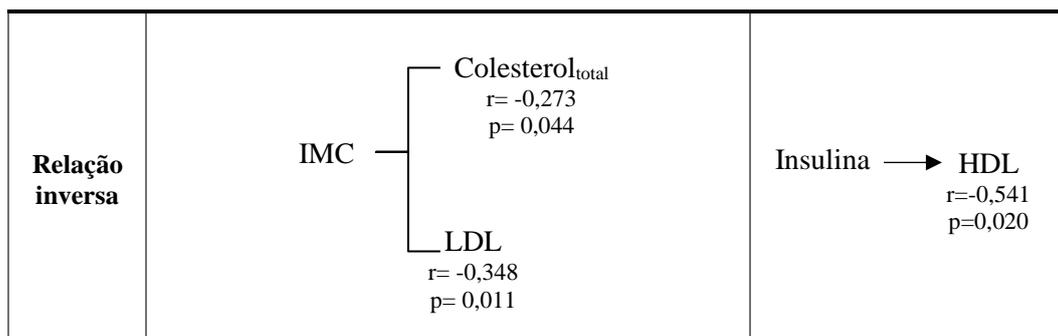
No grupo de indivíduos com osteoporose não se verificaram relações para mulheres pré-menopáusicas.

Já para mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, verificaram-se relações diretas entre a idade e os níveis de glicémia e de PTH, o IMC e os níveis de osteocalcina e entre os níveis de glicémia e os níveis de HDL e de osteocalcina. As relações inversas verificaram-se entre o IMC e os níveis de colesterol e de LDL.

No grupo do sexo masculino com osteoporose, verificou-se uma relação direta entre os níveis de insulina e a idade e uma relação inversa entre os níveis de insulina e os níveis de HDL.

Tabela 4.2.3. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população com osteoporose**.

Condição	Pós-menopausa	Homem
Relação direta	Idade — { Glicémia r= 0,272 p= 0,032 PTH r= 0,391 p= 0,003 Glicémia — { HDL r= 0,275 p= 0,049 Osteocalcina r= 0,358 p= 0,017 IMC → Osteocalcina r= 0,377 p= 0,009	Idade → Insulina r=0,479 p=0,028



4.3. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com a densidade mineral óssea

De forma a avaliar se os genes estudados são genes de suscetibilidade ou candidatos para o desenvolvimento de osteoporose, foi avaliada a relação funcional dos polimorfismos estudados com a densidade mineral óssea.

Para as mulheres pré-menopáusicas, não se verificaram diferenças estatísticas significativas entre as frequências genótípicas para os grupos controlo e com osteoporose.

Para as mulheres pós-menopáusicas obtiveram-se resultados significativos para o polimorfismo Arg16Gly do recetor adrenérgico β_2 , com um aumento da frequência do genótipo Gly/Gly nas mulheres com osteoporose. As mulheres pós-menopáusicas homozigóticas para o alelo Gly apresentaram um risco de 6,52 vezes de desenvolver osteoporose (Tabela 4.3.1).

Tabela 4.3.1. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com a densidade mineral óssea em **mulheres pós-menopáusicas.**

Polimorfismo	Genótipo	Densidade Mineral Óssea Normal (N/%)	Osteoporose (N/%)	p*	OR IC 95%
5HTTVNTR	12/12	18 (51)	27 (39)	0,130	-
	12/10	10 (29)	35 (50)		
	12/9	0	1 (1)		
	10/10	7 (20)	7 (10)		
5HTR2A	CC	8 (23)	9 (13)	0,422	-
	CT	17 (49)	39 (56)		
	TT	10 (29)	22 (31)		
ADRB2 (NcoI)	Arg/Arg	8 (31)	7 (19)	0,015	-
	Arg/Gly	15 (58)	13 (35)		
	Gly/Gly	3 (12)	17 (46)		
	Arg/Arg+Arg/Gly	23 (89)	20 (54)	0,009	1
	Gly/Gly	3 (12)	17 (46)		6,52 [1,66 – 25,54]
ADRB2 (BbvI)	Glu/Glu	5 (29)	8 (47)	0,206	-
	Glu/Gln	11 (65)	6 (35)		
	Gln/Gln	1 (6)	3 (18)		

*Teste χ^2 de Pearson

Para o grupo dos homens obtiveram-se diferenças significativas no polimorfismo do recetor 2A da serotonina, com um aumento da frequência dos genótipos TT e TC nos homens com osteoporose. Os indivíduos do sexo masculino portadores do alelo T apresentaram um risco de 11,72 vezes para o desenvolvimento de osteoporose (Tabela 4.3.2).

Tabela 4.3.2. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com a densidade mineral óssea em **homens**.

Polimorfismo	Genótipo	Densidade Mineral Óssea Normal (N/%)	Osteoporose (N/%)	p*	OR IC 95%
5HTTVNTR	12/12	11 (28,2)	17 (48,6)	0,130	-
	12/10	24 (61,5)	17 (48,6)		
	12/9	0	0		
	10/10	4 (10,3)	1 (2,9)		
5HTR2A	CC	10 (25,6)	1 (2,9)	0,018	-
	CT	19 (48,7)	25 (71,4)		
	TT	10 (25,6)	9 (25,7)		
	TT+CT	29 (74,4)	34 (97,1)	0,015	11,72 [1,42 – 97,14]
	CC	10 (25,6)	1 (2,9)		1
ADRB2 (NcoI)	Arg/Arg	9 (34,6)	6 (28,6)	0,731	-
	Arg/Gly	11 (42,3)	8 (38,1)		
	Gly/Gly	6 (23,1)	7 (33,3)		
ADRB2 (BbvI)	Glu/Glu	5 (45,5)	4 (30,8)	0,444	-
	Glu/Gln	4 (36,4)	8 (61,5)		
	Gln/Gln	2 (18,2)	1 (7,7)		

* Teste χ^2 de Pearson

4.4. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos

Para o estudo da relação dos polimorfismos genéticos estudados com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos foi analisada a população geral, densidade mineral óssea normal e osteoporose, e também as duas populações em separado.

Para os genótipos foi feita a análise estatística tendo em conta todos os genótipos possíveis e também os modelos dominante e recessivo, tal como referido na secção da análise estatística.

Serão apenas apresentados os resultados estatisticamente significativos obtidos para cada um dos polimorfismos estudados, sendo que todos os outros resultados se encontram no Anexo III (tabelas 8.17 – 8.52).

4.4.1. Polimorfismo do transportador da serotonina (5HTTVNTR)

A nível laboratorial, segue-se na imagem 4.2.1.1 uma imagem representativa do gel do polimorfismo 5HTTVNTR.

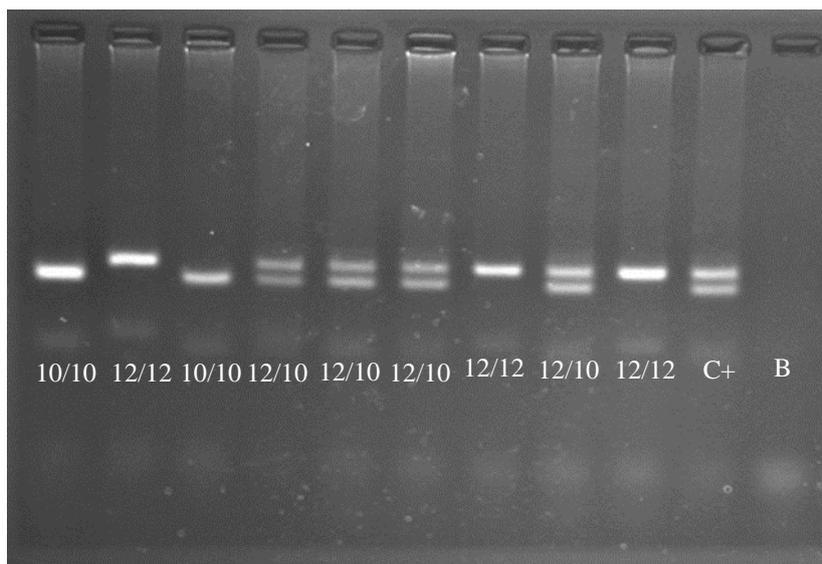


Figura 4.4.1.1. Gel representativo do polimorfismo 5HTTVNTR. B: branco; 12/12: homozigótico normal; 12/10: heterozigótico; 10/10: homozigótico mutado; C+: controlo positivo.

Na população geral obtiveram-se resultados estatisticamente significativos no grupo de mulheres pré-menopáusicas quando foi aplicado o modelo dominante.

As mulheres pré-menopáusicas portadoras do genótipo 12/12 apresentaram níveis mais baixos de serotonina plasmática (Tabela 4.4.1.1).

Tabela 4.4.1.1. Relação do polimorfismo genético 5HTTVNTR com os níveis de concentração plasmática para a **população geral (osteoporose+DMO normal)**.

Parâmetro bioquímico	N	12/12	N	12/10+12/9+10/10	p*
[5HT] plasm (ng/mL)	22	4 [0 – 10]	43	6 [0 – 48]	0,048

* Teste Mann-Whitney

Quando se analisou a população com densidade mineral óssea normal, obtiveram-se resultados estatisticamente significativos nas mulheres.

As mulheres pré-menopáusicas apresentaram valores aumentados de HDL. Houve também valores diminuídos de serotonina plasmática nas portadoras do genótipo 12/12 e de HDL nas mulheres portadoras do genótipo 10/10.

As mulheres pós-menopáusicas portadoras do genótipo 10/10 apresentaram níveis mais baixos de osteocalcina (Tabela 4.4.1.2).

Tabela 4.4.1.2. Relação do polimorfismo genético 5HTTVNTR com os níveis de serotonina plasmática, HDL e osteocalcina para a **população com densidade mineral óssea normal**.

Condição	Parâmetro bioquímico	N	12/12	N	12/10+12/9+10/10	p*
Pré-menopausa	[5HT] plasm (ng/mL)	19	3 [0 – 10]	40	6 [0 – 48]	0,043
	10/10			12/12+12/10+12/9		
	HDL (mg/mL)	6	48 [40 – 61]	53	62 [40 – 92]	0,013
Pós-menopausa	Osteocalcina (ng/ml)	3	3 [2 – 4]	18	3 [1 – 11]	0,035

*Teste Mann-Whitney

Para a população com osteoporose não se obtiveram resultados significativos.

4.4.2. Polimorfismo do recetor 2A da serotonina (5HTR2A)

Na figura 4.2.2.1, encontram-se representados alguns dos genótipos resultantes do polimorfismo, após digestão.

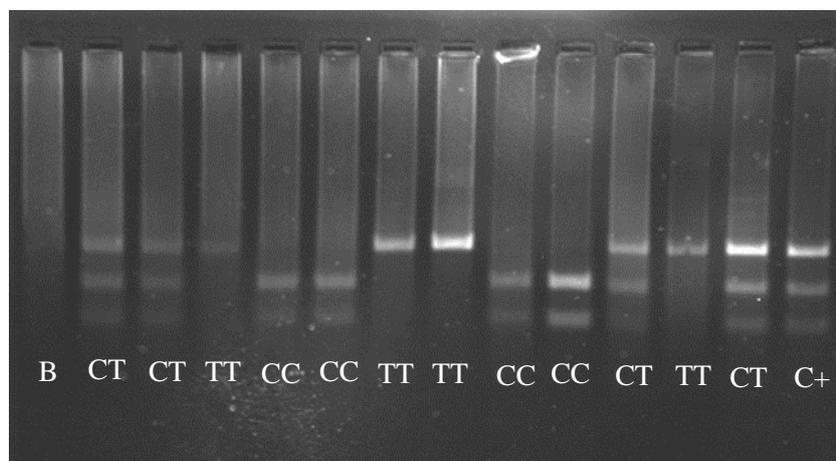


Figura 4.4.2.1. Gel representativo dos genótipos do polimorfismo 5HTR2A. B: branco; TT: homozigótico normal; CT: heterozigótico; CC: homozigótico mutado; C+: controlo positivo (C – citosina; T – timina).

Na população geral obtiveram-se resultados estatisticamente significativos nas mulheres pós-menopáusicas. As portadoras do genótipo TT apresentaram valores mais baixos de glicémia quando comparadas com as mulheres portadoras do alelo C (Tabela 4.4.2.1).

Tabela 4.4.2.1. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os níveis de glicémia para a **população geral (osteoporose+DMO normal) em mulheres pós-menopáusicas.**

Parâmetros bioquímicos	N	TT	N	CT	N	CC	p
Glicémia (mmol/L)	30	80 [69 – 261]	46	88 [66 – 324]	15	86 [77 – 102]	0,042 [#]
		TT		CT+CC			
Glicémia (mmol/L)	30	80 [69 – 261]	61	87 [66 – 324]			0,012 [*]

[#] Teste Kruskal wallis; ^{*} Teste Mann-Whitney

Para a população com densidade mineral óssea normal obtiveram-se resultados significativos nas mulheres pós-menopausadas. As homozigóticas para o alelo C apresentaram valores mais baixos de HDL (Tabela 4.4.2.2).

Tabela 4.4.2.2. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os níveis de HDL para a **população com densidade mineral óssea normal em mulheres pós-menopáusicas.**

Parâmetro bioquímico	N	CC	N	CT+TT	p*
HDL (mg/mL)	6	51 [40 – 92]	24	61 [40 – 92]	0,029

^{*} Teste Mann-Whitney

Para a população com osteoporose não se obtiveram resultados significativos em nenhuma condição de menopausa.

4.4.3. Polimorfismo Arg16Gly do ADRB2

Na figura 4.4.3.1, encontram-se representados alguns dos genótipos resultantes do polimorfismo, após digestão.

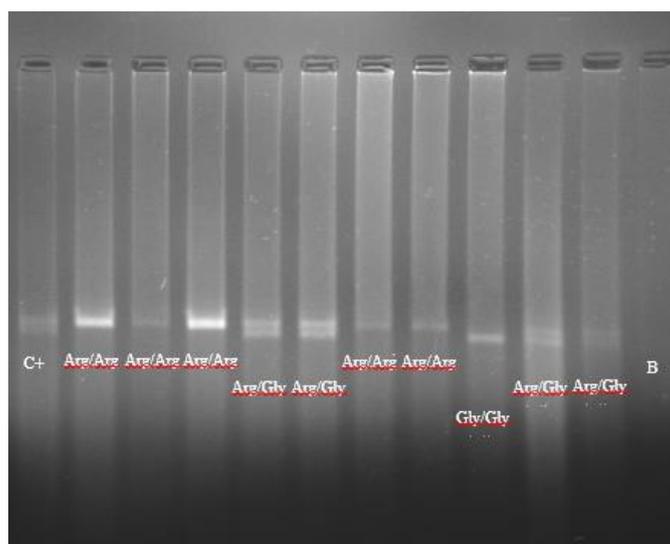


Figura 4.4.3.1. Gel representativo dos genótipos com o enzima NcoI. B: branco; Arg/Arg: homozigótico normal; Arg/Gly: heterozigótico; Gly/Gly: homozigótico mutado; C+: controlo positivo (Arg – arginina; Gly – glicina).

Para o polimorfismo Arg16Gly não se obtiveram resultados significativos quando se analisou a população em geral.

Quando se analisaram separadamente as populações com densidade mineral óssea normal e com osteoporose obtiveram-se resultados estatisticamente significativos nas mulheres pré-menopausadas em que as portadoras do genótipo mutado apresentaram níveis de insulina superiores e nos homens portadores do genótipo Gly/Gly que apresentaram valores mais altos de colesterol e as homozigóticas para o alelo Arg apresentaram valores mais altos de glicémia (Tabela 4.4.3.1).

Tabela 4.4.3.1. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os níveis de colesterol total e glicémia para a **população masculina com osteoporose**.

Parâmetro bioquímico	N	Gly/Gly	N	Arg/Arg+Arg/Gly	p*
Colesterol_{Total} (mg/mL)	5	254 [212 – 286]	13	198 [125 – 271]	0,018
		Arg/Arg		Arg/Gly+Gly/Gly	
Glicémia (mmol/L)	5	156 [110 – 278]	14	88 [72 – 227]	0,010

* Teste Mann-Whitney

4.4.4. Polimorfismo Glu27Gln do ADRB2

Na figura 4.2.4.1, encontram-se representados alguns dos genótipos resultantes do polimorfismo, após digestão.

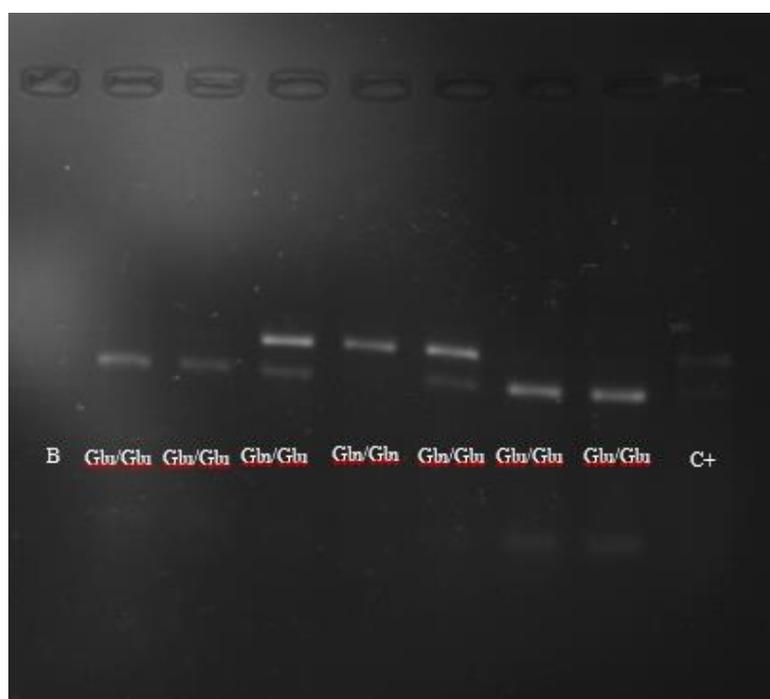


Figura 4.4.4.1. Gel representativo dos genótipos com o enzima BbvI. B: branco; Glu/Glu: homozigótico normal; Glu/Gln: heterozigótico; Gln/Gln: homozigótico mutado; C+: controlo positivo (Gln – glutamina; Glu – glutamato).

Já para este polimorfismo obtiveram-se resultados significativos do HOMA_{IR} quando se estudou a população em geral, mas apenas na condição de pré-menopausa. Na população em estudo, obtiveram-se resultados significativos para os homens homozigóticos para o alelo Gln que apresentaram valores mais baixos de serotonina plaquetária (Tabela 4.4.4.1).

Tabela 4.4.4.1. Relação do polimorfismo genético Glu27Gln do ADRB2 com a concentração de serotonina plaquetária para a **população masculina com osteoporose**.

Parâmetro bioquímico	N	Glu/Glu+Glu/Gln	N	Gln/Gln	p*
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	27	5 [0 – 48]	3	2 [1 – 3]	0,049

* Teste Mann-Whitney

Quando se estudou a população controlo, obtiveram-se resultados significativos em mulheres pré-menopáusicas, havendo um aumento dos níveis de HOMA_{IR} para portadoras do alelo Gln.

Tabela 4.4.4.2. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na **população de mulheres pré-menopáusicas com densidade mineral óssea normal**.

Parâmetro bioquímico	N	Glu/Glu	N	Gln/Gln+Glu/Gln	p*
HOMA _{IR} (mcU/ml.mmol)	5	1 [1 – 2]	16	2 [1 – 5]	0,048

* Teste Mann-Whitney

5. Discussão

O processo de remodelação, essencial para a manutenção da integridade do osso, é intensamente regulado por inúmeros fatores locais e sistêmicos. As hormonas reguladoras do metabolismo do cálcio, a PTH e o Calcitriol, são os principais reguladores sistêmicos deste processo. Existem outras hormonas, designadamente, a calcitonina, a hormona de crescimento, as hormonas tiroideias, os glucocorticoides e os esteróides sexuais que também desempenham ações esqueléticas importantes (Raisz, 2009).

Os esteróides sexuais desempenham papéis importantes induzindo o organismo a mudanças (Oshima *et al.*, 2007) e apresentam várias funções no tecido ósseo, tais como: aumentar a atividade dos osteoblastos, inibir a eliminação de cálcio do organismo ao interferir e diminuir a formação e atividade dos osteoclastos, e estimular o crescimento dos ossos longos após a puberdade (Irie *et al.*, 2005; Oshima *et al.*, 2007). A osteoporose é influenciada pelo género (sendo mais predominante em mulheres), pela idade (acima dos 55 anos) e pela condição de menopausa podendo-se observar isso pela maior incidência da doença, em mulheres pós-menopáusicas. Para confirmar esta influência, separou-se a população por esta condição, e observou-se que praticamente todos os parâmetros apresentaram uma diferença significativa. Estudando as populações separadamente, essas diferenças verificaram-se na população de estudo, sendo possível ver em que condição é que os parâmetros são significativos. Quando comparados, os indivíduos com densidade mineral óssea normal e osteoporose, nas mulheres pré-menopáusicas, os valores de glicémia e de serotonina nas plaquetas foram significativos, enquanto nas mulheres pós-menopáusicas foram os valores de insulina, de colesterol, de osteocalcina e de serotonina plasmática que foram significativos.

A osteocalcina, por sua vez, é a segunda proteína mais abundante no tecido ósseo, após o colagénio, por isso supôs-se que estivesse envolvida na mineralização óssea e na homeostasia do cálcio (Lian *et al.*, 1989). Um nível elevado de OC está normalmente associado a um aumento da formação e da remodelação óssea, daí a sua possível utilidade como marcador da formação óssea (Delmas, 1993), pelo que os seus aumentos de concentração podem indicar uma compensação de formação óssea na osteoporose. Recentemente surgiram evidências que revelaram a existência de uma interação recíproca entre o osso e o sistema reprodutor, em que uma das suas possíveis hormonas, a OC, parece ser capaz de influenciar o sistema reprodutor masculino (Oury *et al.*, 2011),

A adiponectina, ao contrário das demais adipocinas, aumenta a sensibilidade à insulina. Uma correlação negativa entre o grau de obesidade e os níveis de adiponectina já foi demonstrada, assim como a associação entre os baixos níveis desta proteína com resistência à insulina e hiperinsulinemia. O aumento da sensibilidade à insulina dá-se por meio de aumento da oxidação de ácidos gordos, da captação e utilização da glucose no tecido adiposo e no músculo-esquelético e na redução da produção hepática de glucose. Estas ações parecem levar a um melhor controlo dos níveis de glucose no sangue, de ácidos gordos livres e de triacilgliceróis (Van Harmelen *et al.*, 1999).

A glândula paratireoide secreta o PTH, que atua nos ossos, nos rins e no intestino, mantendo os níveis de cálcio do líquido intersticial equilibrados. No osso, o PTH liga-se a recetores nos osteoblastos, sinalizando para as células aumentarem a secreção do fator estimulante de osteoclastos, isto é, o RANKL (Greenberg *et al.*, 1986). Pode ocorrer pela produção excessiva do PTH, disfunção na síntese de matriz óssea, pela diminuição na secreção de esteróides sexuais (Hochberg, 2002; Sniekers *et al.*, 2008), o que vai de acordo com os resultados, uma vez que se observou um aumento na concentração de PTH na população com osteoporose.

Relativamente aos parâmetros estudados e aos indivíduos com doença (densidade mineral óssea diminuída e osteoporose), verificaram-se algumas relações, mostrando que os parâmetros metabólicos do osso interagem com proteínas que inicialmente se pensava não ter nada a ver com o osso como é o caso dos lípidos e glúcidos. Enquanto na população controlo se obtiveram relações para ambas as

condições de menopausa, para a população com osteoporose só se obtiveram relações em mulheres pós-menopáusicas, expondo assim, a influência que as hormonas sexuais têm para esta doença.

5.1. Relação dos polimorfismos genéticos estudados com a densidade mineral óssea

A influência dos esteróides sexuais também se faz sentir a nível genético. Pelos resultados obtidos pôde-se observar uma diferença significativa no polimorfismo Arg16Gly em mulheres pós-menopáusicas. A população com osteoporose apresenta uma frequência superior do alelo Gly, alelo esse considerado o mutado, havendo na presença dele um risco de 6,52 vezes de desenvolver a doença. Na existência do alelo mutado, pensa-se que haja uma diminuição de recetores, contudo, como é normal em estudos deste género, o número de pacientes controlo e pacientes em estudo é diferente. O método de atuação do ADRB2 com os osteoblastos, acontece por intervenção da noradrenalina, uma vez que a ligação desta catecolamina induz uma diminuição da atividade dos osteoblastos resultando numa diminuição de massa óssea. Estudos mostraram que o estrogénio aumenta o número de recetores dos neurotransmissores, como é o caso da noradrenalina (Sheperd, 2001). Assim, pode-se dizer que os resultados vão de encontro ao esperado.

No sexo masculino, obteve-se uma diferença significativa no recetor 2A da serotonina, sendo que o grupo de estudo apresentou uma frequência superior do alelo T, alelo este considerado de alelo selvagem. Um estudo de 2005 mostrou que a testosterona aumenta a atividade da serotonina (Robichaud & Debonnel, 2005). Todavia, uma variante funcional do gene 5HTR2A altera diferencialmente a transcrição, alterando o número de recetores. Neste caso, a presença do alelo T aumenta um risco para o desenvolvimento de osteoporose de 11,72 vezes que na presença do alelo C. Na presença do alelo C parece existir uma maior expressão de recetores nos osteoblastos (Poleskaya & Sokolov, 2002), havendo uma compensação de um aumento de formação óssea.

5.1.1. Polimorfismo do transportador da serotonina (5HTTVNTR)

O balanço energético é conseguido através de regulações coordenadas em vários tecidos. Como já foi referido, a serotonina tem grande importância para a homeostase óssea. No entanto, tem havido estudos que demonstraram que também está presente nas células pancreáticas- β (Kim *et al.*, 2015; Ohara-Imazumi *et al.*, 2013).

Apesar da serotonina encontrada no sistema nervoso central ser usada como um alvo no tratamento para a obesidade, um estudo de 2008, mostrou que a serotonina a nível periférico tem efeitos opostos (Murphy & Lesh, 2008). Um estudo de 2010 veio a confirmar este efeito pois associou uma perda de peso transitória com o aumento da atividade da serotonina através de um inibidor específico do SERT (Serretti & Mandelli, 2010).

Para além dos osteoblastos, também as células da placenta expressam o transportador da serotonina e em 1995 descobriu-se que a interleucina-1 β aumenta a atividade do SERT. Esta citocina é produzida no miométrio humano (Keruda *et al.*, 2000), sendo que a sua produção é aumentada em mulheres que ainda se encontram em fase reprodutiva, ou seja, antes de entrarem em menopausa.

Devido à localização deste polimorfismo e do tamanho dos elementos de repetição, pensa-se que este domínio age como regulador de transcrição, sendo que a repetição de 12 sequências é um regulador mais forte que as de 9 ou 10 (Fiskerstrand *et al.*, 1999).

Através do estudo deste polimorfismo, comprovou-se que o alelo 12 traz uma maior disponibilidade do transportador da serotonina, havendo uma maior recaptção nos osteoblastos e, por sua vez, uma menor quantidade de serotonina no plasma. Para além disso, os níveis de IL-1 β em mulheres pré-menopáusicas são superiores, o que por si só, aumenta a expressão do transportador de serotonina.

No caso dos valores de osteocalcina, sabe-se que esta proteína é um marcador ósseo uma vez que é segregada pelos osteoblastos. Na presença do alelo 12, a atividade dos osteoblastos está aumentada sendo que então é normal que os níveis de osteocalcina sejam superiores.

O HDL é uma lipoproteína de alta densidade que transporta o colesterol para o fígado para este ser metabolizado. O colesterol é a molécula precursora do estrogénio. Na presença do alelo 12, existe uma maior atividade do osteoblasto na formação óssea, pelo que, é normal que haja uma maior quantidade de HDL que capte o colesterol em circulação, diminuindo a quantidade de estrogénio. Por sua vez, na presença do alelo 10, como a formação óssea é diminuída por haver menor expressão dos transportadores de serotonina, o organismo compensa a formação óssea pela via do estrogénio. Estudos demonstraram que os osteoblastos são, de facto, capazes de captação seletiva de ésteres de colesterol a partir de HDL (Broudeur *et al.*, 2008). Para além disso, taxas muito baixas de HDL podem gerar doenças prejudiciais ao organismo, como por exemplo: aumento do número de pessoas com depressão, agressividade, tendência ao suicídio e diminuição da libido que são regulados pela serotonina que diminui a sua produção em presença de níveis de colesterol baixo.

5.1.2. Polimorfismo do recetor 2A da serotonina (5HTR2A)

O recetor 2A da serotonina é um recetor da família de sete recetores. Após a libertação da serotonina no sangue, a sua ação biológica é inicialmente exercida pela ligação aos recetores. Uma dessas reações é o aumento da produção de IL-1 β no músculo uterino que ao ligar-se aos seus recetores no sincitiotrofoblasto vai aumentar a expressão do gene do transportador da serotonina (Keruda *et al.*, 2000).

Outro local periférico onde o 5-HTR_{2A} é expresso é no tecido adiposo branco onde suprime a lipólise e estimula a lipogénese (Namkung *et al.*, 2015).

Estudos prévios mostraram que a serotonina apresenta diversos efeitos nos níveis de glucose, isto é, efeitos de híper ou hipoglicemia. Demonstrou-se em ratos, que o precursor da serotonina (5-hidroxitriptofano) provoca hipoglicemia, sendo que os seus efeitos são causados devido à formação de serotonina (Furman & Wilson, 1980; Wilson & Furman, 1982). Após estes estudos, descobriu-se que estes efeitos de híper ou hipoglicemia, estavam relacionados com os recetores da serotonina (Yamada *et al.*, 1989). Estas descobertas, criaram a hipótese de que a serotonina poderia regular os níveis de glucose no sangue através na libertação de insulina (Endo, 1987). Neste estudo, observou-se a relação do recetor 2A com os níveis de glucose, sendo que comparando toda a população em geral, os portadores do genótipo TT, apresentaram níveis de glicémia inferiores aos portadores do alelo C. Havendo mais recetores na presença do alelo C, maior é a quantidade de serotonina para fazer a ligação, logo menor é a quantidade do seu precursor, aumentando os níveis de glicémia aos portadores do alelo C. Isto pode significar então que o alelo C traz um maior risco de hiperglicemia que o alelo T. Mais uma vez, consegue-se observar uma relação entre o osso e parâmetros característicos de outra doença, a diabetes.

Quando se separou a população controlo e estudo, encontrou-se uma relação estatisticamente significativa na primeira entre este recetor e os níveis de HDL, sendo que os portadores homozigóticos para o alelo C apresentaram níveis mais baixos deste parâmetro.

Um estudo de 1994 observou uma relação positiva entre a proteína de transferência do éster de colesterol (CETP) circulante com a insulinémia e a glicémia (Dullaart *et al.*, 1994). A CETP é um

modulador do transporte reverso do colesterol por facilitar a transferência dos ésteres de colesterol das HDL para as lipoproteínas aceitadoras e dos triglicéridos destas para a HDL (Tall, 1993). Sendo que houve diferenças entre os níveis de glicémia e o recetor da serotonina, não é de estranhar devido à relação acima descrita que haja diferenças entre o recetor e os níveis de HDL. Pensa-se também que os níveis de HDL estão positivamente relacionados com a vitamina D que diminui após a menopausa. A baixa quantidade desta aumenta o desenvolvimento de osteoporose pela menor absorção de cálcio. Tanto na população geral, como na população controlo, os portadores do genótipo TT apresentaram níveis superiores dos parâmetros. Sendo que o alelo C está associado a uma maior transcrição do gene 5HTR2A, os resultados são coerentes.

5.1.3. Polimorfismo Arg16Gly do ADRB2

Em relação a parâmetros bioquímicos, sabe-se que os recetores β -adrenérgicos são responsáveis pelo estímulo da lipólise (Jimenez *et al.*, 2002). Quando as catecolaminas se agregam aos recetores β -adrenérgicos, ligam-se às proteínas G, ativando o adenilciclase, que irá promover a quebra de trifosfato de adenosina (ATP), o aumento das concentrações de adenil monofosfato ciclase (cAMP) e a ativação da proteína quinase A (PKA) dependentes de cAMP. A ativação do adenilil ciclase promove a fosforilação de diversas proteínas celulares, produzindo as respostas típicas dos recetores beta-adrenérgicos. É o que acontece na lipólise, pois quando o PKA é ativado, fosforila o enzima lípase hormona sensível (LHS) (Lanfontan, 2008; Lanfontan & Girard, 2008) que, por sua vez, hidrolisa os triglicéridos em ácidos gordos não esterificados e glicerol, mobilizando assim o depósito de energia (Barteness & Song, 2007; Chaves *et al.*, 2011).

Os neurónios do SNS estão presentes nos ossos e a sua ativação inibe a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos. Isto acontece através dos recetores β -adrenérgicos. O aumento da regulação do SNS pela leptina inibe indiretamente a secreção da insulina, sendo que em 2008, Hinoi *et al.* mostrou que a deleção do $\text{Adr}\beta_2$ aumentou os níveis de insulina no sangue e diminuiu os níveis de glucose.

A presença do aminoácido glicina tem sido relacionada à alteração na função de ADRB2 resultando no aumento de 5 vezes da sua afinidade e/ou acoplamento com agonista em células adiposas (Large *et al.*, 1997).

Relacionando estes factos com os resultados obtidos, observou-se um aumento dos níveis de colesterol em mulheres pós-menopáusicas portadoras do genótipo mutado e um aumento dos níveis de glicémia para as portadoras do genótipo selvagem, sugerindo que o alelo Gly poderá trazer risco para a osteoporose. Também as mulheres pré-menopáusicas portadoras do genótipo mutado apresentaram níveis de insulina superiores, para tentar compensar o aumento dos níveis de glicémia.

5.1.4. Polimorfismo Glu27Gln do ADBR2

Quanto a este polimorfismo, pensa-se que a alteração da citosina por uma guanina, pode causar uma *downregulation* do recetor. O mecanismo proposto envolve a fosforilação da PKA, logo após a sua ativação pelas catecolaminas, resultando em um desacoplamento do recetor da via de transdução do sinal, diminuindo assim sua ativação (Benovic *et al.*, 1988; Bouvier *et al.*, 1989).

Um estudo de 2003 mostrou que uma ingestão mais elevada de hidratos de carbono pode realmente aumentar o risco de obesidade em mulheres portadoras do alelo Glu, o que pode estar

associado não só com uma resposta de hiperinsulinémia nesses indivíduos como consequência de uma insuficiência no recetor β_2 -adrenérgico. Entre indivíduos do sexo feminino portadores do genótipo Glu/Glu, foi observada uma associação entre alta ingestão de hidratos de carbono e níveis mais elevados de insulina (Martínez *et al.*, 2003).

Pelos resultados obtidos, conseguiu-se ver a relação entre o polimorfismo e os níveis inferiores de HOMA_{IR} em mulheres pré-menopáusicas na população geral, sendo que essa diferença se deveu ao facto de nas mulheres da população controlo, a diferença ser significativa. Já no sexo masculino, observou-se um aumento significativo na concentração de serotonina nas plaquetas para os portadores do alelo mutado na população com osteoporose. Aqui verificou-se que há então uma deficiência neste recetor, que poderá ser na função ou na diminuição da expressão, uma vez que há uma maior quantidade de serotonina armazenada numa situação que necessita de serotonina livre para compensar a diminuição de formação óssea.

6. Conclusões

Um dos principais objetivos deste trabalho era o de caracterizar as frequências de quatro polimorfismos genéticos, dois relacionados com a serotonina, o 5HTTVNTR e o 5HTR2A, e dois relacionados com o recetor β_2 -adrenérgico, o Arg16Gly e o Glu27Gln, num grupo de indivíduos com osteoporose e num grupo controlo e determinar a relevância destes polimorfismos para a susceptibilidade de ter osteoporose através de parâmetros metabólicos.

Inicialmente, verificou-se que o sexo e a condição menopáusicas da mulher estão bastante relacionados com a suscetibilidade para a osteoporose, sendo que após a menopausa, o risco é cerca de 18 vezes superior. Entre mulheres pré-menopáusicas e homens houve diferenças significativas assim como entre mulheres pós-menopáusicas e homens, e mulheres pré e pós-menopáusicas, sendo que os dados posteriores foram também estudados nas três classes individualmente.

Seguidamente, fez-se correlações entre vários parâmetros metabólicos, observando-se relações diretas e inversas, de forma a provar que o osso não é um órgão isolado e está relacionado com inúmeros parâmetros metabólicos, como o metabolismo lipídico e o sistema endócrino. Na população em geral, obtiveram-se correlações diretas em todas as classes de estudo, mas não se obtiveram relações inversas para mulheres pós-menopáusicas. Para a população controlo verificaram-se relações tanto diretas como inversas, todavia, para a população em estudo, e como é lógico, não se obtiveram relações para as mulheres pré-menopáusicas.

Através da análise dos genótipos dos polimorfismos estudados, observou-se um risco cerca de 6 vezes para o desenvolvimento de osteoporose em mulheres pós-menopáusicas que, no gene ADRB2, sejam homozigóticas para o alelo Gly, ou seja, tenham um genótipo Gly/Gly. No caso dos homens, observou-se um risco aproximadamente de 11 vezes para o desenvolvimento de osteoporose nos portadores do alelo T do gene do recetor 2A da serotonina. Isto vem a confirmar, que, no caso dos homens, o progresso de osteoporose é mais grave do que nas mulheres.

No estudo do polimorfismo 5HTTVNTR com parâmetros metabólicos, observaram-se diferenças significativas nas concentrações de serotonina plasmática em mulheres pré-menopáusicas, sendo que as portadoras do genótipo selvagem apresentaram níveis inferiores de serotonina plasmática, o que significa que o transportador está a ter uma atividade superior. Também se obtiveram níveis superiores de HDL em mulheres pré-menopáusicas e de osteocalcina em mulheres pós-menopáusicas para as portadoras do alelo selvagem. Sendo o HDL um parâmetro que se sabe, pelas referências bibliográficas, ser protetor para o desenvolvimento de osteoporose e sendo a osteocalcina um marcador para a formação óssea, conclui-se que o genótipo 10/10 deste polimorfismo aumenta a susceptibilidade para o desenvolvimento de osteoporose.

Para o polimorfismo 5HTR2A, verificaram-se níveis mais baixos nos valores de glicémia em mulheres pré-menopáusicas portadoras do genótipo TT quando se estudou a população geral. Os níveis mais altos de glicémia se não forem controlados poderão gerar diabetes que, como foi referido anteriormente, aumenta o risco para a osteoporose. Já quando se estudou as duas populações em separado, observaram-se níveis mais baixos de HDL em mulheres pós-menopáusicas portadoras do genótipo CC na população controlo. Pensa-se que os níveis de HDL estão positivamente relacionados com a vitamina D que diminui após a menopausa. Sabe-se também que a baixa quantidade desta aumenta o desenvolvimento de osteoporose pela menor absorção de cálcio. Pelos parâmetros metabólicos, veio-se a demonstrar que o alelo C deste polimorfismo poderá conceder risco para o desenvolvimento de osteoporose, todavia, geneticamente parece ser o alelo T que concede risco para o desenvolvimento na osteoporose.

No polimorfismo Arg16Gly do ADRB2 observaram-se resultados para parâmetros que foram estatisticamente significativos noutros polimorfismos, aumentando a sua relevância para o desenvolvimento de osteoporose. Neste caso, obtiveram-se resultados quando se estudou a população em geral, isto é, as duas populações em conjunto, em mulheres pós-menopáusicas onde as portadoras do genótipo Gly/Gly apresentaram níveis de colesterol total superiores. Estudos mostraram que uma dieta rica em colesterol inibe a diferenciação de osteoblastos e consequentemente, inibem a formação óssea. Por outro lado, as portadoras do genótipo Arg/Arg exibiram níveis de glicémia superiores. A partir destes resultados pode-se dizer que, em princípio, o alelo Gly aumenta o risco para o desenvolvimento de osteoporose quando estudado por parâmetros metabólicos e geneticamente.

Finalmente, para o polimorfismo Glu27Gln também do ADRB2 verificaram-se níveis inferiores de serotonina nas plaquetas nos homens portadores do alelo Gln na população em estudo. Sendo que as plaquetas são as transportadoras de serotonina, a sua diminuição é um parâmetro que pode aumentar a suscetibilidade para a osteoporose. Para as mulheres, obtiveram-se resultados nas pré-menopáusicas a nível do HOMA_{IR} onde as portadoras do genótipo Glu/Glu têm níveis de resistência à insulina mais baixos. Um estudo em ratos geneticamente modificados mostrou que a resistência à insulina pode ser resposta por uma diminuição de osteocalcina que representa uma menor formação óssea. A partir destes dois parâmetros, pode-se concluir que o alelo Gln neste polimorfismo aumenta a suscetibilidade para a osteoporose.

Apesar das referências bibliográficas serem vastas nestes polimorfismos, a maioria não está relacionada diretamente com a osteoporose. Em Portugal, estudos sobre a osteoporose com estes polimorfismos são muito poucos. Sendo a osteoporose uma doença de enorme relevância para pessoas com idades mais avançadas e sendo o nosso país, um país envelhecido, seria importante aumentar os estudos nesta área.

7.Referências bibliográficas

1. Al-Balushi K, Zadjali F, Al-Sinani S, Al-Zadjali A-M & Bayoumi R (2015) Frequencies of the Arg16Gly, Gln27Glu and Thr164Ile polymorphisms of the *adrenoceptor* β_2 among Omanis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, **15**(4):486-490.
2. Arai M, Nagasawa T, Koshihara Y, Yamamoto S & Togari A (2003) Effects of β -adrenergic agonists on bone-resorbing activity in human osteoclast-like cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1640**:137-142.
3. Associação Nacional contra a Osteoporose. Acedido a 16 de Setembro de 2016 em <http://www.aporos.pt/>
4. Auf'mkolk B, Hauschka PV & Schwartz ER (1985) Characterization of human bone cells in culture. *Calcified Tissue International*, **37**:228-235.
5. Aynacioglu AS, Brockmöller J, Bauer S, Sachse C, Güzelbey P, Öngen Z, Nacak M & Root I (1999) Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **48**:409-415.
6. Bah J, Linström M, Westberg L, Mannerås L, Ryding E, Henningsson S, Melke J, Rosén I, Träskman-Bendz L & Eriksson E (2008) Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **162**:221-229.
7. Barnes NM & Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, **38**:1083-1152.
8. Bartness TJ & Song CK (2007) Thematic review series: adipocyte biology. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *Journal of Lipid Research*, **48**:1655-1672.
9. Baud CA (1968) Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **56**:227-236.
10. Bauer DC (2003) HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporosis International*, **14**:273-282.
11. Benovic JL, Bouvier M, Caron MG & Lefkowitz RJ (1988) Regulation of adenylyl cyclase-coupled beta-adrenergic receptors. *Annual review of cell biology*, **4**(1):405-428.
12. Bliziotis M (2010) Update in serotonin and bone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**(9):4124-4132.
13. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, Jonge Sd, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongratz DE & Ackenheil M (1999) The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiology of Disease*, **6**:433-439.
14. Bouvier M, Collins S, O'Dowd BF, Campbell PT, de Basi A, Kobilka BK, MacGregor C, Irons GP, Caron MG & Lefkowitz RJ (1989) Two distinct pathways for cAMP-mediated down-regulation of the beta 2-adrenergic receptor. Phosphorylation of the receptor and regulation of its mRNA level. *Journal of Biological Chemistry*, **264**(28):16786-16792.
15. Brodde OE & Leineweber K (2005) Beta2-adrenoreceptor gene polymorphisms. *Pharmacogenetics Genomics*, **15**:267-275.
16. Brodeur MR, Brisette L, Falstraull L, Luangrath V & Moreau R (2008) Scavenger receptor of class B expressed by osteoblastic cells are implicated in the uptake of cholesteryl ester and estradiol from LDL and HDL3. *Journal of Bone and Mineral Research*. **23**:326-337.
17. Canhão H, Fonseca JE & Queiroz MVd (2005) Epidemiologia da osteoporose, mecanismo de remodelação óssea e factores protectores do osso. *Órgão oficial da sociedade portuguesa de reumatologia – acta reumatologia portuguesa*, **30**:225-240.
18. Castro MRPd, Nunes SOV, Guembarovski RL, Ariza CB, Oda JMM, Vargas HO, Melo LGPd, Watanabe MAE, Berk M & Maes M (2015) STin2 VNTR polymorphism is associated with comorbid tobacco use and mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, **172**:347-354.

19. Chan MH, Mak TW, Chiu RW, Chow CC, Chan IH, Lam CW (2001) Simvastatin increases sérum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolaemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**:4556-4559.
20. Chaves VE, Frasson D & Kawashita NH (2011) Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes. *Biochimie*, **93**(10):1631– 1640.
21. Correa H, Marco LD, Boson W, Nicolato R, Teixeira AL, Campo VR & Romano-Silva MA (2007) Association study of T102C 5-HT_{2A} polymorphism in schizophrenic patients: diagnosis, psychopathology, and suicidal behavior. *Dialogues in Clinical NeuroSciences*, **9**:97-101.
22. Currey JD (2002) *Bones: Structure and mechanics*. Princeton University Press, New Jersey.
23. Delmas, PD (1993) Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis. *Osteoporosis International*. **3**(1):81-86.
24. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J & Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis International*, **11**(6):2-17.
25. Direção Geral de Saúde (2011). Acedido a 16 de Setembro de 2016 em [http://spodom.org/download/Tratamento Farmacologico Osteoporose Pos menopausica.pdf](http://spodom.org/download/Tratamento_Farmacologico_Osteoporose_Pos_menopausica.pdf)
26. Dore DD, Trivedi AN, Mor V, Friedman JH & Lapane KL (2009) Atypical antipsychotic use and risk of fracture in persons with Parkinsonism. *Movement Disorders*, **24**(13):1941-1948.
27. Drago A & Serretii A (2009) Focus on HTR2C: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B*, **150B**:601-637.
28. Ducy P, Schinke T & Karsenty G (2000) The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*, **289**:1501-1504.
29. Ducy P & Karsenty G (2010) The two faces of serotonin in bone biology. *The Journal of Cell Biology*, **191**(1):7-13.
30. Dudley HR & Spiro D (1961) The fine structure of bone cells. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, **11**:627-649.
31. Dullaart RP, Sluiter WJ, Dikkeschei LD, Hoogenberg K & Van Tol A (1994) Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities: a possible link between insulin resistance and high density lipoprotein metabolism. *European Journal of Clinical Investigation*, **24**:188-194.
32. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, Kondo H, Richards WG, Bannon TW, Noda M, Clement K, Vaisse C & Karsenty G (2005) Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*, **434**:514-520.
33. Elefteriou F (2008) Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **473**(2):231–236.
34. Elefteriou F, Campbell P & Ma Y (2014) Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcified Tissue International*, **94**(1):140-151
35. Endo Y (1987) Suppression and potentiation of 5-hydroxytryptofan-induced hypoglycemia by α -monofluoromethyl dopa: correlation with the accumulation of 5-hydroxytryptamine in the liver. *British Journal of Pharmacology*. **90**:161-165.
36. Falkenberg VR, Gurbaxani BM, Unger ER & Rajeevan MS (2011) Functional genomics of serotonin receptor 2A (*HTR2A*): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *Neuromolecular Medicine*, **13**:66-76.
37. Fan JB & Sklar, P (2005) Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, **10**:928-938.
38. Ferreira JT, Levy PQ, Marinho CR, Bicho MP & Mascarenhas MR (2011) Association of serotonin transporter gene polymorphism 5HTTVNTR with osteoporosis. *Acta Reumatológica Portuguesa*, **36**(1):14-19.

39. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G & Ducy P (2008) Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**:5266-5270.
40. Fiskerstrand CE, Lovejoy EA & Quinn JP (1999) An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, **458**:171-174.
41. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, Faugere MC, Aja S, Hussain MA, Brüning JC & Clemens TL (2010) Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*, **142**:309-319.
42. Furman BL & Wilson GA (1980) Further studies on the effects of 5-hydroxytryptophan on plasma glucose and insulin in mice. *Diabetologia*. **19**:386-390.
43. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F & Delmas PD (1999) Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **14**:1614-1621.
44. Garnero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, Qvist P & Delmas PD (2002) Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **17**:826-833.
45. Gerdes LU, Vestergaard P, Hermann AP & Mosekilde L (2001) Regional and hormone-dependent effects of apolipoprotein E genotype on changes in bone mineral in perimenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, **10**:1906-1916.
46. Ghadirivasfi M, Nohesara S, Ahmadkhaniha H-R, Eskandari M-R, Mostafavi S, Thiagalingam S & Abdolmaleky HM (2011) Hypomethylation of the serotonin receptor type-2A gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics part B*, **156**:536-545.
47. Green SA, Turki J, Innis M & Liggett SB (1994) Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry*, **33**:9414 – 9419.
48. Green SA, Turki J, Bejarano P, Hall IP & Liggett SB (1995) Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **13**:25-33.
49. Greenberg C, Kukreja SC, Bowser EN, HarisK, Henderson WJ & Williams GA (1986) Effects of estradiol and progesterone on calcitonin secretion. *Endocrinology*. **118**:2594-8.
50. Hanyu R, Wehbi VL, Hayata T, Moriya S, Feinstein TN, Ezura Y, Nagao M, Saita Y, Hemmi H, Notomi T, Nakamoto T, Schipani E, Takeda S, Kaneko K, Kurosawa H, Karsenty G, Kronenberg HM, Vilaradaga J-P & Noda M (2012) Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the β_2 -adrenergic receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**(19):7433-7438.
51. Harvey JA (2003) Role of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in learning. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, **10**:355-362.
52. Henriksen K, Neutzsky-Wulff A, Bonewald L & Karsdal M (2009) Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone*, **44**:1026-1033.
53. Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L (2012), Male osteoporosis: A review. *World Journal of Orthopedics*, **3**(12):223-234.
54. Hirai T, Tokumo K, Tsuchiya D & Nishio H (2009) Expression of mRNA for 5-HT₂ receptors and proteins related to inactivation of 5-HT in mouse osteoblasts. *Journal of Pharmacological Sciences*, **109**:319-323.

55. Hirai T, Kaneshige K, Kurosaki T & Nishio H (2010) Functional expression of 5-HT_{2A} receptor in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **396(2)**:278-282.
56. Hochberg Z (2002) Clinical physiology and pathology of the growth plate. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. **16**:399-419.
57. Honig S & Chang G (2012), Osteoporosis: an update. *Bulletin of the Hospital for joint diseases – A journal of orthopaedics, rheumatology and related disciplines*, **70(3)**:140-144.
58. Hranilovis D, Stefulj J, Schwab S, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Jernej B & Wildenauer D (2004) Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biological Psychiatry*, **55**:1090-1094.
59. Irie T, Aizawa T & Kokubum S (2005) The role of sex hormones in the kinetics of chondrocytes in the growth plate. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. **87**:1278-1284.
60. Iki M, Morita A, Ikeda Y, Sato Y, Akiba Y, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H & JPOS Study Group (2006) Biochemical markers of bone turnover predict bone loss in perimenopausal women but not in postmenopausal women-the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporosis International*, **17**:1086-1095.
61. Ishida H, Bellows CG, Aubin JE & Heersche JN (1993) Characterization of the 1,25-(OH)-2D₃-induced inhibition of bone nodule formation in long-term cultures of fetal rat calvaria cells. *Endocrinology*, **132**:61-66.
62. Ivergård M, Svedbom A, Hernlund E, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Monteiro J & Kanis JA (2013) Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Portugal: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of Osteoporosis*, **137**:162-169.
63. Jakab RL & Goldman-Rakic PS (1998) 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *The National Academy of Sciences*, **95**:735-740.
64. Jimenez M, Leger B, Canola K., Leher L, Arboit P, Seydoux J, Russel A, Giacobino JP, Muzzin P & Preitner F (2002) β 1, β 2, β 3, Adrenoreceptor knockout mice are obese and cold sensitive but have normal lipolytic responses to fasting. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, **503(1-3)**:37-40.
65. Joober R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, Bloom D, Labelle A, Lalonde P, Fortin D, Alda M, Palmour R & Rouleau GA (1999) T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **24(2)**:141-146.
66. Johnson M (2001) Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. *Paediatric Respiratory Reviews*, **2**:57-62.
67. Kanazawa I (2015) Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. *World Journal of Diabetes*, **6**:1345-1354.
68. Kamel S & Durand G (2003) Bases cellulaires et moléculaires du remodelage osseux physiologique et de ses principaux déséquilibres pathologiques. In Delattre J, Durand G & Jardillier J-C, *Biochimie pathologique – Aspects moléculaires et cellulaires*. 2nd Edition. Lavoisier. Paris.
69. Keruda R, Frederick HL, Todd CF, Carl HS & Vadivel G (2000) Polarized distribution of interleukin-1 receptors and their role in regulation of serotonin transporter in placenta. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **292**:1032-1041.
70. Kobilka BK, Dixon RA, Frielle HG, Dohlman MA, Bolanowski I & Sigal IS (1987) cDNA for the human β ₂-adrenergic receptor: A protein with multiple spanning domains and encoded by a

- gene whose chromosomal location is shared with that of a receptor for platelet growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **84**:46-50.
71. Kondo A & Togari A (2003) In vivo stimulation of sympathetic nervous system modulates osteoblastic activity in mouse calvaria. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, **285**:661-667.
 72. Kondo H, Takeuchi S & Togari A (2012) β -adrenergic signaling stimulates osteoclastogenesis via reactive oxygen species. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, **304**:507-515.
 73. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H, Sievänen H, Pasanen M, Heinonen A, Oja P & Vuori I (2001) Good maintenance of exercise-induced bone gain with decrease training of female tennis and squash players: a prospective 5-year follow-up study of young and old starters and controls. *Journal Bone and Mineral Research*, **16**:195-201.
 74. Kuhn DM (1999) Tryptophan hydroxylase regulation. Drug-induced modifications that alter serotonin neuronal function. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **467**:19-27.
 75. Lahiri DK & Nurnberger JI (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research*, **19(19)**:5444.
 76. Lanfontan M (2008) Advance in adipose tissue metabolism. *International Journal of Obesity*, **32**:39-51.
 77. Lanfontan M & Girard J (2008) Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue. *Diabetes Metabolism*, **34**:317-327.
 78. Large V, Hellström L, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L & Arner P (1997) Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *Journal of Clinical Investigation*, **100(12)**:3005-3013.
 79. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P & Karsenty G (2007) Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, **130**:456-469.
 80. Lee H-Y, Kim D-J, Lee H-J, Choi J-E & Kim Y-K (2009) No association of serotonin transporter polymorphism (5-HTTVNTR and 5-HTTLPR) with characteristics and treatment response to atypical antipsychotic agents in schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **33**:276-280.
 81. Lee NJ & Herzog H (2009) NPY regulation of bone remodelling." *Neuropeptides*. **43(6)**:457-463.
 82. Lesch K-P, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL & Riederer P (1994) Organization of the human serotonin transporter gene. *Journal of Neuron Transmission*, **95**:157-162.
 83. Li P, Tiwari HK, Lin W-Y, Allison DB, Chung WK, Leibel RL, Yi N & Liu N (2014) Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. *International Journal of Obesity*, **38(5)**:724-729.
 84. Li Z, Chalazonitis A, Huang Y, Mann J, Margolis K, Yang Q, Kim D, Cote F, Mallet J & Gershon M (2011) Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *Journal of Neuroscience*, **31(24)**:8998-9009.
 85. Lian, J; Stewart, C, Puchacz, E, Mackowiak, S, Shalhoub, V, Collart, D, Zambetti G & Stein, G (1989) Structure of the rat osteocalcin gene and regulation of vitamin D-dependent expression. *Proceedings National Academy of Sciences*. **86(4)**:1143-1147.

86. Liang S-Q, Chen X-L, Deng J-M, Wei X, Gong C, Chen Z-R & Wang Z-B (2014) Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies. *Public Library of Science One*, **9(8)**: e104488.
87. Litonjua AA, Gong L, Duan QL, Shin J, Moore MJ, Weiss ST, Johnson JA, Klein TE & Altman RB (2010) Very important pharmacogene summary ADRB2. *Pharmacogenetics and Genomics*, **20(1)**:64-69.
88. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, Manning SP, Swain PM, Zhao SC, Eustace B, Lappe MM, Spitzer L, Zweier S, Braunschweiger K, Benchekroun Y, Hu X, Adair R, Chee L, FitzGerald MG, Tulig C, Caruso A, Tzellas N, Bawa A, Frankin B, McGuire S, Noguez X, Gong G, Allen KM, Anisowicz A, Morales AJ, Lomedico PT, Recker SM, Van Eerdewegh P, Recker RR & Johnson ML (2002) A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *The American Journal of Human Genetics*, **70**:11-19.
89. MacKenzie A & Quinn J (1999) A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **96(26)**:15251-15255.
90. Mackie EJ (2003) Osteoblasts: Novel roles in orchestration of skeletal architecture. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **35**:1301-1305.
91. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani MA, Nelson-Williams C, Carew KS, Mane S, Najmabadi H, Wu D, Lifton RP (2007) LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science*, **315**:1278-1282.
92. Manolagas SC, Kousteni S & Jilka RL (2002) Sex Steroids and Bone. *Recent Progress in Hormone Research*, **57**:385-409.
93. Marks SC & Odgren PR (2002) Structure and development of the skeleton. In Bilezikian JP, Raisz LG & Martin J, *Principles of bone biology*, 3rd Edition, Elsevier. San Diego.
94. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S & Erickson (1997) Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *The Journal of Clinical Investigation*, **100(12)**:3184-3188.
95. Martinez JA, Corbalán MS, Sánchez-Villegas A, Forga L, Marti A & Mantínez-González MA (2003) Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu β_2 -adrenoceptor polymorphism. *The Journal of Nutrition*, **133**:2549-2554.
96. Masi L (2012) Crosstalk between the brain and bone. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, **9(1)**:13-16.
97. Meneses A (2002) Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5-HT₁₋₇ receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**:309-319.
98. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, Li H, Elmquist JK, Kennedy RT & Kulkarni RN (2007) Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **117**:2860-2868.
99. Murphy DL & Lesch KP (2008) Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**:85-96.
100. Myers RL, Airey DC, Manier DH, Shelton RC & Sanders BE (2007) Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT_{2A} receptor gene (HTR2A) influence gene expression. *Biological Psychiatry*, **61**:167-153.
101. Namkung J, Kim H & Park S (2015) Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis. *Molecules and Cells*, **38(12)**:1023-1028.

102. Nicholason GC, Moseley JM, Sexton PM, Mendelsohn FA & Martin TJ (1986) Abundant calcitonin receptors in isolated rat osteoclasts. Biochemical and autoradiographic characterization. *Journal Clinical Investigation*, **78**:355-360.
103. Niesler B, Kapeller J, Fell C, Atkinson W, Möller D, Fischer C, Whorwell P & Houghton LA (2015) 5-HTTLRP and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and irritable bowel syndrome: effect of bowel habit and sex. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **22**:856-861.
104. National Institutes of Health (2015) NIH osteoporosis and related bone diseases – national resource center. **15**:7876. Acedido a 2 de Outubro de 2016 em https://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Bone_Health/default.asp.
105. National Osteoporosis Foundation. Acedido a 13 de Setembro de 2016 em <http://nof.org/>.
106. Ogata N, Chikazu D, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Azuma Y, Ohta T, Kadowaki T, Nakamura K & Kawaguchi H (2000) Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *The Journal of Clinical Investigation*, **105**(7):935-943.
107. Oshima Y, Matsuda K, Yoshida A, Watanabe N, Kawata M & Kubo T (2007) Localization of estrogen receptors α and β in the articular surface of the rat femur. *Acta Histochemica Cytochemica*. **40**:27-34.
108. Oury, F; Sumara, G, Sumara; O, Ferron, M; Chang, H; Smith, CE; Hermo, L; Suarez, S; Roth BL; Ducy, P & Karsenty G (2011) Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell*. **144**(5):796-809.
109. Owen TA, Aronow MS, Barone LM, Bettencourt B, Stein GS & Lian JB (1991) Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in normal rat osteoblast cultures. *Endocrinology*, **128**:1496-1504.
110. Palumbo C (1986) A three-dimensional ultrastructural study of osteoid-osteocytes in the tibia of chick embryos. *Cell Tissue Research*, **246**:125-131.
111. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Berliner JA & Demer LL (1997) Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **17**:680-687.
112. Parhami F, Garfinkel A & Demer LL (2000) Role of lipids in osteoporosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **20**:2346-2348.
113. Parhami F, Mody N, Gharavi N, Ballard AJ, Tintut Y & Demer LL (2002) Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, **1**:1997-2003.
114. Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan RL & Bidwell JP (2003) A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. *Journal of Cellular Biochemistry*, **88**:104-112.
115. Pereira SB, Cava IA, Giro C & Mesquita ET (2010) Adrenergic Receptor Polymorphism in Heart Failure: What can Genetics Explain? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **94**(6):789-797.
116. Perez-Cornago A, Mansego ML, Zulet MA & Martinez JA (2014) DNA hypermethylation of the serotonin receptor type-2A gene is associated with a worse response to a weight loss intervention in subjects with metabolic syndrome. *Nutrients*, **6**:2387-2403.
117. Poleskaya OO & Sokolov BP (2002) Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *Journal of Neuroscience Research*, **67**:812-822.

118. Polesskaya OO, Aston C & Sokolov BP (2006) Allele C-specific methylation of the 5-HT_{2A} receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase *DNMT1*. *Journal of Neuroscience Research*, **83**:362-373.
119. Prêle CM, Horton MA, Caterina P & Stenbeck G (2003) Identification of the molecular mechanisms contributing to polarizes trafficking in osteoblasts. *Experimental Cell Research*, **282**:24-34.
120. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC (2011), New Horizons in Osteoporosis. *The Lancet*, **377(9773)**: 1276–1287.
121. Raisz, L.G. (2009) Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. Up-To-date. Acedido em: 28,Dez,2016, em: http://www.uptodate.com/contents/normal-skeletal-development-and-regulation-of-bone-formation-and-resorption?source=search_result&search=normal+skeletal+development+and+regulation+of+bone+formation+and+resorption&selectedTitle=1~150.
122. Riggs BL, Khosla S & Melton LJ III (2002) Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrinology Review*, **23**:235-248.
123. Robichaud M & Debonnel G (2005) Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats. *Journal of Neuroendocrinology*. **17**:179–185.
124. Rocha O, Lunet N, Costa L & Barros H (2006) Tratamento da osteoporose em Portugal: Tendência e variação geográfica. *Acta Médica Portuguesa*, **19**:373-380.
125. Sasori A, Gonda X, Balogh G, Domotor E, Szekely A, Hejjas K, Sasvari-Szekely M & Faludi G (2008) Association of the STin2 polymorphism of the serotonin transporter gene with a neurocognitive endophenotype in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **32**:1667-1672
126. Schmidt A, Harada S & Rodan GA (2002) In *Principles of Bone Biology*, 2nd Edition, Elsevier. San Diego.
127. Schürks M & Rist PM (2010) STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses. *The Journal of Headache and Pain*, **11**:317-326.
128. Schwetz V, Pieber T & Obermayer-Pietsch B (2012) Mechanisms in Endocrinology: The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. *European Journal of Endocrinology*, **166**:959-967.
129. Serretti A & Mandelli L (2010) Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, **71**:1259-1272.
130. Shepherd JE (2001) Effects of Estrogen on Cognition, Mood, and Degenerative Brain Diseases. *Journal of the American Pharmacists Association*. **41(2)**:221- 228.
131. Siggelkow H, Schulz H, Kaesler S, Benzler K, Atkinson MJ & Hüfner M (1999) 1,25 dihydroxyvitamin-D₃ attenuates the confluence-dependent differences in the osteoblast characteristic proteins alkaline phosphatase, procollagen I peptide, and osteocalcin. *Calcified Tissue International*, **64**:414-421.
132. Simmons DJ (1996) The in vivo role of bone marrow fibroblast-like stromal cells. *Calcified Tissue International*, **58**:129-132.
133. Simonet WS, Lacey DL, Dunstand CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renhaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R & Boyle WJ (1997) Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, **89**:309-319.

134. Sniekers YH, Weimans H, Biermo-Zeinska SM, van Leeuwmem JPTM & van Osch GJVM (2008) Annual models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment, a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage*, **16**:533-41.
135. Sivamani RK, Lam ST & Isseroff RR (2007) Beta Adrenergic Receptors in Keratinocytes. *Dermatologic Clinics*, **25**(4):643-653.
136. Southern California Evidence-based Practice Center—RAND Corporation (2012) *Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of a 2007 report*. AHRQ. Santa Monica.
137. Suda T, Takahashi N & Martin TJ (1992) Modulation of osteoclast differentiation. *Endocrinology Review*, **13**:66-80.
138. Suga S, Goto S & Togari A (2010) Demonstration of direct neurite-osteoclastic cell communication in vitro via the adrenergic receptor. *Journal of Pharmacological Sciences*, **112**:184-191.
139. Takahashi N, Akatsu T, Uadagawa N, Sasaki T, Yamaguchi A, Moseley JM, Martin TJ & Suda T (1988) Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology*, **123**:2600-2602.
140. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P & Karsenty G (2002) Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, **111**:305-317.
141. Takeuchi T, Tsuboi T, Arai M & Togari A (2000) Adrenergic stimulation of osteoclastogenesis mediated by expression of osteoclast differentiation factor in MC3T3-E1 osteoblast-like cells. *Biochemical Pharmacology*, **61**:579-586.
142. Tall AR (1993) Plasma cholesteryl ester transfer protein. *The Journal of Lipid Research*, **34**:1255-1274.
143. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF & Fowlkes JL (2005) Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, **289**(5):735-745.
144. Ueno S (2003) Genetic polymorphisms of serotonin and dopamine transporters in mental disorders. *The Journal of Medical Investigation*, **50**(1-2):25-31.
145. U.S. Department of Health and Human Services (2004) *Bone health and osteoporosis: A report of the Surgeon General*. Rockville. Maryland.
146. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, Degerman E, Hoffstedt J, Nilselli K, Sniderman A & Arner P (1999) Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin. *The Journal of Biological Chemistry*, **274**:18243-18251.
147. Veenstra-VanderWeele J, Kim S-J, Lord C, Courchesne R, Akshoomoff N, Leventhal BL, Courchesne E & Cook EH Jr (2002) Transmission disequilibrium studies of the serotonin 5-HT_{2A} receptor gene (*HTR2A*) in autism. *Neuropsychiatric Genetics*, **114**:277-283.
148. Viguet-Carrin S, Garnero P & Delmas PD (2006) The role of collagen in bone strength. *Osteoporosis International*, **17**:319-336.
149. Wallace BA & Cumming RG (2000) Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcified Tissue International*, **67**:10-18.
150. Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, Görg T, Herpertz-Dahlmann B, Schulz E, Remschmidt H, Hebebrand J & Hinney A (2002) 5-HT_{2A} promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Molecular Psychiatry*, **7**:1054-1057.

151. Warden SJ, Bliziotis MM, Wiren KM, Eshleman AJ & Turner CH (2005) Neural regulation of bone and the skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine). *Molecular and Cellular Endocrinology*, **242**:1-9.
152. Warden S, Robling A, Haney E, Turner C & Bliziotis M (2010) The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone*, **46(1)**:4-12.
153. Weintrob N, Cohen D, Klipper-Aurbach Y, Zadik Z & Dickerman Z (2002) Decreased growth during therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine Journal*, **156**:696-701.
154. Westbroek I, Plas Avd, Rooij Ed, Klein-Nulend J & Nijweide PJ (2001) Expression of serotonin receptors in bone. *The Journal of Biological Chemistry*, **276(31)**:28961-28968.
155. White PC (1994) Genetic diseases of steroid metabolism. *Vitamins and Hormones*, **49**:131-195.
156. Williams GV, Rao SG & Goldman-Rakic PS (2002) The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. *The Journal of Neuroscience*, **22(7)**:2843-2854.
157. Wilson GA & Furman BL (1982) Effects of inhibitors on 5-hydroxytryptamine uptake on plasma glucose and their interaction with 5-hydroxytryptophan in producing hypoglycemia in mice. *European Journal of Pharmacology*. **8**:263-270.
158. Yadav VK, Ryu J-H, Suda N, Tanaka K, Gingrich JA, Schütz G, Glorieux FH, Chiang CY, Zajac JD, Insogna KL, Mann JJ, Hen R, Ducy P & Karsenty G (2008) Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis the duodenum: an entero-bone endocrine axis. *Cell*, **135(5)**:825-837.
159. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu Z-W, Gao X-B, Contavreux C, Klemenhagen KC, Tanaka KF, Gingrich JA, Guo XE, Tecott LH, Mann JJ, Hen R, Horvath TL & Karsenty G (2009) A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*, **138**:976-989.
160. Yamada J, Sugimoto Y, Kimura I, Takeuchi N & Horisaka K (1989) Serotonin-induced hypoglycemia and increased serum insulin levels in mice. *Life Sciences*. **45**:1931-1936.
161. Yu B-n, Wang A, Zhou G, Zhang W, Hu D-l, Li Q, He Y-j & Zhou H-H (2004) *T102C* genetic polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor in chinese hypertensive patients and healthy controls. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **31**:847-849.

8. Anexos

Anexo I

Tabela 8.1. Características dos reagentes de PCR.

Reagentes PCR	Volume (mL)	Conteúdo	Armazenamento
Dream Taq Green PCR Master Mix (2X)	1,25	Dream Taq DNA Polymerase 2X Dream Taq Green buffer dNTPs: 0,4 mM each 4 mM MgCl ₂	-20 °C
Nuclease-free water	1,25	-	-20 °C

Anexo II

Protocolo Experimental: Extração de DNA pelo método de *salting-out*

1. O sangue periférico é colhido num tubo com anticoagulante EDTA.
2. Transfere-se para um tubo rolhado e graduado de 10mL.
3. Adiciona-se 1 volume de TKM X-100 tendo o cuidado de adicionar parte deste tubo onde a amostra foi colhida de forma a evitar desperdícios de sangue.
4. Adiciona-se 25 μ L de IPGEPAL CA 630 por cada mL de sangue, com o objetivo de lisar as células, com consequente libertação de DNA e outros constituintes celulares.
5. O tubo é agitado 4-5 vezes por inversão vigorosa.
6. Segue-se uma centrifugação a 2200 rpm, à temperatura de aproximadamente 4°C, durante 15min, que deve ser repetida caso o *pellet* formado não adira ao fundo do tubo.
7. O sobrenadante é rejeitado e ao *pellet* que contém, entre outros constituintes, o DNA, é adicionado 1 mL de tampão TKM 1 por cada mL de sangue.
8. Centrifuga-se à mesma temperatura, a 1600 rpm e por um período de 10 min e são repetidos os passos de rejeição do *pellet* e adição de tampão TKM 1.
9. O passo anterior é repetido no máximo duas vezes, de forma a obter um *pellet* branco, evitando assim perdas excessivas de DNA.
10. Ressuspende-se o *pellet* (vórtex) na solução TKM 2 numa proporção de 160 μ L de tampão por mL de sangue.
11. Adiciona-se 10 μ L de SDS 10% por mL de sangue e a mistura é ressuspensa com o auxílio de uma micropipeta. Este reagente dissolve as proteínas ainda existentes em solução.
12. Incuba-se a 55°C durante 10 min.
13. Ao fim deste intervalo de tempo o conteúdo do tubo é transferido para um *eppendorf* ao qual se adicionam 60 μ L de NaCl saturado por mL de sangue. Visualiza-se de imediato a precipitação de proteínas existentes na suspensão de DNA que formam uma fase branca opaca distinta de outra completamente transparente (suspensão de DNA).
14. Agita-se o tubo *eppendorf* (vórtex).
15. Centrifuga-se (centrífuga de *eppendorfs*) a 1200 rpm, a 4°C e e por 30min (*salting-out*).
16. Verte-se o sobrenadante (que contém o DNA) resultante da centrifugação anterior para um tubo de vidro e adicionam-se 2 volumes de etanol absoluto gelado (colocado a -20°C, cerca de 5min antes de ser utilizado).
17. O tubo, devidamente selado com parafilme, é invertido suavemente até precipitação do DNA.
18. Ressuspende-se o DNA em 200 μ L de tampão TE previamente colocados no tubo *eppendorf* devidamente rotulado e armazena-se a 4°C.

Anexo III

Tabela 8.2. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas do grupo de **mulheres pré-menopáusicas**.

Variáveis	N	Densidade Mineral Óssea Normal	N	Osteoporose	p
Idade (anos)	84	40±1	9	47±5	0,502 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	25 (30%)	21 [19 – 25]	4 (44%)	21 [22 – 25]	0,369 [*]
IMC >25 (kg/m²)	59 (70%)	40 [25 – 42]	5 (56%)	30 [25 – 38]	
IMC (kg/m²)	84	27 [19 – 42]	9	25 [22 – 38]	0,467 [#]
Insulina (mcUI/mL)	57	8 [2 – 28]	5	3 [1 – 9]	0,054 [#]
Glicémia (mmol/L)	66	79 [60 – 256]	5	72 [60 – 75]	0,007[#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	56	2 [0 – 6]	5	1 [0 – 2]	0,404 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	61	184 [127 – 270]	5	194 [169 – 221]	0,604 [#]
HDL (mg/mL)	59	61 [40 – 92]	5	74 [37 – 94]	0,200 [#]
LDL (mg/mL)	56	105±4	5	104±6	0,507 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	32	3 [1 – 11]	4	5 [3 – 6]	0,227 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	55	56 [34 – 145]	4	52,5 [37 – 80]	0,531 [#]
Calcémia (mg/dL)	13	9 [8 – 13]	1	9 [8 – 13]	0,571 [#]
PTH (pg/mL)	58	38 [3 - 97]	6	38 [17 – 59]	0,762 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	59	5 [0 – 48]	6	6 [3 – 17]	0,528 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	61	397 [7 – 1155]	6	651 [238 – 1332]	0,034[#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Mann-Whitney

Tabela 8.3. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas do grupo de **mulheres pós-menopáusicas**.

Variáveis	N	Densidade Mineral Óssea Normal	N	Osteoporose	p
Idade (anos)	35	58±1	70	68±1	0,567 ⁺
Idade de Menopausa (anos)	35	49 [29 – 55]	70	50 [24 – 57]	0,549 [#]
IMC < 25 (kg/m²)	9 (26%)	22 [19 – 25]	17 (24%)	23 [21 – 25]	0,874 [*]
IMC >25 (kg/m²)	26 (74%)	33 [25 – 40]	53 (76%)	35 [25 – 44]	
IMC (kg/m²)	35	28 [19 – 40]	70	29 [21 – 44]	0,629 [#]
Insulina (mcUI/mL)	28	8 [2 – 30]	55	6 [1 – 18]	0,023[#]
Glicémia (mmol/L)	29	88 [69 – 241]	62	83 [66 – 324]	0,129 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	28	2 [0 – 12]	53	1 [0 – 7]	0,454 [#]
Colesterol^{Total} (mg/mL)	30	219 [134 – 330]	55	197 [135 – 347]	0,027[#]
HDL (mg/mL)	30	55 [32 – 98]	53	60 [27 – 97]	0,404 [#]
LDL (mg/mL)	29	139±7	52	123±5	0,318 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	21	4 [1 – 29]	47	7 [0 – 88]	0,030[#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	29	74 [39 – 150]	53	67 [34 – 214]	0,229 [#]
Calcémia (mg/dL)	14	10 [9 – 10]	30	9 [8 – 10]	0,054 [#]
PTH (pg/mL)	29	44 [20 – 116]	57	48 [16 – 116]	0,340 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	26	2 [0 – 19]	53	4 [1 – 32]	0,012[#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	30	231 [35 – 758]	52	273 [0 – 1093]	0,551 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Mann-Whitney

Tabela 8.4. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas do grupo de **homens**.

Variáveis	N	Densidade Mineral Óssea Normal	N	Osteoporose	p
Idade (anos)	39	52±2	35	61±2	0,478 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	11 (28%)	22 [18 – 25]	7 (20%)	23 [21 – 25]	0,415 [*]
IMC >25 (kg/m²)	28 (72%)	34 [25 – 45]	28 (80%)	31 [25 – 42]	
IMC (kg/m²)	39	28 [18 – 45]	35	28 [21 – 42]	0,573 [#]
Insulina (mcUI/mL)	34	9 [3 – 41]	29	9 [1 – 25]	0,215 [#]
Glicémia (mmol/L)	38	101 [63 – 215]	33	97 [72 – 278]	0,756 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	34	2 [1 – 12]	29	2 [0 – 9]	0,476 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	36	186 [130 – 275]	31	198 [125 – 286]	0,122 [#]
HDL (mg/mL)	33	47 [30 – 82]	31	47 [34 – 87]	0,202 [#]
LDL (mg/mL)	31	111±5	31	124±6	0,581 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	22	4 [1 – 17]	27	3 [1 – 35]	0,680 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	32	61 [33 – 121]	31	62 [34 – 181]	0,611 [#]
Calcémia (mg/dL)	11	9 [9 – 10]	19	9 [8 – 12]	0,497 [#]
PTH (pg/mL)	31	45 [14 – 84]	27	49 [23 – 141]	0,932 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	26	4 [1 – 14]	29	3 [1 – 7]	0,312 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	28	333 [12 – 993]	28	374 [8 – 1034]	0,533 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Mann-Whitney

Tabela 8.5. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas para a população geral (osteoprose+DMO normal) entre **mulheres pré e pós-menopáusicas.**

Variáveis	N	Pré- menopausa	N	Pós-menopausa	p
Idade (anos)	93	40 ± 10	105	65 ± 10	<0,001⁺
IMC < 25 (kg/m²)	29 (31%)	23 [19 – 25]	26 (25%)	24 [19 – 25]	0,302*
IMC > 25 (kg/m²)	64 (69%)	31 [25 – 42]	79 (75%)	33 [25 – 44]	
IMC (kg/m²)	93	27 [19 – 42]	105	29 [19 – 44]	0,880 [#]
Insulina (mcUI/mL)	62	7 [1 – 28]	83	6 [1 – 30]	0,207 [#]
Glicémia (mmol/L)	71	79 [60 – 256]	91	84 [66 – 324]	<0,001[#]
HOMA (mcU/ml.mmol)	61	1 [0 – 6]	81	1 [0 – 12]	0,108 [#]
Colesterol_{total} (mg/mL)	66	184 [127 – 270]	85	210 [134 – 347]	<0,001[#]
HDL (mg/mL)	64	62 [37 – 94]	83	58 [27 – 98]	0,041[#]
LDL (mg/mL)	61	105 ± 29	81	128 ± 35	<0,001⁺
Osteocalcina (ng/ml)	36	3 [1 – 11]	68	5 [0 – 88]	0,004[#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	59	56 [34 – 145]	82	71 [34 – 214]	<0,001[#]
Calcémia (mg/dL)	14	9 [8 – 13]	44	10 [8 – 10]	0,027[#]
PTH (pg/mL)	64	38 [3 – 97]	86	48 [16 – 116]	0,001[#]
[5HT] plasm (ng/mL)	65	5 [0 – 48]	79	3 [0 – 32]	0,017[#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	67	400 [7 – 1332]	82	264 [0 – 1093]	0,008[#]

*Teste χ^2 de Pearson; + ANOVA, # Teste Mann-Whitney

Tabela 8.6. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas para a população geral (osteoporose+DMO normal) entre **mulheres pré-menopáusicas e homens**.

Variáveis	N	Pré- menopausa	N	Homens	p
Idade (anos)	93	40 ± 10	105	65 ± 10	<0,001⁺
IMC < 25 (kg/m²)	29 (31%)	23 [19 – 25]	26 (25%)	24 [19 – 25]	0,008*
IMC > 25 (kg/m²)	64 (69%)	31 [25 – 42]	79 (75%)	33 [25 – 44]	
IMC (kg/m²)	93	27 [19 – 42]	105	29 [19 – 44]	0,205 [#]
Insulina (mcUI/mL)	62	7 [1 – 28]	83	6 [1 – 30]	0,084 [#]
Glicémia (mmol/L)	71	79 [60 – 256]	91	84 [66 – 324]	<0,001[#]
HOMA (mcU/ml.mmol)	61	1 [0 – 6]	81	1 [0 – 12]	0,108 [#]
Colesterol_{total} (mg/mL)	66	184 [127 – 270]	85	210 [134 – 347]	0,572 [#]
HDL (mg/mL)	64	62 [37 – 94]	83	58 [27 – 98]	<0,001[#]
LDL (mg/mL)	61	105 ± 29	81	128 ± 35	0,077 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	36	3 [1 – 11]	68	5 [0 – 88]	0,400 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	59	56 [34 – 145]	82	71 [34 – 214]	0,352 [#]
Calcémia (mg/dL)	14	9 [8 – 13]	44	10 [8 – 10]	0,161 [#]
PTH (pg/mL)	64	38 [3 – 97]	86	48 [16 – 116]	0,025[#]
[5HT] plasm (ng/mL)	65	5 [0 – 48]	79	3 [0 – 32]	0,016[#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	67	400 [7 – 1332]	82	264 [0 – 1093]	0,180 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Mann-Whitney

Tabela 8.7. Características antropométricas, sociodemográficas e bioquímicas para a **população geral** (osteoporose+DMO normal) entre **mulheres pós-menopáusicas e homens**.

Variáveis	N	Pós- menopausa	N	Homens	p
Idade (anos)	93	40 ± 10	105	65 ± 10	<0,001 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	29 (31%)	23 [19 – 25]	26 (25%)	24 [19 – 25]	0,074*
IMC > 25 (kg/m²)	64 (69%)	31 [25 – 42]	79 (75%)	33 [25 – 44]	
IMC (kg/m²)	93	27 [19 – 42]	105	29 [19 – 44]	0,041[#]
Insulina (mcUI/mL)	62	7 [1 – 28]	83	6 [1 – 30]	0,002[#]
Glicémia (mmol/L)	71	79 [60 – 256]	91	84 [66 – 324]	0,001[#]
HOMA (mcU/ml.mmol)	61	1 [0 – 6]	81	1 [0 – 12]	0,001[#]
Colesterol_{total} (mg/mL)	66	184 [127 – 270]	85	210 [134 – 347]	0,002[#]
HDL (mg/mL)	64	62 [37 – 94]	83	58 [27 – 98]	<0,001 [#]
LDL (mg/mL)	61	105 ± 29	81	128 ± 35	0,166 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	36	3 [1 – 11]	68	5 [0 – 88]	0,085 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	59	56 [34 – 145]	82	71 [34 – 214]	0,030[#]
Calcémia (mg/dL)	14	9 [8 – 13]	44	10 [8 – 10]	0,027 [#]
PTH (pg/mL)	64	38 [3 – 97]	86	48 [16 – 116]	0,324 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	65	5 [0 – 48]	79	3 [0 – 32]	0,772 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	67	400 [7 – 1332]	82	264 [0 – 1093]	0,203 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Mann-Whitney

Tabela 8.8. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose+DMO normal) de **mulheres em pré-menopausa**.

	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA _{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	Calcémia	PTH	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	- 0,029 0,783	-0,058 0,644	0,301 0,011	0,004 0,974	0,181 0,147	0,252 0,050	-0,200 0,112	0,051 0,767	-0 017 0,896	-0,430 0,124	0,276 0,028	-0,170 0,175	-0,077 0,538
IMC		-0,258 0,036	-0,109 0,364	0,167 0,197	-0,186 0,135	-0,238 0,064	-0,113 0,375	0,276 0,103	0,065 0,624	0,320 0,265	-0,041 0,748	-0,033 0,793	0,084 0,507
Insulina			-0,096 0,499	0,300 0,038	0,011 0,943	0,180 0,232	-0,206 0,166	-0,086 0,682	-0,083 0,592	-0,083 0,820	0,071 0,629	-0,073 0,619	0,029 0,845
Glicémia				0,514 0,000	0,064 0,615	0,003 0,979	-0,164 0,202	-0,306 0,088	0,191 0,166	-0,443 0,129	0,017 0,0901	-0,337 0,011	-0,023 0,870
HOMA_{IR}					-0,193 0,153	-0,144 0,300	-0,364 0,006	-0,005 0,978	0,206 0,155	-0,067 0,864	-0,021 0,881	-0,265 0,065	-0,113 0,448
Colesterol Total						0,787 0,000	0,373 0,002	0,180 0,315	0,103 0,458	-0,443 0,172	-0,101 0,461	-0,095 0,506	0,200 0,173
LDL							-0,005 0,967	0,166 0,357	0,154 0,282	-0,353 0,352	0,049 0,733	-0,139 0,352	0,254 0,089
HDL								0,023 0,897	-0,132 0,345	0,092 0,789	-0,075 0,592	0,047 0,747	-0,049 0,742
Osteocalcina									0,003 0,985	0,071 0,879	-0,073 0,691	0,245 0,260	0,332 0,121
Fosfatase alcalina										0,000 1,000	0,037 0,792	-0,184 0,238	0,306 0,048
Calcémia											0,461 0,113	-0,418 0,350	-0,051 0,935
PTH												-0,090 0,541	-0,159 0,292
[5HT] plaq													0,135 0,301

Tabela 8.9. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a população geral (osteoporose + DMO normal) de mulheres em pós-menopausa.

	Idade Menopausa	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA _{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	Calcémia	PTH	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	0,043 0,663	0,006 0,953	-0,067 0,532	0,052 0,623	-0,204 0,068	-0,010 0,930	0,002 0,982	0,042 0,704	0,084 0,495	-0,207 0,062	-0,079 0,611	0,319 0,003	-0,069 0,537	0,296 0,008
Idade Menopausa		0,038 0,700	-0,083 0,441	0,018 0,865	0,018 0,865	-0,096 0,383	-0,067 0,550	-0,178 0,107	-0,103 0,405	-0,088 0,431	-0,080 0,608	-0,102 0,348	-0,213 0,055	-0,067 0,559
IMC			-0,031 0,774	0,045 0,674	0,036 0,749	-0,173 0,114	-0,133 0,235	-0,101 0,362	0,424 0,000	0,040 0,719	-0,048 0,759	-0,055 0,617	-0,038 0,732	0,115 0,315
Insulina				-0,022 0,849	0,083 0,491	-0,111 0,353	-0,039 0,754	-0,009 0,939	-0,160 0,226	-0,077 0,520	-0,053 0,756	-0,030 0,798	0,174 0,160	0,081 0,519
Glicémia					0,475 0,000	0,023 0,840	-0,097 0,403	0,034 0,769	0,294 0,018	0,175 0,125	-0,125 0,448	0,011 0,923	-0,031 0,798	-0,172 0,151
HOMA_{IR}						0,206 0,078	0,172 0,151	-0,196 0,097	0,088 0,184	0,158 0,184	0,077 0,664	0,012 0,920	0,138 0,275	-0,162 0,200
Colesterol Total							0,881 0,000	0,209 0,058	-0,198 0,132	0,126 0,296	0,037 0,835	0,095 0,416	-0,094 0,444	0,065 0,603
LDL								-0,070 0,535	-0,191 0,159	0,148 0,232	0,083 0,653	0,110 0,359	-0,100 0,419	0,106 0,402
HDL									-0,135 0,317	-0,177 0,147	-0,290 0,102	0,051 0,669	-0,110 0,372	0,012 0,926
Osteocalcina										0,173 0,179	-0,195 0,262	0,240 0,054	0,024 0,873	0,181 0,219
Fosfatase alcalina											0,069 0,691	0,062 0,590	-0,131 0,293	-0,020 0,871
Calcémia												-0,213 0,192	0,309 0,103	-0,179 0,353
PTH													0,011 0,930	-0,080 0,525
[5HT] plaq														0,061 0,596

Tabela 8.10. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a população geral (osteoporose + DMO normal) do sexo masculino.

	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA _{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	Calcémia	PTH	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	0,127 0,280	0,212 0,128	0,360 0,002	0,144 0,261	0,091 0,462	0,049 0,703	0,090 0,477	-0,372 0,009	-0,036 0,781	-0,003 0,988	0,090 0,500	-0,007 0,957	-0,248 0,068
IMC		0,066 0,638	0,267 0,024	0,217 0,088	-0,078 0,533	-0,050 0,700	-0,112 0,380	0,078 0,596	0,107 0,403	0,187 0,322	0,057 0,669	-0,093 0,498	0,070 0,613
Insulina			0,113 0,431	0,554 0,000	-0,017 0,908	0,004 0,979	-0,293 0,053	-0,067 0,713	-0,022 0,883	0,292 0,225	-0,122 0,446	-0,241 0,125	-0,109 0,503
Glicémia				0,472 0,000	-0,056 0,653	-0,119 0,357	0,001 0,991	0,035 0,816	0,163 0,209	0,252 0,196	0,091 0,503	0,035 0,799	0,084 0,543
HOMA_{IR}					-0,042 0,752	-0,033 0,807	-0,314 0,017	0,115 0,469	0,156 0,250	0,428 0,037	0,035 0,807	-0,235 0,100	0,113 0,433
Colesterol Total						0,887 0,000	0,349 0,055	-0,171 0,262	-0,075 0,576	0,222 0,266	0,008 0,955	0,021 0,881	-0,071 0,615
LDL							0,200 0,126	-0,051 0,747	0,014 0,917	0,220 0,280	0,013 0,929	0,018 0,902	-0,129 0,379
HDL								-0,053 0,733	-0,189 0,168	0,021 0,920	-0,021 0,886	-0,032 0,823	-0,176 0,221
Osteocalcina									0,097 0,510	0,054 0,794	0,015 0,925	0,123 0,479	-0,044 0,808
Fosfatase alcalina										0,112 0,569	0,047 0,736	0,087 0,561	0,102 0,494
Calcémia											0,356 0,075	-0,486 0,025	-0,316 0,164
PTH												-0,200 0,193	-0,300 0,048
[5HT] plaq													0,250 0,073

Tabela 8.11. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) de **mulheres em pré-menopausa**.

	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA _{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	Calcémia	PTH	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	-0,015 0,891	-0,017 0,898	0,352 0,004	0,094 0,490	0,259 0,044	0,248 0,065	-0,135 0,309	0,008 0,965	-0,32 0,816	-0,354 0,236	0,234 0,078	-0,187 0,150	-0,131 0,324
IMC		-0,280 0,027	-0,136 0,276	0,140 0,303	-0,204 0,115	-0,298 0,026	-0,089 0,501	0,186 0,308	-0,041 0,766	0,273 0,366	-0,018 0,896	0,016 0,901	0,054 0,683
Insulina			0,069 0,635	0,266 0,074	-0,004 0,979	0,180 0,232	-0,206 0,166	-0,086 0,682	-0,083 0,592	-0,083 0,820	0,071 0,629	-0,073 0,619	0,029 0,845
Glicémia				0,473 0,000	0,091 0,492	0,194 0,206	-0,240 0,113	-0,050 0,821	-0,086 0,583	-0,083 0,820	0,051 0,739	-0,002 0,987	0,054 0,723
HOMA_{IR}					-0,238 0,093	-0,181 0,213	-0,402 0,004	-0,007 0,973	0,164 0,271	-0,060 0,888	-0,034 0,818	-0,171 0,257	-0,079 0,611
Colesterol Total						0,837 0,000	0,330 0,011	0,186 0,326	0,128 0,366	-0,622 0,055	-0,058 0,684	-0,119 0,419	0,234 0,121
LDL							0,046 0,735	0,137 0,471	0,155 0,286	-0,347 0,399	0,043 0,777	-0,158 0,307	0,258 0,095
HDL								0,073 0,703	-0,092 0,520	-0,061 0,867	0,001 0,995	0,030 0,842	-0,023 0,884
Osteocalcina									-0,066 0,724	0,029 0,957	-0,009 0,962	0,219 0,340	0,281 0,218
Fosfatase alcalina										-0,139 0,704	0,055 0,707	-0,100 0,534	0,290 0,070
Calcémia											0,594 0,042	-0,418 0,350	-0,051 0,935
PTH												-0,149 0,336	-0,147 0,353
[5HT] plaq													0,161 0,241

Tabela 8.12. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) de **mulheres em pós-menopausa**.

	Idade Menopausa	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA _{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	Calcémia	PTH	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	0,369 0,029	-0,184 0,289	0,203 0,321	0,10 0,960	0,256 0,188	-0,062 0,744	0,017 0,930	0,044 0,819	-0,348 0,122	-0,233 0,225	-0,161 0,584	0,209 0,276	-0,156 0,409	0,268 0,185
Idade Menopausa		-0,066 0,706	0,231 0,255	0,175 0,364	0,097 0,623	0,137 0,470	0,118 0,543	-0,141 0,458	-0,061 0,793	0,090 0,643	-0,165 0,573	0,111 0,568	-0,299 0,108	-0,096 0,641
IMC			-0,153 0,455	0,163 0,399	0,092 0,642	-0,015 0,937	0,201 0,296	-0,309 0,097	0,540 0,011	0,187 0,330	0,079 0,788	-0,014 0,944	0,014 0,940	-0,002 0,991
Insulina				-0,164 0,456	-0,122 0,590	-0,075 0,734	0,055 0,809	0,135 0,540	-0,262 0,366	-0,275 0,216	-0,093 0,798	0,146 0,505	-0,097 0,669	0,070 0,769
Glicémia					0,540 0,003	-0,072 0,721	-0,243 0,232	-0,280 0,157	0,376 0,102	0,300 0,128	-0,284 0,371	-0,234 0,240	-0,107 0,601	-0,041 0,846
HOMA_{IR}						0,292 0,147	0,269 0,194	-0,461 0,018	0,290 0,215	0,244 0,229	-0,138 0,668	0,056 0,787	-0,003 0,988	-0,139 0,517
Colesterol Total							0,882 0,000	-0,039 0,837	-0,169 0,490	0,230 0,258	-0,183 0,591	0,043 0,833	-0,187 0,351	0,259 0,221
LDL								-0,266 0,163	-0,108 0,660	0,279 0,177	-0,084 0,805	0,167 0,426	-0,335 0,095	0,118 0,591
HDL									-0,320 0,182	-0,426 0,030	-0,366 0,268	-0,011 0,956	0,028 0,891	0,308 0,143
Osteocalcina										0,319 0,170	0,175 0,608	0,102 0,669	0,419 0,094	-0,117 0,656
Fosfatase alcalina											-0,211 0,511	-0,098 0,625	-0,116 0,581	-0,089 0,678
Calcémia												-0,343 0,251	0,330 0,321	-0,038 0,917
PTH													-0,063 0,768	-0,251 0,249
[5HT] plaq														-0,022 0,916

Tabela 8.13. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) do **sexo masculino**.

	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA _{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	Calcémia	PTH	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	0,166 0,311	0,232 0,202	0,480 0,002	0,387 0,024	0,126 0,464	0,044 0,815	0,059 0,743	-0,490 0,020	0,070 0,705	0,252 0,454	0,077 0,680	-0,303 0,117	-0,274 0,176
IMC		0,077 0,675	0,205 0,217	0,133 0,454	-0,216 0,207	-0,117 0,529	-0,285 0,108	-0,140 0,534	0,146 0,425	-0,159 0,641	0,166 0,372	-0,090 0,648	0,104 0,615
Insulina			-0,009 0,963	0,582 0,001	-0,023 0,907	-0,006 0,975	-0,070 0,733	-0,202 0,436	-0,239 0,231	0,381 0,352	-0,012 0,954	-0,364 0,074	-0,155 0,480
Glicémia				0,381 0,026	0,105 0,543	0,094 0,615	-0,026 0,888	-0,229 0,317	0,151 0,417	0,297 0,404	0,005 0,979	0,049 0,805	0,039 0,849
HOMA_{IR}					0,033 0,857	0,056 0,771	-0,190 0,313	-0,102 0,678	-0,055 0,777	0,012 0,977	0,165 0,402	-0,151 0,462	-0,024 0,910
Colesterol Total						0,784 0,000	0,330 0,061	-0,303 0,194	-0,336 0,075	0,287 0,454	-0,298 0,123	0,141 0,482	0,063 0,771
LDL							0,187 0,331	-0,185 0,463	-0,362 0,069	0,182 0,666	-0,225 0,269	0,069 0,748	0,009 0,969
HDL								0,209 0,391	-0,141 0,491	-0,309 0,456	-0,313 0,128	-0,251 0,227	-0,209 0,350
Osteocalcina									-0,249 0,277	-0,094 0,795	0,364 0,151	-0,198 0,517	-0,436 0,180
Fosfatase alcalina										-0,436 0,208	0,062 0,760	0,160 0,476	0,167 0,470
Calcémia											0,439 0,237	0,200 0,800	0,200 0,800
PTH												-0,431 0,045	-0,455 0,038
[5HT] plaq													0,350 0,093

Tabela 8.14. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população de estudo** (osteoporose) de **mulheres em pré-menopausa**.

	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA_{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	PTH	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	- 0,017 0,966	0,000 1,000	0,300 0,624	-0,700 0,188	-0,800 0,104	0,051 0,935	-0,700 0,188	0,000 1,000	0,200 0,800	0,657 0,156	0,371 0,468	-0,600 0,208
IMC		0,400 0,600	0,500 0,391	0,800 0,104	0,300 0,624	0,718 0,172	-0,300 0,624	0,200 0,800	1,000 -	-0,086 0,872	-0,143 0,787	0,657 0,156
Insulina			1,000 -	-1,000 -	1,000 -	-1,000 -	1,000 -	-1,000 -	-	0,500 0,667	-0,500 0,66	-0,500 0,667
Glicémia				0,200 0,747	0,200 0,747	0,821 0,089	-0,200 0,747	1,000 -	1,000 -	0,400 0,600	0,500 0,667	0,500 0,667
HOMA_{IR}					0,700 0,188	0,616 0,269	0,200 0,747	0,500 0,667	-0,211 0,789	-0,928 0,008	0,455 0,364	0,334 0,518
Colesterol Total						0,359 0,553	0,800 0,104	-0,500 0,667	1,000 -	-0,800 0,200	-1,000 -	0,500 0,667
LDL							-0,205 0,741	1,000 -	1,000 -	0,316 0,684	0,000 1,000	0,866 0,333
HDL								-1,000 -	-1,000 -	-0,400 0,600	0,500 0,667	-1,000 -
Osteocalcina									0,500 0,667	0,000 1,000	-1,000 -	-1,000 -
Fosfatase alcalina										0,000 1,000	-1,000 -	-1,000 -
PTH											0,200 0,800	-0,400 0,600
[5HT] plaq												0,143 0,787

Tabela 8.15. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população de estudo** (osteoporose) de **mulheres em pós-menopausa**.

	Idade Menopausa	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA _{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	Calcémia	PTH	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	-0,105 0,386	-0,162 0,206	-0,155 0,225	0,272 0,032	-0,179 0,199	0,243 0,074	0,180 0,202	0,005 0,972	0,096 0,523	-0,155 0,267	0,141 0,457	0,391 0,003	-0,066 0,644	0,143 0,307
Idade Menopausa		-0,196 0,124	-0,163 0,203	-0,041 0,750	-0,051 0,715	-0,213 0,118	-0,146 0,302	-0,248 0,074	-0,166 0,265	-0,148 0,289	-0,020 0,918	-0,232 0,082	-0,148 0,294	-0,055 0,696
IMC			0,003 0,980	0,022 0,865	0,029 0,835	-0,273 0,044	-0,348 0,011	0,037 0,791	0,377 0,009	0,060 0,670	-0,104 0,584	-0,115 0,394	-0,026 0,853	0,163 0,242
Insulina				0,063 0,648	0,163 0,259	-0,089 0,545	-0,021 0,888	-0,030 0,844	-0,145 0,342	0,015 0,920	-0,032 0,873	-0,081 0,562	0,265 0,078	0,085 0,575
Glicémia					0,328 0,016	-0,024 0,861	-0,148 0,299	0,275 0,049	0,358 0,017	0,086 0,549	-0,094 0,641	0,162 0,243	0,022 0,887	-0,184 0,221
HOMA_{IR}						0,088 0,554	0,007 0,963	0,034 0,822	0,116 0,472	0,016 0,916	0,069 0,759	0,055 0,704	0,238 0,144	-0,036 0,825
Colesterol Total							0,861 0,000	0,379 0,005	-0,060 0,715	0,063 0,682	0,066 0,764	0,117 0,422	-0,054 0,733	0,137 0,388
LDL								0,054 0,704	-0,164 0,333	0,054 0,733	0,024 0,919	0,082 0,587	-0,006 0,972	0,272 0,085
HDL									0,011 0,948	-0,037 0,813	-0,293 0,186	0,138 0,353	-0,200 0,209	-0,215 0,177
Osteocalcina										0,186 0,239	-0,221 0,299	0,265 0,079	-0,035 0,853	0,282 0,125
Fosfatase alcalina											0,059 0,786	0,128 0,375	-0,123 0,445	-0,003 0,983
Calcémia													-0,141 0,492	-0,232 0,340
PTH													0,098 0,542	-0,045 0,775
[5HT] plaq														0,175 0,214

Tabela 8.16. Correlação de Spearman entre os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a população de estudo (osteoporose) do sexo masculino.

	IMC	Insulina	Glicémia	HOMA _{IR}	Colesterol Total	LDL	HDL	Osteocalcina	Fosfatase alcalina	PTH	Calcémia	[5HT] plaq	[5HT] plasm
Idade	0,014 0,936	0,479 0,028	0,317 0,072	0,069 0,722	-0,047 0,803	-0,048 0,798	0,022 0,908	-0,252 0,204	-0,199 0,284	0,140 0,568	0,180 0,369	0,146 0,460	-0,170 0,377
IMC		0,003 0,991	0,304 0,085	0,337 0,074	0,044 0,813	0,018 0,925	0,080 0,670	0,268 0,177	0,078 0,676	0,303 0,207	-0,047 0,816	-0,060 0,761	-0,006 0,976
Insulina			0,229 0,330	0,516 0,020	0,059 0,816	0,170 0,499	-0,541 0,020	-0,003 0,991	0,091 0,566	-0,275 0,321	0,191 0,573	-0,270 0,295	-0,233 0,368
Glicémia				0,517 0,004	-0,169 0,364	-0,246 0,182	0,000 0,998	0,172 0,400	0,169 0,372	0,172 0,495	0,175 0,393	0,049 0,804	0,043 0,826
HOMA_{IR}					-0,031 0,876	-0,019 0,924	-0,358 0,067	0,196 0,369	0,329 0,093	-0,153 0,475	0,437 0,091	-0,398 0,054	0,197 0,677
Colesterol Total						0,924 0,000	0,338 0,063	-0,058 0,782	0,175 0,364	0,279 0,262	0,353 0,084	-0,093 0,645	-0,145 0,460
LDL							0,183 0,323	0,046 0,828	0,310 0,101	0,328 0,184	0,242 0,245	-0,018 0,930	-0,178 0,364
HDL								-0,205 0,327	-0,230 0,230	0,122 0,628	0,322 0,116	0,057 0,777	-0,067 0,736
Osteocalcina									0,287 0,146	-0,051 0,852	-0,297 0,180	0,255 0,264	0,209 0,352
Fosfatase alcalina										0,314 0,204	0,041 0,843	-0,005 0,981	0,000 0,999
PTH											0,300 0,242	-0,529 0,029	-0,344 0,176
Calcémia												-0,059 0,793	-0,205 0,349
[5HT] plaq													0,243 0,214

Tabela 8.17. Relação do polimorfismo genético 5HTTVNTR com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose+DMO normal) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos								p
	N	12/12	N	12/10	N	12/9	N	10/10	
Idade (anos)	36	40±2	43	41±2	2	39±5	12	39±3	0,825 ⁺
IMC < 25 (kg/m ²)	12 (33%)	23 [20 – 25]	16 (37%)	20 [19 – 25]	0	-	1 (8%)	25 [24 – 25]	0,205 ⁺
IMC >25 (kg/m ²)	24 (67%)	32 [25 – 37]	27 (63%)	35 [25 – 42]	2 (100%)	34 [29 – 38]	11 (92%)	37 [25 – 42]	
IMC (kg/m ²)	36	27 [20 – 37]	43	26 [19 – 42]	2	34 [29 – 38]	12	28 [24 – 42]	0,266 [#]
Insulina (mcUI/mL)	25	9 [2 – 27]	33	7 [2 – 22]	2	4 [3 – 5]	6	10 [6 – 20]	0,157 [#]
Glicémia (mmol/L)	27	78 [60 – 256]	33	78 [66 – 148]	1	Cte.	10	81 [60 – 103]	0,727 [#]
HOMA _{1R} (mcU/ml.mmol)	36	1 [0 – 5]	43	1 [0 – 5]	1	Cte.	12	2 [1 – 6]	0,242 [#]
Coolesterol ^{Total} (mg/mL)	25	184 [127 – 270]	32	183,5 [132 – 263]	1	Cte.	8	190 [147 – 258]	0,742 [#]
HDL (mg/mL)	25	65 [37 – 94]	32	59,5 [41 – 92]	0	-	7	51 [40 – 74]	0,110 [#]
LDL (mg/mL)	25	106±6	30	101±5	0	-	6	120±12	0,397 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	15	3 [1 – 11]	19	4 [1 – 11]	0	-	2	3 [3 – 3]	0,659 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	24	56 [34 – 83]	28	61 [37 – 89]	1	Cte.	6	55 [45 – 145]	0,824 [#]
Calcémia (mg/dL)	5	9 [8 – 9]	7	9 [8 – 13]	0	-	2	9 [9 – 10]	0,481 [#]
PTH (pg/mL)	23	36 [3 – 93]	32	39 [6 – 97]	1	Cte.	8	42 [19 – 82]	0,987 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	22	4 [0 – 10]	31	6 [0 – 48]	2	6 [3 – 10]	10	5 [1 – 10]	0,248 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	23	412 [7 – 1332]	32	402 [8 – 862]	1	Cte.	11	288 [24 – 501]	0,345 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.18. Relação do polimorfismo genético 5HTTVNTR com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose + DMO normal) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos								P
	N	12/12	N	12/10	N	12/9	N	10/10	
Idade (anos)	45	64±1	45	67±1	1	Cte.	14	63±3	0,432 ⁺
Idade menopausa (anos)	45	50 [24 – 55]	45	50 [29 – 57]	1	Cte.	14	49 [44 – 55]	0,631 [#]
IMC < 25 (kg/m²)	13 (29%)	24 [21 – 25]	11 (24%)	23 [19 – 25]	0	-	2 (14%)	24 [22 – 25]	0,670 [*]
IMC >25 (kg/m²)	32 (71%)	32 [25 – 40]	34 (76%)	36 [25 – 44]	1 (100%)	Cte.	12 (86%)	31 [25 – 37]	
IMC (kg/m²)	45	28 [21 – 40]	45	29 [19 – 44]	1	Cte.	14	30 [22 – 37]	0,521 [#]
Insulina (mcU/mL)	35	7 [2 – 19]	41	6 [1 – 28]	1	Cte.	12	9 [3 – 14]	0,543 [#]
Glicémia (mmol/L)	39	88 [66 – 324]	43	83 [69 – 199]	1	Cte.	8	87 [70 – 131]	0,433 [#]
HOMA_{1R} (mcU/ml.mmol)	45	1 [0 – 12]	45	1 [0 – 5]	1	Cte.	14	1 [1 – 2]	0,317 [#]
Colesterol_{total} (mg/mL)	38	212 [134 – 330]	36	204,5 [135 – 347]	1	Cte.	10	214 [145 – 315]	0,740 [#]
HDL (mg/mL)	37	57 [27 – 98]	35	58 [32 – 95]	1	Cte.	10	57 [39 – 81]	0,931 [#]
LDL (mg/mL)	36	130±5	34	124±6	1	Cte.	10	139±14	0,835 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	28	4 [0 – 29]	32	5 [0 – 88]	1	Cte.	7	5 [2 – 37]	0,892 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	35	76 [34 – 214]	38	66 [38 – 156]	1	Cte.	8	72 [43 – 119]	0,241 [#]
Calcémia (mg/dL)	22	9 [8 – 10]	16	10 [9 – 10]	0	-	6	9 [9 – 10]	0,301 [#]
PTH (pg/mL)	38	42 [16 – 115]	40	48 [20 – 116]	1	Cte.	7	54 [43 – 116]	0,339 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	35	3 [0 – 32]	32	4 [0 – 12]	1	Cte.	11	4 [0 – 19]	0,862 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	36	191 [8 – 1093]	33	350 [12 – 1053]	1	Cte.	12	205 [0 – 464]	0,153 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA; [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.19. Relação do polimorfismo genético 5HTTVNTR com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose + DMO normal) do **sexo masculino**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	12/12	N	12/10	N	10/10	
Idade (anos)	28	58±3	41	56±2	5	56±2	0,586 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	6 (21%)	22 [20 – 25]	12 (29%)	20 [18 – 25]	0	-	0,325 [*]
IMC >25 (kg/m²)	22 (79%)	29 [25 – 45]	29 (71%)	38 [25 – 42]	5 (100%)	30 [26 – 36]	
IMC (kg/m²)	28	27 [20 – 45]	41	27 [18 – 42]	5	30 [26 – 36]	0,405 [#]
Insulina (mcUI/mL)	18	8 [2 – 30]	31	7 [1 – 41]	4	11 [3 – 15]	0,792 [#]
Glicémia (mmol/L)	27	90 [63 – 278]	39	99 [71 – 227]	5	105 [72 – 152]	0,857 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	28	2 [1 – 9]	41	2 [0 – 12]	5	1 [1 – 4]	0,794 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	26	188 [125 – 286]	34	189 [133 – 271]	4	205 [155 – 223]	0,678 [#]
HDL (mg/mL)	26	48 [32 – 71]	34	48 [30 – 87]	4	46 [33 – 50]	0,684 [#]
LDL (mg/mL)	24	117±6	34	117±6	4	129±11	0,221 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	16	2 [1 -19]	29	49 [1 – 35]	4	8 [2 – 17]	0,268 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	23	63 [33 – 118]	36	62 [34 – 181]	4	53 [49 – 60]	0,575 [#]
Calcémia (mg/dL)	12	9 [8 – 10]	16	10 [9 – 12]	2	9 [9 – 9]	0,693 [#]
PTH (pg/mL)	20	46 [17 – 89]	34	45 [14 – 141]	4	55 [29 – 84]	0,749 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	23	4 [1 – 7]	27	4 [1 – 14]	5	3 [1 – 6]	0,787 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	25	402 [17 – 674]	26	300 [8 – 1034]	5	232 [172 – 568]	0,295 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.20. Características dos parâmetros para os diferentes genótipos do polimorfismo 5HTTVNTR para a população controle (DMO normal) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos								p
	N	12/12	N	12/10	N	12/9	N	10/10	
Idade (anos)	32	38±2	39	40±1	2	39±5	11	40±3	0,838 ⁺
IMC < 25 (kg/m ²)	10 (31%)	24 [20 – 25]	14 (36%)	21 [19 – 25]	0	-	1 (9%)	25 [24 – 25]	0,285 [*]
IMC >25 (kg/m ²)	22 (69%)	29 [25 – 37]	25 (64%)	30 [25 – 42]	2 (100%)	34 [29 – 38]	10 (91%)	33 [25 – 42]	
IMC (kg/m ²)	32	27 [20 – 37]	39	26 [19 – 42]	2	34 [29 – 38]	11	29 [24 – 42]	0,218 [#]
Insulina (mcUI/mL)	24	9 [2 – 27]	31	8 [2 – 22]	2	4 [3 – 5]	5	11 [8 – 20]	0,643 [#]
Glicémia (mmol/L)	24	80 [60 – 256]	32	79 [66 – 148]	1	Cte.	9	82 [68 – 103]	0,595 [#]
HOMA _{IR} (mcU/mL.mmol)	20	2 [0 – 5]	28	1 [0 – 5]	1	Cte.	7	2 [1 – 6]	0,243 [#]
Colesterol _{Total} (mg/mL)	22	186 [127 – 270]	31	183 [132 – 263]	1	Cte.	7	185 [147 – 258]	0,662 [#]
HDL (mg/mL)	22	65 [40 – 92]	31	58 [41 – 92]	0	-	6	48 [40 – 61]	0,026[#]
LDL (mg/mL)	22	107±7	29	100±5	0	-	5	124±13	0,268 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	13	3 [1 – 11]	17	4 [1 – 11]	0	-	2	3 [3 – 3]	0,684 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	22	56 [34 – 83]	26	61 [37 – 89]	1	Cte.	6	55 [45 – 145]	0,980 [#]
Calcémia (mg/dL)	5	9 [8 – 9]	6	9 [8 – 13]	0	-	2	9 [9 – 10]	0,622 [#]
PTH (pg/mL)	20	34 [3 – 93]	30	39 [6 – 97]	1	Cte.	7	42 [19 – 82]	0,897 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	19	3 [0 – 10]	29	6 [0 – 48]	2	6 [3 – 10]	9	5 [1 – 10]	0,210 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	20	394 [7 – 1155]	30	402 [8 – 862]	1	Cte.	10	272 [24 – 492]	0,208 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.21. Características dos parâmetros para os diferentes genótipos do polimorfismo 5HTTVNTR para a população controle (DMO normal) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	12/12	N	12/10	N	10/10	
Idade (anos)	18	58±2	10	57±3	7	60±3	0,410 ⁺
Idade menopausa (anos)	18	50 [40 – 55]	10	48 [29 – 53]	7	48 [45 – 53]	0,368 [#]
IMC < 25 (kg/m²)	6 (33%)	23 [21 – 25]	2 (20%)	19 [19 – 25]	1 (14%)	25 [24 – 25]	0,559 ⁺
IMC >25 (kg/m²)	12 (67%)	34 [25 – 40]	8 (80%)	32 [25 – 38]	6 (86%)	32 [25 – 35]	
IMC (kg/m²)	18	28 [21 – 40]	10	27 [19 – 38]	7	30 [24 – 35]	0,719 [#]
Insulina (mcUI/mL)	11	7 [3 – 16]	9	4 [3 – 12]	6	9 [4 – 9]	0,111 [#]
Glicémia (mmol/L)	14	88 [74 – 241]	10	92 [69 – 110]	5	89 [75 – 131]	0,961 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	14	2 [1 – 12]	10	1 [0 – 4]	4	2 [1 – 2]	0,722 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	15	210 [134 – 330]	9	223 [175 – 249]	6	246 [192 – 315]	0,522 [#]
HDL (mg/mL)	15	54 [32 – 98]	9	69 [32 – 95]	3	58 [48 – 81]	0,292 [#]
LDL (mg/mL)	14	137±10	9	128±7	6	160±17	0,400 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	10	3 [1 – 29]	8	4 [1 – 22]	3	6 [5 – 17]	0,085 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	15	75 [60 – 150]	9	70 [39 – 79]	5	84 [43 – 119]	0,296 [#]
Calcémia (mg/dL)	8	10 [9 – 10]	4	10 [9 – 10]	2	11 [10 – 15]	0,530 [#]
PTH (pg/mL)	15	42 [20 – 62]	10	47 [24 – 100]	4	72 [43 – 73]	0,135 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	13	2 [0 – 6]	7	2 [0 – 7]	6	5 [0 – 19]	0,215 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	15	197 [35 – 758]	8	411 [145 – 746]	7	217 [74 – 465]	0,363 [#]

*Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.22. Características dos parâmetros para os diferentes genótipos do polimorfismo 5HTTVNTR para a **população controle** (DMO normal) de **homens**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	12/12	N	12/10	N	10/10	
Idade (anos)	11	49±4	24	53±2	4	58±3	0,415 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	2 (18%)	23 [20 – 25]	9 (38%)	21 [18 – 25]	0	-	0,110 [*]
IMC >25 (kg/m²)	9 (82%)	35 [25 – 45]	15 (63%)	28 [25 – 34]	4 (100%)	33 [26 – 36]	
IMC (kg/m²)	11	30 [20 – 45]	24	26 [18 – 34]	4	33 [26 – 36]	0,216 [#]
Insulina (mcUI/mL)	8	8 [2 – 30]	20	9 [3 – 41]	4	11 [3 – 15]	0,191 [#]
Glicémia (mmol/L)	11	86 [63 – 181]	23	102 [71 – 215]	4	114 [78 – 152]	0,407 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	9	2 [1 – 6]	21	3 [1 – 12]	4	2 [1 – 4]	0,557 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	11	178 [130 – 275]	22	186 [145 – 257]	3	195 [155 – 223]	0,828 [#]
HDL (mg/mL)	11	50 [32 – 70]	19	42 [30 – 82]	3	46 [33 – 50]	0,410 [#]
LDL (mg/mL)	9	113±11	19	109±6	3	122±12	0,509 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	5	3 [2 – 6]	14	4 [1 – 16]	3	13 [2 – 17]	0,623 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	9	55 [33 – 97]	20	63 [37 – 121]	3	50 [49 – 60]	0,452 [#]
Calcémia (mg/dL)	3	9 [9 – 10]	7	10 [9 – 10]	1	Cte.	0,640 [#]
PTH (pg/mL)	10	42 [17 – 60]	18	46 [14 – 82]	3	61 [48 – 84]	0,142 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	7	4 [1 – 5]	15	5 [1 – 14]	4	3 [1 – 4]	0,232 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	9	366 [49 – 579]	15	370 [12 – 993]	4	232 [172 – 258]	0,360 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.23. Características dos parâmetros para os diferentes genótipos do polimorfismo 5HTTVNTR em mulheres pré-menopáusicas na população de estudo (osteoporose).

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	12/12	N	12/10	N	10/10	
Idade (anos)	4	49±2	4	50±12	1	Cte.	0,324 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	2 (50%)	23 [22 – 25]	2 (50%)	24 [23 – 25]	0	-	0,670 [*]
IMC >25 (kg/m²)	2 (50%)	25 [25 – 30]	2 (50%)	33 [25 – 38]	1 (100%)	Cte.	
IMC (kg/m²)	4	24 [22 – 30]	4	29 [23 – 38]	1	Cte.	0,617 [#]
Insulina (mcUI/mL)	1	Cte.	2	6 [5 – 7]	1	Cte.	0,915 [#]
Glicémia (mmol/L)	3	72 [68 – 75]	1	Cte.	1	Cte.	0,344 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	3	0 [0 – 0]	1	Cte.	1	Cte.	0,202 [#]
Colesterol (mg/mL)	3	171 [169 – 204]	1	Cte.	1	Cte.	0,344 [#]
HDL (mg/mL)	3	63 [37 – 94]	1	Cte.	1	Cte.	0,766 [#]
LDL (mg/mL)	3	98 [96 – 120]	1	Cte.	1	Cte.	0,353 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	2	5 [3 – 6]	2	5 [4 – 6]	0	-	1,000 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	2	41 [37 – 45]	2	70 [60 – 80]	0	-	0,121 [#]
PTH (pg/mL)	3	40 [36 – 59]	2	32 [17 – 47]	1	Cte.	0,501 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	3	4 [3 – 8]	2	10 [3 – 17]	1	Cte.	0,953 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	3	869 [801 – 1332]	2	362 [238 – 486]	1	Cte.	0,117 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.24. Características dos parâmetros para os diferentes genótipos do polimorfismo 5HTTVNTR em **mulheres pós-menopáusicas na população de estudo** (osteoporose).

Parâmetros bioquímicos	Genótipos								P
	N	12/12	N	12/10	N	12/9	N	10/10	
Idade (anos)	27	68±2	35	69±2	1	Cte.	7	66±5	0,487 ⁺
Idade menopausa (anos)	27	50 [24 – 55]	35	50 [30 – 57]	1	Cte.	7	49 [44 – 55]	0,387 [#]
IMC < 25 (kg/m ²)	7 (26%)	22 [21 – 25]	9 (26%)	23 [21 – 25]	0	-	1 (14%)	24 [22 – 25]	0,857 ⁺
IMC >25 (kg/m ²)	20 (74%)	30 [25 – 39]	26 (74%)	36 [25 – 44]	1 (100%)	Cte.	6 (86%)	33 [25 – 37]	
IMC (kg/m ²)	27	28 [21 – 39]	35	29 [21 – 44]	1	Cte.	7	30 [22 – 37]	0,469 [#]
Insulina (mcU/mL)	24	6 [2 – 19]	32	6 [1 – 28]	1	Cte.	6	7 [3 – 14]	0,407 [#]
Glicémia (mmol/L)	25	86 [66 – 324]	33	82 [72 – 199]	1	Cte.	3	76 [70 – 91]	0,282 [#]
HOMA (mcU/ml.mmol)	21	1 [0 – 7]	29	1 [0 – 5]	1	Cte.	2	1 [1 – 2]	0,479 [#]
Colesterol ^{Total} (mg/mL)	23	214 [153 – 274]	27	196 [135 – 347]	1	Cte.	4	167 [145 – 238]	0,338 [#]
HDL (mg/mL)	22	63 [27 – 97]	26	58 [38 – 93]	1	Cte.	4	56 [39 – 61]	0,317 [#]
LDL (mg/mL)	22	125±6	25	123±8	1	Cte.	4	107±18	0,445 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	18	7 [0 – 26]	24	6 [0 – 88]	1	Cte.	4	5 [2 – 37]	0,923 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	20	79 [34 – 214]	29	65 [38 – 156]	1	Cte.	3	67 [59 – 76]	0,819 [#]
Calcémia (mg/dL)	14	9 [8 – 10]	12	10 [9 – 10]	0	-	4	9 [9 – 10]	0,194 [#]
PTH (pg/mL)	23	46 [16 – 115]	30	54 [20 – 116]	1	Cte.	3	48 [48 – 54]	0,913 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	22	4 [1 – 32]	25	4 [1 – 12]	1	Cte.	5	4 [2 – 5]	0,569 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	21	161 [8 – 1093]	25	296 [12 – 1053]	1	Cte.	5	163 [0 – 344]	0,236 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.25. Características dos parâmetros para os diferentes genótipos do polimorfismo 5HTTVNTR em homens na população de estudo (osteoporose).

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	12/12	N	12/10	N	10/10	
Idade (anos)	17	63±3	17	59±2	1	Cte.	0,410 ⁺
IMC < 25 (kg/m ²)	4 (24%)	24 [22 – 25]	3 (18%)	22 [21 – 25]	0	-	0,807 [*]
IMC >25 (kg/m ²)	13 (77%)	38 [25 – 42]	14 (82%)	36 [25 – 42]	1 (100%)	Cte.	
IMC (kg/m ²)	17	27 [22 – 42]	17	29 [21 – 42]	1	Cte.	0,611 [#]
Insulina (mcUI/mL)	10	8 [2 – 19]	11	6 [1 – 33]	0	-	0,838 [#]
Glicemia (mmol/L)	16	97 [75 – 278]	16	98 [72 – 227]	1	Cte.	0,254 [#]
HOMA _{IR} (mcU/ml.mmol)	12	2 [1 – 9]	16	2 [0 – 6]	1	Cte.	0,662 [#]
Colesterol _{Total} (mg/mL)	15	189 [125 – 286]	15	203 [133 – 271]	1	Cte.	0,400 [#]
HDL (mg/mL)	15	43 [34 – 71]	15	53 [37 – 87]	1	Cte.	0,203 [#]
LDL (mg/mL)	15	119±8	15	128±10	1	Cte.	0,271 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	11	2 [1 – 19]	15	4 [1 – 35]	1	Cte.	0,262 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	14	77 [37 – 118]	16	58 [34 – 181]	1	Cte.	0,595 [#]
Calcemia (mg/dL)	9	9 [8 – 10]	9	10 [9 – 12]	1	Cte.	0,862 [#]
PTH (pg/mL)	10	51 [33 – 89]	16	43 [23 – 141]	1	Cte.	0,160 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	16	3 [1 – 7]	12	3 [2 – 6]	1	Cte.	0,268 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	16	424 [17 – 674]	11	137 [8 – 1034]	1	Cte.	0,109 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.26. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose + DMO normal) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	TT	N	CT	N	CC	
Idade (anos)	28	43±2	44	39±2	21	38±2	0,415 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	11 (39%)	21 [19 – 25]	16 (36%)	23 [20 – 25]	2 (10%)	23 [21 – 25]	0,051 [*]
IMC >25 (kg/m²)	17 (61%)	32 [25 – 41]	28 (64%)	35 [25 – 42]	19 (91%)	35 [25 – 37]	
IMC (kg/m²)	28	26 [19 – 41]	44	27 [20 – 42]	21	29 [21 – 37]	0,334 [#]
Insulina (mcUI/mL)	21	9 [3 – 22]	29	8 [2 – 27]	16	8 [2 – 16]	0,316 [#]
Glicemia (mmol/L)	23	76 [61 – 148]	31	79 [60 – 103]	17	80 [68 – 256]	0,676 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	19	1 [0 – 3]	29	1 [1 – 5]	13	2 [0 – 6]	0,252 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	21	183 [142 – 258]	29	189 [127 – 270]	16	184 [141 – 263]	0,620 [#]
HDL (mg/mL)	20	61 [37 – 94]	28	62 [40 – 92]	16	51 [40 – 92]	0,284 [#]
LDL (mg/mL)	19	114±5	28	101±6	14	101±8	0,744 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	12	3 [1 – 6]	19	3 [1 – 11]	5	3 [1 – 11]	0,755 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	18	60 [37 – 145]	29	55 [34 – 83]	12	65 [47 – 89]	0,129 [#]
Calcemia (mg/dL)	6	9 [8 – 13]	7	9 [8 – 10]	1	Cte.	0,502 [#]
PTH (pg/mL)	22	39 [16 – 64]	29	41 [3 – 97]	13	34 [6 – 82]	0,385 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	17	4 [1 – 10]	29	5 [0 – 48]	19	6 [0 – 15]	0,562 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	19	281 [9 – 1332]	30	402 [7 – 1155]	18	426 [153 – 65]	0,578 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.27. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose + DMO normal) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	TT	N	CT	N	CC	
Idade (anos)	32	63±2	56	66±1	17	65±3	0,511 ⁺
Idade menopausa (anos)	32	50 [32 – 55]	56	50 [24 – 57]	17	49 [38 – 55]	0,609 [#]
IMC < 25 (kg/m²)	9 (28%)	19 [19 – 25]	12 (21%)	23 [21 – 25]	5 (29%)	23 [21 – 25]	0,698 [#]
IMC > 25 (kg/m²)	23 (72%)	40 [25 – 44]	44 (79%)	33 [25 – 39]	12 (71%)	30 [25 – 38]	
IMC (kg/m²)	32	29 [19 – 44]	56	29 [21 – 39]	17	29 [21 – 38]	0,970 [#]
Insulina (mcUI/mL)	26	7 [2 – 18]	47	6 [1 – 22]	16	8 [1 – 28]	0,438 [#]
Glicémia (mmol/L)	30	80 [69 – 261]	46	88 [66 – 324]	15	86 [77 – 102]	0,042[#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	26	1 [0 – 7]	41	1 [0 – 12]	14	2 [0 – 3]	0,537 [#]
Colesterol (mg/mL)	27	214 [145 – 347]	44	213 [134 – 330]	14	208 [135 – 262]	0,904 [#]
HDL (mg/mL)	26	55 [38 – 87]	43	60 [32 – 97]	14	64 [27 – 98]	0,221 [#]
LDL (mg/mL)	26	140±8	42	124±5	13	120±9	0,630 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	18	4 [0 – 88]	37	5 [0 – 37]	13	5 [1 – 21]	0,227 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	26	74 [38 – 156]	41	69 [34 – 214]	15	71 [39 – 119]	0,731 [#]
Calcémia (mg/dL)	11	10 [8 – 10]	26	9 [9 – 10]	7	10 [9 – 10]	0,854 [#]
PTH (pg/mL)	27	55 [16 – 116]	42	48 [20 – 115]	17	42 [20 – 108]	0,552 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	26	4 [0 – 19]	41	3 [0 – 12]	12	4 [1 – 32]	0,059 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	28	303 [22 – 1053]	43	255 [0 – 1016]	11	145 [19 – 1093]	0,549 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.28. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose + DMO normal) de **homens**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	TT	N	CT	N	CC	
Idade (anos)	19	57±2	44	57±2	11	53±4	0,393 ⁺
IMC < 25 (kg/m ²)	5 (26%)	23 [21 – 25]	10 (23%)	21 [20 – 25]	3 (27%)	23 [18 – 25]	0,927 [*]
IMC >25 (kg/m ²)	14 (74%)	29 [25 – 42]	34 (77%)	35 [25 – 45]	8 (73%)	29 [25 – 36]	
IMC (kg/m ²)	19	28 [21 – 42]	44	28 [20 – 45]	11	26 [18 – 36]	0,821 [#]
Insulina (mcUI/mL)	9	7 [3 – 15]	35	7 [1 – 41]	9	10 [2 – 30]	0,308 [#]
Glicemia (mmol/L)	18	105 [74 – 215]	42	93 [63 – 278]	11	102 [77 – 123]	0,347 [#]
HOMA _{IR} (mcU/mL.mmol)	19	3 [1 – 10]	38	2 [0 – 12]	10	2 [1 – 6]	0,641 [#]
Colesterol _{Total} (mg/mL)	15	179 [146 – 286]	40	191 [125 – 275]	9	193 [130 – 234]	0,383 [#]
HDL (mg/mL)	17	47 [31 – 71]	38	47 [30 – 87]	9	50 [39 – 82]	0,475 [#]
LDL (mg/mL)	16	108±8	39	123±5	7	112±9	0,299 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	13	4 [1 – 17]	30	3 [1 – 35]	6	2 [1 – 10]	0,424 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	16	62 [37 – 109]	39	61 [34 – 181]	8	58 [33 – 64]	0,361 [#]
Calcemia (mg/dL)	6	9 [9 – 10]	22	9 [8 – 12]	2	9 [9 – 10]	0,406 [#]
PTH (pg/mL)	15	51 [26 – 89]	36	46 [14 – 141]	7	43 [29 – 62]	0,780 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	55	4 [2 – 7]	35	3 [1 – 14]	7	4 [1 – 7]	0,620 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	11	340 [95 – 794]	37	370 [8 – 1034]	8	263 [49 – 426]	0,350 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.29. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	TT	N	CT	N	CC	
Idade (anos)	23	42±2	40	39±1	21	38±2	0,394 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	10 (44%)	20 [19 – 25]	13 (32%)	23 [20 – 25]	2 (9%)	24 [21 – 25]	0,044[*]
IMC >25 (kg/m²)	13 (53%)	32 [25 – 41]	27 (68%)	31 [25 – 42]	19 (91%)	35 [25 – 37]	
IMC (kg/m²)	23	26 [19 – 41]	40	27 [20 – 42]	21	29 [21 – 37]	0,296 [#]
Insulina (mcUI/mL)	19	9 [3 – 22]	27	8 [2 – 27]	16	8 [2 – 16]	0,211 [#]
Glicémia (mmol/L)	19	81 [61 – 148]	30	79 [60 – 103]	17	80 [68 – 256]	0,896 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	15	1 [0 – 3]	28	1 [1 – 5]	13	2 [0 – 6]	0,495 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	17	183 [142 – 258]	28	189 [127 – 270]	16	184 [141 – 263]	0,695 [#]
HDL (mg/mL)	16	59 [50 – 82]	27	62 [40 – 92]	16	51 [40 – 92]	0,300 [#]
LDL (mg/mL)	15	116±6	27	101±6	14	101±8	0,770 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	8	3 [1 – 4]	19	3 [1 – 11]	5	3 [1 – 11]	0,420 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	15	60 [37 – 145]	28	55 [34 – 83]	12	65 [47 – 89]	0,162 [#]
Calcémia (mg/dL)	5	9 [8 – 13]	7	9 [8 – 10]	1	Cte.	0,613 [#]
PTH (pg/mL)	18	40 [16 – 64]	27	41 [3 – 97]	13	34 [6 – 82]	0,442 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	15	4 [1 – 10]	25	5 [0 – 48]	19	6 [0 – 15]	0,416 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	17	259 [9 – 816]	26	399 [7 – 1155]	18	426 [153 – 765]	0,234 [#]

*Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#]Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.30. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	TT	N	CT	N	CC	
Idade (anos)	10	56±2	17	60±2	8	58±2	0,410 ⁺
Idade menopausa (anos)	10	48 [41 – 53]	17	50 [29 – 55]	8	48 [40 – 55]	0,875 [#]
IMC < 25 (kg/m²)	2 (20%)	24 [19 – 25]	3 (17,6%)	25 [24 – 25]	4 (50%)	22 [21 – 25]	0,209 ⁺
IMC >25 (kg/m²)	8 (80%)	38 [25 – 40]	14 (82,4%)	31 [25 – 38]	4 (50%)	28 [25 – 34]	
IMC (kg/m²)	10	31 [19 – 40]	17	28 [24 – 38]	8	25 [21 – 34]	0,164 [#]
Insulina (mcUI/mL)	6	7 [4 – 9]	12	5 [3 – 9]	8	8 [4 – 16]	0,122 [#]
Glicemia (mmol/L)	9	80 [69 – 241]	13	92 [76 – 169]	7	90 [77 – 102]	0,240 [#]
HOMA_{IR} (mcU/mL.mmol)	8	2 [0 – 3]	13	2 [1 – 12]	7	2 [0 – 3]	0,824 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	9	225 [183 – 315]	15	223 [134 – 330]	6	213 [175 – 262]	0,818 [#]
HDL (mg/mL)	9	53 [44 – 77]	15	54 [32 – 95]	6	71 [55 – 98]	0,074 [#]
LDL (mg/mL)	9	159±13	14	130±8	6	130±13	0,400 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	4	2 [1 – 5]	11	4 [2 – 29]	6	3 [1 – 6]	0,210 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	9	75 [60 – 88]	12	74 [43 – 150]	8	70 [39-119]	0,826 [#]
Calcemia (mg/dL)	3	10 [10 – 10]	7	10 [9 – 10]	4	10 [9 – 10]	0,935 [#]
PTH (pg/mL)	9	60 [20 – 116]	12	45 [24 – 84]	8	42 [20 – 61]	0,429 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	8	2 [0 – 19]	12	2 [0 – 7]	6	4 [1 – 12]	0,364 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	10	223 [74 – 733]	15	442 [35 – 758]	5	185 [115 – 380]	0,286 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.31. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) de **homens**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	TT	N	CT	N	CC	
Idade (anos)	10	52±4	19	52±3	10	51±4	0,415 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	3 (30%)	22 [21 – 25]	5 (26%)	23 [20 – 25]	3 (30%)	20 [18 – 25]	0,969 [*]
IMC >25 (kg/m²)	7 (70%)	32 [25 – 34]	14 (74%)	30 [25 – 45]	7 (70%)	30 [25 – 36]	
IMC (kg/m²)	10	27 [21 – 34]	19	27 [20 – 45]	10	28 [18 – 36]	0,888 [#]
Insulina (mcUI/mL)	7	7 [3 – 15]	17	7 [3 – 41]	8	11 [2 – 30]	0,337 [#]
Glicémia (mmol/L)	9	114 [76 – 215]	19	91 [63 – 181]	10	105 [77 – 123]	0,609 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	7	3 [1 – 10]	18	2 [1 – 12]	9	2 [1 – 6]	0,803 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	9	159 [146 – 257]	18	190 [145 – 275]	9	193 [130 – 234]	0,196 [#]
HDL (mg/mL)	8	41 [31 – 68]	16	46 [30 – 70]	9	50 [39 – 82]	0,177 [#]
LDL (mg/mL)	7	92±10	17	119±6	7	12±9	0,484 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	7	4 [2 – 17]	9	4 [2 – 13]	6	2 [1 – 10]	0,281 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	7	66 [41 – 105]	17	55 [37 – 121]	8	58 [33 – 64]	0,269 [#]
Calcémia (mg/dL)	3	9 [9 – 10]	6	10 [9 – 10]	2	9 [9 – 10]	0,413 [#]
PTH (pg/mL)	8	46 [26 – 82]	16	48 [14 – 84]	7	43 [29 – 62]	0,962 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	5	4 [2 – 9]	15	4 [1 – 14]	6	4 [1 – 7]	0,972 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	4	323 [232 – 455]	17	366 [12 – 933]	7	258 [49 – 423]	0,430 [#]

*Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#]Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.32. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população de estudo** (osteoporose) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos				p
	N	TT	N	CT	
Idade (anos)	5	49±6	4	44±10	0,342 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	1 (20%)	24 [22 – 25]	3 (75%)	23 [23 – 25]	0,120 [*]
IMC >25 (kg/m²)	4 (80%)	36 [25 – 38]	1 (25%)	27 [25 – 27]	
IMC (kg/m²)	5	30 [22 – 38]	4	24 [23 – 27]	0,221 [#]
Insulina (mcUI/mL)	2	6 [5 – 7]	2	6 [5 – 6]	1,000
Glicémia (mmol/L)	4	73 [68 – 75]	1	Cte.	0,157 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	4	1 [0 – 2]	1	Cte.	0,480 [#]
Colesterol^{Total} (mg/mL)	4	188 [169 – 221]	1	Cte.	1,000 [#]
HDL (mg/mL)	4	77 [37 – 94]	1	Cte.	1,000 [#]
LDL (mg/mL)	4	104 [96 – 120]	1	Cte.	0,599 ⁺
Fosfatase Alcalina (U/l)	3	60 [37 – 80]	1	Cte.	0,655 [#]
PTH (pg/mL)	4	38 [17 – 47]	2	43 [27 – 59]	0,643 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	2	6 [4 – 8]	4	5 [3 – 17]	0,643 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	2	1100 [869 – 1332]	4	494 [238 – 801]	0,064 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.33. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população de estudo** (osteoporose) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	TT	N	CT	N	CC	
Idade (anos)	22	66±2	39	69±1	9	71±3	0,448 ⁺
Idade menopausa (anos)	22	50 [32 – 55]	39	50 [24 – 57]	9	49 [38 – 53]	0,579 [#]
IMC < 25 (kg/m ²)	7 (32%)	24 [21 – 25]	2 (23%)	22 [21 – 25]	1 (11%)	25 [24 – 25]	0,464 [*]
IMC >25 (kg/m ²)	15 (68%)	38 [25 – 44]	30 (77%)	36 [25 – 39]	8 (89%)	37 [25 – 38]	
IMC (kg/m ²)	22	28 [21 – 44]	39	29 [21 – 39]	9	32 [24 – 38]	0,276 [#]
Insulina (mcUI/mL)	20	6 [2 – 18]	35	6 [1 – 22]	8	7 [1 – 28]	0,959 [#]
Glicémia (mmol/L)	21	80 [72 – 261]	33	84 [66 – 324]	8	86 [80 – 91]	0,172 [#]
HOMA _{IR} (mcU/ml.mmol)	18	1 [0 – 7]	28	1 [0 – 5]	7	1 [0 – 3]	0,445 [#]
Colesterol _{Total} (mg/mL)	18	204 [145 – 347]	29	196 [146 – 294]	8	202 [135 – 251]	0,927 [#]
HDL (mg/mL)	17	58 [38 – 87]	28	61 [39 – 97]	8	61 [27 – 93]	0,688 [#]
LDL (mg/mL)	17	130±10	28	121±6	7	112±12	0,792 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	14	5 [0 – 88]	26	8 [0 – 37]	7	7 [3 – 21]	0,370 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	17	73 [38 – 156]	29	66 [34 – 214]	7	71 [40 – 108]	0,612 [#]
Calcémia (mg/dL)	8	9 [8 – 10]	19	9 [9 – 10]	3	9 [9 – 10]	0,966 [#]
PTH (pg/mL)	18	48 [16 – 116]	30	53 [20 – 115]	9	45 [29 – 108]	0,940 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	18	4 [2 – 12]	29	3 [1 – 12]	6	4 [3 – 32]	0,081 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	18	368 [22 – 1053]	28	244 [0 – 1016]	6	128 [19 – 1093]	0,373 [#]

*Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#]Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.34. Relação do polimorfismo genético 5HTR2A com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população de estudo** (osteoporose) de **homens**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	TT	N	CT	N	CC	
Idade (anos)	9	62±3	25	60±2	1	Cte.	0,410 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	2 (22%)	25 [24 – 25]	5 (20%)	23 [21 – 25]	0	-	0,874 [*]
IMC >25 (kg/m²)	7 (78%)	33 [25 – 42]	20 (80%)	34 [25 – 41]	1 (100%)	Cte.	
IMC (kg/m²)	9	28 [24 – 42]	25	28 [21 – 41]	1	Cte.	0,518 [#]
Insulina (mcUI/mL)	2	8 [5 – 12]	18	7 [1 – 33]	1	Cte.	0,956 [#]
Glicémia (mmol/L)	9	99 [74 – 170]	23	96 [72 – 278]	1	Cte.	0,568 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	8	3 [1 – 9]	20	2 [0 – 6]	1	Cte.	0,533 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	9	191 [165 – 286]	22	200 [125 – 271]	0	-	0,777 [#]
HDL (mg/mL)	9	56 [37 – 71]	22	47 [34 – 87]	0	-	0,571 [#]
LDL (mg/mL)	9	119±10	22	127±8	0	-	0,565 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	6	3 [1 – 17]	21	3 [1 – 35]	0	-	0,560 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	9	58 [37 – 109]	22	67 [34 – 181]	0	-	0,983 [#]
Calcémia (mg/dL)	3	9 [9 – 10]	16	9 [8 – 12]	0	-	0,370 [#]
PTH (pg/mL)	7	53 [32 – 89]	20	44 [23 – 141]	0	-	0,472 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	8	4 [2 – 7]	20	3 [1 – 6]	1	Cte.	0,214 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	7	340 [95 – 794]	20	412 [8 – 1034]	1	Cte.	0,705 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA; [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.35. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose + DMO normal) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	11	40±3	33	42±2	17	39±3	0,382 ⁺
IMC < 25 (kg/m ²)	2 (18%)	24 [24 – 25]	7 (21%)	21 [19 – 25]	6 (35%)	22 [20 – 25]	0,479 ⁺
IMC >25 (kg/m ²)	9 (82%)	33 [25 – 38]	26 (79%)	37 [25 – 42]	11 (65%)	30 [25 – 33]	
IMC (kg/m ²)	11	28 [24 – 38]	33	29 [19 – 42]	17	26 [20 – 33]	0,156 [#]
Insulina (mcUI/mL)	7	8 [5 – 9]	25	7 [2 – 16]	12	11 [3 – 27]	0,093 [#]
Glicémia (mmol/L)	8	79 [60 – 141]	26	80 [69 – 256]	11	80 [68 – 97]	0,797 [#]
HOMA _{IR} (mcU/ml.mmol)	8	1 [1 – 5]	20	1 [0 – 5]	10	2 [0 – 5]	0,857 [#]
Colesterol _{Total} (mg/mL)	8	185 [141 – 270]	24	188 [137 – 263]	9	169 [127 – 207]	0,286 [#]
HDL (mg/mL)	8	56 [40 – 90]	24	61 [37 – 92]	8	60 [49 – 85]	0,959 [#]
LDL (mg/mL)	8	111±9	22	104±8	8	96±8	0,493 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	4	5 [3 – 11]	15	4 [1 – 11]	2	3 [2 – 3]	0,484 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	7	78 [43 – 84]	21	61 [39 – 145]	5	59 [34 – 60]	0,182 [#]
Calcémia (mg/dL)	0	-	4	9 [8 – 9]	3	9 [8 – 10]	0,480 [#]
PTH (pg/mL)	7	33 [21 – 72]	25	41 [6 – 75]	7	37 [3 – 54]	0,420 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	10	6 [0 – 8]	20	5 [0 – 48]	14	4 [1 – 10]	0,428 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	9	594 [8 – 1155]	20	395 [24 – 869]	14	421 [7 – 816]	0,358 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.36. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose + DMO normal) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	15	64±3	28	63±2	20	66±2	0,45 ⁺
Idade menopausa (anos)	15	49 [29 – 55]	28	49 [24 – 55]	20	50 [39 – 55]	0,588 [#]
IMC < 25 (kg/m ²)	2 (13%)	25 [24 – 25]	5 (18%)	22 [21 – 25]	4 (20%)	23 [21 – 25]	0,876 ⁺
IMC >25 (kg/m ²)	13 (87%)	34 [25 – 37]	23 (82%)	37 [25 – 40]	16 (80%)	31 [25 – 37]	
IMC (kg/m ²)	15	29 [24 – 37]	28	29 [21 – 40]	20	30 [21 – 37]	0,990 [#]
Insulina (mcUI/mL)	10	6 [3 – 9]	23	8 [3 – 28]	18	7 [2 – 22]	0,414 [#]
Glicemia (mmol/L)	12	82 [74 – 241]	26	87 [75 – 169]	16	82 [70 – 110]	0,418 [#]
HOMA _{IR} (mcU/ml.mmol)	11	2 [0 – 4]	24	1 [0 – 12]	15	1 [0 – 3]	0,611 [#]
Colesterol _{Total} (mg/mL)	14	198 [134 – 280]	25	215 [153 – 347]	15	196 [145 – 262]	0,166 [#]
HDL (mg/mL)	14	60 [40 – 83]	24	56 [27 – 98]	14	61 [39 – 97]	0,679 [#]
LDL (mg/mL)	14	116±10	23	141±9	14	118±7	0,366 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	8	3 [2 – 12]	18	4 [0 – 26]	15	5 [1 – 37]	0,230 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	11	75 [34 – 95]	25	74 [39 – 214]	16	70 [49 – 119]	0,909 [#]
Calcemia (mg/dL)	7	10 [9 – 10]	9	10 [8 – 10]	7	10 [9 – 10]	0,673 [#]
PTH (pg/mL)	13	48 [23 – 115]	26	47 [16 – 116]	16	52 [20 – 113]	0,420 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	14	3 [0 – 6]	22	3 [0 – 32]	14	4 [1 – 12]	0,115 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	15	171 [0 – 746]	22	207 [19 – 1093]	15	275 [8 – 1053]	0,885 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.37. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população geral** (osteoporose + DMO normal) de **homens**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	15	54±4	19	56±3	13	62±2	0,423 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	1 (7%)	25 [24 – 25]	8 (42%)	20 [19 – 25]	3 (23%)	22 [20 – 25]	0,065 [*]
IMC >25 (kg/m²)	14 (93%)	33 [25 – 40]	11 (58%)	30 [25 – 45]	10 (77%)	36 [25 – 42]	
IMC (kg/m²)	15	28 [24 – 40]	19	25 [19 – 45]	13	28 [20 – 42]	0,126 [#]
Insulina (mcUI/mL)	9	9 [4 – 15]	15	8 [3 – 41]	9	9 [2 – 30]	0,906 [#]
Glicémia (mmol/L)	14	119 [63 – 278]	19	96 [71 – 152]	12	98 [73 – 227]	0,182 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	10	3 [1 – 4]	17	2 [0 – 12]	11	2 [1 – 10]	0,299 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	14	182 [146 – 275]	18	195 [125 – 271]	10	215 [156 – 286]	0,134 [#]
HDL (mg/mL)	13	40 [32 – 71]	17	47 [30 – 82]	10	52 [31 – 87]	0,298 [#]
LDL (mg/mL)	14	107±8	17	124±8		145±9	0,391 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	11	6 [1 – 35]	13	4 [2 – 13]	5	3 [1 – 13]	0,265 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	13	66 [37 – 181]	16	57 [37 – 114]	9	60 [33 – 109]	0,330 [#]
Calcémia (mg/dL)	6	10 [8 – 10]	9	9 [9 – 12]	4	10 [9 – 10]	0,955 [#]
PTH (pg/mL)	11	53 [38 – 72]	15	48 [14 – 64]	9	43 [29 – 67]	0,609 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	11	4 [1 – 14]	14	3 [1 – 11]	11	4 [2 – 7]	0,465 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	11	436 [201 – 993]	18	313 [8 – 1034]	10	281 [49 – 499]	0,263 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.38. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	10	41±3	31	41±2	15	36±2	0,377 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	2 (20%)	24 [24 – 25]	6 (19%)	22 [19 – 25]	5 (33%)	23 [20 – 25]	0,561 [*]
IMC >25 (kg/m²)	8 (80%)	31 [25 – 38]	25 (81%)	35 [25 – 42]	10 (67%)	31 [25 – 33]	
IMC (kg/m²)	10	28 [24 – 38]	31	29 [19 – 42]	15	27 [20 – 33]	0,268 [#]
Insulina (mcUI/mL)	6	8 [5 – 9]	24	8 [2 – 16]	11	11 [3 – 27]	0,055 [#]
Glicemia (mmol/L)	7	79 [60 – 141]	25	80 [69 – 256]	10	80 [68 – 97]	0,885 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	7	1 [1 – 5]	19	2 [0 – 5]	9	2 [1 – 5]	0,686 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	7	184 [141 – 270]	23	189 [137 – 263]	8	171 [127 – 207]	0,374 [#]
HDL (mg/mL)	7	53 [40 – 90]	23	61 [40 – 92]	7	57 [49 – 85]	0,734 [#]
LDL (mg/mL)	7	113±10	21	103±8	7	96±10	0,513 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	4	5 [3 – 11]	14	3 [1 – 11]	2	3 [2 – 3]	0,461 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	7	78 [43- 84]	20	62 [39 – 145]	5	59 [34 – 60]	0,169 [#]
Calcemia (mg/dL)	0	-	4	9 [8 – 9]	3	9 [8 – 10]	0,480 [#]
PTH (pg/mL)	6	34 [21 – 72]	23	41 [6 – 75]	7	37 [3 – 54]	0,618 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	9	6 [0 - 8]	18	5 [0 – 48]	13	4 [1 – 10]	0,622 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	8	608 [8 – 1155]	18	391 [24 – 645]	13	412 [7 – 816]	0,270 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.39. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	8	57±3	15	58±2	3	56±0	0,396 ⁺
Idade menopausa (anos)	8	51 [29 – 55]	15	47 [43 – 53]	3	50 [47 – 50]	0,696 [#]
IMC < 25 (kg/m²)	2 (25%)	24 [24 – 25]	3 (20%)	23 [21 – 25]	1 (33%)	25 [24 – 25]	0,876 [#]
IMC >25 (kg/m²)	6 (75%)	31 [25 – 32]	12 (80%)	37 [25 – 40]	2 (67%)	28 [25 – 28]	
IMC (kg/m²)	8	28 [24 – 32]	15	30 [21 – 40]	3	27 [24 – 28]	0,267 [#]
Insulina (mcUI/mL)	5	7 [3 – 9]	10	5 [3 – 13]	2	8 [8 – 9]	0,618 [#]
Glicémia (mmol/L)	6	80 [76 – 241]	13	91 [75 – 169]	3	95 [74 – 110]	0,697 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	6	2 [1 – 4]	12	2 [0 – 12]	3	2 [1 – 3]	0,943 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	8	203 [134 – 280]	15	227 [175 – 330]	3	207 [192 – 262]	0,402 [#]
HDL (mg/mL)	8	50 [40 – 83]	13	54 [32 – 98]	3	55 [48 – 73]	0,691 [#]
LDL (mg/mL)	8	134±13	12	144±12	3	138±16	0,506 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	5	4 [2 – 5]	8	4 [1 – 17]	2	4 [2 – 6]	0,888 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	6	76 [63 – 88]	13	76 [39 – 150]	3	74 [61 – 119]	0,961 [#]
Calcémia (mg/dL)	4	10 [9 – 10]	4	10 [9 – 10]	1	Cte.	0,259 [#]
PTH (pg/mL)	6	45 [23 – 65]	13	60 [24 – 116]	3	43 [20 – 63]	0,760 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	7	2 [0 – 3]	12	3 [0 – 19]	2	9 [6 – 12]	0,065 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	8	162 [99 – 746]	13	217 [35 – 733]	3	244 [116 – 683]	0,892 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.40. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população controle** (DMO normal) de **homens**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	9	50±5	11	53±3	6	58±3	0,396 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	1 (11%)	24 [24 – 25]	5 (46%)	24 [18 – 25]	2 (33%)	23 [20 – 25]	0,265 [*]
IMC >25 (kg/m²)	8 (89%)	32 [25 – 34]	6 (54%)	40 [25 – 45]	4 (67%)	31 [25 – 36]	
IMC (kg/m²)	9	28 [24 – 34]	11	25 [18 – 45]	6	27 [20 – 36]	0,434 [#]
Insulina (mcUI/mL)	8	9 [4 – 15]	10	8 [3 – 41]	4	10 [9 – 30]	0,378 [#]
Glicémia (mmol/L)	9	91 [63 – 181]	11	109 [71 – 152]	6	100 [85 – 125]	0,984 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	8	3 [1 – 4]	10	2 [1 – 12]	5	2 [1 – 10]	0,703 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	9	170 [146 – 275]	10	189 [145 – 233]	5	178 [156 – 218]	0,513 [#]
HDL (mg/mL)	8	38 [32 – 70]	9	50 [30 – 82]	5	50 [31 – 54]	0,506 [#]
LDL (mg/mL)	9	101±11	9	111±9	4	129±9	0,306 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	5	6 [2 – 17]	8	4 [2 – 13]	2	2 [2 – 3]	0,182 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	7	66 [46 – 105]	10	54 [37 – 97]	4	52 [33 – 70]	0,132 [#]
Calcémia (mg/dL)	3	10 [9 – 10]	3	10 [9 – 10]	1	Cte.	0,744 [#]
PTH (pg/mL)	7	54 [45 – 72]	9	55 [14 – 84]	4	37 [29 – 43]	0,127 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	6	5 [1 – 14]	6	3 [1 – 11]	6	4 [2 – 7]	0,532 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	6	388 [201 – 993]	10	269 [67 – 621]	5	258 [49 – 499]	0,464 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.41. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população com osteoporose de mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	1	Cte.	2	49±5	1	62±11	0,265 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	0	-	1 (50%)	23 [23 – 25]	1 (50%)	24 [23 – 25]	0,717 [*]
IMC >25 (kg/m²)	1 (100%)	Cte.	1 (50%)	30 [25 – 30]	1 (50%)	25 [25 – 25]	
IMC (kg/m²)	1	Cte.	2	27 [23 – 30]	2	24 [23 – 25]	0,497 [#]
Insulina (mcUI/mL)	1	Cte.	1	Cte.	1	Cte.	0,368 [#]
Glicemia (mmol/L)	1	Cte.	1	Cte.	1	Cte.	0,368 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	1	Cte.	1	Cte.	1	Cte.	0,368 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	1	Cte.	1	Cte.	1	Cte.	0,368 [#]
HDL (mg/mL)	1	Cte.	1	Cte.	1	Cte.	0,368 [#]
LDL (mg/mL)	1	Cte.	1	Cte.	1	Cte.	0,199 ⁺
PTH (pg/mL)	1	Cte.	1	49 [40 – 59]	0	-	0,221 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	1	Cte.	2	6 [3 – 8]	1	Cte.	0,407 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	1	Cte.	2	835 [801 – 869]	1	Cte.	0,259 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.42. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população com osteoporose de mulheres pós-menopáusicas**

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	7	71±4	12	68±3	17	67±2	0,413 ⁺
Idade menopausa (anos)	7	48 [38 – 52]	13	50 [24 – 55]	17	50 [39 – 55]	0,513 [#]
IMC < 25 (kg/m ²)	0	-	2 (15%)	21 [21 – 25]	3 (18%)	22 [21 – 25]	0,511 [*]
IMC >25 (kg/m ²)	7 (100%)	30 [27 – 37]	11 (85%)	37 [25 – 39]	14 (82%)	36 [25 – 37]	
IMC (kg/m ²)	7	30 [27 – 37]	13	29 [21 – 39]	17	30 [21 – 37]	0,454 [#]
Insulina (mcUI/mL)	5	5 [4 – 9]	13	9 [4 – 28]	16	6 [2 – 22]	0,164 [#]
Glicemia (mmol/L)	6	86 [74 – 199]	13	84 [76 – 98]	13	82 [70 – 94]	0,634 [#]
HOMA _{IR} (mcU/ml.mmol)	5	1 [0 – 2]	12	1 [0 – 3]	12	1 [0 – 3]	0,868 [#]
Colesterol _{Total} (mg/mL)	6	192 [135 – 223]	12	200 [153 – 347]	12	191 [145 – 240]	0,582 [#]
HDL (mg/mL)	6	67 [44 – 79]	11	56 [27 – 87]	11	61 [39 – 97]	0,126 [#]
LDL (mg/mL)	6	91±7	11	198±15	11	113±7	0,323 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	3	3 [2 – 12]	10	4 [0 – 26]	13	5 [1 – 37]	0,553 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	5	75 [34 – 95]	12	73 [40 – 214]	13	67 [49 – 105]	0,955 [#]
Calcemia (mg/dL)	3	9 [9 – 10]	5	9 [8 – 10]	6	9 [9 – 10]	0,946 [#]
PTH (pg/mL)	7	54 [27 – 115]	13	45 [16 – 113]	13	57 [40 – 113]	0,194 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	7	4 [1 – 6]	10	5 [3 – 32]	12	4 [1 – 11]	0,108 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	7	232 [0 – 705]	9	161 [19 – 1093]	12	285 [8 – 1053]	0,823 [#]

*Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.43. Relação do polimorfismo genético Arg16Gly do ADRB2 com os parâmetros antropométricos, sociodemográficos e bioquímicos para a **população com osteoporose de homens**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Arg/Arg	N	Arg/Gly	N	Gly/Gly	
Idade (anos)	6	59±5	8	60±4	7	66±2	0,384 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	0	-	3 (38%)	23 [21 – 25]	1 (14%)	24 [24 – 25]	0,210 [*]
IMC >25 (kg/m²)	6 (100%)	29 [25 – 40]	5 (62%)	29 [25 – 41]	6 (86%)	35 [25 – 42]	
IMC (kg/m²)	6	29 [25 – 40]	8	26 [21 – 41]	7	29 [24 – 42]	0,272 [#]
Insulina (mcUI/mL)	1	Cte.	5	10 [6 – 19]	5	6 [2 – 10]	0,389 [#]
Glicemia (mmol/L)	5	156 [110 – 278]	8	76 [72 – 112]	6	97,5 [73 – 227]	0,012[#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	2	3 [2 – 4]	7	1 [0 – 3]	6	3 [1 – 9]	0,328 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	5	187 [183 – 206]	8	210 [125 – 271]	5	254 [212 – 286]	0,031[#]
HDL (mg/mL)	5	41 [40 – 71]	8	46,5 [34 – 70]	5	66 [38 – 87]	0,342 [#]
LDL (mg/mL)	5	116±9	8	139±13	5	159±11	0,414 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	6	10 [1 – 35]	5	3 [2 – 5]	3	4 [1 – 13]	0,609 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	6	70 [37 – 181]	6	62 [44 – 114]	5	82 [44 – 109]	0,934 [#]
Calcemia (mg/dL)	3	10 [8 – 10]	6	9 [9 – 12]	3	10 [9 – 10]	0,759 [#]
PTH (pg/mL)	4	51 [38 – 64]	6	43 [29 – 141]	5	54 [42 – 89]	0,380 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	5	3 [3 – 6]	8	3 [2 – 5]	5	3 [2 – 7]	0,900 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	5	487 [273 – 674]	8	447 [8 – 1034]	5	294 [137 – 490]	0,478 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.44. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na **população geral** (osteoporose + DMO normal) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	10	44±3	27	39±2	3	50±12	0,416 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	4 (40%)	20 [19 – 25]	5 (18%)	23 [21 – 25]	2 (67%)	24 [23 – 25]	0,130 [*]
IMC >25 (kg/m²)	6 (60%)	34 [25 – 36]	22 (82%)	36 [25 – 42]	1 (33%)	33 [25 – 33]	
IMC (kg/m²)	10	28 [19 – 36]	27	28 [21 – 42]	3	25 [23 – 33]	0,716 [#]
Insulina (mcU/mL)	6	7 [5 – 13]	19	7 [2 – 18]	3	11 [5 – 27]	0,484 [#]
Glicemia (mmol/L)	8	78 [60 – 148]	20	80 [68 – 256]	1	Cte.	0,422 [#]
HOMA_{IR} (mcU/mL.mmol)	7	1 [1 – 2]	15	2 [1 – 5]	1	Cte.	0,036[#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	8	181 [142 – 218]	20	188 [137 – 263]	1	Cte.	0,218 [#]
HDL (mg/mL)	8	53 [37 – 90]	20	63 [40 – 92]	1	Cte.	0,379 [#]
LDL (mg/mL)	8	107±5	19	100±8	1	Cte.	0,433 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	4	5 [2 – 6]	12	3 [1 – 11]	1	Cte.	0,903 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	4	52 [39 – 78]	17	61 [34 – 145]	1	Cte.	0,268 [#]
PTH (pg/mL)	7	33 [16 – 43]	19	37 [6 – 75]	1	Cte.	0,152 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	9	6 [1 – 17]	20	4 [0 – 48]	2	2 [1 – 3]	0,150 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	9	501 [8 – 869]	20	407 [24 – 801]	2	449 [412 – 486]	0,744 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.45. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população geral (osteoporose + DMO normal) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	13	63±3	17	60±2	4	70±4	0,409 ⁺
Idade menopausa (anos)	13	48 [41 – 53]	17	49 [42 – 55]	4	52 [45 – 55]	0,541 [#]
IMC < 25 (kg/m²)	3 (23%)	24 [21 – 25]	3 (18%)	25 [24 – 25]	0	-	0,580 [*]
IMC >25 (kg/m²)	10 (77%)	38 [25 – 39]	14 (82%)	36 [25 – 40]	4 (100%)	31 [26 – 34]	
IMC (kg/m²)	13	32 [21 – 39]	17	30 [24 – 40]	4	31 [26 – 34]	0,985 [#]
Insulina (mcUI/mL)	10	7 [3 – 12]	13	5 [2 – 28]	2	7 [2 – 13]	0,571 [#]
Glicemia (mmol/L)	13	80 [74 – 199]	14	90 [72 – 241]	2	84 [82 – 86]	0,329 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	12	2 [0 – 4]	14	1 [0 – 12]	2	2 [0 – 3]	0,944 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	12	221 [154 – 347]	13	198 [153 – 330]	3	185 [134 – 206]	0,156 [#]
HDL (mg/mL)	12	56 [46 – 79]	12	56 [32 – 95]	3	40 [27 – 73]	0,521 [#]
LDL (mg/mL)	12	144±14	11	131±11	3	110±1	0,452 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	8	3 [0 – 7]	10	5 [2 – 17]	2	17 [4 – 30]	0,332 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	12	76 [48 – 90]	14	82 [43 – 150]	2	81 [53 – 108]	0,450 [#]
Calcemia (mg/dL)	3	10 [9 – 10]	6	10 [8 – 10]	2	9 [9 – 10]	0,624 [#]
PTH (pg/mL)	12	48 [20 – 78]	14	45 [22 – 116]	2	48 [39 – 57]	0,983 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	13	3 [0 – 10]	14	2 [0 – 12]	3	11 [3 – 32]	0,131 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	13	339 [22 – 633]	15	197 [0 – 733]	4	415 [149 – 1093]	0,561 [#]

*Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#]Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.46. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população geral (osteoporose + DMO normal) de **homens**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	9	62±4	12	57±2	3	63±2	0,392 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	3 (33%)	25 [24 – 25]	5 (42%)	18 [18 – 25]	0	-	0,407 [*]
IMC >25 (kg/m²)	6 (67%)	29 [25 – 45]	7 (58%)	32 [25 – 40]	3 (100%)	28 [27 – 33]	
IMC (kg/m²)	9	27 [24 – 45]	12	25 [18 – 40]	3	28 [27 – 33]	0,099 [#]
Insulina (mcUI/mL)	7	9 [6 – 14]	8	10 [6 – 19]	3	9 [4 – 30]	0,724 [#]
Glicemia (mmol/L)	9	114 [75 – 157]	12	93 [72 – 278]	3	85 [73 – 125]	0,426 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	6	3 [1 – 3]	11	2 [0 – 4]	3	2 [1 – 10]	0,568 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	8	176 [125 – 206]	12	195 [153 – 271]	3	178 [156 – 254]	0,251 [#]
HDL (mg/mL)	8	43 [32 – 52]	12	49 [35 – 82]	3	50 [31 – 66]	0,265 [#]
LDL (mg/mL)	7	110±9	12	127±10	3	137±18	0,387 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	4	3 [2 – 17]	11	3 [2 – 10]	1	Cte.	0,261 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	7	65 [37 – 105]	11	56 [37 – 114]	2	39 [33 – 44]	0,133 [#]
Calcemia (mg/dL)	2	10 [9 – 10]	7	9 [8 – 12]	1	Cte.	0,721 [#]
PTH (pg/mL)	5	33 [17 – 47]	8	56 [14 – 141]	3	43 [41 – 64]	0,363 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	8	4 [3 – 5]	10	4 [2 – 11]	3	4 [2 – 7]	0,959 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	8	296 [74 – 559]	12	343 [8 – 1034]	3	137 [49 – 455]	0,623 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.47. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população controle (DMO normal) de **mulheres pré-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	7	46±3	26	39±2	2	39±8	0,410 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	3 (43%)	23 [19 – 25]	4 (15%)	22 [21 – 25]	1 (50%)	25 [24 – 25]	0,207 [*]
IMC >25 (kg/m²)	4 (57%)	34 [25 – 36]	22 (85%)	35 [25 – 42]	1 (50%)	33 [25 – 33]	
IMC (kg/m²)	7	28 [19 – 36]	26	28 [21 – 42]	2	29 [25 – 33]	0,959 [#]
Insulina (mcUI/mL)	4	9 [6 – 13]	19	7 [2 – 18]	2	19 [11 – 27]	0,118 [#]
Glicemia (mmol/L)	6	78 [74 – 148]	20	80 [68 – 256]	1	Cte.	0,580 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	5	1 [1 – 2]	15	2 [1 – 5]	1	Cte.	0,106 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	6	181 [142 – 218]	20	188 [137 – 263]	1	Cte.	0,219 [#]
HDL (mg/mL)	6	49 [49 – 90]	20	63 [40 – 92]	1	Cte.	0,397 [#]
LDL (mg/mL)	6	107±6	19	100±8	1	Cte.	0,460 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	3	3 [2 – 6]	12	3 [1 – 11]	0	-	0,773 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	4	52 [39 – 78]	16	62 [34 – 145]	1	Cte.	0,250 [#]
PTH (pg/mL)	5	33 [16 – 43]	18	36 [6 – 75]	1	Cte.	0,195 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	6	4 [1 – 8]	19	4 [0 – 48]	1	Cte.	0,317 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	6	523 [8 – 862]	19	398 [24 – 765]	1	Cte.	0,766 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.48. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população controle (DMO normal) de **mulheres pós-menopáusicas**.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	5	55±3	11	55±2	1	Cte.	0,371 ⁺
Idade menopausa (anos)	5	50 [41 – 53]	11	48 [43 – 50]	1	Cte.	0,224 [#]
IMC < 25 (kg/m²)	1 (20%)	24 [24 – 25]	3 (27%)	25 [24 – 25]	0	-	0,818 [*]
IMC >25 (kg/m²)	4 (80%)	39 [25 – 39]	8 (73%)	33 [25 – 40]	1 (100%)	Cte.	
IMC (kg/m²)	5	32 [24 – 39]	11	29 [24 – 40]	1	Cte.	0,755 [#]
Insulina (mcU/mL)	3	6 [3 – 9]	7	4 [3 – 9]	0	-	0,819 [#]
Glicémia (mmol/L)	5	80 [74 – 96]	10	94 [75 – 241]	0	-	0,066 [#]
HOMA_{IR} (mcU/mL.mmol)	5	2 [1 – 4]	10	2 [1 – 12]	0	-	0,540 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	5	223 [207 – 280]	9	227 [175 – 330]	1	Cte.	0,256 [#]
HDL (mg/mL)	5	52 [46 – 56]	9	55 [32 – 95]	1	Cte.	0,270 [#]
LDL (mg/mL)	5	158±13	8	136±12	1	Cte.	0,358 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	3	2 [2 – 4]	7	5 [3 – 17]	0	-	0,053 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	5	76 [74 – 79]	9	84 [43 – 150]	0	-	0,228 [#]
Calcémia (mg/dL)	2	10 [9 – 10]	4	10 [10 – 10]	1	Cte.	0,284 [#]
PTH (pg/mL)	5	48 [20 – 65]	9	39 [23 – 116]	0	-	0,841 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	5	2 [0 – 6]	9	2 [0 – 12]	0	-	0,463 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	5	171 [99 – 435]	10	231 [154 – 733]	1	Cte.	0,183 [#]

*Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#]Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.49. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população controle (DMO normal) de homens.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	5	54±5	4	57±2	2	63±4	0,341 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	2 (40%)	24 [24 – 25]	2 (50%)	18 [18 – 25]	0	-	0,507 [*]
IMC >25 (kg/m²)	3 (60%)	30 [25 – 45]	2 (50%)	36 [25 – 36]	2 (100%)	31 [28 – 33]	
IMC (kg/m²)	5	25 [24 – 45]	4	23 [18 – 36]	2	31 [28 – 33]	0,252 [#]
Insulina (mcUI/mL)	4	8 [6 – 12]	4	9 [7 – 13]	2	19 [9 – 30]	0,305 [#]
Glicemia (mmol/L)	5	120 [85 – 157]	4	113 [95 – 131]	2	105 [85 – 125]	0,887 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	3	2 [1 – 3]	4	3 [2 – 3]	2	6 [2 – 10]	0,331 [#]
Colesterol^{Total} (mg/mL)	4	181 [159 – 197]	4	194 [153 – 233]	2	167 [156 – 178]	0,520 [#]
HDL (mg/mL)	4	45 [32 – 52]	4	53 [47 – 82]	2	40,5 [31 – 50]	0,284 [#]
LDL (mg/mL)	3	110±13	4	112±16	2	121±17	0,324 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	2	2 [2 – 2]	4	4 [3 – 10]	0	-	0,064 [#]
Fosfatase Alcalina (U/l)	4	79 [44 – 105]	4	54 [48 – 62]	1	Cte.	0,223 [#]
PTH (pg/mL)	3	29 [17 – 47]	2	37 [14 – 60]	2	42 [41 – 43]	0,915 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	4	4 [4 – 5]	2	7 [3 – 11]	2	4 [2 – 7]	0,920 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	4	247 [211 – 410]	4	325 [162 – 370]	2	252 [49 – 455]	0,973 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.50. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população com osteoporose de mulheres pré-menopáusicas.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						P
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	3	38±8	1	Cte.	1	Cte.	0,265 ⁺
IMC < 25 (kg/m ²)	1 (33%)	25 [24 – 25]	1 (100%)	Cte.	1 (100%)	Cte.	0.411 [*]
IMC >25 (kg/m ²)	2 (67%)	29 [25 – 30]	0	-	0	-	
IMC (kg/m ²)	3	27 [25 – 30]	1	Cte.	1	Cte.	0.202 [#]
Insulina (mcUI/mL)	2	6 [5 – 6]	0	-	1	Cte.	1,000 [#]
PTH (pg/mL)	2	33 [27 – 40]	1	Cte.	0	-	0.221 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	3	8 [7 – 17]	1	Cte.	1	Cte.	0.202 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	3	501 [238 – 869]	1	Cte.	1	Cte.	0.670 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.51. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população com osteoporose de mulheres pós-menopáusicas.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	8	68±4	6	68±5	3	70±6	0,371 ⁺
Idade menopausa (anos)	8	48 [44 – 52]	6	50 [42 – 55]	3	49 [45 – 55]	0,792 [#]
IMC < 25 (kg/m ²)	2 (25%)	21 [21 – 25]	0	-	0	-	0,301 [*]
IMC >25 (kg/m ²)	6 (75%)	35 [25 – 36]	6 (100%)	32 [26 – 39]	3 (100%)	32 [29 – 34]	
IMC (kg/m ²)	8	30 [21 – 36]	6	32 [26 – 39]	3	32 [29 – 34]	0,740 [#]
Insulina (mcUI/mL)	7	7 [4 – 12]	6	6 [2 – 28]	2	7 [2 – 13]	0,791 [#]
Glicémia (mmol/L)	8	81 [74 – 199]	4	80 [72 – 89]	2	84 [82 – 86]	0,723 [#]
HOMA _{IR} (mcU/mL.mmol)	7	1 [0 – 3]	4	1 [0 – 1]	2	2 [0 -3]	0,627 [#]
Colesterol _{Total} (mg/mL)	7	218 [154 – 347]	4	159 [153 – 257]	2	196 [185 – 206]	0,288 [#]
HDL (mg/mL)	7	63 [51 – 79]	3	56 [55 – 62]	2	50 [27 – 73]	0,696 [#]
LDL (mg/mL)	7	133±22	3	118±29	2	129±16	0,242 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	5	4 [0 – 7]	3	4 [2 – 5]	2	17 [4 – 30]	0,733 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	7	75 [48 – 90]	5	79 [52 – 96]	2	81 [53 – 108]	0,749 [#]
Calcémia (mg/dL)	1	Cte.	2	8 [8 – 9]	1	Cte.	0,407 [#]
PTH (pg/mL)	7	48 [27 – 78]	5	54 [22 – 71]	2	48 [39 – 57]	0,978 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	8	4 [1 – 10]	5	3 [2 – 12]	3	11 [3 – 32]	0,213 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)	8	399 [22 – 633]	5	85 [0 – 350]	3	149 [149 -1093]	0,098 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis

Tabela 8.52. Características de parâmetros bioquímicos para genótipos do polimorfismo Glu27Gln do ADRB2 na população com osteoporose de homens.

Parâmetros bioquímicos	Genótipos						p
	N	Glu/Glu	N	Glu/Gln	N	Gln/Gln	
Idade (anos)	4	71±3	8	57±4	1	Cte.	0,353 ⁺
IMC < 25 (kg/m²)	1 (25%)	24 [24 – 25]	3 (37%)	24 [21 – 25]	0	-	0,732 [*]
IMC >25 (kg/m²)	3 (75%)	32 [25 – 41]	5 (63%)	26 [25 – 40]	1 (100%)	Cte.	
IMC (kg/m²)	4	28 [24 – 41]	8	25 [21 – 40]	1	Cte.	0,500 [#]
Insulina (mcUI/mL)	3	9 [6 – 14]	4	11 [6 – 19]	1	Cte.	0,297 [#]
Glicemia (mmol/L)	4	104 [75 – 114]	8	84 [72 – 278]	1	Cte.	0,229 [#]
HOMA_{IR} (mcU/ml.mmol)	3	3 [2 – 3]	7	1 [0 – 4]	1	Cte.	0,154 [#]
Colesterol_{Total} (mg/mL)	4	176 [125 – 206]	8	203 [165 – 271]	1	Cte.	0,157 [#]
HDL (mg/mL)	4	43 [34 – 47]	8	47 [35 – 70]	1	Cte.	0,227 [#]
LDL (mg/mL)	4	110±15	8	134±13	1	Cte.	0,353 ⁺
Osteocalcina (ng/ml)	2	10 [3 – 17]	7	2 [2 – 5]	1	Cte.	0,080 [#]
Fosfatase Alcalina (UI/l)	3	65 [37 – 68]	7	58 [37 – 114]	1	Cte.	0,727 [#]
Calcemia (mg/dL)	2	10 [9 – 10]	6	9 [8 – 12]	1	Cte.	0,430 [#]
PTH (pg/mL)	2	39 [33 – 45]	6	56 [29 – 141]	1	Cte.	0,318 [#]
[5HT] plasm (ng/mL)	4	4 [3 – 4]	8	4 [2 – 6]	1	Cte.	0,988 [#]
[5HT] plaq (ngser/mgprot)		411 [74 – 559]	8	396 [8 – 1034]	1	Cte.	0,716 [#]

* Teste χ^2 de Pearson; ⁺ ANOVA, [#] Teste Kruskal-wallis