



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Viabilidade da mensuração de marcadores de remodelação óssea em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico



Jaroslav Bogaczewicz^{a,*}, Elzbieta Karczarewicz^b, Pawel Pludowski^b, Jakub Zabek^c, Jan Kowalski^d, Jacek Lukaszkiwicz^e e Anna Wozniacka^a

^a Departamento de Dermatologia e Venereologia, Medical University of Lodz, Lodz, Polônia

^b Departamento de Bioquímica, Radioimunologia e Medicina Experimental, The Children's Memorial Health Institute, Varsóvia, Polônia

^c Departamento de Microbiologia e Sorologia, Instituto de Reumatologia, Varsóvia, Polônia

^d Departamento de Medicina Interna e Reabilitação Cardíaca, Medical University of Lodz, Lodz, Polônia

^e Departamento de Bioquímica e Química Clínica, Faculdade de Farmácia, Medical University of Warsaw, Varsóvia, Polônia

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 28 de março de 2014

Aceito em 6 de outubro de 2014

On-line em 21 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Remodelação óssea

Lúpus eritematoso sistêmico

Procolágeno

Osteocalcina

Vitamina D

R E S U M O

Objetivo: Investigar a viabilidade dos marcadores de remodelação óssea (MRO) na avaliação do metabolismo ósseo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), de acordo com as diretrizes da International Osteoporosis Foundation e da International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

Métodos: O estudo incluiu 43 pacientes do sexo feminino com LES. Foram medidos os níveis séricos de propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo I (PINP), telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), osteocalcina, HPT, 25(OH)D, anticorpos anticardiolipina, antidsDNA e antinucleossomo.

Resultados: Os níveis de PINP e CTX estavam elevados em pacientes com LES com idade > 45, em comparação com aqueles com idade < 45 anos, embora com significância estatística limítrofe ($p = 0,05$). Foram encontradas correlações entre os MRO: a mais forte foi entre o PINP e a osteocalcina ($r = 0,69$, $p < 0,05$). Encontrou-se que o PINP e a osteocalcina estão correlacionados com o HPT ($r = 0,3$, $r = 0,29$, respectivamente, $p < 0,05$). A idade estava correlacionada com o PINP ($r = 0,23$, $p < 0,05$). Valores elevados de PINP foram encontrados em maior frequência do que valores elevados de osteocalcina ou CTX, tanto em pacientes com idade < 45 ($p = 0,001$) quanto > 45 ($p < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de PINP, osteocalcina ou CTX com relação à estação do ano, nem em todo o grupo de pacientes com LES, nem naqueles com mais ou menos de 45 anos. O uso prévio de glucocorticoides não esteve associado a diferenças nos MRO.

Conclusões: O aumento nos MRO no LES parece refletir predominantemente o padrão de remodelação óssea relacionado com a idade. Pode-se esperar que o PINP aumentado seja o desfecho mais comumente encontrado entre os MRO. É necessário incluir melhores

* Autor para correspondência.

E-mail: jaroslav.bogaczewicz@umed.lodz.pl (J. Bogaczewicz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.004>

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

diagnósticos de distúrbios ósseos com MRO, feitos de acordo com as normas internacionais de referência, na abordagem de pacientes com LES, além de avaliar a densidade mineral óssea.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Feasibility of measurement of bone turnover markers in female patients with systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Keywords:

Bone turnover
Systemic lupus erythematosus
Procollagen
Osteocalcin
Vitamin D

Objective: To investigate the feasibility of bone turnover markers (BTMs) for the assessment of bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), according to the guidelines of the International Osteoporosis Foundation and the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

Methods: The study included 43 female SLE patients. Serum procollagen type I N peptide (PINP), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), osteocalcin, PTH, 25(OH)D, anti-cardiolipin, anti-dsDNA, and anti-nucleosome levels were measured.

Results: PINP and CTX levels were elevated in SLE patients aged > 45 in comparison to those aged < 45, although with borderline significance ($p = 0.05$, respectively). Correlations were found between BTMs: the strongest being between PINP and osteocalcin ($\tau = 0.69$, $p < 0.05$). PINP and osteocalcin were found to be associated with PTH ($\tau = 0.3$, $\tau = 0.29$, respectively, $p < 0.05$). Age correlated with PINP ($\tau = 0.23$, $p < 0.05$). Elevated PINP was found more frequently than elevated osteocalcin or CTX, both in patients aged < 45 ($p = 0.001$) and > 45 ($p < 0.001$). No significant difference in PINP, osteocalcin or CTX levels was found with respect to season, neither in the entire SLE group, nor in the under-45 or over-45 groups. Previous glucocorticoid treatment was not associated with difference in BTMs.

Conclusions: Increased BTMs in SLE appear to predominantly reflect the pattern of bone remodeling related to age. Increased PINP is expected to be the most frequent outcome among BTMs. Better diagnoses of bone disturbances with BTMs performed in accordance with international reference standards need to be included in the approach to SLE patients, in addition to bone mineral density assessment.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Em 2011, a International Osteoporosis Foundation (IOF) e a International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) afirmaram que a avaliação de um marcador de formação óssea – o propeptídeo N-terminal do procólágeno tipo I (PINP) sérico – e de um marcador de reabsorção óssea – o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX) sérico – fornecia parâmetros de referência para os marcadores de remodelação óssea (MRO) em estudos clínicos.¹ O aumento da concentração sérica de MRO pode prever o risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa, independentemente da medida de densidade mineral óssea (DMO).¹ A alta remodelação óssea pode estar associada não só com a perda de massa óssea, que resulta em uma baixa densidade mineral óssea, mas também com a deterioração da arquitetura óssea não detectada na avaliação da massa óssea.¹ A força óssea é determinada tanto pela DMO quanto pela qualidade do osso.² Além da DMO, a qualidade do osso depende, principalmente, da microarquitetura e da remodelação óssea.² A osteoporose – e, conseqüentemente, a indicação para tratamento – é diagnosticada clinicamente com base em fraturas após traumas de baixa energia ou no estágio pré-fratura pela

avaliação de fatores clínicos de risco associados à densitometria e ao metabolismo ósseo.³

Em um estudo recente de Mak et al., feito em 45 pacientes com LES, foi encontrado um alto risco de fratura em 10 anos em 16% dos pacientes e em 2% dos controles saudáveis.⁴ A demonstração de um alto risco (> 20%) absoluto individual de fratura em 10 anos é o critério para iniciar o tratamento farmacológico.³ Como a gravidez é uma contraindicação absoluta para a absorciometria de duplo feixe de raios-X (DEXA) na avaliação da DMO e as pacientes com LES do sexo feminino em idade fértil podem se sentir apreensivas na densitometria, a adesão pode ser limitada. Sob tais circunstâncias, a análise dos MRO parece ser uma opção prática, já que amostras de sangue podem ser facilmente coletadas e o procedimento é relativamente não invasivo.¹ Os MRO têm sido usados em pesquisas clínicas há muitos anos, mas ainda são necessárias evidências mais fortes sobre seu uso no LES.

Em razão da escassez de evidências que abordem o PINP e o CTX em pacientes com lúpus, o objetivo deste estudo foi investigar marcadores de remodelação óssea (MRO), incluindo aqueles recomendados pela IOF-IFCC, e avaliar a sua viabilidade como marcadores clínicos em pacientes com LES em remissão. Que se tem conhecimento, este é o primeiro estudo que faz uma avaliação simultânea do PINP e do CTX em

pacientes do sexo feminino com LES. Como até o momento não foram publicados dados em relação aos parâmetros bioquímicos de metabolismo ósseo mais recentes, os níveis de osteocalcina (OC), vitamina D e hormônio paratireóideo (HPT) também são investigados. Como foi relatada a ocorrência de fraturas atraumáticas por estresse metatarsal no LES, particularmente em associação com a síndrome antifosfolípica, os anticorpos anticardiolipina também são investigados.⁵

Material e métodos

O estudo incluiu uma pequena amostra de 43 pacientes do sexo feminino com LES, entre 27 e 75 anos (média de 46,09 ± 12,87). O diagnóstico da doença foi baseado nos critérios de classificação do LES, atualizados em 1997 pelo American College of Rheumatology.⁶ A duração do LES variou de dois a 24 anos (média de 10,32 ± 5,47 anos). No momento do estudo, todo o grupo de pacientes com LES revelou ter atividade da doença < 6, como indicado pelo Sledai.⁷ Os critérios de exclusão para pacientes com LES neste estudo foram a gestação, a presença de doença conhecida por afetar a remodelação óssea não relacionada com o LES – como a insuficiência renal crônica, a doença hepática crônica, a doença inflamatória intestinal, o hiperparatireoidismo e o hipogonadismo –, qualquer medicação conhecida por afetar a remodelação óssea, com exceção de suplementos de cálcio ou vitamina D, glucocorticoides e medicamentos usados para o tratamento do LES. Foi registrado qualquer tratamento com prednisolona ou equivalente ≥ 5 mg por dia nos últimos seis meses. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

Os indivíduos estudados eram habitantes da região de Lodz, que está localizada entre as latitudes 51° e 52° norte. O espectro solar em unidades absolutas de área medido em 30 de junho de 2010, 10.47 GMT, é descrito em detalhes em outros trabalhos.⁸ Como a população do estudo estava localizada no hemisfério norte, a variação sazonal do nível de vitamina D foi determinada do seguinte modo: a estação fria foi definida como o período entre novembro e abril, enquanto o período quente incluiu os meses restantes.

A amostra de soro foi coletada de manhã e armazenada a -70° C até ser analisada. O PINP, a N-MID osteocalcina e o B-CrossLaps (Beta-CTX), HPT e 25(OH)D foram medidos com reagentes, incluindo a calibração e controle da área, obtidos da Roche Diagnostic, Mannheim, Alemanha. O imunoensaio eletroquimioluminescente (Eclia) foi feito com o analisador automático Elecsys 2010. Para a avaliação da formação óssea, as concentrações séricas de propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo I (PINP) e osteocalcina (OC) foram medidas automaticamente com imunoensaios quimioluminescentes (Elecsys, Roche Diagnostics). De acordo com as orientações do fabricante, a faixa normal de concentração sérica de PINP é < 30 ng/mL em indivíduos com idade < 45 e < 37 ng/mL em pacientes com idade > 45 anos. A faixa normal de concentração sérica de osteocalcina é < 31 ng/mL em indivíduos com idade < 45 e < 41 ng/mL em pacientes com idade > 45 anos.

Para a avaliação da reabsorção óssea, a concentração sérica de telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX) carboxiterminal de ligação cruzada foi testada automaticamente

com o imunoensaio quimioluminescente. O intervalo normal da concentração sérica de CTX é conhecido como sendo < 0,3 ng/mL em idades < 45 anos e < 0,6 ng/mL em idades > 45 anos. O HPT (pg/mL) foi medido em um procedimento de rotina. As concentrações séricas de 25(OH)D (25-hidroxivitamina D2 e 25-hidroxivitamina D3) foram determinadas por imunoquimioluminescência (Elecsys, Roche Diagnostics), controlada e certificada pelo The International Vitamin D Proficiency-Testing Program (DEQAS). O status de vitamina D foi classificado do seguinte modo: deficiência < 20 ng/mL (< 50 nmol/L), insuficiência de 20 a 29 ng/mL (50 a 72,5 nmol/L) e variação recomendada de 30 a 80 ng/mL (72,5 a 200 nmol/L).⁹

Foram usados kits Autostat II ACA IgM e IgG para a detecção de anticorpos anticardiolipina (aCL) (Hycor, EUA). O kit Elisa Quanta Lite® dsDNA (Inova, USA) e o kit Nucleosome IgG Elisa (D-tek, Belgium) foram usados para determinar os anticorpos anti-dsDNA e antinucleossomo, respectivamente. Os níveis de anticorpos anti-dsDNA, antinucleossomo e anticardiolipina foram variáveis na avaliação da atividade do lúpus.

A análise estatística foi feita com o *software* Statistica, versão 10.0 (Statsoft, Polônia). De acordo com o teste de Shapiro-Wilk, a distribuição das variáveis mensuradas não era gaussiana, de modo que foram usados testes não paramétricos. Foi empregado o teste de Mann-Whitney para comparação das variáveis entre dois grupos independentes. O coeficiente de correlação tau de Kendall foi usado para estimar a correlação e a validade. O teste Q de Cochran foi usado para estimar a confiabilidade dos resultados. O teste exato de Fisher foi usado na avaliação da importância da associação entre dados categóricos, ou seja, os resultados de MRO fora do intervalo de referência de acordo com a idade, e outros parâmetros estudados (ou seja, o envolvimento renal, a menopausa, qualquer tratamento com prednisolona ou equivalente ≥ 5 mg por dia nos seis meses anteriores e a deficiência de vitamina D). Na estatística descritiva, foram usadas médias e desvios-padrão. Em todos os cálculos, um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

A comparação entre os MRO, HPT, 25(OH)D, anticorpos anticardiolipina, anti-dsDNA e antinucleossomo (aNuc) feita em pacientes com LES de acordo com a idade < 45 e > 45 anos é apresentada na [tabela 1](#).

Os níveis de PINP e CTX estavam elevados em pacientes com LES com idade > 45, em comparação com aqueles com idade < 45 anos. No entanto, a significância é somente limítrofe (42,4 ± 43,8 vs. 48,8 ± 29,1 ng/mL; 0,2 ± 0,1 vs. 0,3 ± 0,2 ng/mL; $p = 0,05$, respectivamente).

No LES, todos os MRO estavam positivamente correlacionados. A correlação mais forte foi entre o PINP e a OC ($p < 0,05$) ([tabela 2](#)).

O PINP e a OC também estiveram correlacionados com o HPT ($p < 0,05$). A idade esteve correlacionada com o PINP. O nível de anti-dsDNA esteve correlacionado com os anticorpos IgG antinucleossomo e anticardiolipina ($p < 0,05$).

Em um subgrupo de pacientes com LES com idade < 45 anos, três (14,28%) tinham um nível de CTX elevado,

Tabela 1 – PINP, OC, CTX, HPT, 25(OH)D e anticorpos anticardiolipina (aCL), antidsDNA e antinucleossomo (aNuc) em pacientes com LES

Parâmetro	LES		p
	< 45 anos n = 21	> 45 anos n = 22	
PINP [ng/mL]	42,4 ± 43,8	48,8 ± 29,1	0,05 ^a
OC [ng/mL]	14,8 ± 9,3	19,2 ± 13,3	0,16
CTX [ng/mL]	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,05 ^a
HPT [pg/mL]	37,5 ± 20,2	45,6 ± 26,8	0,23
25(OH)D [ng/mL]	27,3 ± 7,0	31,0 ± 11,6	0,29
aCL IgM [U/mL]	16,0 ± 13,6	10,1 ± 11,9	0,08
aCL IgG [U/mL]	24,2 ± 24,1	21,6 ± 19,0	0,94
AntidsDNA [IU/mL]	311,9 ± 397,0	315,0 ± 382,9	0,77
ANuc [U/mL]	1,2 ± 1,4	0,9 ± 0,9	0,81
Duração do LES [anos]	8,4 ± 5,4	12,3 ± 4,9	0,02

^a Teste U de Mann-Whitney.

acima do intervalo recomendado (> 0,3 ng/mL). Um (4,76%) apresentou um nível elevado de OC (> 31 ng/mL) e nove (42,85%) mostraram um aumento na concentração de PINP (> 30 ng/mL). Não foi encontrada associação entre os resultados de MRO fora do intervalo de referência de acordo com a idade e o envolvimento renal (2/21; 9,52%), a menopausa (0, 0%), qualquer tratamento com prednisolona ou equivalente ≥ 5 mg por dia nos últimos seis meses (13/21; 61,9%) e a deficiência de vitamina D (2/21; 9,52%) no subgrupo de pacientes com LES com idade < 45 anos.

No subgrupo de pacientes com LES com idade > 45 anos, três (13,63%) tiveram um aumento do nível de CTX (> 0,6 ng/mL), uma (4,54%) teve um nível elevado de OC (> 41 ng/mL) e 13 (59,09%) apresentaram um aumento da concentração de PINP (> 0,6 ng/mL). Não foi encontrada associação entre os resultados de MRO fora do intervalo de referência de acordo com a idade e o envolvimento renal (2/22; 9,09%), a menopausa (16/22; 72,72%), qualquer tratamento com prednisolona ou equivalente ≥ 5 mg por dia nos últimos seis meses (13/22; 59,09%) e a deficiência de vitamina D (2/22; 9,09%) no subgrupo de pacientes com LES com idade > 45 anos.

De acordo com uma análise das diferenças entre as frequências de resultados elevados, ou seja, entre aqueles

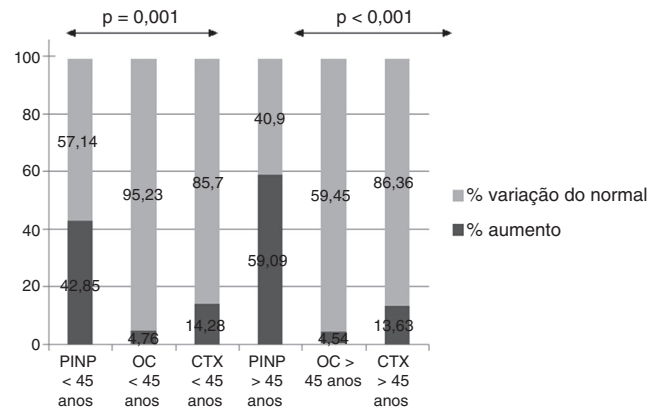


Figura 1 – Foram encontrados escores de PINP aumentados de modo significativamente mais frequente em todos os pacientes com LES, tanto nas mulheres com idade < 45 anos quanto naquelas com idade > 45 anos (p = 0,001 e p < 0,001, respectivamente; teste Q de Cochran). Os resultados são apresentados como porcentagem.

dentro e fora da variação normal pelo teste Q de Cochran, o aumento do PINP foi significativamente mais comum do que as elevações na OC e no CTX em todos os indivíduos: tanto naqueles com idade < 45 (p = 0,001) quanto nos com idade > 45 anos (p < 0,001). Os resultados são mostrados na figura 1.

As medidas feitas nas estações quente e fria do ano não revelaram diferença estatisticamente significativa nos níveis de PINP (38,58 ± 27,98 ng/mL vs. 51,39 ± 42,17 ng/mL, respectivamente), OC (16,49 ± 13,18 vs. 17,59 ± 10,51 ng/mL) ou CTX (0,26 ± 0,22 vs. 0,27 ± 0,17 ng/mL) em pacientes com LES. Além disso, não houve diferença significativa entre as estações quente e fria no subgrupo de pacientes com LES com idade < 45 no PINP (26,86 ± 11,89 vs. 56,6 ± 57 ng/mL), OC (11,31 ± 3,79 vs. 18,03 ± 11,6 ng/mL) ou CTX (0,17 ± 0,07 vs. 0,23 ± 0,11 ng/mL) nem em indivíduos com idade > 45 no PINP (51,58 ± 35,21 vs. 46,98 ± 25,57 ng/mL), OC (22,23 ± 17,44 vs. 17,21 ± 9,96 ng/mL) ou CTX (0,36 ± 0,29 vs. 0,31 ± 0,21 ng/mL).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com LES que não estavam em tratamento

Tabela 2 – Correlações entre os MRO, HPT, 25(OH)D, anticorpos anticardiolipina, antidsDNA e antinucleossomo (aNuc) em pacientes com LES

Variável	PINP	OC	CTX	HPT	25(OH)D	aCL IgM	aCL IgG	AntidsDNA	ANuc	Duração do LES	Idade
PINP	-	0,69 ^a	0,50 ^a	0,30 ^a	0,04	0,15	0,11	0,02	-0,04	0,12	0,23 ^a
OC	0,69 ^a	-	0,48 ^a	0,29 ^a	-0,01	0,05	0,06	0,06	0,06	0,12	0,21
CTX	0,50 ^a	0,48 ^a	-	0,11	-0,01	0,07	0,02	0,16	0,18	0,15	0,18
HPT	0,30 ^a	0,29 ^a	0,11	-	0,09	0,10	-0,04	-0,02	-0,08	0,09	0,11
25(OH)D	0,04	-0,01	-0,01	0,09	-	0,20 ^a	0,15	0,07	0,05	-0,04	0,06
aCL IgM	0,15	0,05	0,07	0,10	0,20 ^a	-	0,14	0,19	0,09	-0,05	-0,09
aCL IgG	0,11	0,06	0,02	-0,04	0,15	0,14	-	0,30 ^a	0,03	0,24	0,10
AntidsDNA	0,02	0,06	0,16	-0,02	0,07	0,19	0,30 ^a	-	0,43 ^a	0,16	-0,03
ANuc	-0,04	-0,16	0,18	-0,08	0,05	0,09	0,03	0,43 ^a	-	0,12	-0,12
Duração do LES	0,12	0,12	0,15	0,09	-0,04	-0,05	0,24	0,16	0,12	-	0,31 ^a
Idade	0,23	0,21	0,18	0,11	0,06	-0,09	0,10	-0,03	-0,12	0,31 ^a	-

^a p < 0,05 de acordo com o coeficiente de correlação tau de Kendall.

com corticosteroides e aqueles tratados com glucocorticoides nos últimos seis meses com dose ≥ 5 mg de prednisolona por dia, ou equivalente, no que diz respeito aos níveis de PINP ($47,97 \pm 45,52$ vs. $41,72 \pm 17,72$ ng/mL, respectivamente), OC ($17,43 \pm 13,86$ vs. $16,36 \pm 7,94$ ng/mL) e CTX ($0,27 \pm 0,22$ vs. $0,29 \pm 0,13$ ng/mL). Similarmente, não foi observada correlação nas pessoas com idade < 45 anos: PINP ($45,53 \pm 54,72$ vs. $36,67 \pm 18,78$ ng/mL); OC ($14,83 \pm 10,58$ vs. $14,23 \pm 7,62$ ng/mL); CTX ($0,19 \pm 0,11$ vs. $0,06 \pm 0,2$ ng/mL); nem naquelas com idade > 45 anos: PINP ($50,41 \pm 36,18$ vs. $48,79 \pm 15,08$ ng/mL); OC ($20,03 \pm 15,55$ vs. $19,35 \pm 8,21$ ng/mL); e CTX ($0,35 \pm 0,29$ vs. $0,4 \pm 0,1$ ng/mL).

Discussão

Apesar do fato de a inclusão do PINP e CTX séricos – como marcadores de referência da formação e reabsorção óssea – ter sido recomendada em 2011 em todos os futuros estudos de risco de fratura osteoporótica ou tratamento, há uma escassez de trabalho sobre o papel desses marcadores no LES.¹ Até o momento, foram feitos três estudos que analisaram os efeitos do MRO no LES.¹⁰⁻¹² No entanto, a maior parte dos MRO investigados não está incluída nas recomendações da IOF-IFCC, como excreção do propeptídeo carboxiterminal do procolágeno tipo I (PICP), da osteocalcina, da fosfatase alcalina, do telopeptídeo carboxiterminal *crosslinked* do colágeno tipo I (ICTP) e da deoxipiridinolina.¹⁰⁻¹² Korcowska et al. relataram um aumento significativo no CTX em pacientes com LES. Bhattoa et al. observaram uma diminuição significativa nos níveis de CTX entre a linha de base e todas as consultas subsequentes depois de um ano de terapia de reposição com estrogênio transdérmico em 15 pacientes na pós-menopausa com osteopenia e LES.^{11,12} Em razão da escassez de evidências, não é possível fazer qualquer metanálise dos dados da literatura ou tirar quaisquer conclusões convincentes de sua viabilidade no LES. No entanto, um entendimento dos MRO deve ser enraizado no conhecimento dos papéis desempenhados por eles no metabolismo ósseo e no quadro clínico do LES.^{13,14}

Um desequilíbrio na remodelação óssea resulta em mudanças na estrutura, força e massa óssea.^{13,14} A massa óssea pode ser facilmente medida pelo DEXA, em contraste com a estrutura e a força óssea, que são difíceis de avaliar *in vivo*.^{13,14} Os MRO representam uma ferramenta promissora no diagnóstico de desequilíbrios na medição da remodelação óssea.^{13,14} No entanto, são necessários padrões de medição de referência internacionais, já que os valores de referência não são universalmente definidos e, além disso, é difícil determinar os limites precisos ou valores de corte para uso na prática clínica com cada paciente.^{1,14} Neste estudo, foram usados os valores de referência de acordo com a idade dados pelo fabricante. Foram encontradas correlações positivas entre os níveis dos três MRO. A correlação mais forte foi entre o PINP e a OC. O HPT também se correlacionou com o PINP e a OC e a idade se correlacionou com o PINP. De todos os MRO testados, o PINP, um marcador de formação óssea, foi o que mais comumente esteve aumentado. A elevação observada no nível de PINP em relação à idade parece contrastar com o fato de que o PINP é um marcador da formação óssea, mas é importante

lembrar que o PINP fornece informações sobre a velocidade de remodelação óssea de todo o esqueleto.¹⁵ Como a molécula de PINP é enzimaticamente clivada e secretada no espaço extracelular depois da síntese de pró-colágeno pelos osteoblastos, o nível de PINP reflete numericamente a quantidade de colágeno recém-sintetizado.¹³ No entanto, como apenas a formação e a reabsorção simultânea de osso determinam a taxa de remodelação óssea *in vivo* em um dado momento do tempo, a elevação do PINP sérico no LES parece refletir o processo contínuo de formação óssea destinado a combater a perda óssea.

Pode-se especular que o nível de PINP deve estar diminuído no LES em decorrência do tratamento com glucocorticoides. Baker-Lepain et al. relatam que a osteocalcina sérica, outro marcador de formação óssea, está negativamente correlacionada com a dose de glucocorticoide no lúpus sistêmico de início na infância.¹⁶ Assim, Uratanawong et al. observaram que foram encontradas medidas de DMO significativamente menores nas pacientes com LES na pré-menopausa que foram submetidas a tratamento com corticosteroides do que naquelas que não o foram.¹⁷ Também identificaram uma correlação negativa entre a DMO e a corticoterapia, mas não com a atividade da doença.¹⁷ Em mulheres mexicanas na pré-menopausa com lúpus eritematoso sistêmico, o dano crônico da doença, o baixo índice de massa corporal e a dose cumulativa de corticosteroide foram considerados fatores de risco para a baixa densidade mineral óssea.¹⁸ Por outro lado, Bhatta et al. descobriram que a massa óssea em homens com LES não diminuiu, apesar de terem sido submetidos a tratamento com corticosteroides, e os marcadores bioquímicos de remodelação óssea estavam dentro do intervalo de referência.¹² Em concordância com o estudo feito, no trabalho de Bhatta et al. a comparação entre o PINP de acordo com a idade e o uso de glucocorticoides no últimos seis meses não revelou diferença estatisticamente significativa em pacientes do sexo feminino. No entanto, o grupo de pacientes com LES estudado foi pequeno e foram incluídas somente mulheres brancas no protocolo de estudo. Este estudo também avaliou a relação entre o tratamento com glucocorticoides de acordo com uma variável dicotômica fraca: ausência de tratamento ou feitura de qualquer tratamento nos seis meses anteriores com prednisolona ou equivalente em uma dosagem ≥ 5 mg por dia. Assim, é difícil afirmar univocamente que esse nível de PINP no LES não está relacionado com o uso de glucocorticoides e são necessários estudos com uma amostra maior de pacientes.

No entanto, a principal limitação deste estudo é a falta de uma avaliação da DMO. Como resultado, não foi possível verificar se os indivíduos que não relataram ter osteoporose tinham PINP e CTX dentro dos limites normais ou se eles estavam elevados em decorrência de uma manifestação subclínica da doença óssea. Ao encontrar uma correlação positiva entre o PINP e o HPT e entre o PINP e a idade nos pacientes com LES, pode-se especular que a elevação do PINP observada no LES é susceptível de estar ligada com a deficiência de hormônios esteroides sexuais e com o hiperparatiroidismo fisiológico secundário. No entanto, os níveis de hormônios sexuais não foram avaliados e não foi possível confirmar essa hipótese. Por outro lado, pode-se também usar os MRO na avaliação do impacto de novos regimes de tratamento no metabolismo ósseo de pacientes com LES. Um estudo recente de Mendoza

Pinto et al., feito com 30 pacientes com LES, descobriu que o regime de tratamento com rituximabe por um ano, surpreendentemente, resultou em menor DMO, tanto do colo do fêmur quanto da coluna lombar, em comparação com pacientes não tratados.¹⁸ No entanto, não foram feitas análises do PINP e do CTX.

Este estudo tem algumas limitações que devem ser enfatizadas. Em primeiro lugar, a quantidade de pacientes incluída no estudo foi relativamente baixa e os indivíduos estudados foram apenas mulheres brancas com LES em remissão. As principais variáveis na avaliação da atividade do lúpus foram o nível de anticorpos anti-DNA, antinucleossomo e anticardiolipina, que se encontrou não estarem correlacionados com os MRO. Curiosamente, Sangle et al. descobriram que fraturas traumáticas por estresse metatarsal podem ocorrer no LES, particularmente em associação com a síndrome antifosfolípica.⁵ Nossos resultados confirmam os achados de Uratanawong et al., que não revelaram qualquer correlação entre a DMO e a atividade da doença.¹⁷ Surpreendentemente, no LES de início na infância, encontrou-se que a atividade da doença é um preditor negativo da reabsorção óssea. Isso sugere que a atividade da doença no lúpus não é o principal fator a contribuir para os déficits ósseos.¹⁶ Em segundo lugar, como previamente mencionado, a DMO não foi feita, o que anula qualquer tentativa de estimar o risco de fratura óssea em relação aos MRO. Esses algoritmos também devem ser avaliados e adicionalmente validados em populações do sexo masculino e não brancas com LES. Por fim, nosso estudo foi feito em um dado momento do tempo. Sem dúvida, a avaliação de acompanhamento e a observação longitudinal teriam uma contribuição valiosa para a compreensão da taxa de metabolismo ósseo e do risco de fratura no curso clínico do LES. No entanto, o principal ponto forte deste estudo é que ele analisa marcadores tanto de formação quanto de reabsorção óssea recomendados pela IOF-IFCC, torna os resultados mais comparáveis e reprodutíveis e possibilita a feitura de estudos de metanálises futuros em populações maiores de pacientes com LES de locais diferentes.

Conclusões

O aumento dos níveis de MRO observado no LES parece estar associado a um padrão de remodelamento ósseo relacionado com a idade. De todos os MRO, espera-se que o PINP aumentado seja o mais comumente observado. Na abordagem diagnóstica de pacientes com LES, é necessário incluir esforços no sentido de melhorar o diagnóstico de distúrbios ósseos por meio de uma avaliação da remodelação óssea, de acordo com normas internacionais de referência, além de uma avaliação da densidade mineral óssea.

Financiamento

Este trabalho foi financiado pela bolsa DEC-2011/01/D/NZ5/00316 do National Science Centre, Polônia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22:391-420.
2. Łukaszkiwicz J, Karczmarewicz E, Płudowski P, Jaworski M, Czerwiński E, Lewiński A, et al. Epolos Group. Feasibility of simultaneous measurement of bone formation and bone resorption markers to assess bone turnover rate in postmenopausal women: an Epolos study. *Med Sci Monit*. 2008;14:65-70.
3. Lorenc RS, Gluszek P, Karczmarewicz E, Krystyna Książopolska-Orłowska K, Misiorowski W, Franek E, et al., National Guidelines – Poland. Recommendation on the diagnosis and treatment of osteoporosis in Poland. Reducing the incidence of fractures through effective prevention and treatment. 2008 <http://www.iofbonehealth.org>
4. Mak A, Lim JQ, Liu Y, Cheak AA, Ho RC. Significantly higher estimated 10-year probability of fracture in lupus patients with bone mineral density comparable to that of healthy individuals. *Rheumatol Int*. 2013;33:299-307.
5. Sangle S, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus, and non-traumatic metatarsal fractures. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1241-3.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
7. Lam GK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23 5 Suppl 39:120-32.
8. Krzyściński JW, Jarosławski J, Rajewska-Więch B, Sobolewski PS, Narbutt J, Lesiak A, et al. Space-based estimation of the solar UV-B doses for psoriasis heliotherapy in Poland using OMI data for the period 2005-2011. *J Photochem Photobiol B*. 2012;117:240-6.
9. Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C, Zabek J, Kontny E, McCauliffe, et al. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus*. 2012;21:477-84.
10. Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, Spitzauer S, Stohlawetz P, Bernecker P, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:308-10.
11. Korczowska I, Olewicz-Gawlik A, Hrycaj P, Lacki J. The effect of long-term glucocorticoids on bone metabolism in systemic lupus erythematosus patients: the prevalence of its anti-inflammatory action upon bone resorption. *Yale J Biol Med*. 2003;76:45-54.
12. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2004;15:396-404.
13. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005;26:97-122.
14. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev*. 2006;27:123-38.

15. Samoszuk M, Leuther M, Hoyle N. Role of serum P1NP measurement for monitoring treatment response in osteoporosis. *Biomark Med.* 2008;2:495-508.
16. Baker-LePain JC, Nakamura MC, Shepherd J, Von Scheven E. Assessment of bone remodelling in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2011;50:611-9.
17. Uaratanawong S, Deesomchoke U, Lertmaharit S, Uaratanawong S. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:2365-8.
18. Mendoza Pinto C, García Carrasco M, Etchegaray Morales I, Jiménez Hernández M, Méndez Martínez S, Jiménez Hernández C, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus women one year after rituximab therapy. *Lupus.* 2013;22:1128-34.