

CORRELACIÓN DE LA OSTEOCALCINA Y DE LOS N-TELOPÉPTIDOS CON LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE.

CORRELATION BETWEEN OSTEOCALCIN AND N-TELOPEPTIDE LEVELS AND BONE DENSITOMETRY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN IN CUMANÁ, STATE OF SUCRE, VENEZUELA.

BRUNNELL GONZÁLEZ, HENRY DE FREITAS Y MARÍA PEINADO.

Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre.

RESUMEN

La osteoporosis es un grave y creciente problema de salud pública que afecta a más del 30% de las mujeres postmenopáusicas en el mundo, caracterizada por disminución de la masa ósea, deterioro de la microarquitectura del hueso con aumento subsecuente de la fragilidad y susceptible al riesgo de fractura. Con el objeto de evaluar los niveles de osteocalcina y N-telopéptidos (marcadores de formación y resorción ósea) y la densidad mineral ósea (DMO), así como determinar la correlación existente entre estas variables, se estudiaron 20 mujeres postmenopáusicas sin tratamiento hormonal de reemplazo, con un mínimo de dos años de menopausia establecida. La DMO fue medida por densitometría dual de rayos X a nivel de columna lumbar antero-posterior L2-L4 y del cuello del fémur. La osteocalcina fue determinada por radioinmunoanálisis y el N-telopéptido por la técnica de microELISA. Según la DMO, de las 20 pacientes estudiadas 10 presentaron osteopenia, 3 osteoporosis y 7 resultaron normales. El análisis de correlación lineal arrojó resultados significativos ($p < 0,05$) y muy significativos ($p < 0,01$) para la osteocalcina con el tiempo de menopausia y la edad respectivamente. Las demás correlaciones obtenidas no fueron estadísticamente significativas. Mediante análisis de regresión lineal simple se estudió la relación existente entre los valores de osteocalcina y N-telopéptidos con la edad, el tiempo de menopausia, la DMO de columna lumbar antero-posterior y la DMO del cuello del fémur. Se encontró una relación lineal altamente significativa ($p < 0,001$) entre la osteocalcina con la edad y con el tiempo de menopausia. Las técnicas de medición (densitometría ósea) persisten en el tiempo como el medio más seguro, exacto y económico disponible para evaluar la masa ósea. El uso de los marcadores bioquímicos específicos de formación y resorción ósea como sustitutos para predecir la DMO requiere de más investigación. En el futuro, con los avances tecnológicos y científicos, estas pruebas pueden llegar a ser más confiables.

PALABRAS CLAVES: Osteocalcina, N-telopéptidos, Densitometría ósea, Osteoporosis postmenopáusica.

ABSTRACT

Osteoporosis is a serious and growing public health problem that affects more than 30% of postmenopausal women in the world. Its characteristic is that bones decrease in mass and their microarchitecture deteriorates, making them thus more fragile and susceptible to fractures. In order to evaluate osteocalcin and N-telopeptide levels (which are bone formation and resorption markers) and bone mineral density (BMD), and to determine any correlation among these variables, we studied 20 postmenopausal women who were not receiving any hormone substitution treatment, and whose menopause had been diagnosed at least two years before. BMD was measured by dual X-ray densitometry on the antero-posterior lumbar column L2-L4, and on the femur neck. Osteocalcin was determined by radioimmunoanalysis, and N-telopeptides by the microELISA technique. BMD results showed that 10 out of the 20 patients under study presented osteopenia, 3 presented osteoporosis and 7 were normal. The linear correlation analysis yielded significant ($p < 0,05$) and very significant ($p < 0,01$) results for osteocalcin in relation with menopause duration and age respectively. The other correlations were not significant. By means of a simple linear regression analysis, we also studied the relation between osteocalcin and N-telopeptide values on one side, and age, menopause duration, antero-posterior lumbar column BMD and femur neck BMD on the other side. There was a highly significant linear relationship ($p < 0,001$) between osteocalcin, age and menopause duration. The measuring techniques (bone densitometry) remain as the most secure, precise and economical means to evaluate bone mass. The use of specific bone formation and resorption biochemical markers as substitutes to predict BMD needs to be further researched. In the future, thanks to technological and scientific advances, these tests can become more reliable.

KEY WORDS: Osteocalcin, N-telopeptide, Bone densitometry, Postmenopausal osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

El hueso está sometido a un constante proceso de remodelación donde participan activamente dos grupos

celulares funcionalmente opuestos: los osteoclastos, cuya actividad produce resorción de la matriz ósea, y los osteoblastos, cuya función es la formación de nuevo tejido. Este proceso proporciona un mecanismo para la autorreparación y conservación del esqueleto, y las anomalías que se puedan presentar durante este período

Recibido: octubre 2000 Aprobado: junio 2001
Versión final: octubre 2001.

generalmente se expresan con cambios en la forma y la masa esquelética que pueden ser o no característicos (Burlet, 1991; Guyton, 1997).

Aproximadamente, el 90% de la matriz orgánica del tejido óseo está constituido por colágeno tipo I. La hidroxililpiridinolina y la lisilpiridinolina son los aminoácidos de enlaces predominantes del colágeno óseo. Estos son excretados en la orina en forma libre y unidos a péptidos; y junto con otras proteínas importantes presentes en la matriz ósea, incluyendo proteoglicanos, glicoproteínas, osteocalcina y osteonectina, las cuales al ser incorporadas dentro de la matriz de colágeno durante su formación o después de ella, pueden ser empleados para valorar la tasa de renovación ósea (Kanis, 1996).

La osteoporosis es la enfermedad esquelética, metabólica y sistémica más frecuente, caracterizada por una masa ósea baja y por el deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con un aumento subsecuente en la fragilidad del hueso y susceptible al riesgo de fractura (Christiansen *et al.*, 1993).

La osteoporosis actualmente es considerada un grave y creciente problema de salud pública en el ámbito mundial, ya que afecta a más del 30% de las mujeres postmenopáusicas. Para 1990, se reportaron en el mundo 1,66 millones de fracturas de cadera, causadas por la osteoporosis (Seeman, 1993). En los Estados Unidos, la osteoporosis causa aproximadamente 1,5 millones de fracturas al año (Dempster & Lindsay, 1993). En Venezuela se estima que más de cuatrocientas mil venezolanas sufren osteoporosis (Saénz, 1995).

Alrededor de los 20 – 25 años de edad se adquiere la máxima masa ósea. Posteriormente la resorción se hace superior a la formación, y se produce una pérdida progresiva de masa ósea. Se afectan ambos sexos, pero la velocidad de la pérdida es mayor en la mujer que en el hombre, ya que en ésta aumenta significativamente después de la menopausia (Cotran *et al.*, 1990). El aumento de la pérdida ósea que ocurre con la menopausia desplaza la mayor parte de la incidencia de la enfermedad hacia la mujeres postmenopáusicas (Christiansen *et al.*, 1993).

La investigación clínica ha demostrado que la resorción ósea elevada es la causa principal de la pérdida de tejido óseo relacionado con la edad, que a menudo da por resultado la osteopenia, y es la principal causa de la osteoporosis. En mujeres peri y postmenopáusicas, el proceso de resorción es acelerado por el declive de los niveles de estrógenos (Johnston & Siemenda, 1993; Garnero *et al.*, 1996).

La osteoporosis es una enfermedad difícil de diagnosticar, debido a que es asintomática hasta que la fragilidad ósea está avanzada; además, es solamente una de un grupo de enfermedades caracterizadas por disminución de masa ósea, que son difíciles de distinguir entre sí (Cotran *et al.*, 1990).

En la actualidad se ha reforzado la evaluación de los pacientes con enfermedades metabólicas del hueso por la disponibilidad y aplicación de nuevos marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea, que constituyen una herramienta poderosa en la investigación clínica de la osteoporosis (Demers, 1997).

La proporción de la formación y degradación de la matriz ósea puede ser evaluada midiendo la actividad proveniente del hueso formado, o midiendo componentes de la matriz liberados a la circulación durante el proceso de resorción. Entre los marcadores de formación ósea presentes en el suero, tenemos: fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina específica del hueso, péptidos de extensión del procolágeno I y la osteocalcina. Entre los marcadores de resorción ósea que se encuentran en la orina tenemos: hidroxilisina, glucósidos de hidroxilisina, piridinolina, deoxipiridinolina y los N-telopéptidos del colágeno tipo I, y en plasma la fosfatasa ácida resistente al tartrato. Estos marcadores tienen especificidad y sensibilidad diferentes y algunos de ellos no se han investigado por completo (Garnero & Delmas, 1993; Demers, 1997).

La osteocalcina sérica y la fosfatasa alcalina específica del hueso medidas por ensayo radioinmunológico son los marcadores más específicos de la formación ósea, actualmente disponibles; entre los marcadores de resorción ósea, el N-telopéptido del colágeno tipo I medido por ensayo inmunoenzimático constituye un marcador específico y reproducible (Garnero & Delmas, 1993).

La osteocalcina, también conocida como gla-proteína ósea, es la proteína no colagénica más abundante del hueso y es sintetizada por las células osteoblásticas e incorporada a la matriz ósea. Su función es incierta, pero se cree que participa en el metabolismo mineral óseo, la homeostasis del calcio y en el reclutamiento de macrófagos para la resorción ósea (Delmas, 1993; Kanis, 1996; Kraenzli, 1996; Kanis, 1997). Aunque la osteocalcina es una proteína fundamentalmente ósea, pueden ser detectadas pequeñas cantidades en el suero. Se estima que el 30% de la osteocalcina sintetizada es liberada a la circulación y un 70% es incorporada a la matriz ósea (Delmas, 1993; Kraenzli, 1996).

El colágeno tipo I es una proteína helicoidal enlazada en los extremos del terminal N y el terminal C de la molécula.

la, que contiene piridinolinas y forma la estructura básica y la resistencia a la tracción del tejido óseo (Kanis, 1996; Schneider & Barret, 1997). El NTx es liberado a la circulación y excretado en la orina como un producto estable cuando la matriz ósea es degradada por intermedio de los osteoclastos (Schneider & Barret, 1997).

En razón de las importantes consecuencias socio-económicas y debido a las preocupantes proyecciones en el futuro, como resultado del aumento de la población adulta en el mundo, se hace necesario llamar la atención sobre los aspectos clínicos y epidemiológicos de una enfermedad que es potencialmente incapacitante.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la utilidad de los marcadores bioquímicos de formación (osteocalcina) y resorción ósea (N-telopéptido) en el diagnóstico, como posibles sustitutos de la densitometría ósea, a fin de ayudar al médico especialista a establecer patrones de evaluación, pronóstico y tratamiento como parte importante del rol del bioanalista en el equipo de salud.

METODOLOGÍA

La presente investigación se llevó a cabo con un grupo de 20 pacientes femeninas postmenopáusicas que asistieron a la Unidad de Densitometría Ósea de la Clínica "Josefina de Figuera", de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante el período comprendido entre julio y septiembre de 1998.

A través de una entrevista fueron seleccionadas aquellas pacientes con 2 años, por lo menos, de menopausia, las cuales asistieron a la Unidad de Densitometría Ósea para la medición de la masa ósea, y que cumplieran con los criterios de exclusión establecidos, a saber: no estar ingiriendo medicamentos como esteroides (glucocorticoides), anticonvulsivantes (difenilhidantoina sódica, fenobarbital), antibióticos (tetraciclina y sus derivados), tratamiento específico para la osteoporosis (calcitonina, alendronato, flúor) o que padecieran de alguna enfermedad (hepática, renal, tiroidea, etc.) que de una u otra forma pudieran interferir con los resultados de las pruebas a realizar.

El N-telopéptido se determinó en muestras de orina parcial (segunda micción de la mañana), utilizando la técnica de microELISA, procedimiento de ensayo inmunsorbente ligado a enzimas de inhibición por competencia, que utiliza micropocillos como fase sólida en el que se ha absorbido el N-telopéptido (NTx). El NTx presente en la muestra compete con el NTx de fase sólida por sitios de unión de un anticuerpo monoclonal marcado (Osteommark, 1996).

La osteocalcina se determinó en suero utilizando el método de radioinmunoanálisis, el cual cuantifica antígenos o haptenos que pueden ser marcados con radioactividad. Se basa en la competencia por el anticuerpo específico entre una concentración (conocida) de material marcado y una concentración (desconocida) de material no marcado; los complejos que se forman entre antígeno y anticuerpo pueden separarse y la cantidad de radiactividad se mide (Human Osteocalcin Kit, 1996; Jawetz *et al.*, 1992).

La determinación de la densidad mineral ósea fue realizada con un densitómetro LUNAR DPX-Q en columna lumbar antero-posterior L2-L4 y cuello de fémur. Se consideraron como valores de referencia, para la DMO de fémur = 0,900 gr/cm² y para la DMO de columna lumbar antero-posterior = 1,200 gr/cm² (WHO, 1994).

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando la prueba de correlación de Pearson con un nivel de confianza del 95% a objeto de establecer el grado de asociación entre las variables estudiadas (Sokal & Rohlf, 1979). Para relacionar los valores de osteocalcina y N-telopéptidos con la edad, el tiempo de menopausia y la densidad mineral ósea de columna y fémur, se empleó el método de regresión lineal simple, con la finalidad de determinar la posibilidad de utilizar los marcadores bioquímicos como sustitutos de la DMO en el diagnóstico (Fayad, 1991).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las 20 pacientes estudiadas, diez (10) presentaron osteopenia según la DMO, siete (7) resultaron normales, y tres (3) con osteoporosis (Figura 1). Lo que representa una proporción de pacientes con osteopenia en relación con las pacientes aparentemente normales de 1,43, y de pacientes con osteoporosis en relación con las mismas de 0,43; es decir, que por cada paciente normal se encontraron 1,43 individuos con osteopenia y 0,43 individuos con osteoporosis.

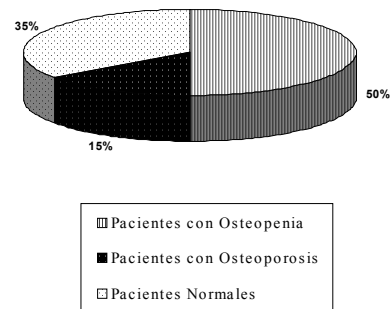


FIG. 1. Distribución porcentual según diagnóstico por DMO en 20 mujeres postmenopáusicas de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

La tabla 1 muestra el análisis estadístico básico de las variables estudiadas en las pacientes incluidas en la investigación. El valor medio para la osteocalcina ($\bar{X} = 13,03 \pm 1,162$ ng/ml) muestra una ligera elevación con respecto a los valores de referencia (2-12 ng/ml) y el del N-telopéptido ($\bar{X} = 42,075 \pm 10,527$ nM ECO/nM de creatinina) se encuentra dentro del rango normal (5-65 nM ECO/nM de creatinina).

TABLA 1.- Análisis estadístico básico de las variables estudiadas en 20 mujeres postmenopáusicas de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Julio - septiembre 1998.

Variable	Mínimo	Máximo	Rango	\bar{X}	DS	ES
DMO Fémur	0,656	1,013	0,357	0,819	0,104	0,024
DMO Columna	0,840	1,198	0,358	1,023	0,119	0,023
Edad	44	68	24	55,05	6,825	1,526
T. de Menopau	2	28	26	9,45	7,53	1,681
Osteocal	8,0	17,0	9,0	13,03	2,483	0,555
NTx	14,9	96,5	81,6	42,075	22,494	5,029

\bar{X} = promedio; DS= Desviación estándar
 ES = Error estándar; DMO = Densidad mineral ósea; NTx = N-telopéptido

El mayor número de pacientes se ubicó en el intervalo de edad de 51 – 60 años de edad, con un total de nueve (45%) de las cuales, 2 presentaron osteoporosis, 3 osteopenia y 4 resultaron normales, seguido del intervalo de 40 – 50 años, con seis pacientes (30%), 5 con osteopenia y 1 con osteoporosis; el intervalo de mayor edad, 61 – 70 años, presentó menor cantidad de pacientes, cinco en total (25%), 3 normales y 2 con osteopenia. Es de resaltar que el 100% de los casos de osteoporosis y el 80% de los casos de osteopenia se ubicaron en los intervalos de edad más temprana (Figura 2), lo que corrobora el hecho de que una menopausia temprana produce una aceleración de la pérdida ósea relacionada directamente con una disminución de los niveles de estrógenos.

Alrededor de la menopausia, la pérdida ósea se acelera en un promedio de 2% durante los siguientes 5 a 10 años. Una menopausia temprana está asociada con una masa ósea baja. Esta masa en las mujeres de 50 años, que tuvieron una menopausia prematura, es significativamente menor que la de las mujeres de edad similar que continúan menstruando, lo que está relacionado con un incremento de la tasa de resorción ósea y las consecuencias que se derivan de ello (Kanis, 1996).

En la tabla 2 se presentan los coeficientes de correlación lineal producto- momento de Pearson para las varia-

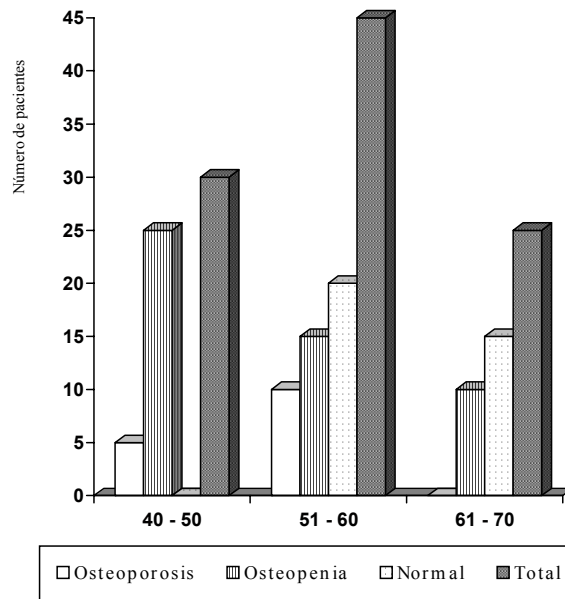


FIG. 2. Distribución por diagnóstico e intervalo de edad en 20 mujeres postmenopáusicas en la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

bles estudiadas. En ella se observa una correlación significativa ($p < 0,05$) para la osteocalcina con el tiempo de menopausia, y muy significativa ($p < 0,01$) para la misma con la edad.

El envejecimiento ocasiona aumento de la pérdida ósea, lo cual se explica por la disminución de otras funciones relacionadas también con la edad, como es la reducción de la masa muscular, lo que sugiere que el componente principal de esta pérdida ósea puede relacionarse con la declinación en la actividad física (Kanis, 1996).

TABLA 2.- Coeficientes de correlación lineal producto - momento de Pearson entre las variables estudiadas en 20 mujeres postmenopáusicas de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

	DMO Fémur	DMO Columna	Osteocal	NTx	Edad	T. de Menopau
DMO Fémur		*** 0,776	NS 0,218	NS 0,246	NS -0,188	NS -0,153
DMO Columna			NS 0,372	NS 0,264	NS 0,058	NS 0,109
Osteocal				NS 0,270	** 0,591	* 0,497
NTx					NS 0,062	NS 0,272
Edad						*** 0,828

NS= No significativo; * = Significativo ($p < 0,05$); ** = Muy significativo ($p < 0,01$);

*** = Altamente significativo ($p < 0,001$)

Se ha demostrado que el tiempo de menopausia produce un incremento entre un 79 – 97% en los niveles de los marcadores óseos de resorción (Garnero *et al.*, 1996). En un estudio efectuado por Riis (1993), se evaluó el efecto de la menopausia sobre los marcadores de formación y resorción ósea y se encontró que la osteocalcina en suero se incrementó significativamente por la menopausia, alcanzando niveles superiores a los de las mujeres premenopáusicas.

Los niveles de osteocalcina sérica no mostraron correlación estadísticamente significativa con los de la DMO de fémur ($r=0,218$) y columna ($r=0,372$), así como tampoco se encontró correlación de los valores de NTx con la DMO de fémur ($r=0,246$) y columna ($r=0,264$) (Tabla 2).

Griesmacher (1997) concluye que los marcadores bioquímicos no son útiles para el diagnóstico debido a que la correlación con los niveles óseos en cualquier momento, o con la frecuencia de pérdida con el paso del tiempo, es extremadamente pobre; al igual que éste, en muchas investigaciones recientes se ha confirmado que la correlación de los marcadores óseos con el nivel de la DMO o con la frecuencia de pérdida ósea unida al envejecimiento es muy baja (Keen, 1996; Schneider & Barret, 1997).

Se halló una correlación ($r=0,776$) altamente significativa ($p < 0,001$) entre la DMO de columna y la DMO de fémur, lo que era de esperarse ya que estos lugares son ricos en hueso trabecular con patrones característicos: por eso, son las zonas comúnmente utilizadas para la medición de la densidad mineral ósea y debido a esto, es que, con la DMO de estas zonas, se puede predecir el riesgo de fractura (Ross *et al.*, 1991; Marshall *et al.*, 1996)

El pobre rendimiento de los marcadores óseos, en especial los determinados en orina, se debe a variaciones grandes, observándose que éstos cambian en un mismo individuo durante un período de tiempo de varios días. Un paciente puede tener un recambio óseo bajo un día y al día siguiente éste puede estar en el punto externo más alto. Los marcadores de suero tienen una variabilidad más baja (Stevenson *et al.*, 1997).

En general, los marcadores de formación ósea en suero varían por menos de un 10% en cada paciente. Las mediciones de los marcadores urinarios pueden diferir por más de un 30% en los niveles de un día y en una misma persona. Esta variabilidad puede ser atribuida a factores como la no uniformidad en la velocidad de pérdida ósea, el tiempo y el día de la toma de muestra, la estación del año, y también a variaciones intrínsecas del ensayo (Rosen & Tenenhouse, 1998). El coeficiente de variación para el NTx urinario es de cerca de un 30 a un 35% (Beck Jensen *et al.*, 1997).

En la tabla 3 se muestra el resumen del análisis de regresión lineal simple entre los valores de la DMO del cuello de fémur y columna lumbar antero-posterior con respecto a los de osteocalcina y de NTx. En ésta se observa que no se encontró relación lineal estadísticamente significativa entre ellos, lo que pudo deberse a que la muestra en estudio fue pequeña.

TABLA 3.- Resumen estadístico del análisis de regresión lineal entre diversos parámetros en 20 mujeres postmenopáusicas de Cumaná, estado Sucre.

Parámetros	a	b	r	\bar{X}	\bar{Y}	Fs
Osteocal/ DMO fémur	0,698	0,009	0,218	13,03	0,819	NS 0,90
Osteocal/ DMO columna	0,839	0,014	0,372	13,03	1,023	NS 2,27
NTx/ DMO fémur	0,766	0,001	0,246	42,075	0,819	NS 1,16
NTx/ DMO columna	0,972	0,001	0,264	42,075	1,023	NS 1,09
Edad/ Osteocalc	1,182	0,215	0,591	55,05	13,03	*** 9,67
Edad/NTx	39,596	0,203	0,062	55,05	42,075	NS 0,07
T. de Menopau/ Osteocalcina	11,493	0,162	0,498	9,45	13,03	*** 5,72
T. de Menopau/ NTx	38,063	0,814	0,272	9,45	42,075	NS 1,44

NS= No significativo.

\bar{X} = Promedio; a = Intercepto; Y = Promedio; b= Pendiente; Fs = Fisher; r = Coeficiente de Pearson.

*** = Altamente significativo ($p < 0,001$)

La tasa de pérdida ósea puede ocurrir en cualquier sitio, aunque la cantidad que se pierde no es uniforme (Kanis, 1996). El recambio óseo es aproximadamente ocho veces más rápido en el hueso trabecular que en el cortical. Por lo tanto, el aumento en el recambio óseo que acompaña el envejecimiento y a la menopausia produce pérdida ósea más temprana en puntos del esqueleto abundantes en hueso trabecular. Por esta razón, las vértebras, compuestas en su mayor parte de hueso trabecular, son puntos principales de pérdida ósea temprana (Rodan, 1992).

La tabla 4 muestra el análisis de regresión lineal simple efectuado para los valores de osteocalcina y NTx con respecto a la edad y el tiempo de menopausia. En este se encontró una relación lineal altamente significativa en cuan-

to a la edad ($F_s= 9,67$) y el tiempo de menopausia ($F_s= 5,72$) con la osteocalcina; es decir, a medida que aumenta la edad y el tiempo de menopausia aumentan los niveles de osteocalcina en suero, porque a medida que se envejece aumenta la pérdida ósea, lo que incrementa la actividad osteoblástica para tratar de compensar esa pérdida. Esto es aplicable también para el tiempo de menopausia ya que, como se ha dicho anteriormente, la menopausia acelera la pérdida ósea por la deficiencia de estrógenos lo que a su vez disminuye el desempeño de los osteoblastos, pues existe evidencia de que los osteoblastos poseen receptores para los estrógenos.

La deficiencia de estrógenos puede afectar el organismo de distintas maneras: aumentando la sensibilidad del esqueleto a la acción de la hormona paratiroidea, disminuyendo las reservas de calcitonina endógena, inhibiendo factores locales promotores del crecimiento óseo, incrementando las citoquinas osteolíticas, o mediante la combinación de estos mecanismos, y si esta pérdida no es controlada con terapias de reemplazo, a medida que pase el tiempo habrá más pérdida ósea y, por consiguiente, disminución de la densidad mineral ósea (Kanis, 1996; Schneider & Barret, 1997).

CONCLUSIONES

- No se halló correlación ni relación lineal estadísticamente significativa entre los valores de osteocalcina y NTx con la DMO de columna y fémur de las pacientes estudiadas.

- Se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) y altamente significativa ($p < 0,01$) entre los valores de osteocalcina con el tiempo de menopausia y la edad respectivamente, así como una relación lineal altamente significativa entre los mismos. Sin embargo no hubo correlación estadísticamente significativa de éstos con los valores del NTx.

- Los marcadores bioquímicos no son útiles para el diagnóstico de las enfermedades óseas, ni pueden ser el reemplazo de la densitometría ósea en el diagnóstico de estas.

- El verdadero valor de la aplicación de los marcadores bioquímicos está en la evaluación de respuestas a terapias anti-resortivas y en la evaluación de la actividad de la enfermedad y las tasa de pérdida ósea, ya que la sola medición de la masa ósea no es indicativo de si se está perdiendo hueso en la actualidad o si este se perdió en el pasado.

- No se recomienda el uso de los marcadores bioquímicos con el fin de predecir el riesgo de padecer osteoporosis, por lo que las técnicas de medición de la masa ósea siguen siendo el medio más seguro, exacto y económico disponible para evaluar la masa ósea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

- BECK JENSEN, J.; KOLLERUP, G.; SORENSEN, H. & SORENSEN, O. 1997. Intraindividual variability in bone markers in the urine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 57: 29-34.
- BURLET, P. (ED). 1991. A Special Report Osteoporosis. Harvard medical school health publications group. Boston. 35 pp.
- CHRISTIANSEN, C.; JOHNSTON, C.; SIEMENDA, C.; WASNICH, R.; DELMAS, P.; RIIS, B.; SEEMAN, E.; HEANEY, R.; CHESNUT, C.; LINDSAY, R.; CONNOR-BARRETT, E.; REGINDTER, J.; PAPAPOULOS, S.; KANIS, J.; RIGGS, B.; BRANDI, M. & MEUNIR, P. 1993. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.*, 95: 7-34.
- COTRAN, R.; KUMAR, V. & ROBBINS, S. 1990. Patología Estructural y Funcional. 4ª edición. Editorial McGraw-Hill, S.A. Madrid, España. 1598 pp.
- DELMAS, P. D. 1993. Biochemical markers of bone turnover I: theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am. J. M.*, 95: 11-16.
- DEMERS, L. 1997. Clinical usefulness of markers of bone degradation and formation. *Scand. J. Cli. Lab. Invest.*, 57: 12 - 20.
- DEMPSTER, D. W. & LINDSAY, R. 1993. Pathogenesis of Osteoporosis. *Lancet.*, 341: 797 - 801.
- FAYAD, C. 1991. Estadística Médica y Planificación de la Salud. Universidad de los Andes. Concejo de publicaciones. Mérida, Venezuela. 269 pp.
- GARNERO, P. & DELMAS, P. 1993. Assessment of the serum levels of alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77: 1046 - 1053.
- GARNERO, P.; SORNAY-RENDU, E.; CHAPUY, M. & DELMAS, P. 1996. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J. Bone. Miner. Res.*, 11: 337 - 349.

- GRIESMACHER, P.; PERCHL, P.; POINTINGER, R.; MATEAU, R. & BROLL, H. 1997. Biochemical markers in menopausal women. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 57: 64-72.
- GUYTON, A. 1989. *Tratado de Fisiología Médica*. 7ª edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México. 1051 pp.
- HUMAN OSTEOCALCIN KIT. 1996. Inmunoradiometric Assay (IRMA) for the Quantitative Determination of Osteocalcin Levels in Human serum. Nichols Institute Diagnostics. Inmutopics, Inc. Estados Unidos. 4 pp.
- JAWETZ, E; MELNICK, J. & ADELBERG, E. 1992. *Microbiología Médica*. 14ª edición. Editorial Manual Moderno, S.A. México. 700 pp.
- JOHNSTON, C. & SIEMENDA, C. 1993. Risk assessment: theoretic considerations. *Am. J. Med.*, 95: 2-5.
- KANIS, J. 1996. *Osteoporosis*. Edición Española. Editado por Blackwell Science LTD. Reino Unido. 289 pp.
- KANIS, J. 1997. Biochemical markers in osteoporosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 57: 6-11.
- KEEN, R.; NGUYEN, T.; SOBNAK, R.; PERRY, L.; THOMPSON, P. & SPECTOR, T. D. 1996. Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine?: a 4- year prospective study of 141 early postmenopausal women. *Osteoporosis Int.*, 6: 399 - 406.
- KRAENZLIN, M. 1996. Biochemical markers of bone metabolism in osteoporosis. En: Brollh and Dambacher, M. *Osteoporosis: a guide to diagnosis and treatment*. Reumatology. Basel Karger., 18: 117- 135.
- MARSHALL, D.; JOHNELL, O. & WEDEL, H. 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br. Med. J.*, 312: 1254 - 1259.
- OSTEOMARK. 1996. Técnica de ensayo inmunosorbente ligado a enzimas para la medición de los N-telopéptidos enlazados de colágeno tipo I (NTx) en la orina humana. Ostex international, Inc. Estados Unidos. 168 pp.
- RIIS, B. J. 1993. Biochemical markers of bone turnover II: Diaagnosis, Prophylaxis, and Treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.*, 95: 17 - 21.
- RODAN, G. A. 1992. Introduction to bone biology. *Bone.*, 13: 3 - 6.
- ROSEN, C. & TENENHOUSE, A. 1998. Biochemical markers of bone turnover. *Bone Turnover.*, 104: 101 - 114.
- ROSS, P.; DAVIS, J.; EPSTEIN, R. & WASNICH, M. 1991. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Annals Int. Med.*, 114: 919 - 923.
- SAÉNZ, J. 1995. *La mujer no tiene edad. La osteoporosis sí. Guía para la mujer*. 2ª edición. Caracas. 18 pp.
- SCHNEIDER, D. & BARRETT-CONNOR, E. 1997. Urinary N-telopeptide level discriminate normal, osteopenic and osteoporotic bone mineral density. *Arch. Int. Med.*, 1557: 1241 - 1245.
- SEEMAN, E. 1993. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology and treatment possibilities. *Am. J. Med.*, 95: 22-28.
- SOKAL, R. & ROHLF, J. 1979. *Biometría: Principios y Métodos Estadísticos en la Investigación Biológica*. Ediciones Blume. H. Madrid, España. 832 pp.
- STEVENSON, H.; LESLIE, H. & SHERIDAN, B. 1997. Intraindividual variation in serum type I procollagen carboxy-terminal propeptide and type I carboxy-terminal cross-linked telopeptide concentrations. *Ann. Clin. Biochem.*, 34: 317 - 318.
- WHO STUDY GROUP. 1994. *Assesmen of fracture risk its application screening for potmenopausal osteoporosis*. World Health Organization. Geneva.