

Júlio da Costa Santos

OLIGOELEMENTOS E OSTEOPOROSE

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Artigo de Revisão Bibliográfica

Orientador: **Prof. Manuel André dos Santos Gomes**, Assistente Graduado de Ortopedia
e Professor Auxiliar Convidado de Ortopedia do ICBAS

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Largo Prof. Abel Salazar,
2. 4099-003 Porto

PORTO, 2012

Resumo

A osteoporose é uma doença metabólica óssea crónica, progressiva e de etiologia multifactorial. Caracteriza-se por baixa massa óssea e deterioração da microarquitECTURA óssea, levando a um aumento da fragilidade e, portanto, a um aumento do risco de fracturas.

Os oligoelementos são importantes no crescimento, desenvolvimento e manutenção de uma boa qualidade óssea.

Esta revisão bibliográfica pretende apresentar informação actual sobre a influência dos oligoelementos para a fragilidade óssea em doentes osteoporóticos. Foi feita uma pesquisa na Medline, seleccionando os artigos relacionados com osteoporose e oligoelementos.

O Zinco estimula a função osteoblástica e inibe a função osteoclástica, resultando num ganho de massa óssea. Exposições prolongadas ao CádmiO, mesmo que em pequenas quantidades, causam lesões no esqueleto ósseo. O Magnésio interfere com a produção da hormona paratiróide, 1,25 (OH)₂-vitamina D, substância P, ligando do receptor activador do factor nuclear KB e osteoprotegerina. O silício aumenta a proliferação dos osteoblastos, a síntese da matriz extracelular, a actividade da fosfatase alcalina e a síntese de osteocalcina e de colagénio tipo I. O flúor estimula a proliferação dos pré-osteoblastos, os quais aumentam o número de osteoblastos, sem afectar a reabsorção óssea. Sugere-se um efeito benéfico do boro na saúde óssea em situações de carência de outros elementos ou vitaminas. A deficiência em cobre está associada a um aumento da fragilidade óssea. O alumínio pode ter um efeito positivo ou negativo no metabolismo ósseo.

Conclui-se para o Zinco, Magnésio, Cobre e Flúor que existe forte concordância que estes elementos são benéficos no metabolismo ósseo. Contudo, só para o Zinco se estabelece de forma unânime que este oligoelemento está em concentração reduzida em indivíduos osteoporóticos e que a suplementação desse elemento tem efeito positivo na densidade mineral óssea desses mesmos indivíduos.

Existe também concordância na bibliografia publicada acerca do efeito negativo do CádmiO no metabolismo ósseo. Exposições prolongadas estão associadas a osteoporose e osteomalacia..

Contudo, o papel biológico do Silício no osso ainda não está definido. Pouco se sabe também acerca do Alumínio, estando publicados pontos de vista muito contraditórios do efeito deste oligoelemento no osso.

Palavras-chave: Oligoelementos; osteoporose; fragilidade óssea; metabolismo ósseo; prevenção da osteoporose.

Abstract

Osteoporosis is a chronic bone disease, progressive and with a multifactorial etiology. The disease is characterized by a low bone mass index and a deterioration of the bone microarchitecture, leading to an increase of bone fragility and so, an increase of fractures risk.

Trace elements are important in the growth, development and maintenance of a good bone quality.

This literature review aims to present current information on the influence of trace elements for bone fragility in osteoporotic patients. It has been made a research in PubMed selecting articles related to osteoporosis and trace elements.

Zinc stimulates the osteoblastic function and inhibits the osteoclastic function, resulting in bone mass gain. Prolonged exposure to Cadmium, even in small quantities, induces damage to the bone skeleton. Magnesium interferes with the production of parathyroid hormone, 1,25 (OH)²-Vitamin D, substance P, receptor activating nuclear KB ligand and osteoprotegerin. Silicon increases the proliferation of osteoblasts, extracellular matrix synthesis, the alkaline phosphatase activity and osteocalcin and collagen type I synthesis. Fluoride stimulates the proliferation of pre-osteoblasts, wich increases the number of osteoclasts without affecting bone resorption. It is suggested a beneficial effect of Boron on bone health in situations of lack of vitamins or other elements. The Copper deficiency is associated with increased bone fragility. The Aluminium may have a positive or negative impact on bone metabolism.

There is for Zinc, Magnesium, Cooper and Fluorine a strong agreement that these elements are beneficial in bone metabolism. However, only for the Zinc is unanimously established that the concentration of this trace element is reduced in individuals with osteoporosis and that the supplementation of this element has a positive effect on bone mineral density of these individuals.

There is also agreement in the published literature about the negative effect of Cadmium on bone metabolism. Prolonged exposure to this element is associated with osteoporosis and osteomalacia.

However, the biological role of Silicon in bone has not been defined. Also, little is known about Aluminium, and there are contradictory points of view of the effect of this trace element in the bone.

Key-words: Trace elements, osteoporosis, bone fragility, bone metabolism, prevention of osteoporosis.

Agradecimentos

Aos meus pais, por me terem tornado naquilo que sou.

Ao meu irmão, por todo o apoio e companheirismo.

Aos meus avós, por estarem sempre presentes.

A todos os meus amigos, pelos momentos maravilhosos que me proporcionam.

Agradecimento especial ao meu orientador, Prof. André Gomes, pela disponibilidade, apoio e optimismo.

Introdução

A osteoporose é um estado de fragilidade óssea resultante da deterioração da microarquitettura e diminuição da massa óssea, predispondo para um risco aumentado de fracturas na anca, coluna vertebral e em outros locais do esqueleto (1). É um problema de saúde pública dos países desenvolvidos, com grande repercussão sanitária e social e cuja prevalência está a aumentar em virtude do envelhecimento da população mundial (2).

As consequências clínicas e o impacto económico desta doença apelam a um esforço combinado no sentido de avaliar pacientes em risco e, assim, desenvolver medidas preventivas ou interventivas apropriadas o mais precocemente possível (2).

Apesar de esta doença merecer uma grande atenção por parte da comunidade científica, ainda subsistem muitas dúvidas quanto à patofisiologia de várias formas de osteoporose (3). Diversos factores de foram identificados, incluindo; factores genéticos, raça, sexo, idade, menopausa, tabagismo, álcool, exercício e nutrição (3).

A substância mineral representa 50% do peso do osso fresco sendo 70% do peso do osso seco constituída essencialmente por cálcio (Ca) e fósforo (P) na forma cristalina. Contém, na análise química, 75% de fosfato de tricálcio, 10% de carbonato de cálcio, 10% de cálcio ligado ao ácido cítrico e às proteínas, 5% de componentes contendo 2/3 do magnésio e 3/4 do citrato do organismo e oligoelementos (4).

A estrutura mineral no jovem é mais amorfa e em maior volume que no idoso. À medida que a idade aumenta torna-se mais cristalina e num processo de evolução normal, a quantidade de Ca diminui e as proporções relativas de Cádmiio (Cd) e Silício (Si) aumentam (Fig.1) (4).

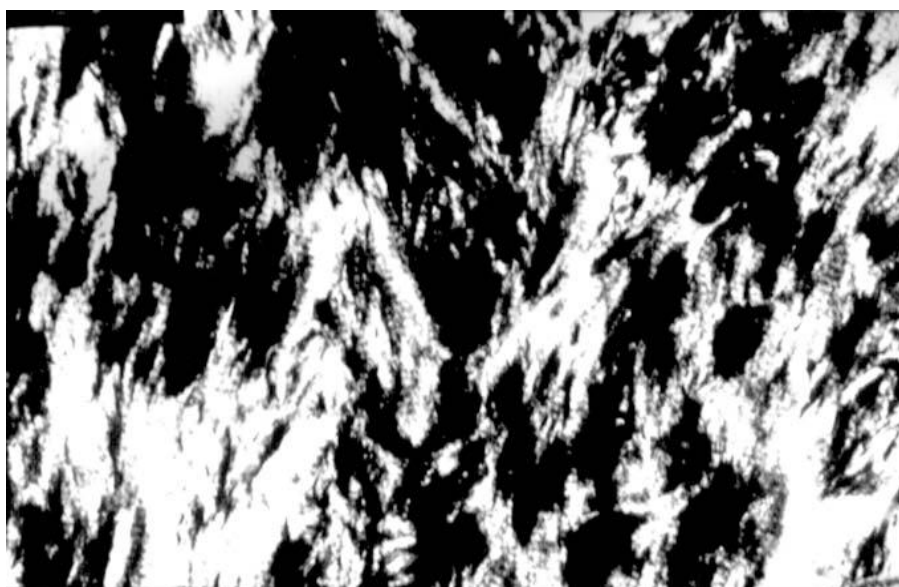


Fig. 1 – Formações minerais num jovem constituídas por Ca 38%, P 28%, Si 19% e Cd 15% (Imagem de Microscopia Electrónica de Transmissão - Ampliação de 20000x).

A fase orgânica do osso é constituída principalmente por fibras de colagénio tipo I, representando 90% da proteína total, geralmente orientadas numa direcção preferencial e por proteínas não colagénicas. Encontram-se cristais de hidroxapatite entre as fibras de colagénio e na substância intersticial que têm tendência a estar orientados na mesma direcção das fibras de colagénio (4).

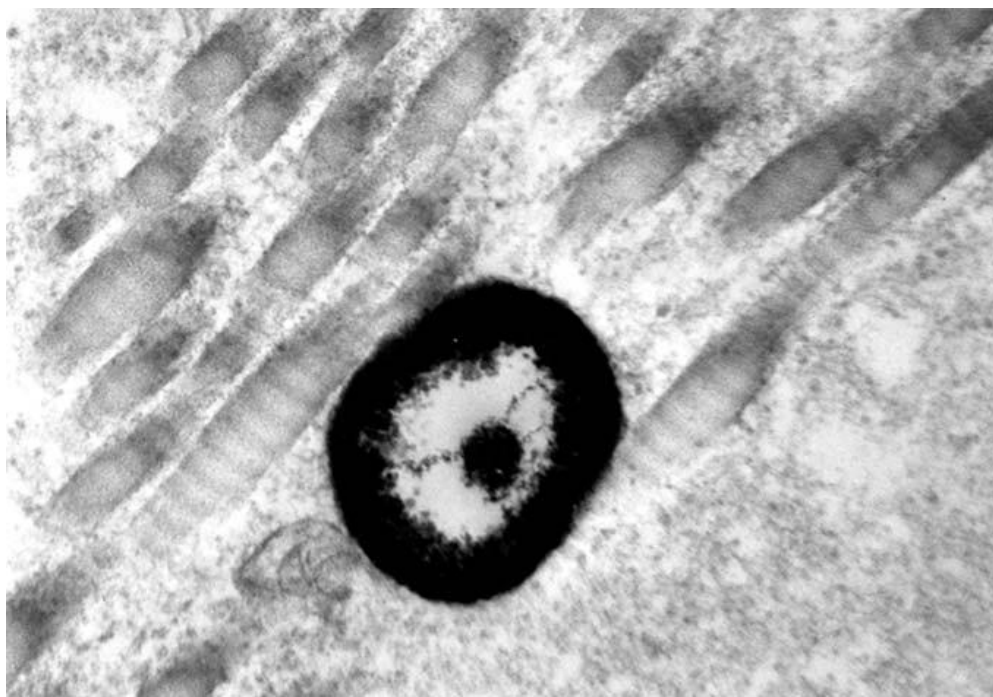


Fig. 2 – Fibras de Colagénio com formações minerais entre elas (Imagem de Microscopia Electrónica de Varrimento - Ampliação 56000x).

O risco de distúrbios nutricionais, em particular, deficiências de vitaminas e de oligoelementos, é alto durante a menopausa. A participação dos oligoelementos no normal desenvolvimento e manutenção do esqueleto está relacionada com a sua função catalítica na síntese da matriz óssea orgânica. Os oligoelementos são essenciais para o crescimento e desenvolvimento normais do esqueleto no ser humano e animais (1). Apesar destes elementos serem componentes minoritários dos ossos e dentes, desempenham um papel importante no metabolismo e turnover ósseo.

Evidências recentes demonstram que o Zinco (Zn) estimula a função osteoblástica e inibe a função osteoclástica resultando assim, num ganho de massa óssea. Osteoporose ou osteomalacia com diminuição da massa óssea e aumento da prevalência de fracturas, correspondem às consequências crónicas mais graves a nível ósseo da exposição ao Cd. Porém, a suplementação com Zn pode diminuir a toxicidade do Cd em populações expostas a altos níveis deste metal pesado. A deficiência em Magnésio (Mg) está associada a uma diminuição da formação óssea. Verificou-se em modelos animais que a privação de Silício (Si) resulta em anormalidades e defeitos do sistema esquelético.

O Flúor (F) estimula a proliferação dos pré-osteoblastos, os quais aumentam o número de osteoblastos sem que seja afectada a reabsorção óssea. O Boro (B) desempenha uma função na manutenção de ossos saudáveis, especialmente no caso de deficiências de Vitamina D, Mg e Potássio (K). O Cobre (Cu) apesar de ser um elemento importante para a saúde óssea não está associado a um aumento da densidade mineral óssea em mulheres que recebem um suplemento deste elemento. Alguns estudos apontam que o Alumínio (Al) influencia negativamente a saúde óssea.

Objectivos

A densitometria óssea tem sido largamente usada para prever o risco de fractura. No entanto, a ocorrência de fractura não depende apenas da massa e densidade ósseas; a estrutura e arquitectura ósseas também contribuem para a integridade do esqueleto. Por isso, a microarquitECTURA óssea é um parâmetro a considerar na avaliação da resistência óssea onde os oligoelementos têm um papel importante na sua ocorrência. A densitometria óssea não pode ser o único parâmetro a considerar na avaliação de doentes osteoporóticos visto que alguns doentes fracturados têm densitometrias normais.

Esta revisão bibliográfica tem como objectivo abordar a contribuição que alguns oligoelementos essenciais têm na microarquitECTURA óssea e, portanto, na fragilidade óssea. Foi feita uma pesquisa bibliográfica usando a Medline, seleccionando os artigos científicos mais recentes referentes ao tema e, consultada a tese de doutoramento “Estudo experimental de novos materiais utilizáveis no tratamento de fracturas do colo do fémur por osteoporose” do Prof. Dr. André Gomes. Estudámos o Zinco, o Cádmio, o Magnésio, o Silício, o Flúor, o Boro, o Cobre e o Alumínio. Estes oligoelementos surgem isolados ou em associações.

Zinco

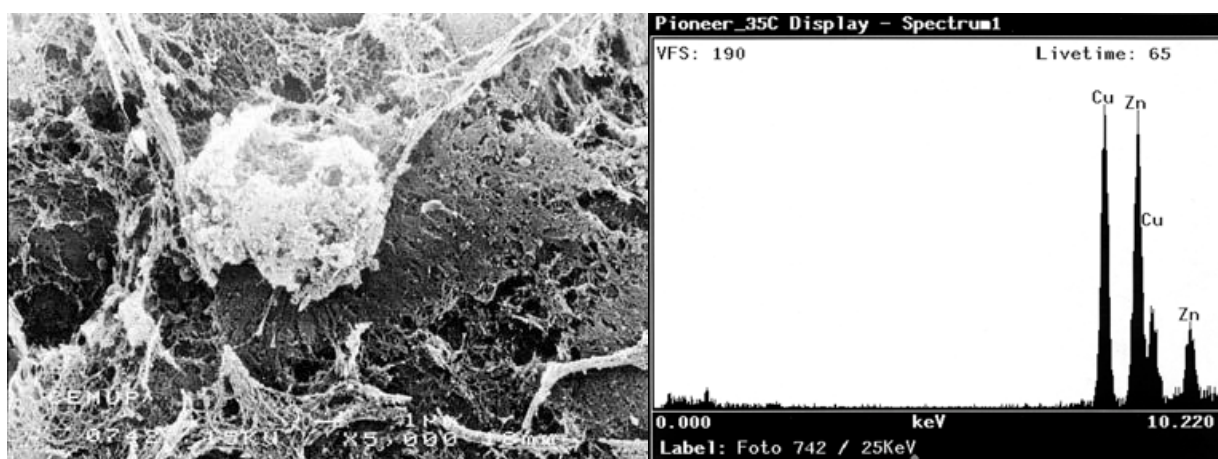


Fig. 3- Formação mineral constituída por Cobre e Zinco (Imagem de Microscopia Electrónica de Varrimento – Ampliação de 50000x)

O Zinco (Zn) é um dos oligoelementos que aparece em maior quantidade. Ele é essencial para o crescimento no ser humano e nos animais, sendo necessário para o desenvolvimento e manutenção de ossos saudáveis. Atraso do crescimento ósseo é um achado bastante comum em várias condições associadas a deficiência deste oligoelemento (5).

O esqueleto contém uma grande proporção do Zn do corpo humano, sendo a concentração de Zn no osso superior à dos outros tecidos (6). No osso, o Zn concentra-se na camada osteóide antes que esta seja calcificada.

Quanto à função que o Zn desempenha a nível da homeostasia óssea, esta centra-se na modulação da actividade das células osteoblásticas e osteoclásticas. No entanto, este mecanismo de acção ainda não está bem definido. Evidências recentes demonstram que o Zn estimula a função osteoblástica e inibe a função osteoclástica, resultando num ganho de massa óssea. Estudos de biologia molecular mostraram a existência de um transportador de Zn nos osteoblastos e nos osteoclastos. Esse transportador deve ter um papel importante no influxo e efluxo do Zn para as células. O Zn intracelular estimula a síntese proteica e a síntese de DNA nos osteoblastos. Nos osteoclastos, o Zn estimula a apoptose (5).

Estudos in vivo e in vitro demonstraram o efeito anabólico do Zn. A administração de sulfato de zinco (5 e 10 mg Zn/Kg de peso corporal) durante 3 dias a ratos desmamados resultou num aumento do conteúdo de Zn, DNA, colagénio, Ca bem como num aumento da actividade da fosfatase alcalina verificada na diáfise femoral dos ratos (5). A fosfatase alcalina é um marcador bioquímico de formação óssea e o seu aumento está relacionado com o aumento da mineralização. O colagénio é a principal proteína da matriz óssea e é produzido pelos osteoblastos. O conteúdo de DNA no tecido ósseo é um

marcador do número de células ósseas, incluindo osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Pensa-se que a acumulação de Zn no tecido ósseo talvez cause em primeiro lugar a ativação da fosfatase alcalina e a estimulação da síntese de colagénio pelos osteoblastos os quais, estão envolvidos na mineralização e calcificação ósseas. Outro estudo, in vivo, levado a cabo em ratos mostrou também que a administração de Zn combinado com vitamina D3 tem um efeito sinérgico na estimulação do crescimento e mineralização ósseas (5).

Vários ensaios clínicos mostraram que pacientes osteoporóticos têm níveis ósseos de Zn inferiores a pacientes saudáveis (5,6,7). Para além disso, verificaram também que a determinação do nível de Zn excretado na urina pode ser útil como método bioquímico na observação de um efeito clínico positivo seguido á terapia de mulheres pós-menopausa com alendronato ou calcitonina. Num estudo envolvendo 30 mulheres pós-menopausa osteoporóticas e 30 mulheres pós-menopausa saudáveis, verificou-se que os níveis de Zn plasmáticos não diferiam entre os 2 grupos de mulheres mas que a excreção de Zn urinário era significativamente superior no grupo com osteoporose. A excreção aumentada de Zn na urina das mulheres com osteoporose talvez seja dependente da reabsorção óssea que está aumentada nesse grupo de mulheres (5).

O estudo ZENITH comparou o estado nutritivo do Zn em indivíduos europeus idosos com os marcadores bioquímicos de turnover ósseo. Integraram este estudo 387 adultos saudáveis, com idades compreendidas entre os 55 e os 87 anos. Concluiu-se, embora de forma pouco consistente, que havia uma relação entre o estado nutritivo do Zn e os marcadores bioquímicos de turnover ósseo. Os marcadores de reabsorção óssea (Pyr e Dpyr, marcadores sensíveis e específicos de reabsorção) estão neste estudo negativamente correlacionados com a ingestão oral de Zn. O Zn sérico está também relacionado negativamente com os marcadores de reabsorção óssea. No entanto, os marcadores de formação óssea (osteocalcina sérica e fosfatase alcalina específica do osso) não se mostraram relacionados com a ingestão de Zn ou com o Zn sérico (7).

Outro estudo mostrou que a administração de oligoelementos essenciais a mulheres pós-menopausa, com ou sem administração de cálcio concomitante, tem um efeito benéfico na densidade mineral óssea (BMD). Ingestão inadequada de Zn e concentração reduzida deste elemento no sangue mostraram-se associados a osteoporose em mulheres (8).

A ingestão inadequada de proteínas, frequente em pessoas idosas, contribui para o desenvolvimento de osteoporose, possivelmente através da diminuição do factor de crescimento dependente da insulina tipo I (IGF-I). Um estudo, envolvendo 63 voluntários (31 homens e 32 mulheres) concluiu que a administração de Zn suplementar na dieta

desses indivíduos por um período de 4 a 8 semanas está relacionada com o aumento do IGF-I, aumento dos marcadores bioquímicos de formação óssea e diminuição dos marcadores de reabsorção (5). Este estudo sugere que a suplementação com Zn estimula a formação e inibe a reabsorção ósseas em indivíduos idosos.

Num estudo recente, envolvendo mulheres pós-menopausa saudáveis às quais foram administrados suplementos de Ca, Zn e Cu por um período de 2 anos verificou-se que, apesar da suplementação com Ca, a suplementação concomitante com Zn ultrapassando 2 vezes o valor diário recomendado para este elemento (≥ 20 mg/dia) está negativamente associado à BMD. No entanto, o motivo desta associação negativa permanece por explicar (8).

Cádmio

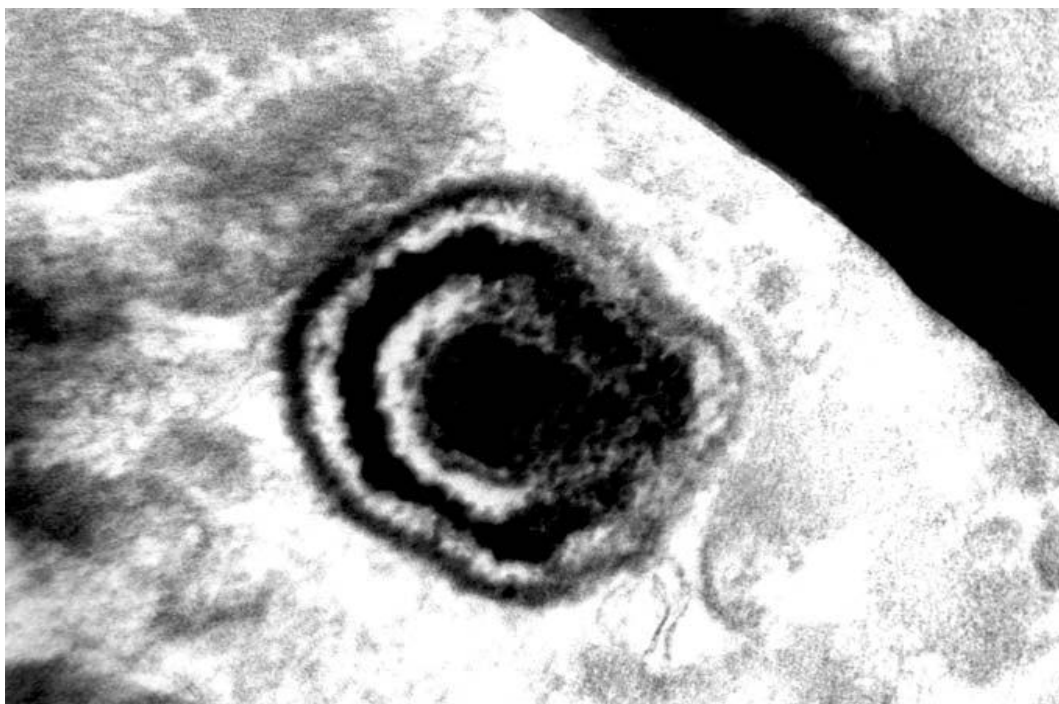


Fig. 4 – Formação mineral constituída por Ca 14%, P 23%, Cd 41% e K 8% (Imagem de Microscopia Electrónica de Varrimento - Ampliação de 80000x).

O Cádmio (Cd) é um dos metais pesados mais tóxicos para os organismos vivos (9). É um poluente químico ubíquo e persistente dos países desenvolvidos. Toda a população está exposta a este metal durante a sua vida, principalmente, através de comida contaminada, água não filtrada e fumo de tabaco (10).

A sua toxicidade está relacionada com a influência que exerce nos sistemas enzimáticos celulares, substituindo outros iões (principalmente Zinco, Cobre e Cálcio) nas metaloenzimas e devido à sua alta afinidade para estruturas biológicas contendo grupos –SH (como por exemplo; proteínas, enzimas e ácidos nucleicos) (9). Exposições prolongadas a este metal causam principalmente lesões nos rins e no esqueleto ósseo (11).

Osteoporose ou osteomalacia com diminuição da força óssea e aumento da prevalência de fracturas correspondem às consequências crónicas mais graves a nível ósseo da exposição ao Cd (10). Acredita-se que as lesões ósseas causadas pelo Cd devem-se a uma acção directa deste metal no osso (influenciando as células ósseas) e a uma acção indirecta (influenciando os rins e o trato gastrointestinal) (9).

Estudos em modelos animais mostram que alguns factores nutricionais, incluindo especificamente bioelementos, vitaminas e flavonóides podem modificar o metabolismo do Cd e, assim, a sua acção no organismo (12).

Vários estudos indicam que o Zn é um dos factores nutricionais que mais influencia o metabolismo e a toxicidade dos metais pesados, incluindo o Cd. Um estudo em modelos animais mostrou que o Zn tem também influencia na absorção de Chumbo (Pb). No entanto, no caso deste metal pesado, apesar do Zn diminuir a absorção de Pb, mostrou ter um efeito prejudicial na BMD. Estes autores sugerem que sejam realizados mais estudos relativamente à interacção do Zn com o Pb para que se determine a quantidade de Zn que é necessária administrar a indivíduos expostos ao Pb de forma a que se verifique uma diminuição da absorção do metal e ao mesmo tempo não ocorra perda óssea (13).

O Cd altera as reservas corporais de Zn e, mesmo pequenas exposições a este metal, resultam em deficiência de Zn no osso. Experiências em modelos animais demonstrou que a administração de Zn a animais expostos ao Cd tem uma influência positiva no metabolismo ósseo. O Zn estimula os osteoblastos inibidos pelo Cd e inibe a reabsorção óssea (14).

A suplementação com Zn durante exposições a Cd protegem parcialmente de alterações no metabolismo ósseo. Esta influencia do Zn é devida á sua habilidade para prevenir a deficiência de Zn induzida pelo Cd e para diminuir a acumulação de Cd no osso. Estudos em ratos indicam que o aumento do consumo de Zn em indivíduos expostos cronicamente a quantidades moderadas ou altas de Cd tem efeito protector ósseo (12).

Num estudo em que se compara modelos animais machos com modelos animais fêmeas, relativamente à desmineralização e ao enfraquecimento das propriedades biomecânicas do fémur e da tibia induzidos pelo Cd, conclui-se que os machos são menos vulneráveis à toxicidade induzida por este metal (11).

Magnésio

O Magnésio (Mg) é o 2º catião intracelular mais abundante nos vertebrados. Menos de 1% está contido no compartimento extracelular, 50-60% reside no osso e o restante é intracelular. Na célula, o Mg desempenha importantes funções na actividade de enzimas e no transporte iónico trans-membrana (15). A deficiência deste ião está associada a muitas patologias incluindo a osteoporose.

Em circunstâncias fisiológicas normais, o Mg tem um efeito na secreção de hormona paratiróide (PTH) semelhante ao cálcio (Ca): um aumento no Mg sérico faz com que este se ligue aos receptores sensíveis ao cálcio nas glândulas paratiróides, causando um aumento do Ca intracelular e uma diminuição da secreção de PTH. Contrariamente, uma diminuição do Mg sérico é acompanhada de um aumento da PTH. Na deficiência de Mg, verifica-se um prejuízo na secreção de PTH o que conduz a hipocalcémia. A maioria dos pacientes com deficiência em Mg e hipocalcémia exibem níveis de PTH baixos ou inapropriadamente normais (para a hipocalcémia) (15).

Para além das perturbações na secreção de PTH, a concentração sérica do metabolito activo da Vitamina D, 1,25 (OH)₂- Vitamina D, também está baixa em pacientes com hipocalcémia e deficiência de Mg.

Visto que a PTH e o metabolito activo da vitamina D estimulam a actividade osteoblástica e/ou a síntese de osteocalcina e procolagénio, a diminuição da síntese dessas substâncias em estudos experimentais envolvendo ratos sujeitos a uma ingestão deficiente de Mg deverá ser a causa major para a diminuição da formação óssea verificada nesses ratos (15). Para além disso, a deficiência de 1,25 (OH)₂-vitamina D conduz a uma absorção intestinal de Ca reduzida, criando um défice de Ca que também é um factor de risco para osteoporose.

Estudos recentes mostraram que no osso existem fibras nervosas contendo neuropeptídeos, incluindo a substância P, que aumenta a libertação de IL-1 β e IL-6 nas células da medula óssea. Estas citocinas, as quais são libertadas sistemicamente, mas que também são produzidas no microambiente ósseo, estimulam o recrutamento e a actividade dos osteoclastos e aumentam a reabsorção óssea. Estudos em modelos animais mostraram que ratos com uma ingestão deficiente de Mg apresentam níveis aumentados de substância P, TNF- α e IL-1 β . A produção aumentada destas citocinas está relacionada nesses ratos com a deficiência de esteróides sexuais ou com a osteoporose pós-menopausa (15).

Por último, em ratos sujeitos a uma ingestão deficiente de Mg, verificou-se também um aumento do ligando do receptor activador do factor nuclear KB (RANKL) e uma diminuição da osteoprotegerina (OPG). A RANKL é uma citocina que é expressa em

células pré-osteoblásticas e que é essencial para a diferenciação e activação dos osteoclastos. A OPG é expressa numa grande variedade de tipos celulares. No entanto, no osso, é produzida principalmente por osteoblastos. A OPG tem um importante efeito inibidor da formação osteoclástica. O aumento da RANKL e a diminuição da OPG sugerem que este deve ser um mecanismo importante na perda óssea induzida por deficiência em Mg (15).

Têm sido realizados vários estudos com o intuito de determinar o status de Mg em pacientes com osteoporose. Foram encontradas concentrações reduzidas de Mg no soro e nos eritrócitos de doentes com osteoporose. No entanto, estes estudos não são consistentes uns com os outros. De forma semelhante, enquanto nalguns estudos se verifica um conteúdo de Mg ósseo baixo, noutros, esse valor é normal (1,15).

O efeito da suplementação de Mg na BMD em pacientes osteoporóticos ainda não foi extensivamente estudada. O efeito dessa suplementação parece estar relacionada com o aumento da BMD apesar de não ter sido confirmada por estudos bem desenhados e rigorosos (15).

Silício

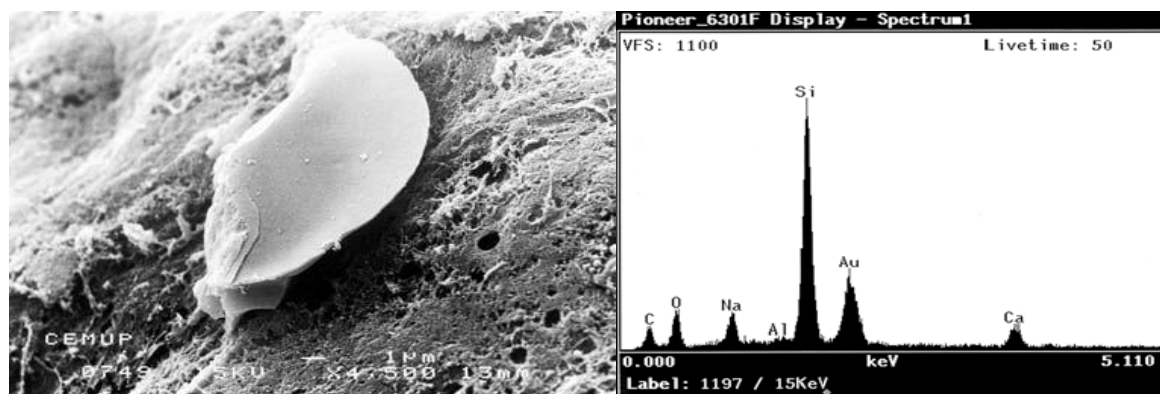


Fig. 5-Formação mineral constituída por Silício, Sódio e Cálcio (Imagem de Microscopia Electrónica de Varrimento - Ampliação de 4500x).

O Silício (Si) tem um papel benéfico na formação e saúde ósseas.

Foram levados a cabo numerosos estudos em células e tecidos com o intuito de determinar o mecanismo de acção do Si no osso. Conclui-se que o silício aumenta a proliferação dos osteoblastos, a síntese da matriz extracelular, a actividade da fosfatase alcalina e a síntese de osteocalcina e de colagénio tipo I (16). O efeito do Si na reabsorção óssea e na actividade dos osteoclastos ainda não foi bem documentada (17).

Num estudo reportou-se que o aumento da ingestão de Si está positivamente associado à BMD na anca de homens e em mulheres pré-menopausa mas não em mulheres pós-menopausa. Num outro estudo em que se obtiveram as mesmas conclusões que o anterior, mostrou-se também que a BMD da anca está associada positivamente ao aumento da ingestão de Si em mulheres pós-menopausa a fazer terapia hormonal de substituição (16,18). Estes resultados sugerem que há uma associação entre o aumento da ingestão de Si e o aumento da BMD e que há uma interacção entre o Si e o status de estrogénio.

Um estudo mais recente que os anteriores mostra que a suplementação com Si durante um mês em ratos ovariectomizados resultou num aumento da BMD do fémur e da tibia o que permite concluir que a suplementação com Si também tem um efeito positivo na BMD de mulheres pós-menopausa (17). No entanto, neste mesmo estudo, para além do aumento da BMD verificou-se também um aumento sérico dos marcadores de reabsorção óssea. Os investigadores não sabem qual o mecanismo que está por detrás destes resultados contraditórios. Contudo, apontam que enquanto a BMD reflecte o turnover ósseo por um determinado período de tempo, os marcadores bioquímicos são indicadores sensíveis que reflectem o estado do turnover ósseo num dado instante. O marcador de reabsorção aumentado CTx é um marcador bioquímico agudo e sensível às alterações na actividade dos osteoclastos. Põe-se a hipótese de que altas doses de

suplementação com Si por um período de tempo prolongado possam resultar em aumentos na reabsorção óssea. São necessários estudos mais prolongados para determinar o impacto do Si na BMD (17).

Em humanos não se realizaram estudos de privação de Si. No entanto, em modelos animais constatou-se que a privação de Si resulta em anormalidades e defeitos do sistema esquelético. Estudos recentes mostram diminuição da BMD, da síntese de colagénio, da componente mineral do osso para além de um desarranjo entre as fibras de colagénio, confirmando que a privação de Si tem um impacto negativo no osso (16).

Em indivíduos osteoporóticos, a suplementação com Si resultou num aumento da BMD femoral (16).

Altos níveis de Si estão associados a nefropatia, neuropatia, doença pulmonar, fragilidade óssea e doenças hepáticas (16). Contudo, a acumulação deste elemento não é comum em pessoas com função renal normal, ocorrendo sobretudo em pacientes crónicos hemodialisados.

O estabelecimento do papel biológico deste oligoelemento terá uma aplicação importante na nutrição como medida preventiva ou terapêutica de doenças ósseas como a osteoporose.

Flúor

O Flúor (F) é um oligoelemento essencial, necessário para o desenvolvimento normal dos ossos e dentes. Cerca de 99% do F corporal está contido nos ossos e essa quantidade aumenta com a idade.

O F estimula a proliferação dos pré-osteoblastos, os quais aumentam o número de osteoblastos sem que seja afectada a reabsorção óssea. A estimulação da actividade osteoblástica conduz ao preenchimento das cavidades ósseas e aumenta a espessura e o volume ósseos. A acção dos pré-osteoblastos é mediada por factores de crescimento ; factor de crescimento dependente da insulina tipo I (IGF-I) e factor de crescimento transformador tipo β (TGF β) (19).

Estudos in vitro mostraram que a administração diária de F em doses que variam de 50 a 75 mg de fluoreto de sódio (26.4 a 33.9 mg de F) estão associadas a um aumento da mineralização óssea e produção de colagénio. Já estudos in vivo, com modelos animais, mostraram que a administração de F está associada a um aumento da BMD do esqueleto axial. Noutros locais como a anca e o antebraço, nem sempre ocorre um aumento da BMD com a administração de F (19).

Outro estudo, em que foram administrados 40 mg de F por dia a mulheres pós-menopausa com osteoporose, mostrou um aumento na taxa de fracturas dos membros (19).

Na Alemanha foi feito um estudo em que a adição de F à água para consumo (1ppm), num período de 30 anos, resultou numa redução do número de fracturas da anca em pessoas idosas (19).

Foram levados a cabo vários estudos em que pessoas com osteoporose receberam doses diárias de F (20 a 26 mg de F) e de Ca (400 1000 mg) simultaneamente, por um período de 12 a 48 meses. Verificou-se um aumento da BMD axial de 10 a 24% (19).

A osteomalacia é um dos efeitos laterais que podem advir da suplementação com F em altas doses. Contudo, este problema, pode ser em parte solucionado pela suplementação concomitante com vitamina D e também pelo uso de F de libertação prolongada (19).

O tratamento de mulheres pós-menopausa com doses baixas de F (10 mg por dia) mostra uma redução na incidência de fracturas vertebrais. No entanto, é necessário nessas mulheres, uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D (19).

Boro

O Boro (B) desempenha uma função na manutenção de ossos saudáveis, especialmente no caso de deficiências de vitamina D, Mg e K. Na ausência de stress nutricional ou metabólico, as necessidades fisiológicas deste elemento são baixas. A ingestão de 1mg de B por dia é suficiente (19).

Um estudo mostrou que em mulheres pós-menopausa, a suplementação com B (3 mg/dia) tem um efeito positivo no osso . Este efeito é conseguido através da estimulação da síntese de hormonas gonadais (17 β -estradiol e testosterona). No entanto, a evidência destes resultados é pequena e, estes efeitos positivos só se observam em combinação com deficiência de Vitamina D e Mg (19).

Cobre

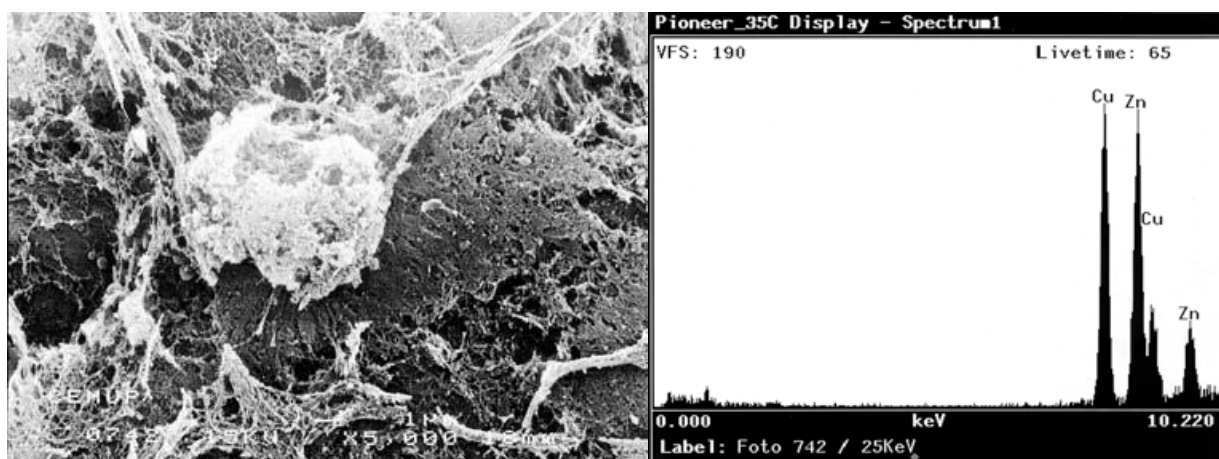


Fig. 6- Formação mineral constituída por Cobre e Zinco (Imagem de Microscopia Electrónica de Varrimento – Ampliação de 50000x)

O Cobre (Cu), tal como o Zn, é um cofactor essencial para várias enzimas envolvidas na síntese de constituintes da matriz óssea (20). Alguns investigadores verificaram que a concentração de Cu em indivíduos osteoporóticos é menor comparativamente a indivíduos saudáveis. No entanto, estes achados não são universais (20).

A deficiência severa de Cu causa anormalidades do sistema esquelético. A osteoporose está associada com a doença de Menke, na qual há uma absorção deficiente de Cu geneticamente determinada (20).

O papel do Cu no metabolismo ósseo está associado à actividade da enzima lisil-oxidase na qual ele intervém como cofactor. Esta enzima é necessária na formação do colagénio e da elastina, componentes da matriz óssea. Estudos em modelos animais mostraram que a actividade desta enzima aumenta com o aumento da ingestão de Cu (20).

O Cu também inibe a reabsorção óssea, através da sua actividade como cofactor da enzima superóxido dismutase a qual neutraliza os radicais superóxido produzidos pelos osteoclastos durante a reabsorção óssea (20).

Estudos que comprovam que o Cu é importante para a saúde óssea consistem nos que mostram que a deficiência de Cu na nutrição entérica de recém-nascidos prematuros está associada a um aumento da incidência de fracturas e que os níveis plasmáticos de Cu se relacionam positivamente com a BMD lombar (21).

No entanto, num estudo envolvendo mulheres com idades entre os 45 e os 56 anos, verificou-se que a suplementação de Cu, numa dose de 2,5 mg/dia durante 2 anos está associado a uma perda da BMD do osso trabecular vertebral inferior à verificada no grupo placebo (21).

Outro estudo envolvendo 224 mulheres pós-menopausa saudáveis, durante 2 anos, com uma ingestão adequada de Ca e de Vitamina D e com o objectivo de determinar de que forma a suplementação com Zn e Cu reduzem o risco de perda óssea, verificou-se que a suplementação com Cu não tem influência na BMD (21).

Alumínio

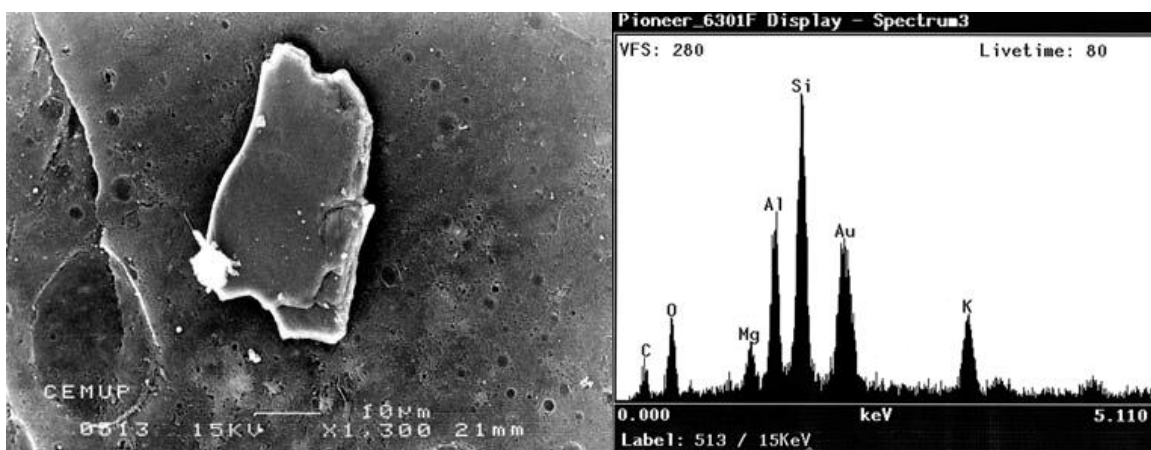


Fig. 7- Formação mineral constituída por Silício, Alumínio, Potássio e Magnésio (Imagem de Microscopia Electrónica de Varrimento - Ampliação de 1300x).

O Alumínio (Al), um potencial factor de interesse para a doença óssea, é o metal mais abundante e o 3º elemento mais comum da crosta terrestre. Devido à sua baixa solubilidade e porque se deposita como um sedimento (hidroxiapatite de alumínio), apenas pequenas quantidades de Al são encontradas em solução na água (< 10 µg/l). No entanto, os níveis de Al são maiores em regiões mais acídicas, devido a chuvas ácidas, ou em locais onde a água é tratada com sulfato de alumínio (processo químico destinado a remover partículas da água para consumo). O Al também está presente em alguns alimentos e estima-se que a ingestão normal deste elemento deva rondar os 4-9 mg/dia (22).

Em média, apenas 4% da quantidade total de Al ingerido é absorvido pelo intestino, sendo depois armazenado no osso, o principal reservatório corporal de Al. Em idosos e em indivíduos com demência, a absorção intestinal de Al está aumentada e, por isso, está também aumentado a quantidade deste elemento no osso. A maioria do Al em circulação na corrente sanguínea é eliminada por excreção renal. Pacientes com insuficiência renal crónica estão mais sujeitos a intoxicação por Al, a qual pode resultar em doença óssea induzida pelo Alumínio, anemia microcítica e encefalopatia (22).

Um estudo recente envolvendo homens e mulheres com uma média de idades de 72 anos, admitidos num hospital por fractura do colo do fémur ou osteoartrite, concluiu que não existe associação entre a quantidade de Al no osso e a densidade e conteúdo mineral ósseos (22).

Outro estudo envolvendo 26 indivíduos do mesmo grupo etário (13 com fractura do colo do fémur e 13 sem fractura) no qual se compararam os diversos oligoelementos em diferentes zonas do osso (cortical, esponjoso e total) concluiu que nos fracturados os valores de Al são superiores aos não fracturados. Para além do Al este estudo conclui

ainda que os doentes com fractura do colo do fémur apresentam uma diminuição dos valores de Ca e um enriquecimento em Bário (Ba), Cd, Manganésio (Mn) e Si em relação ao mesmo grupo etário de controlo não fracturado (4). Na literatura não estão publicados outros estudos que investiguem se o Al exerce um efeito negativo no tamanho, massa ou densidade óssea em humanos.

Existem vários estudos in vitro nos quais é estudado o efeito do Al em células ósseas. Contudo, os resultados são discrepantes, indicando que o Al pode ter um efeito positivo ou negativo no metabolismo ósseo ou que pode até não exercer qualquer tipo de influência nas células ósseas (22).

Num estudo envolvendo ratos com osteoporose e com função renal normal verificou-se que o Al é capaz de induzir formação óssea. Pelo contrário, em outros estudos envolvendo também modelos animais, provou-se que o Al inibe a actividade osteoblástica e influencia negativamente a mineralização óssea.

De forma indirecta, parece que o Al tem um efeito negativo no osso, devido á interferência na libertação e na síntese da PTH, resultando numa elevação do Ca sérico e alterando a homeostasia entre o Ca e o Fósforo (22).

Estes efeitos paradoxais do Al no osso, verificados tanto em estudos in vitro quanto em estudos em animais são enigmáticos e aguardam um futuro esclarecimento.

Conclusões

Os oligoelementos têm a ver com hábitos alimentares, alterações de metabolismo e factores geográficos. Factores ambientais como contaminantes locais de águas de consumo corrente, utensílios de cobre, ou ligas metálicas utilizadas em recipientes de cozinha e outros contaminantes ambientais locais poderão contribuir para o aumento da fragilidade óssea e predispor a fracturas.

De acordo com vários estudos publicados (5,6,7,8), é consenso que a suplementação com Zinco desempenha um papel importante na prevenção e tratamento da osteoporose. No entanto é necessária mais investigação para apurar qual o composto de Zinco que possui melhor efeito anabólico e em que doses deve ser administrado.

Exposições prolongadas ao Cádmio, mesmo que em pequenas quantidades, causam principalmente lesões nos rins e no esqueleto ósseo. A suplementação com Zinco em doentes expostos a este metal tem um efeito positivo no metabolismo ósseo. O Zinco estimula os osteoblastos inibidos pelo Cádmio e inibe a reabsorção óssea.

Existem vários mecanismos de acção propostos que justificam o efeito benéfico do Magnésio no metabolismo ósseo. Este oligoelemento interfere com a produção da hormona paratiróide, $1,25(OH)_2$ -Vitamina D, substância P, ligando do receptor activador do factor nuclear KB e osteoprotegerina. Porém, é controverso o status do Magnésio em pacientes com osteoporose bem como o efeito que este oligoelemento tem na fragilidade óssea de pessoas com osteoporose.

Vários estudos in vitro e in vivo indicam um papel benéfico do Silício na saúde óssea. Conclui-se que o silício aumenta a proliferação dos osteoblastos, a síntese da matriz extracelular, a actividade da fosfatase alcalina e a síntese de osteocalcina e de colagénio tipo I. Por outro lado, o efeito do Si na reabsorção óssea e na actividade dos osteoclastos ainda não foi bem documentada. Verifica-se que a ingestão deste elemento em quantidades superiores ao normal está associada a um aumento da fragilidade óssea e, por isso, a um aumento da incidência de fracturas. O papel biológico deste oligoelemento no metabolismo ósseo ainda não está bem definido.

O Flúor estimula a proliferação dos pré-osteoblastos, os quais aumentam o número de osteoblastos sem que seja afectada a reabsorção óssea. A suplementação com este oligoelemento melhora a densidade mineral óssea axial. Os efeitos laterais da suplementação com flúor podem ser solucionados pela suplementação concomitante com Vitamina D e também pelo uso de Flúor de libertação prolongada.

Pouco se sabe acerca do efeito do Boro no metabolismo ósseo. No entanto, evidências sugerem um efeito positivo deste oligoelemento na saúde óssea em situações com carência de outros elementos ou vitaminas.

Apesar deficiência em Cobre estar associada a um aumento da fragilidade óssea ainda não se provou que a suplementação com este oligoelemento tem um efeito benéfico na saúde óssea.

Alguns estudos apontam que o Alumínio tem um efeito positivo na saúde óssea enquanto que outros reportam que este metal aumenta a fragilidade óssea. São necessários mais estudos para esclarecer o papel deste elemento na saúde óssea.

Os oligoelementos influenciam a saúde óssea. São necessários mais estudos para esclarecer o papel destes elementos no metabolismo ósseo e perceber de que forma a redução ou o aumento da sua ingestão podem contribuir para a melhoria da fragilidade óssea em doentes com osteoporose. É também importante um conhecimento mais aprofundado das variações regionais e no mundo da incidência de fracturas e estabelecer uma relação entre esses achados e elementos de contaminação presentes na água, alimentos e ambiente.

Referências Bibliográficas

1. Ali Gur, Leyla Çolpan, Kemal Nas, Remzi Çevik, Jale Saraç, Ferda Erdogan et al. The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and a new effect of calcitonin. *J Bone Miner Metab.* 2002;20:39-43.
2. Nancy E. Lane, MD. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006;194, S3-11.
3. Ersin Odabasi, Mustafa Turan, Ahmet Aydin, Cemal Akay, Mustafa Kutlu. Magnesium, Zinc, Copper, Manganese, and Selenium Levels in Postmenopausal Women with osteoporosis. Can Magnesium play a key role in osteoporosis?. *Ann Acad med Singapore.* 2008;37:564-7.
4. Manuel André Dos Santos Gomes. Estudo experimental de novos materiais utilizáveis no tratamento de fraturas do colo do fêmur por osteoporose. 2006.
5. Masayoshi Yamaguchi. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Mol Cell Biochem.* 2010;338:241-254.
6. J. Eberle, S. Schmidmayer, R. G. Erben, M. Stangassinger. Skeletal effects of Zinc deficiency in growing rats. *J. Trace Elements Med. Biol.* 1999;vol. 13, pp. 21-26 .
7. T Hill, n meunier, M Andriollo-Sanchez, D Ciarapica, I Hininger, A Polito et al. the relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the ZENITH study. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2005;59, Suppl 2, S73-S78 .
8. Taisum H Hym, elizabeth barrett-Connor, and David B Milne. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo study. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:715-21.
9. M M Brzoska, J moniusko-Jakoniuk. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food and Chemical Toxicology.* 2001; 967-980.
10. Malgorzata m Brzoska, Alicja Roszczenko, Malgorzata Galazyn-Sidorczuk, Katarzyna Majewska. Zinc supplementation can protect fromenhanced risk of femoral neck fracture in male rats chronically exposed to cadmium. *Experimental and Toxicologic pathology* 63. 2011;491-498.
11. Malgorzata M Brzoska, Katarzyna Majewska, Elzbieta Kupraszewicz. Effects of low, moderate and relatively high chronic exposure to cadmium on long bones susceptibility to fractures in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 29. 2010;235-245.
12. Malgorzata M Brozoska, Joanna Rogalska, malgorzata Galazyn-Sidorczuk, Maria Jurczuk, Alicja Roszczenko, et al. Effect of zinc supplementation on bone metabolism in male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicology* 237. 2007;89-103.
13. Malgorzata M Brzoska, Janina Moniuszko-Jakoniuk. Bone metabolism of male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicology and Applied Pharmacolog* 207. 2005;195-211.

14. Malgorzata m Brzoska, Malgorzata Galazyn-Sidorczuk, Joanna Rogalska, et al. Beneficial effect of zinc supplementation on biomechanical properties of femoral distal end and femoral diaphysis of male rats chronically exposed to cadmium. *Chemico-Biological Interactions* 171. 2008; 312-324.
15. Jennifer A Jamieson, carla G taylor, Hope A weiler. Marginal Zinc deficiency exacerbates bone lead accumulation and high dietary zinc attenuates lead accumulation at the expense of bone density in growing rats. *Toxicological Sciences*. 2006;92(1),286-294 .
16. R. Jugdaohsingh. Silicon and bone health. *J Nutr health Aging*. 2007;11(2):99-110.
17. Yung-Jung Bae, jae-Young Kim, Mi-Kyeong Choi, Yoon-Sok Chung, Mi-Hyun Kim. Short-term administration of water-soluble silicon improves mineral density of the femur and tibia in ovariectomized rats. *Biol trace Elem res*. 2008;124:157-163.
18. Ravin Jugdaohsingh, Katherine L Tucker, Ning Qiao, et al. Dietary Silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham offspring cohort. *J of Bone and mineral research*. 2004;19:297-307.
19. A Schaafsma, P J F de Vries. Delay of natural bone loss by higher intakes os specific minerals and vitamins. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2001; 41(3):225-249.
20. Nicola m Lowe, William D Fraser, Malcolm J Jackson. Is there a potencial therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis. *Nutrition Society*. 2002;61, 181-185.
21. Forrest H Nielsen, et al. Reported zinc, but not copper, intakes influence whole-body bone density,mineral content and T score responses to zinc and copper supplementation in healthy postmenopausal women. *British J of Nutrition*. 2011;106:1872-1879.
22. Hans-Olov Hellstrom, Bengt Mjoberg, Hans Mallmin, karl Michaelsson. No association between the aluminium content of trabecular bone and bone mineral density, mass or size of the proxiaml femur in elderly men and women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2006;7:69.
23. Kanako Yamasaki, Hiromi Hagiwara. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicology Letters*. 2009;191:211-215.
24. P J marie, P ammann, G boivin, c rey. Mechanisms of action and therapeutic potential os strontium in bone. *Calcif Tissue Int*. 2001;69:121-129.
25. M D Yansa, et al. Elemental distributions in femoral bone of rat under osteoporosis preventive treatments. *J of Microscopy*. 2006;224:298-305.
26. Mamiko Hie, Ikuyo Tsukamoto. administration of zinc inhibits osteoclastogenesis through the suppression of Rank expression in bone. *European J of pharmacology*. 2011;668:140-146.
27. Noboru Saito, Naoto Tabata, Saburo Saito, et al. Bone mineral density, serum albumin and serum magnesium. *J of the American College of Nutrition*. 2004;vol 23, no. 6,701s-703s.
28. Susan A Lanham-new. Importance of calcium, vitamin D and vitamin k for osteoporosis prevention and treatment. *Nutrition Society*. 2008;67:163-176.

29. Bjornar Ytrehus, et al. Osteoporosis, bone mineralization, and status of selected trace elements in two populations of moose calves in Norway. *J of Wildlife Diseases*. 1999;35(2):204-211.
30. Leslie M Klevay, Robert E C Wildman. meat diets and fragile bones: inferences about osteoporosis. *J Trace Elem med Biol*. 2002;16:149-154
31. Susan A New, Caroline Bolton-Smith, david Grubb, david M reid. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am j Clin Nutr*. 1997;65:1831-9.