

# **Controle Neuroendócrino da Massa Óssea: Mito ou Verdade?**

**atualização**

## **RESUMO**

O remodelamento ósseo é um processo fisiológico e altamente regulado pela interação entre as células ósseas e uma variedade de hormônios sistêmicos, citocinas, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios. O sistema nervoso está sendo proposto como um novo elemento regulador, que, agindo através da liberação de mensageiros neuronais, promoveria a ligação entre este sistema e o esqueleto. Existe, na literatura, evidência do controle neuroendócrino da massa óssea, tanto a nível clínico como experimental, com várias substâncias tendo sido relacionadas a este controle, incluindo neuropeptídeos, neurotransmissores, leptina e outros. As evidências clínicas para o controle neuroendócrino do metabolismo ósseo provêm das disfunções hipotálamo-hipofisárias que levam a perda óssea. Mais recentemente, os estados de deficiência de leptina e de leptino-resistência também se mostraram envolvidos com o metabolismo ósseo. Novos estudos são ainda necessários para melhorar o entendimento da integração destes dois importantes sistemas e, principalmente, estabelecer se a participação neuroendócrina no metabolismo ósseo é apenas local ou sistêmica. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:453-457**)

**Descritores:** Metabolismo ósseo; Leptina; Hormônio de crescimento; Neurotransmissores; Neuropeptídeos

## **ABSTRACT**

### **Neuroendocrine Control of Bone Mass: Myth or Reality?**

Bone remodeling is a physiologic process regulated by the interaction between the bone cells and a variety of hormones, cytokines, growth factors and inflammatory mediators. The central nervous system (CNS) has been proposed as a new regulatory element, acting through the release of neuronal messengers, which create a link between CNS and skeleton. There have been experimental and clinical evidence of neuroendocrine control of bone mass, with several factors implicated in this mechanism, including neuropeptides, neurotransmitters, leptin and others. Clinically, participation of neuroendocrine mechanisms comes from observation of bone loss in hypothalamic-pituitary disorders. More recently, leptin deficiency and leptin resistance have also been involved with bone metabolism. New studies are necessary to improve our knowledge on the relationships between these two important systems, and to establish if there is a local or systemic participation of the neuroendocrine system in bone metabolism. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:453-457**)

**Keywords:** Bone metabolism; Leptin; Growth hormone; Neurotransmitters; Neuropeptides

**Victória Z.C. Borba  
Carolina A. Moreira Kulak  
Marise Lazaretti-Castro**

*Serviço de Endocrinologia e  
Metabologia, Hospital de Clínicas  
da Universidade Federal do  
Paraná – SEMPR, Curitiba, PR  
(VZCB, CAMK); e Universidade  
Federal de São Paulo – Escola  
Paulista de Medicina (MLC),  
São Paulo, SP.*

*Recebido em 19/05/03  
Aceito em 30/05/03*

**O** REMODELAMENTO ÓSSEO É UM PROCESSO fisiológico que permite a manutenção da resistência óssea através de sua "auto-modelagem", de acordo com as solicitações mecânicas a que o osso é submetido. O remodelamento é um processo contínuo, que possibilita a substituição de um osso envelhecido e danificado por um tecido novo. Este processo contínuo é de tal precisão, que a partir da aquisição do pico de massa óssea, esta se mantém constante até a instalação da falência gonadal. O remodelamento ocorre simultaneamente em vários locais do esqueleto e é caracterizado por uma fase inicial de reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos, seguida de formação de osso novo pelos osteoblastos, adicionando osso novo ou removendo osso redundante de acordo com as exigências das cargas (1). A orquestração deste processo sugere mecanismos bastante refinados e, embora muitos fatores interfiram isoladamente nos processos de reabsorção ou formação óssea, pouco se sabe sobre o mecanismo de integração entre estes dois processos, suprimindo as necessidades sistêmicas do organismo (2). Algumas evidências recentes apontam para a existência de um controle neurológico no remodelamento ósseo (3). Este trabalho se propõe a apresentar e discutir estas evidências.

Além disto, situações clínicas que apresentam alterações da massa óssea como, por exemplo, o hipogonadismo funcional, ocasionado pela deficiência adquirida de GnRH, secreção diminuída de estrogênio secundário à hiperprolactinemia, estresse ou desnutrição, são associadas à osteopenia e são evidências, portanto, de que alterações hipotalâmicas ou hipofisárias podem ter impacto sobre a massa óssea (4).

#### PRESENÇA DE NEUROTRANSMISSORES E NEUROPEPTÍDEOS NO TECIDO ÓSSEO

Várias moléculas classicamente presentes no tecido neuronal já foram identificadas no tecido ósseo. No início do século XX, constatou-se a presença de fibras nervosas no osso e no periosteio, que se confirmaram posteriormente pelas técnicas de imunohistoquímica em peças ósseas desmineralizadas. Estas técnicas detectaram a presença de uma grande variedade de mensageiros neuronais de ação lenta - os neuropeptídeos - e os de ação rápida - os neurotransmissores (5).

Os neuropeptídeos mais importantes encontrados foram o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), que apresenta um efeito inibitório sobre os osteoclastos *in vitro* (6,7) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que estimula a proliferação dos

osteoblastos *in vitro*, inclusive inibindo a perda óssea induzida pela deficiência de estrogênio em ratas ovariectomizadas (8,9). Outros neuropeptídeos como a substância P, neuropeptídeo Y, somatostatina e peptídeos opióides estavam presentes, porém sua ação nas células ósseas ainda não está estabelecida (5). Neurotransmissores como as catecolaminas foram encontradas em células da linhagem osteoblástica (MC3T3 e SAOS) com um possível efeito anabólico (10). Em calvária de camundongos, a norepinefrina estimula a liberação de cálcio, sugerindo a presença de receptores para esta amina vasoativa nas células ósseas, embora o mecanismo de ação ainda não tenha sido identificado (11).

Fatores neurotróficos (fatores de crescimento e sobrevivência dos neurônios) também estão presentes nas células de linhagem osteoblástica, em células osteoprogenitoras, no estroma da medula óssea, nos osteoblastos e nos osteócitos jovens na cicatrização de fraturas (5).

O glutamato, um neuromediador importante do sistema nervoso central, foi recentemente identificado em fibras nervosas que corriam para a medula óssea, em contato próximo com as células ósseas. Nos últimos anos, mais subsídios reforçaram a idéia de que o glutamato atue no tecido ósseo. Osteoblastos e osteoclastos expressam receptores funcionais para o glutamato e estudos preliminares mostraram que ele está envolvido na formação dos osteoclastos e na reabsorção óssea. Estes novos dados reforçam a idéia de que neurotransmissores possam atuar e talvez coordenar o processo de remodelação óssea. Entretanto, as evidências mostram que é pouco provável que a ação deles seja controlada pelo SNC. A tendência atual é acreditar que eles façam parte do controle da remodelação óssea intrínseca ao tecido ósseo (12,13).

#### PAPEL DOS HORMÔNIOS NEURO-HIPOFISÁRIOS E NEURO-HIPOTALÂMICOS

##### Leptina

Talvez os resultados mais interessantes sobre a interferência neurológica sobre o metabolismo ósseo estejam relacionados à leptina. A leptina é uma proteína solúvel de 16-Kda, produto do gene *ob* e produzida no tecido adiposo branco. Tanto a leptina quanto a massa óssea correlacionam-se positivamente com a gordura corporal. Entretanto, o curioso é que, ao contrário do esperado, camundongos geneticamente deficientes em leptina (*ob/ob*) ou com deficiência no seu receptor (*db/db*), apresentam hipogonadismo, hipercortisolismo e uma massa óssea duas a três vezes maior que o

animal selvagem, sendo estes os únicos modelos de hipogonadismo associado à massa óssea elevada (14). A hipótese de que a hiperinsulinemia fosse a responsável pela elevação da densidade óssea foi descartada pela observação de que animais heterozigotos têm massa óssea elevada, porém com níveis de insulina normal. A análise histomorfométrica óssea antes e após a correção do hipogonadismo dos animais *ob/ob* mostraram que a leptina inibe a formação óssea através de sua ação nos osteoblastos, sem qualquer influência nos osteoclastos. Esta ação se faz provavelmente nos osteoblastos já diferenciados, e não nos seus progenitores. Os osteoblastos diferenciados não expressam receptores de leptina, o que indica que a ação da leptina nestas células não é direta (15,16). Ainda mais interessante foi a constatação de que a infusão intraventricular de leptina em animais *ob/ob* resgata o seu fenótipo ósseo sem qualquer mudança no nível sérico de leptina, indicando um controle central da leptina sobre a remodelação óssea (17).

Takeda e cols. (14) mostraram que a ação anorexígena e anti-osteogênica da leptina no hipotálamo ocorre por vias diferentes. Os neuropeptídeos que mediam a ação anorexígena da leptina não afetam a formação óssea. A deficiência em leptina leva a um tônus simpático baixo, e a ablação farmacológica ou genética da sinalização adrenérgica leva a uma alta massa óssea resistente à leptina. Receptores  $\beta$ -adrenérgicos nos osteoblastos regulam sua proliferação. Os agonistas  $\beta$ -adrenérgicos diminuem a massa óssea em camundongos normais e nos deficientes em leptina, enquanto os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos aumentam a massa óssea em animais normais e ovariectomizados, sem afetar o peso corporal.

Entretanto, as pesquisas em seres humanos trazem resultados controversos sobre a correlação entre leptina e massa óssea. Alguns estudos transversais não demonstraram correlação entre a leptina e conteúdo mineral ósseo medido em vários sítios do esqueleto (18,19), ou entre a leptina e os marcadores da remodelação óssea (20). Outros, realizados com mulheres na pós-menopausa, encontraram uma correlação significativa entre os níveis de leptina e densidade mineral óssea (DMO) (21,22). Thomas e cols. (23) mostraram uma relação positiva entre gordura corporal, leptina e DMO em mulheres, a qual não se confirmou entre os homens. Esta diferença de resultados talvez se deva ao fato de que nenhum dos estudos levou em consideração outras variáveis importantes ligadas ao metabolismo ósseo, como a dosagem de hormônios envolvidos no metabolismo ósseo ou a avaliação da ingestão média de cálcio.

Em crianças e adolescentes, não foi possível se determinar uma relação independente entre a leptina sérica e a massa óssea após a correção dos dados para variáveis como idade, massa de gordura, massa corporal livre de gordura e osso, IGF-1 sérico e estradiol. Estes dados mostram que o aumento da concentração sérica de leptina e da massa óssea nesta fase sofre a influência de outros fatores que interferem na formação óssea e impedem uma correlação direta (19,24).

Na tentativa de avaliar se a leptina é um fator preditivo independente da DMO, Blain e cols. (21) estudaram a relação entre a DMO e níveis de leptina, juntamente com uma série de variáveis em 107 mulheres entre 50 e 90 anos, menopausadas. As variáveis estudadas foram: composição corporal, ingestão de cálcio, *clearance* de creatinina, e os níveis séricos do paratormônio (PTH), Vitamina D, estrogênio, sulfato de dehidroepiandrosterona, GH e IGF-1. Os níveis de leptina também foram correlacionados com os marcadores de remodelação óssea. Após uma regressão linear múltipla, os resultados demonstraram que a leptina foi significativamente associada à DMO do corpo total e do colo do fêmur, independente dos anos de menopausa, composição corporal, ingestão de cálcio, função renal e os hormônios estudados. A fração carboxi-terminal do colágeno (CTX) apresentou uma correlação negativa com a leptina, mesmo após o ajuste com a gordura corporal e o *clearance* de creatinina, sugerindo um efeito inibitório da leptina sobre a reabsorção óssea. Este achado identifica a leptina como um anti-reabsorção fisiológico, confirmando assim o papel protetor da leptina sobre a massa óssea.

#### Receptor de Melanocortina - 4 (MC4R)

Outra substância que sugere um controle central para o metabolismo ósseo é o MC4R, receptor hipotalâmico do hormônio melanocortina. A importância do MC4R na regulação do peso corporal surgiu em 1998, com os relatos por dois grupos diferentes, de famílias portadoras de mutações inativadoras neste receptor, que apresentavam obesidade severa e de início precoce (15,25). Os indivíduos afetados apresentavam massa óssea elevada em comparação a controles obesos normais. A aparência do osso tanto cortical como trabecular era normal. Esta massa óssea elevada pode estar refletindo apenas o tamanho do osso, já que alta estatura faz parte do fenótipo desta mutação.

#### Sistema Hormônio do Crescimento (GH) / IGF-1

A primeira evidência da importância do GH no remodelamento ósseo ocorreu em 1972, após a

administração de GH em cães adultos (26). Posteriormente vários estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* confirmaram o papel do GH no metabolismo ósseo. O GH estimula a proliferação e diferenciação dos osteoblastos *in vitro* e aumenta a síntese do colágeno tipo I, fosfatase alcalina e osteocalcina, produtos dos osteoblastos ativos. Receptores de GH foram encontrados em cultura de osteoblastos de ratos e humanos, porém muitas das suas ações são mediadas pela produção local parácrina ou autócrina de IGF-1. Parece que o GH age na diferenciação das células mais primitivas (progenitores dos osteoblastos) e que a ação nos osteoblastos maduros se faz através do IGF-1. Outra evidência interessante é a demonstração de que o GH pode estimular os precursores dos osteoclastos, aumentando sua diferenciação e ativação. Estudos recentes mostraram que o GH pode agir diretamente nas células hematopoiéticas da medula óssea ou indiretamente através de produtos dos osteoblastos ou das células do estroma primitivo estimuladas pelo GH. Uma das citocinas identificadas após estímulo com GH em células de osteoblastos humanos é a interleucina 6 (27-30).

Adultos com deficiência de GH têm um risco três vezes maior de fraturar, denotando a importância do sistema hormônio de crescimento/IGF-1 no metabolismo ósseo. Outro exemplo observado é a anorexia nervosa que apresenta resistência ao GH, onde a administração de IGF-1 estimula a formação sem alterar a reabsorção óssea.

O sistema de regulação do eixo GH/IGF-1, que inclui ações endócrinas, parácrinas e autócrinas do IGF-1, está envolvido em determinar a espessura óssea, comprimento, densidade e arquitetura do esqueleto maduro. A importância deste sistema no crescimento longitudinal está bem definida; entretanto, o seu papel no metabolismo ósseo durante a vida somente agora começa a ficar mais evidente.

O IGF-1 é um polipeptídeo presente na circulação sistêmica, produzido no fígado, e secundariamente por vários tecidos, incluindo o tecido ósseo. O esqueleto é o maior depósito extravascular de IGF-1, o qual exerce funções importantes como diferenciação, maturação e recrutamento de osteoblastos. A diminuição do IGF-1 com o envelhecimento, associada à perda óssea idade-dependente, sugere uma relação entre o eixo GH/IGF-1 e massa óssea. Alguns autores reportaram que os níveis mais elevados de IGF-1 estão relacionados com uma maior DMO. Por outro lado, estudos em homens na meia idade (31) e mulheres na pré e perimenopausa (32), portadores de osteoporose ou osteopenia idiopática, demonstraram

uma diminuição dos níveis séricos de IGF-1 nestes pacientes.

Estudos em animais têm demonstrado evidência da participação do eixo do GH/IGF-1 no metabolismo ósseo pela administração de GH a animais GH suficientes. Estes dados foram confirmados pelo estudo de Landin-Wilhelmsen e cols. (33), demonstrando que o GH tem um efeito anabólico sobre a massa óssea dose-dependente, que se manteve após a retirada da medicação. Neste estudo, houve um aumento de 14% na DMO da coluna e de 5% no colo do fêmur em mulheres menopausadas após três anos de tratamento com GH e 5 anos de avaliação, colocando o GH como uma opção terapêutica no tratamento da osteoporose.

As evidências experimentais e clínicas presentes na literatura sugerem uma participação do sistema nervoso e neuroendócrino na regulação da massa óssea, pela demonstração de que o esqueleto é um órgão alvo para substâncias produzidas e/ou reguladas por estes sistemas. Entretanto, este é um tema novo e muitos estudos serão necessários para confirmar a ligação entre estes dois importantes sistemas e principalmente definir se esta participação seria apenas no controle metabólico local, ou se existe um controle central que teria influência sistêmica (34).

## REFERÊNCIAS

1. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow cytokines, and bone remodeling – Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. **N Engl J Med** 1995; 332:305-11.
2. Karsenty G. The central regulation of bone remodeling. **Trends Endocrinol Metab** 2000;11:437-9.
3. Karsenty G. Central control of bone remodeling. **J Bone Miner Metab** 2001;19:195-8.
4. Klibanski A. Neuroendocrine regulation of bone mass – from brain to bone. **The Endocrine Society** 2000;L5-1:16.
5. Lerner UH, Lundberg P. Kinins and neuro-osteogenic factors. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. **Principles of bone biology**. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Academic Press; 2002. p.773-99.
6. Hohmann EL, Helde RP, Rysavy JA, Einzig S, Gebhard RL. Innervation of periosteum and bone by sympathetic vasoactive intestinal neuropeptide-containing nerve fibers. **Science** 1986;232:868-71.
7. Hohmann EL, Levine L, Tashjian AH. Vasoactive intestinal stimulates bone resorption via a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate dependent mechanism. **Endocrinology** 1983;112:1233-9.
8. Konttinen YT, Imai S, Suda A. Neuropeptide and the puzzle of bone remodeling: State of the art. **Acta Orthop Scand** 1996;67:632-9.

9. Shih C, Bernard GW. Calcitonin gene related peptide enhances bone colony development in vitro. **Clin Orthop** 1997;334:335-44.
10. Suzuki A, Palmer G, Bonjour JP, Caverzasio J. Cathecolamine stimulate the proliferation and phosphatase activity of MC3T3-E1 osteoblast-like cells. **Bone** 1998;23:197-203.
11. Moore RE, Smith CK, Bailey CS, Voelkel Ef, Tasjian AH Jr. Characterization of beta adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration of beta-receptor agonists can stimulate bone resorption in organ culture. **Bone Miner** 1993;23:301-15.
12. Chenu C. Glutamatergic innervation in bone. **Microsc Res Tech** 2002;15:70-6.
13. Gu Y, Genever PG, Skerry TM, Publicover SJ. The NMDA type glutamate receptors expressed by primary rat osteoblasts have the same electrophysiological characteristics as neuronal receptors. **Calcif Tissue Int** 2002;70:194-203.
14. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. **Cell** 2002;111:305-17.
15. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: A sophisticated fibroblast under central surveillance. **Science** 2000;289:1501-4.
16. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. **Endocrinology** 1999;140:1630-8.
17. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Bell FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. **Cell** 2000;100:197-207.
18. Klein KO, Kimberly AL, Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3469-75.
19. Roemmich JN, Clark PA, Mantzoros CS, GurgolCM, Weltman A, Rogol AD. Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:598-604.
20. Obadasi E, Ozata M, Turan M, Bingui N, Yonem A, Cakir B, et al. Plasma leptin concentration in postmenopausal women with osteoporosis. **Eur J Endocrinol** 2000;142:170-3.
21. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, Talance N, et al. Serum leptin levels is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1030-5.
22. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in non-obese women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1884-7.
23. Thomas T, Burguera B, Melton III LJ, Atkinson EJ, O' Fallon WN, Riggs BL, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogens levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. **Bone** 2001;29:114-20.
24. Ogueh O, Sooranna S, Nicolaidis KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1997-9.
25. Farooqi IS, Yeo GSH, Keogh JM, Amnian S, Jebb SA, Butlae G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin-4-receptor deficiency. **J Clin Invest** 2000;106:271-9.
26. Harris WH, Heaney RP, Jowsey J, Cockin J, Akins C, Graham J, et al. Growth hormone the effect of skeletal renewal in adult dog. Morphometric studies. **Calcif Tissue Res** 1972;10:1-13.
27. Rosen C. Growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment for metabolic bone diseases. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. **Principles of bone biology**. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Academic Press; 2002. p.1441-53.
28. Prakasam G, Yeh JK, Chen MM, Castro-Magna M, Liang CT, Aloia JF. Effect of GH and testosterone on cortical bone formation and bone density in aged orchiecdomized rats. **Bone** 1999;124:708-16.
29. Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF. Growth hormone stimulates proliferation of normal human bone marrow stromal osteoblast precursor cells in vitro. **Growth Regul** 1994;128:1459-64.
30. Nishiyama K, Sugimoto T, Kaji H, Kanatami M, Kodayashi T, Chibara K. Stimulatory effect of growth hormone on bone resorption and osteoclast differentiation. **Endocrinology** 1996;137:35-41.
31. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, McMahon D, Chan F, Shane E, et al. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2799-805.
32. Martini G, Valenti R, Giovani S, Franci B, Campagna S, Nuti R. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. **Bone** 2001;28:113-7.
33. Landin-Wilhelmsen K, Nilsson A, Bosaeus I, Bengtsson B. Growth hormone increases bone mineral content in postmenopausal osteoporosis: a randomized placebo-controlled trial. **J Bone Miner Res** 2003;18:393-405.
34. Karsenty G. Editorial: The not-so-odd couple – The clinician and the experimentalist. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1882-3.

**Endereço para correspondência:**

Victória Zeghbi Cochenski Borba  
SEMPR - Serviço de Endocrinologia e Metabologia,  
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná  
Rua Padre Camargo 262  
80060-240 Curitiba, PR