



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

MARCADORES DE FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEA Y SU UTILIDAD PARA DETERMINAR EL FINAL DEL PERÍODO DE APOSICIÓN ÓSEA

Mariana Seijo,¹ Beatriz Oliveri,¹ Juan Mariano Deferrari,¹ Cristina Casco,² Susana Noemí Zeni^{1*}

1. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM-CONICET-UBA, Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina. 2. Mautalen-Salud e Investigación, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El pico de masa ósea (PMO) se alcanza entre los 20 y 35 años, pero la aposición ósea continúa hasta alcanzar el pico de fortaleza ósea (PFO). Se crea así una ventana entre ambos picos que podría ser evaluada mediante marcadores bioquímicos de recambio óseo, ya que durante dicho período la densidad mineral permanece constante. El objetivo fue determinar el final de la aposición ósea mediante marcadores bioquímicos óseos. Se evaluaron por décadas entre 20 y 49 años de edad 139 sujetos sanos de ambos sexos (69 hombres y 70 mujeres), determinando fosfatasa alcalina ósea (FAO), osteocalcina (OC), propéptido amino terminal del colágeno tipo 1 (P1NP) y telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (CTX). Los marcadores correlacionan negativamente con la edad (OC: $r = -0,3$; $p < 0,01$; P1NP: $r = -0,4$; $p < 0,01$ y CTX: $r = -0,4$; $p < 0,01$), exceptuando FAO. En hombres de 20-29 años, P1NP y el CTX fueron significativamente mayores vs. 30-39 años ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente), y entre 30-39 años vs. de 40-49 años en P1NP y CTX ($p < 0,05$;

$p < 0,001$, respectivamente). En mujeres de 20-29 años, P1NP y CTX fueron significativamente mayores vs. 30-39 años ($p < 0,0001$ y $p < 0,01$, respectivamente). Conclusión: los marcadores de remodelado óseo más sensibles y específicos permitirían determinar bioquímicamente el fin de la aposición ósea que se produce entre el PMO y el PFO. Si bien es necesario ampliar el número de sujetos evaluados, los datos que surgen de la presente investigación sentarían las bases para futuros estudios epidemiológicos referidos al fin de la aposición ósea.

Palabras clave: marcadores bioquímicos óseos, aposición ósea, densidad mineral ósea, pico de masa ósea, fortaleza ósea.

Abstract

BONE FORMATION AND RESORPTION MARKERS TO EVALUATE THE END OF BONE APPPOSITION

Peak bone mass is achieved between 20-35 years; however bone apposition continues to reach an optimal skeleton strength. The

* Dirección postal: Av. Córdoba 2351 - 8° Piso (1120) C.A.B.A., Argentina.
E-mail: snzeni@hotmail.com

window between peak bone mass and peak bone apposition may be evaluated by biochemical bone turnover markers. The objective of this study was to determine the end of bone apposition through biochemical bone markers in both sexes. A total of 139 subjects (69 men and 70 women) were divided by decades between 20 and 49 years of age. Bone alkaline phosphatase (BAL), osteocalcin (OC), type I collagen propeptide (P1NP) and type I collagen C-terminal telopeptide (CTX) were evaluated. Except BAL, the other bone markers negatively correlated with the age [OC ($r = -0.3$; $p < 0.01$); P1NP ($r = -0.4$; $p < 0.01$) and CTX ($r = -0.4$; $p < 0.01$)]. Regarding men aged 20 to 29 years, P1NP and CTX were significantly higher vs. 30-39 years ($p < 0.05$ y $p < 0.001$, respectively) and vs. 40-49 years ($p < 0.05$; $p < 0.001$, respectively). In women, the

results were similar. Regarding 20-29 years, P1NP and CTX were higher vs. 30-39 years ($p < 0.001$ y $p < 0.01$, respectively). Bone remodeling rate decreases after the third decade, suggesting the end of the apposition period of peak bone mass. Conclusion: The most specific and sensitive bone markers would biochemically determine the end of bone apposition that extends between the peak of bone mass and the peak of bone strength. Although it is necessary to increase the number of subjects evaluated, the data that emerge from the present study would establish the bases for future epidemiological studies referring to the end of bone apposition.

Key words: biochemical bone markers, bone apposition, bone mineral density, peak bone mass.

Introducción

El hueso es un tejido metabólicamente activo, que se modela durante el crecimiento y se remodela a lo largo de toda la vida.¹ Estos procesos se suceden continuamente en más de un millón de unidades de remodelado óseo (URO) que se encuentran en el esqueleto. La actividad de todas ellas puede evaluarse bioquímicamente mediante los marcadores óseos. Dichos marcadores se dividen en dos grupos: marcadores de formación que provienen de la actividad de osteoblastos y marcadores de resorción que provienen de la actividad de los osteoclastos.^{2,3}

Los niveles de los marcadores óseos reflejan cambios en el metabolismo óseo más rápidamente que los cambios que se producen en la densidad mineral ósea (DMO).

Muchos factores interrelacionados pueden influir en el pico de masa ósea (PMO) durante el crecimiento, incluidos genética, sexo, origen étnico, nutrición y factores hormonales; así como también ciertos factores de riesgo como pueden ser: el alcoholismo, el

tabaquismo y el uso de algunos medicamentos. Varios estudios familiares y de gemelos han estimado que hasta un 60-80% de la varianza en el pico de masa ósea es atribuible a factores genéticos.⁴

El PMO, evaluado por densitometría ósea (metodología DXA), se alcanza durante la adolescencia entre mediados y final de la segunda década (primero en fémur y columna lumbar y posteriormente en el esqueleto total), más tempranamente en mujeres.⁵⁻⁸ A pesar de ello, la aposición ósea continúa hasta lograr el denominado pico de fortaleza ósea que finalizaría alrededor de la tercera década. La bibliografía no evidencia resultados concluyentes respecto del rango de edad en el cual se produce el final de dicha aposición. Las diferencias encontradas entre los distintos autores han sido atribuidas a varios factores como la edad, el sexo, el método de reclutamiento, los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos de estudio, la región geográfica de pertenencia (incluidos los hábitos culturales), el método utilizado en las determinaciones, la



experiencia del laboratorio y el enfoque estadístico para realizar el análisis de los datos.^{9,10}

La aposición ósea hace variar los niveles de los marcadores bioquímicos según edad y sexo;¹¹ a pesar de ello, la mayoría de los estudios sobre marcadores óseos han focalizado los niveles que presentan las mujeres en la etapa posmenopáusica en comparación con los de mujeres premenopáusicas, para evidenciar pérdida de masa ósea.¹²⁻¹⁴ Existen muy pocos estudios que determinen los niveles de los distintos marcadores óseos en hombres y mujeres durante el período determinado por el final de la adolescencia y el comienzo de la adultez. Un estudio reciente publicó niveles de ambos marcadores para diferentes grupos poblacionales. Dicho estudio fue realizado en el contexto de proponer como marcadores óseos de referencia internacional el propéptido del colágeno tipo 1 aminoterminal (P1NP) y el telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo 1 (CTX).¹⁵ Sin embargo, de acuerdo con nuestro conocimiento, no se han realizado investigaciones para demostrar el final de la aposición ósea mediante marcadores bioquímicos óseos. Sobre esa base, el presente trabajo tiene como objetivo evidenciar el final de la aposición ósea o pico de fortaleza ósea utilizando distintos marcadores bioquímicos de remodelado óseo en adultos jóvenes de ambos sexos.

Materiales y métodos

Población

El presente estudio descriptivo de base poblacional fue realizado en sujetos del área metropolitana de la Ciudad de Buenos Aires, República Argentina. Para ello se invitó a participar a hombres y mujeres con un rango de edad de 20 a 49 años. Se seleccionaron 175 sujetos, todos los cuales completaron un cuestionario clínico que incluía el tipo de medicación utilizada al momento del estudio y firmaron un consentimiento informado previo a este. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, el cual

cumplía con los requisitos de la declaración de Helsinki y sus modificaciones.¹⁶

Criterios de inclusión: sujetos voluntarios clínicamente sanos de 20-49 años de ambos sexos con índice de masa corporal (IMC) (kg/m²) entre 20 y 25 kg/m²; mujeres con ciclos menstruales regulares (cada 25 a 35 días) al menos en los 6 meses previos al estudio.

Criterios de exclusión: sujetos con situaciones que pudieran afectar el metabolismo óseo como: patología conocida (malignidad, enfermedad gastrointestinal crónica reciente <6 meses– o patología tiroidea); medicaciones, fractura traumática en los 2 años anteriores al estudio, fractura por fragilidad durante la adultez; cirugía en últimos 3 meses; inmovilización prolongada; trastorno alimentario; embarazo o uso de anticonceptivos hormonales al momento del estudio o en los 12 meses previos; lactancia actual o en los últimos 3 meses; niveles de creatinina sérica > 1,5 mg/dl. También fueron excluidos del análisis aquellos individuos que presentaran alteración en la homeostasis fosfocálcica (calcemia o fosfatemia, o ambas, fuera del rango de referencia). Por ello, el análisis bioquímico final se realizó sobre un total de 139 personas.

Determinaciones bioquímicas

Las muestras de sangre fueron obtenidas en ayunas (-10.30 horas a.m.), se centrifugaron y los sueros fueron guardados congelados a -18 °C hasta las mediciones bioquímicas. Las determinaciones de osteocalcina (OC), telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (CTX), propéptido amino terminal del colágeno tipo 1 (PINP) fueron realizadas en el laboratorio Mautalen-Salud e Investigación, y las determinaciones de calcemia, creatininemia y fosfatasa alcalina ósea (FAO), en el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM-CONICET-UBA del Hospital de Clínicas. Dichos análisis se realizaron al final del protocolo en un único ensayo, para disminuir las variaciones interensayo.

El calcio fue evaluado por absorción atómi-

ca (CV intraensayo de 0,9%), el fósforo (P) y la creatinina por colorimetría (Wiener S.A, Rosario, Argentina) (CV intraensayo de 1% y 2,5%, respectivamente). La FAO se determinó mediante el uso de un kit comercial (Wiener S.A.), previa precipitación de la isoforma ósea con germen de trigo (CV intraensayo de 4,8%). Las mediciones de OC (CV intraensayo de 3%); P1NP (CV intraensayo de 1,0 a 2,1%) y CTX (CV intraensayo de 1,2 a 4,1%) fueron realizadas utilizando la metodología ECLIA automatizado (Elecys 2010®, Roche S.A.).

Análisis estadístico

Los sujetos fueron divididos por sexo y separados en grupos de acuerdo con la edad: 20 a 29 años; 30 a 39 años y 40 a 49 años. A su vez, los grupos fueron subdivididos también por sexo cada 5 años de edad. Los datos se expresaron como media \pm DS e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para los diferentes marcadores analizados en cada uno de los grupos estudiados. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la normalidad de las variables. En función de los resultados de esta prueba se realizaron análisis descriptivos de la población, paramétricos o no paramétricos. Las comparaciones entre hombres y mujeres se efectuaron usando la prueba de T para muestras independientes. Las comparaciones por rango de edad fueron realizadas mediante la prueba de ANOVA de un factor, utilizando el test de Bonferroni como prueba "post hoc" para observar la diferencia intergrupos. En todos los análisis se realizó la prueba de Levene para evaluar homogeneidad de varianzas. Los coeficientes de correlación fueron calculados por la prueba de Pearson. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Para el análisis estadístico se utilizó un procesador SPSS 20.0® Chicago, IL, USA.

Resultados

De los 139 adultos jóvenes incluidos en el estudio (20 a 49 años), 69 fueron hombres (49,6%), con una edad promedio de $32,6 \pm 8,6$ años

y 70 (50,4%) fueron mujeres con una edad promedio de $32,1 \pm 8,8$ años.

Cuando se evaluaron las correlaciones entre los niveles de los marcadores óseos en función de edad para todo el grupo poblacional de hombres y mujeres, se observó que, mientras los niveles de FAO no presentaron correlación alguna, el resto de los marcadores evaluados presentaron correlaciones negativas estadísticamente significativas en función de la edad (OC: $r = -0,3$; $p < 0,01$; P1NP: $r = -0,4$; $p < 0,01$ y CTX: $r = -0,4$; $p < 0,01$). Cuando se separaron por sexo, los hombres mostraron una correlación negativa en los niveles de CTX ($r = -0,42$; $p < 0,01$) y de P1NP ($r = -0,29$; $p < 0,05$) en función de la edad, mientras que en las mujeres la correlación negativa se observó entre los niveles de OC ($r = -0,54$; $p < 0,01$), de P1NP ($r = -0,52$; $p < 0,01$) y de CTX ($r = -0,41$; $p < 0,01$) en función de la edad.

Los niveles promedios de FAO, OC, P1NP y CTX según el sexo se muestran en la Tabla 1. Los marcadores óseos en los hombres fueron superiores a los observados en mujeres y solo alcanzaron diferencias estadísticamente significativas los niveles de FAO ($p < 0,001$) y de CTX ($p < 0,05$).

Los niveles promedio de los marcadores divididos por décadas y por sexo se muestran en la Tabla 2. En hombres los niveles promedio de FAO no presentaron diferencias según la edad; en cambio, los niveles de OC, P1NP y el CTX fueron significativamente mayores en el grupo de 20-29 años respecto del grupo de 30-39 años ($p < 0,05$; $p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente), y en los niveles de P1NP y CTX respecto del grupo de 40-49 años ($p < 0,05$; $p < 0,001$, respectivamente). Sin embargo, no se observaron diferencias en ninguno de los marcadores entre los grupos de 30-39 y 40-49 años. En mujeres, los resultados obtenidos fueron similares a los encontrados en los hombres al dividir por décadas de edad. El grupo de 20-29 años mostró diferencias significativas en los valores de OC, P1NP y CTX tanto respecto del grupo de 30-39 años



Tabla 1. Valores de marcadores de remodelado óseo en hombres y mujeres sin dividir por grupos etarios.

Determinaciones bioquímicas	Hombres (n=69)			Mujeres (n=70)			Valor p (Hombres vs. Mujeres)
	Media	DS	IC 95%	Media	DS	IC 95%	
FAO (UI/l)	70,7	10,7	67,1 - 73,6	64,0	11,2	61,3 - 66,7	<0,001
OC (ng/ml)	25,1	8,6	22,8 - 27,5	25,5	9,6	23,3 - 27,9	ns
P1NP (ng/l)	65,5	24,0	59,6 - 72,1	59,6	24,0	53,5 - 65,6	ns
CTX (ng/l)	461,5	189,4	414,1 - 508,5	379,9	159,9	341,5 - 418,3	<0,05

Tabla 2. Valores promedio de los marcadores de remodelado óseo divididos por décadas y por sexo.

Determinaciones bioquímicas	Hombres 20 - 29 años (n= 31)			Mujeres 20 - 29 años (n= 34)		
	Media	DS	IC 95%	Media	DS	IC 95%
FAO (UI/l)	70,4	9,0	67,1 - 73,8	66,7	9,4	62,9 - 69,5
OC (ng/ml)	28,7	10,1	25,0 - 32,4	29,6	9,4	26,3 - 32,9
P1NP (ng/l)	74,2	25,5	64,5 - 83,9	72,4	23,6	64,1 - 80,8
CTX (ng/l)	558,8	184,2	488,7 - 628,8	448,2	147,4	396,8 - 499,6

Determinaciones bioquímicas	Hombres 30 - 39 años (n= 18)			Mujeres 30 - 39 años (n= 18)		
	Media	DS	IC 95%	Media	DS	IC 95%
FAO (UI/l)	72,9	12,0	66,9 - 78,9	61,9	13,0	55,5 - 68,3
OC (ng/ml)	21,7*	7,5	17,8 - 25,5	20,5**	6,5	17,3 - 23,7
P1NP (ng/l)	60,1	20,2	48,9 - 71,2	45,1***	16,0	36,6 - 53,7
CTX (ng/l)	335,6**	151,1	260,4 - 410,7	299,2**	114,2	242,4 - 356,0

Determinaciones bioquímicas	Hombres 40 - 49 años (n= 20)			Mujeres 40 - 49 años (n= 18)		
	Media	DS	IC 95%	Media	DS	IC 95%
FAO (UI/l)	71,8	12,7	65,8 - 77,7	64,2	13,4	65,8 - 77,7
OC (ng/ml)	24,9	9,2	5,0 - 29,3	21,1**	8,1	5,0 - 29,3
P1NP (ng/l)	55,7*	21,9	43,9 - 67,4	46,1#	13,2	43,9 - 67,4
CTX (ng/l)	363,2**	152,8	287,2 - 439,1	328,6*	173,2	287,2 - 439,1

*p<0,05 vs. 20-29 años.

**p<0,001 vs. 20-29 años.

*p< 0,05 vs. 20-29 años.

**p<0,01 vs. 20-29 años.

***p<0,001 vs. 20-29 años.

p<0,0001 vs. 20-29 años.

(p<0,001; p<0,0001 y p<0,01, respectivamente), como respecto del grupo de 40-49 años (p<0,001; p<0,0001 y p<0,05, respectivamente) y no se encontraron diferencias entre el grupo de 30-39 años y el de 40-49 años.

Cuando se analizó la disminución porcentual en el nivel de los marcadores entre los grupos

de 20-29 y de 30-39, se encontraron los siguientes porcentajes de disminución: OC 29% para ambos sexos; P1NP: 15% y 42% y CTX: 40% y 33% para hombres y mujeres, respectivamente. Con el objeto de evidenciar cambios en los marcadores óseos tanto en hombres como en mujeres que habían mostrado diferencias signifi-

ficativas dentro de los grupos de 20-29 y de 30-39 años, ambas décadas fueron subdivididas en grupos de 5 años cada una. Los resultados de este último análisis en hombres revelaron que los niveles de los marcadores óseos disminuyeron en el grupo de 25-29 años respecto del grupo de 20-24 años; tanto la OC como el CTX mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente). Asimismo, aunque continuaron disminuyendo tanto el P1NP como el CTX, mostraron significancia estadística entre los grupos de 25-29 y

30-34 años ($p < 0,05$ para ambos marcadores). En las mujeres, los niveles de los marcadores dentro del grupo de 20-24 años no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto del grupo de 25-29 años; sin embargo, tanto los niveles de P1NP como de CTX mostraron significancia estadística en el grupo de 20-24 años respecto del grupo de 30-34 años ($p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente) y en el grupo de 25-29 años respecto del grupo de 35-39 años en OC y P1NP ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. Valores promedio de los marcadores de remodelado óseo divididos por lustros y por sexo.

Determinaciones bioquímicas	Hombres 20 - 24 años (n= 15)			Determinaciones bioquímicas	Mujeres 20 - 24 años (n= 17)		
	Media	DS	IC 95%		Media	DS	IC 95%
FAO (UI/l)	68,9	8,9	63,8 - 74,1	FAO (UI/l)	64,4	8,6	59,9 - 68,8
OC (ng/ml)	33,2	11,5	26,9 - 39,6	OC (ng/ml)	29,9	10,2	24,7 - 35,2
P1NP (ng/l)	78,2	32,5	58,6 - 97,9	P1NP (ng/l)	71,1	20,6	60,1 - 82,1
CTX (ng/l)	572,1	143,5	485,4 - 658,8	CTX (ng/l)	461,4	124,4	397,4 - 525,3

Determinaciones bioquímicas	Hombres 25 - 29 años (n= 16)			Determinaciones bioquímicas	Mujeres 25 - 29 años (n= 17)		
	Media	DS	IC 95%		Media	DS	IC 95%
FAO (UI/l)	71,8	9,1	66,9 - 76,6	FAO (UI/l)	68,0	10,0	62,8 - 73,2
OC (ng/ml)	24,5 ^b	6,2	21,2 - 27,8	OC (ng/ml)	29,3	8,8	24,6 - 34,0
P1NP (ng/l)	70,9	18,4	61,1 - 80,7	P1NP (ng/l)	73,7	26,6	60,1 - 87,4
CTX (ng/l)	547,9 ^a	215,9	432,9 - 662,9	CTX (ng/l)	435,1	170,2	347,6 - 522,6

Determinaciones bioquímicas	Hombres 30 - 34 años (n= 13)			Determinaciones bioquímicas	Mujeres 30 - 34 años (n= 10)		
	Media	DS	IC 95%		Media	DS	IC 95%
FAO (UI/l)	69,6	10,9	63,1 - 76,2	FAO (UI/l)	66,7	15,3	55,8 - 77,6
OC (ng/ml)	19,9	6,6	15,9 - 23,8	OC (ng/ml)	22,6	6,8	17,7 - 27,5
P1NP (ng/l)	58,1 ^c	10,6	51,0 - 65,2	P1NP (ng/l)	54,4 ^b	16,6	40,5 - 68,2
CTX (ng/l)	346,8 ^c	167,3	245,7 - 447,8	CTX (ng/l)	343,8 ^a	105,3	268,5 - 419,1

Determinaciones bioquímicas	Hombres 35 - 39 años (n= 5)			Determinaciones bioquímicas	Mujeres 35 - 39 años (n= 8)		
	Media	DS	IC 95%		Media	DS	IC 95%
FAO (UI/l)	81,6	11,5	67,3 - 95,9	FAO (UI/l)	55,9	5,8	51,0 - 60,7
OC (ng/ml)	27,5	7,9	14,9 - 40,1	OC (ng/ml)	17,88 ^c	5,3	13,5 - 22,3
P1NP (ng/l)	65,4	38,4	4,3 - 126,5	P1NP (ng/l)	35,91 ^d	9,0	26,4 - 43,4
CTX (ng/l)	306,4	107,8	172,5 - 440,3	CTX (ng/l)	243,5	105,1	155,7 - 331,3

a $p < 0,05$ vs. 20-24 años.

b $p < 0,01$ vs. 20-24 años.

c $p < 0,05$ vs. 25-29 años.

a $p < 0,05$ vs. 20-24 años.

b $p < 0,01$ vs. 20-24 años.

c $p < 0,05$ vs. 25-29 años.

d $p < 0,0001$ vs. 25-29 años.



Discusión

La cantidad de hueso aumenta desde la infancia hasta el final de la adolescencia y para conservar sus características homeostáticas y biomecánicas se remodela constantemente. Durante el crecimiento, la adquisición de masa ósea se produce por modelamiento, en un proceso no acoplado y en el cual la formación osteoblástica predomina por sobre la resorción osteoclástica. Durante toda la vida, el hueso se remodela mediante un proceso acoplado en el que la cantidad que se pierde por resorción en cada una de las URO es reemplazado por igual cantidad de hueso de reciente formación. El PMO es la máxima cantidad de masa ósea que se adquiere durante el crecimiento, de acuerdo con la genética del individuo y con otros factores previamente citados, y se reconoce como un factor determinante para reducir el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica en la adultez.¹⁷ Al alcanzar el PMO, el hueso deja de modelarse, pero por ser un tejido dinámico sufre un continuo remodelado. Una vez alcanzado el PMO, la densidad mineral del esqueleto permanece constante por un determinado período de tiempo conformando una meseta hasta que comienza la pérdida de hueso, con mayor velocidad en la posmenopausia.

La mayoría de los estudios transversales han propuesto que la máxima densidad mineral ósea o PMO se adquiere al final de la segunda década, aunque otros sugieren que es al final de la tercera.^{18,19} Un estudio longitudinal posterior, que evaluó la densidad mineral en individuos con edades comprendidas entre los 8 y los 30 años, concluyó que el PMO se adquiere al final de la segunda década o al comienzo de la tercera, se sugiere con una meseta en la densidad mineral ósea.⁶ Es importante destacar que durante la tercera década, el esqueleto aún se encuentra receptivo ante estímulos osteogénicos como los que ocurren con la actividad física, favoreciendo la aposición de hueso hasta lograr un pico de fortaleza ósea y no solo de masa ósea.²⁰ La

fortaleza que adquiere el hueso es un factor determinante de la resistencia a la carga mecánica y, con ello, de la fragilidad ósea a lo largo de toda la vida. Sin embargo, la técnica DXA no es lo suficientemente sensible como para diferenciar los pequeños cambios en la masa ósea de los parámetros relacionados con la fortaleza ósea como geometría, microarquitectura y calidad ósea y que se produce por aposición de hueso.

Los niveles de los marcadores de remodelado óseo en función de la edad presentan una función paralela a la curva de la velocidad de crecimiento y reflejan la combinación de crecimiento, modelado y remodelado del tejido óseo. Como la velocidad de crecimiento disminuye con la edad, los marcadores más sensibles y específicos también lo hacen. En nuestro estudio se ha observado una regresión negativa con la edad en los marcadores tanto de formación como de resorción ósea.

Los niveles circulantes de los marcadores óseos permiten evidenciar cambios en el metabolismo óseo más rápidamente que los que se observan en la DMO. Es por ello que se podría observar un desfase entre los marcadores óseos y la densitometría, que se evidencia a través del valor constante en la DMO y los niveles aún aumentados de ciertos marcadores óseos. La coexistencia de la meseta en la densidad mineral y el nivel elevado de los marcadores podría interpretarse sobre la base de que la DMO contribuye únicamente en un 70-80% en la variación de la fortaleza ósea. El 20-30% restante se debería a efectos acumulativos y sinérgicos de otros factores como la geometría, la microarquitectura, la calidad ósea y la fuerza muscular, indispensables para asegurar una fortaleza ósea adecuada.²¹ Esta diferencia generaría una ventana entre el PMO y el fin de la aposición ósea que fue evidenciado en el presente estudio a través del P1NP y el CTX tanto en hombres como en mujeres.

Saggese y col. en el año 2002 propusieron que, durante la pubertad, los marcadores de

formación se relacionarían con la DMO, mientras que los de resorción lo harían con dos factores implicados en la fortaleza ósea como son el volumen óseo y el tamaño del esqueleto.²¹ Sin embargo, de acuerdo con esto se debe tener en cuenta que los marcadores de formación evidencian etapas de diferenciación osteoblástica distintos, por lo cual no todos ellos serían suficientemente sensibles y específicos como para discriminar el fin de la aposición ósea. En el presente estudio, los niveles de FAO no mostraron variaciones significativas entre los 20 y los 34 años, nivel en el cual la DMO permanece constante y se produciría el pico de fortaleza ósea. Por otra parte, la OC no mostró un comportamiento definido, posiblemente debido a que los métodos utilizados para su medición evalúan tanto la OC de reciente formación como aquella que proviene de la OC liberada de la matriz ósea que ocurre durante el proceso de resorción. Ello determinaría que no se trata de un marcador de formación típico sino posiblemente de remodelado.^{2,22} Contrariamente, los niveles de P1NP más elevados sí se observaron durante el período de 20-24 años en ambos sexos para luego disminuir en forma significativa al alcanzar el período de 30-34 años. Este comportamiento fue similar al observado para el marcador de resorción CTX que, según lo mencionado previamente, se encontraría relacionado con ciertos factores implicados en la fortaleza ósea, sugiriendo que al comienzo de la década de los 30 años se produciría el fin de la aposición ósea. Por ello, los cambios en los niveles de P1NP y de CTX durante el período de adquisición de masa ósea permitirán discriminar el pico de fortaleza ósea.

Referencias

1. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:701-22.

Una de las limitaciones del presente estudio estaría determinada por el escaso número de individuos, lo cual debilitaría los resultados reportados en relación con los hallazgos en las diferencias en medias de los distintos grupos de edad, con el fin de individualizar adultos jóvenes en riesgo de adquirir una baja fortaleza ósea. No obstante, entendemos que la importancia clínica de esta investigación radicaría en que se han aportado datos que brindan información complementaria a lo planteado previamente sobre el comportamiento de éstos durante el período comprendido entre el PMO y el pico de fortaleza ósea.

Conclusiones

El presente trabajo logró cumplir con el objetivo de mostrar que los marcadores bioquímicos de remodelado óseo permitirían determinar el final de la aposición ósea. Si bien es necesario ampliar el número de sujetos evaluados, los datos que surgen de esta investigación sentarían las bases para futuros estudios epidemiológicos referidos al final de la aposición ósea.

Agradecimientos

Se agradece la colaboración de la Técnica de laboratorio Sra. Julia Somoza por la realización de las determinaciones bioquímicas de calcemia, fosfatemia, creatininemia y fosfatasa alcalina ósea. Este trabajo fue llevado a cabo con subsidios parciales del CONICET y la UBA.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: marzo 2016

Aceptado: abril 2017

2. Reynaga Montecinos B, Zeni SN. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo: Utilidad clínica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009; 43:177-93.



3. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:1271-4.
4. Bonjour JP, Chevalley T, Rizzoli R, Ferrari S. Gene-environment interactions in the skeletal response to nutrition and exercise during growth. *Med Sport Sci* 2007; 51:64-80.
5. Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, et al. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4702-12.
6. Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, et al. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1729-39.
7. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:555-63.
8. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1060-5.
9. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 2014; 51(Pt 2):189-202.
10. Szulc P, Bauer D, Eastell R. Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. In: Rosen CJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. American Society for Bone and Mineral Research. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2013. pp. 297-305.
11. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *J Bone Miner Res* 2009; 24:389-97.
12. Walsh JS, Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Lumbar spine peak bone mass and bone turnover in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2009; 20:355-62.
13. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11:S2-17.
14. Michelsen J, Wallaschofski H, Friedrich N, et al. Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women. *Bone* 2013; 57:399-404.
15. Bauer D, Krege J, Lane N, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int* 2012; 23:2425-33.
16. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310:2191-4.
17. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, et al. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Pública Mex* 2009; 51(Suppl 1):S5.
18. Lu PW, Briody JN, Ogle GD, et al. Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1451-8.
19. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, et al. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268:2403-8.
20. Forwood MR. Growing a Healthy Skeleton: The Importance of Mechanical Loading. In: Rosen CJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2013; 149-55.
21. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16:53-64.
22. Li J, Zhang H, Yang C, et al. An overview of osteocalcin progress. *J Bone Miner Metab* 2016; 34:367-79.