

Determinación de rangos de BCTx y N-MID Osteocalcina y asociación con Osteoporosis en mujeres chilenas posmenopáusicas

MARCELA BARBERÁN MANRÍQUEZ^{1,2}, MARITZA GARRIDO PALMA³, DANIELA ÁVILA OSORES², ÓSCAR GONZÁLEZ CAMPOS⁴, VERÓNICA ARAYA QUINTANILLA², PATRICIA DÍAZ GUTIÉRREZ⁵, TERESA MASSARDO VEGA⁶, LUIS TORO CABRERA^{7,8}

Determination of reference values of CTx and NMID-Osteocalcin and their association with osteoporosis in postmenopausal chilean women

Introduction: Bone densitometry (BD) has high specificity in the osteoporosis diagnosis but suboptimal sensitivity to estimate fracture risk. It was proposed that bone turnover markers (BTM) could be included in the osteoporosis risk algorithm, although the extent of its association is unknown. One recommended BTM to assess bone resorption is Beta-Cross Laps (B-CTx), while a BTM to assess bone formation is osteocalcin. **Aims:** To establish BCTx and N-MID osteocalcin (N-MID) ranges in postmenopausal women (PM) and compare BTM levels in two groups: control and with abnormal BD. **Methods:** PM with BD within the last year were recruited. A questionnaire of risk factors for fractures was applied, and BTM was measured. Volunteers with diseases that would affect bone remodeling were excluded. **Results:** 117 PM (57 control and 60 with abnormal BD) were recruited. 18% had osteoporosis, and the groups were comparable. The ranges for B-CTx and N-MID were 0.41 ± 0.18 [IC95% 0.37-0.45] and 22.76 ± 7.73 [IC95% 21.29-24.24] ng/mL. The mean levels of B-CTx and N-MID were higher in the group with abnormal BD (0.46 ± 0.19 and 24.29 ± 8.04 ng/mL). A moderate correlation between both BTM was found, but it was weak with abnormal BD. **Conclusions:** B-CTx and N-MID ranges were assessed for the first time in Chilean PM, similar to values found in other countries. Slightly higher values of BTM were found in the group with abnormal BD, which the presence of omitted secondary causes could explain. These BTM could be a complementary tool to BD and FRAX in bone evaluation. (Rev Med Chile 2023; 151: 859-868)

Key words: Bone Remodeling; Menopause; Osteocalcin; Osteoporosis.

RESUMEN

Introducción: La densitometría ósea (DO) tiene alta especificidad para el diagnóstico de osteoporosis, pero sensibilidad bajo lo óptimo para estimar el riesgo de fracturas. Éste, se puede calcular por algoritmos de predictores, y se ha propuesto incluir los marcadores óseos (MO), pero la magnitud de su asociación es incierta. El MO recomendado para medir resorción ósea es Beta-Cross Laps (B-CTx), y uno de formación ósea es la osteocalcina. **Objetivos:**

¹Sección Endocrinología, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

²Sección Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Ginecoendocrinología y Climaterio Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Hospital Provincial Dr. Rafael Avaria. Curanilahue, Chile.

⁶Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁷Sección de Nefrología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁸Centro de Investigación Clínica Avanzada, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Fuente de apoyo financiero: Proyecto N° 611/13 - Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica (Oaic).

Recibido el 28 de diciembre de 2022, aceptado el 18 de octubre de 2023.

Correspondencia a: Marcela Barberán M. Sección Endocrinología, Clínica las Condes. Santiago, Chile. marclaes2001@gmail.com

1) Establecer rangos de B-CTx y N-MID osteocalcina (N-MID) en mujeres posmenopáusicas (MPM), y comparar los niveles entre grupos: 1) Control sano y 2) Con DO alterada. **Material y Métodos:** Se reclutaron MPM, con DO del último año. Se realizó encuesta de factores de riesgo de fracturas y medición de MO. Se excluyeron MPM con causa secundaria para compromiso del recambio óseo. **Resultados:** 117 MPM (57 control, 60 DO alterada), 18 % osteoporosis, comparables. Los rangos de B-CTx y N-MID fueron $0,41 \pm 0,18$ [IC95% 0,37- 0,45] y $22,76 \pm 7,73$ [IC95% 21,29-24,24] ng/mL. Los niveles promedios de B-CTx y N-MID fueron más altos en grupo con DO alterada ($0,46 \pm 0,19$ y $24,29 \pm 8,04$ ng/mL). Se encontró correlación moderada entre ambos MO, pero débil con DO alterada. **Conclusiones:** Se determinaron por primera vez rangos de B-CTx y N-MID en MPM chilenas, corroborando la similitud a otros países. Se encontraron valores discretamente más elevados de MO en grupo DO alterada, probablemente atribuible a causas secundarias no reportadas. Estos MO podrían constituir una herramienta complementaria a la DO y FRAX en la evaluación ósea.

Palabras clave: Menopausia; Osteocalcina; Osteoporosis; Remodelación Ósea.

La osteoporosis es un problema de salud mundial, y se proyecta que aumente su prevalencia debido al envejecimiento de la población. Se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), deterioro de la microarquitectura y un aumento del riesgo de fractura. El diagnóstico se realiza a través de la densitometría ósea (DO)^{1,2}. Ésta tiene alta especificidad para el diagnóstico, pero su sensibilidad es bajo lo óptimo para estimar el riesgo de fracturas. Este se calcula por algoritmos de predictores como la herramienta de aproximación del riesgo de fracturas (FRAX) que incluye la DO, factores de riesgo clínicos, y el score de hueso trabecular (TBS) como índice de microarquitectura³. Recientemente la Fundación Internacional de Osteoporosis ha sugerido la inclusión de los marcadores de recambio óseo, los cuales podrían mejorar la predicción del riesgo de fracturas, sin embargo, hay inconsistencias en la magnitud de su contribución según los estudios y en su comparabilidad⁴.

Los marcadores óseos (MO) en adultos reflejan tasas de formación y resorción del hueso que se traduce en el grado de recambio óseo continuo; y un desbalance en este ciclo de remodelación provoca pérdida ósea. En este contexto los MO juegan un rol en el monitoreo del tratamiento para osteoporosis, debido a sus cambios rápidos y de mayor magnitud, a diferencia de los cambios en la DO⁵. Además, se han propuesto como factores de riesgo de fractura independientes de la DO, pero aún faltan estudios para clarificar su relación con otros factores de riesgo establecidos^{4,6}.

Los MO son clasificados como de formación o resorción. Uno de los más recomendados para medir resorción es el telopéptido carboxi-terminal (B-CTx) o Beta-Cross Laps, dado su especificidad en reflejar la actividad de los osteoclastos, al ser liberado durante la resorción; mientras que uno de los marcadores de formación ósea es la osteocalcina, proteína no colágena más importante de la matriz ósea sintetizada por osteoblastos. Existen factores analíticos que influirían en su medición. En el caso de B-CTx el ritmo circadiano de sus niveles, y la variación con la ingesta de alimentos⁷. En cuanto a la osteocalcina, su forma intacta de 49 aminoácidos presenta alta variabilidad debido a que es degradada rápidamente a fragmentos más pequeños. El fragmento de 43 aminoácidos que incluye su secuencia amino y medio llamado N-MID osteocalcina (N-MID), es mucho más estable y se ha desarrollado una prueba automatizada para cuantificarlo, lo que disminuye las variaciones provocadas por la toma de muestra y, por lo tanto, promete ser un mejor MO de formación^{8,9}.

Los MO aumentan en la transición hacia la menopausia debido a un aumento de la actividad osteoclástica por la disminución de los niveles de estrógenos, y existen diferencias en sus niveles entre mujeres pre y posmenopáusicas (MPM)¹⁰. En mujeres sanas B-CTx y N-MID disminuyen con el incremento de la edad hasta los 44 años, para luego presentar un incremento entre los 50 y 59 años¹¹.

Metodología

Pacientes

Estudio observacional, transversal. Se utilizaron muestras de mujeres voluntarias que acudieron al Hospital Clínico de la Universidad de Chile y firmaron un consentimiento informado (acta N°048, agosto de 2015) entre enero del año 2017 y diciembre de 2018.

Se incluyó MPM (definidas como ausencia de ciclo menstrual por más de 1 año y/o FSH mayor de 40 UI/L), que tuvieran una DO del último año. Se excluyó pacientes mayores de 75 años y con fármacos (bisfosfonatos, modulador receptor de estrógenos, anticonvulsivantes, inhibidores aromatasa, agonistas GnRH, glucocorticoides o terapia hormonal de reemplazo) o enfermedades que afectaran el recambio óseo (25-hidroxivitamina D < 10 ng/ml, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal/hepática, malabsorción, neoplasias, etc). Se definió una DO alterada según criterios de la OMS usando el menor T-score en columna o cadera (Osteoporosis con T-score $\leq -2,5$ y/o fractura por fragilidad previa y DMO baja con T-score entre -1,0 y -2,4). De manera complementaria, se recolectaron muestras de sangre almacenadas a -80°C, provenientes de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se revisó la ficha clínica.

Se constituyeron por lo tanto dos grupos: MPM 1) Sanas o controles y 2) Con osteoporosis o DMO baja. Este último grupo incluyó mujeres con T-score mayor o igual a -1,2. A ambos grupos se les realizó una encuesta de datos demográficos y factores de riesgo de fracturas obtenido a través de entrevista o de autollenado. El riesgo de predicción de fracturas se calculó usando la herramienta FRAX incluyendo la densidad mineral ósea.

Parámetros de laboratorio y densitométricos

A cada voluntaria se le tomó una muestra de sangre en un tubo sin anticoagulante, el cual fue centrifugado a 4°C y el suero fue almacenado a -80°C hasta su uso. Las muestras fueron tomadas en ayunas y entre las 8:00 y 10:00 AM. Se determinaron parámetros bioquímicos y los niveles de 25-hidroxivitamina D (Cobas e601, Roche Diagnostics). Posteriormente se midieron N-MID y B-CTx por electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Cobas e601, Roche Diagnostics).

En un grupo de 11 mujeres premenopáusicas voluntarias sanas además se les tomó una muestra

de parámetros bioquímicos, 25-hidroxivitamina D y para B-CTx y N-MID. Con estos resultados se calculó un Z-score para ambos MO. Se evaluó la reproducibilidad de estos marcadores en nuestro grupo de estudio, encontrando un coeficiente de variación analítico intra e inter-ensayo menor a 5%, siendo para B-CTx 1,21 y 2,24%; y para N-MID 0,92 y 2,87% respectivamente.

Los parámetros densitométricos fueron realizados por densitómetro Lunar iDXA (General Electric, GE). Un tecnólogo de medicina nuclear realizó las mediciones y el equipo fue calibrado diariamente. Los informes fueron realizados por dos médicos nucleares expertos. El coeficiente de variación y cambio mínimo significativo (LSC) calculado en nuestro centro fue de 0,94% (LSC = 2,6%) para cadera total, 1,1% (LSC = 3,0%) cuello femoral y 0,79% (LSC = 2,2%) para columna. Con el software TBS iNhsight se calculó el score de hueso trabecular.

Cálculo de tamaño muestral y estadística

Dado que no existen estudios chilenos, el cálculo del tamaño muestral se realizó en base a los resultados de un estudio español¹² que usó la misma metodología de detección. Con una precisión de $\pm 0,05$, una desviación estándar (DE) de 0,197, un intervalo de confianza de 95% y potencia de 80, se estimó un $n = 57$ pacientes por grupo¹⁸. Las variables continuas se expresaron como media aritmética \pm DE. Las variables discretas se expresaron como valor absoluto (porcentaje). Para la comparación entre los grupos se utilizó prueba t de Student (variables continuas) y de Chi cuadrado (variables discretas). Para evaluar asociación entre 2 variables continuas se realizó regresión lineal con método de Fisher y cálculo de coeficiente de determinación (R²). Todos los análisis fueron de 2 colas. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con los softwares GraphPad Prism v.7,0 y STATA SE v.15,0.

Resultados

Pacientes

Se reclutó 117 MPM, 57 en el grupo control y 60 en el grupo osteoporosis/DMO baja posterior a criterios de exclusión. Las características clínicas y de laboratorio generales del grupo de estudio son expuestas en la Tabla 1. La prevalencia de osteoporosis encontrada en nuestras voluntarias fue de 18%.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes. Se exponen las características generales de las pacientes control (densitometría normal) y con osteoporosis/DMO baja. Las variables continuas se expresan como media aritmética \pm DE. Se muestra el valor-p entre ambos grupos

	Total (n = 117)	Control (n = 57)	Osteoporosis/DMO baja (n = 60)	P value
Edad (años)	61,3 \pm 8,1	61,1 \pm 8,1	61,5 \pm 8,3	0,79
Osteoporosis / DMO baja	21(18%) / 39 (33%)	-	21(35%) / 39 (65%)	< 0,001
Edad menopausia	47,4 \pm 5,4	47,8 \pm 6,1	47,0 \pm 4,7	0,44
Años de menopausia	13,7 \pm 9,7	12,8 \pm 10,7	14,5 \pm 8,7	0,38
IMC (kg/m ²)	28,7 \pm 5,1	29,8 \pm 5,8	27,7 \pm 4,1	0,14
25-OH vitamina D (ng/mL)	23,7 \pm 11,5	24,4 \pm 11,4	23,0 \pm 11,8	0,52
Calcio (mg/dL)	9,5 \pm 0,4	9,5 \pm 0,5	9,5 \pm 0,4	0,55
Fosfato (mg/dL)	4,0 \pm 0,4	4,0 \pm 0,5	3,9 \pm 0,4	0,61
Albúmina (g/dL)	4,3 \pm 0,3	4,2 \pm 0,3	4,3 \pm 0,3	0,29
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	91,4 \pm 21,5	90,3 \pm 17,5	92,5 \pm 24,7	0,58
Creatinina (mg/dL)	0,7 \pm 0,1	0,7 \pm 0,2	0,7 \pm 0,1	0,35
FRAX cadera (%)	0,61 \pm 0,80	0,27 \pm 0,33	0,84 \pm 0,94	< 0,001
FRAX osteoporóticas mayores (%)	3,03 \pm 2,23	2,58 \pm 2,17	3,32 \pm 2,24	0,03
B-CTx (ng/mL)	0,41 \pm 0,18	0,35 \pm 0,15	0,46 \pm 0,19	< 0,001
N-MID (ng/mL)	22,7 \pm 7,73	21,1 \pm 7,10	24,3 \pm 8,04	0,02

Tabla 2. Características densitométricas de pacientes. Se exponen las características generales de las pacientes control y con osteoporosis/DMO baja. Las variables continuas se expresan como media aritmética \pm DE. Se muestra el valor-p entre ambos grupos. TBS = *Trabecular Bone Score*

Parámetros densitométricos	Total, pacientes (n = 117)	Control (n = 57)	Osteoporosis/DMO baja (n = 60)	P value
Densidad mineral ósea columna (g/cm ²)	1,06 \pm 0,20	1,22 \pm 0,15	0,91 \pm 0,11	< 0,001
Densidad mineral ósea cadera (g/cm ²)	0,88 \pm 0,23	0,93 \pm 0,32	0,83 \pm 0,09	< 0,001
T-score columna	-0,9 \pm 1,7	+0,3 \pm 1,1	-2,1 \pm 1,1	< 0,001
T-score cadera	-0,6 \pm 1,0	+0,1 \pm 0,8	-1,2 \pm 0,8	< 0,001
TBS	1,34 \pm 0,12	1,35 \pm 0,13	1,32 \pm 0,10	0,13

No hubo diferencias significativas en las variables estudiadas al comparar entre los grupos de estudio, con excepción de la DMO y T-score en columna y cadera, y probablemente por esta razón fueron las diferencias encontradas en FRAX (Tabla 2). La edad promedio fue de 61,3 \pm 8,1 años y el índice de masa corporal de 28,7 \pm 5,1 kg/m².

Parámetros de laboratorio y densitométricos

En el grupo total de pacientes, los rangos pro-

medio \pm DE obtenidos para B-CTx fue de 0,41 \pm 0,18 con un intervalo de confianza 95% (IC 95%) [0,37-0,45] ng/mL y para N-MID de 22,76 \pm 7,73 [21,29- 24,24] ng/mL.

Para el grupo control, los niveles promedio de B-CTx fueron 0,35 \pm 0,15 [0,31-0,39] y N-MID 21,12 \pm 7,1 [19,14-23,09] ng/mL. En cambio, en el grupo osteoporosis/DMO baja fueron B-CTx 0,46 \pm 0,19 [0,4-0,52] y N-MID 24,29 \pm 8,04 [22,14-26,45] ng/mL. Los niveles promedio de

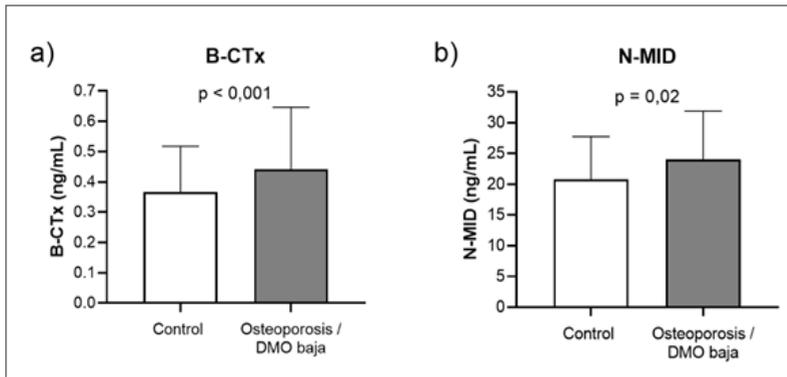


Figura 1. Comparación de valores de B-CTx y N-MID osteocalcina (N-MID) en grupos de estudio.

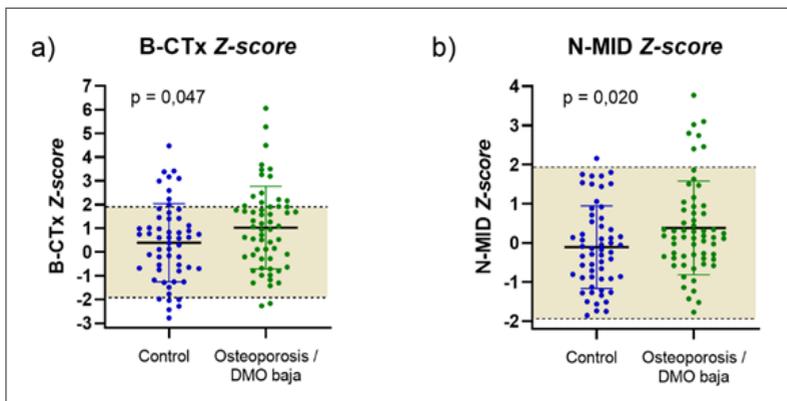


Figura 2. Comparación de Z-score de B-CTx y N-MID en grupos de estudio.

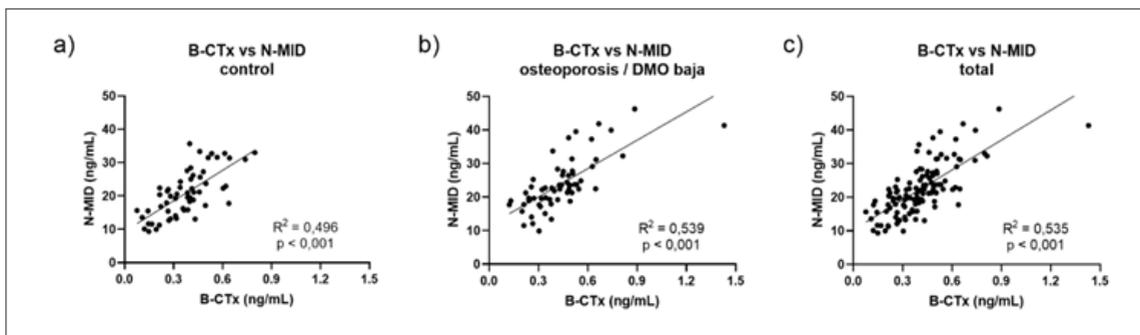


Figura 3. Correlación entre B-CTx y N-MID en mujeres posmenopáusicas control, con osteoporosis/DMO baja y ambos (Total).

B-CTx y N-MID obtenidos fueron mayores en el grupo osteoporosis/DMO baja, en comparación al control ($p < 0,05$; Figura 1). Además, se analizó promedio de cada Z-score siendo $1,03 \pm 1,74$ y $0,38 \pm 1,19$ para B-CTx y N-MID en grupo osteoporosis/DMO baja, y se encontró niveles más elevados respecto al control ($p < 0,05$; Figura 2). Estas diferencias se mantienen al ajustar por variables edad, IMC, años de la menopausia, parámetros bioquímicos, FRAX y TBS, siendo similares a los

resultados crudos.

Al evaluar correlación de valores de B-CTx y N-MID se encontró asociación moderada a alta entre ambos MO (Figura 3).

Sin embargo, no se encontró correlación entre B-CTx y N-MID con variables estudiadas: edad, IMC, años de menopausia, niveles de 25-hidroxi-vitamina D, FRAX, TBS ni con DMO o T-score en columna o cadera ($r_2 > 0,1$; $p > 0,05$), como se muestra en Figuras 4-6.

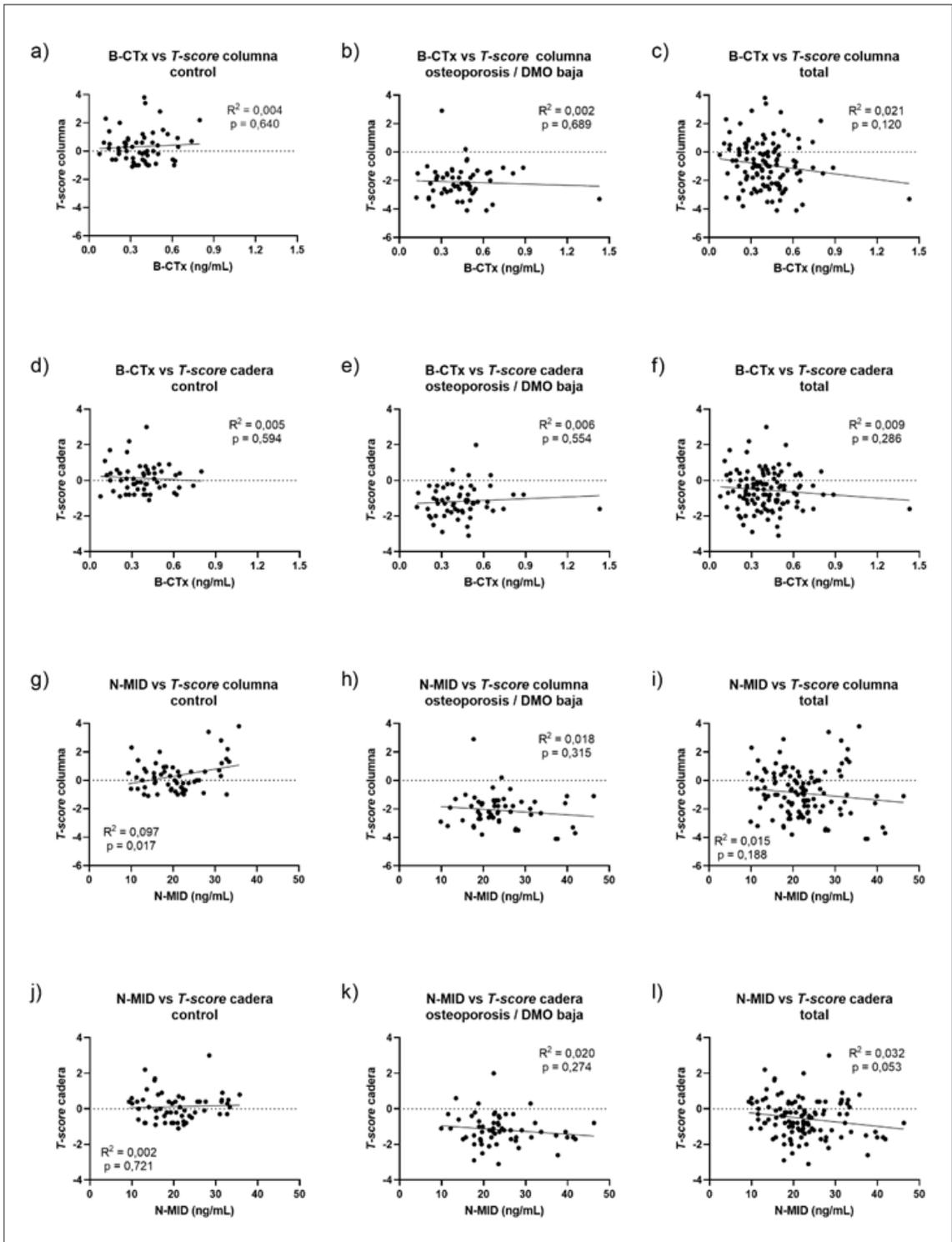


Figura 4. Correlación entre B-CTx y N-MID y parámetros densitométricos en mujeres posmenopáusicas control, con osteoporosis/DMO baja y ambos (Total).

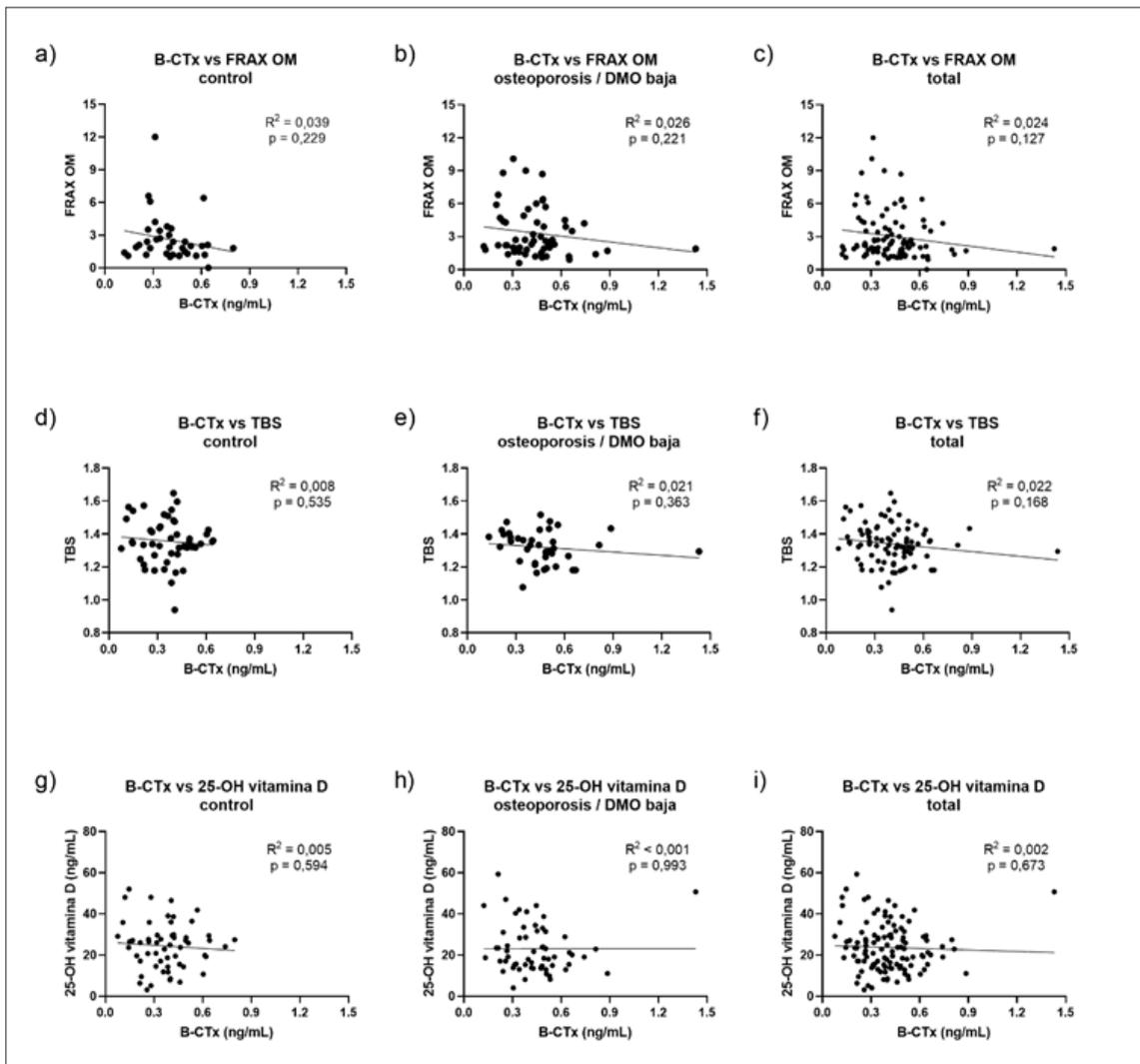


Figura 5. Correlación entre B-CTx y FRAX osteoporóticas mayores (OM), TBS o 25- hidroxivitamina D (25-OH vitamina D) en mujeres posmenopáusicas control, con osteoporosis/DMO baja, y ambos (Total).

Discusión

En este trabajo hemos evaluado, por primera vez, los marcadores de recambio óseo B-CTx y N-MID en una población de mujeres chilenas con osteoporosis o DMO baja y sin patología ósea. Nuestros resultados muestran que estos marcadores son diferentes entre los grupos estudiados, siendo discretamente más elevados en grupo de mujeres con osteoporosis/DMO baja en comparación a controles y mujeres premenopáusicas. Además, encontramos una moderada a alta correlación entre B-CTx y N-MID, pero una débil correlación entre

estos marcadores y una DO alterada. No se encontró correlación a la vez de ambos MO y factores de riesgo de fracturas por FRAX.

Los rangos promedio de MO en el grupo de MPM en este estudio fueron similares a lo reportado en otros países. En estudio español, por ejemplo, que evaluó MPM ($n = 1.080$, 63 ± 9 años) encontró una media de B-CTx de $0,38 \pm 0,19$ ng/mL (ECLIA), siendo sus valores más elevados en aquellas que tenían osteoporosis¹². En nuestro grupo de estudio ($n = 117$, $61,3 \pm 8,1$ años), la media para B-CTx fue de $0,41 \pm 0,18$ [0,37-0,45] y para N-MID de $22,76 \pm 7$ [22,14-26,45] ng/mL. En otro estudio,

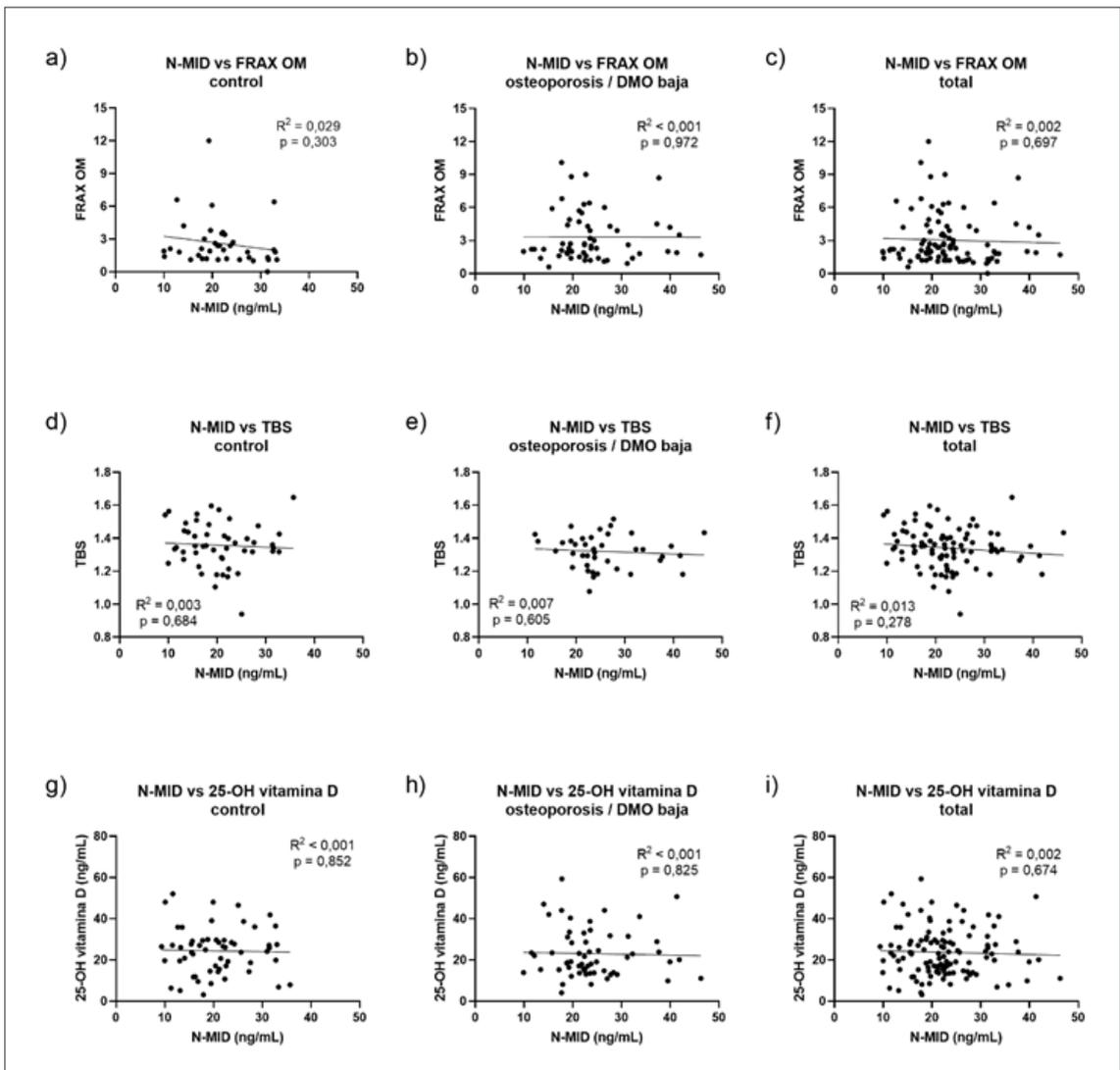


Figura 6. Correlación entre N-MID y FRAX osteoporóticas mayores (OM), TBS o 25-OH vitamina D en mujeres posmenopáusicas control, con osteoporosis/DMO baja y ambos (Total).

desarrollado en MPM francesas (n = 429, 45–89 años) de la cohorte OFELY, los niveles medios de B-CTx fueron $0,55 \pm 0,22$ ng/mL (ELISA), mayores a los anteriores, atribuibles a la técnica utilizada¹³. En relación con N-MID hay escasos reportes. Uno de ellos que estudió mujeres Thai (n = 237) con menos de 10 años de menopausia y encontró un promedio de N-MID de $21,45 \pm 11,18$ ng/mL y B-CTx de $0,44 \pm 0,25$ ng/mL mostrando una correlación negativa entre masa ósea y MO, concordantes con nuestros resultados¹⁹. Los rangos de los diferentes MO no parecen tener gran variabilidad geográfica o por etnia,

pero tienen diferencias según la técnica de medición y el laboratorio utilizado. Dado esto se sugiere para minimizar su variabilidad, la utilización de técnicas automatizadas y en mismo laboratorio lo que puede otorgar resultados más precisos²⁰.

En el presente estudio, los niveles de B-CTx y N-MID, fueron discretamente más elevados en MPM con osteoporosis/DMO baja, pero con una débil correlación en la presencia de DO alterada. Esto podría ser explicado, por una parte, dado la toma de una muestra aislada de los MO en nuestro grupo, en vez de muestras repetidas lo que dismi-

nuiría la variabilidad interindividual. Sin embargo, otros estudios, han sugerido que los niveles de MO podrían explicar una pequeña proporción de los cambios de DMO a nivel individual²¹. Otra hipótesis más probable para nuestros hallazgos, podría atribuirse a covariables no medidas, que podrían modificar niveles de MO provocando diferencias entre los grupos de estudio: el grado de actividad física, o la presencia de patologías secundarias no reportadas que podrían alterar el recambio óseo. Se ha descrito que niveles más elevados de MO o el desbalance entre MO de resorción y formación podrían ser útiles para identificar quiénes requieren estudios adicionales para detectar causas secundarias de osteoporosis. Por ejemplo, en nuestro país, se ha reportado un aumento de B-CTx posterior a cirugía bariátrica²²⁻²⁴.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica han recomendado el uso de MO como una aproximación inicial del riesgo de fracturas en pacientes candidatos a terapia farmacológica y para monitoreo de tratamiento¹. Por otra parte, el grupo de trabajo de la Sociedad Europea en aspectos clínicos y económicos en Osteoporosis, recomendó que a nivel individual, los MO no son útiles en predecir el riesgo de pérdida ósea o la eficacia de tratamiento farmacológico para osteoporosis, y recomienda su uso para la monitorización de la adherencia a tratamiento con bisfosfonatos orales²¹.

Respecto a los marcadores utilizados en nuestro trabajo, B-CTx es el más recomendado para evaluar resorción ósea internacionalmente^{4,17,25}. En cuanto a N-MID, ésta resultó tener una baja variabilidad intra e interensayo y alta correlación con niveles de B-CTx, lo que refleja el acoplamiento entre resorción y formación ósea. Por lo que, N-MID podría ser considerado un buen marcador de formación ósea alternativo a N-propéptido del colágeno tipo I o PINP, en países de Latinoamérica en que no está disponible^{8,25,26}.

Entre las limitaciones de nuestro estudio están 1) La medición de dos MO; 2) Realizado en un solo centro, requiere validación y ser un 3) Estudio transversal. Las ventajas son la disminución de la variabilidad de la medición de los MO mediante el ayuno, horario de medición y técnica automatizada centralizada en un laboratorio. Los grupos de estudio fueron similares en los años de la menopausia y otros factores de riesgo de fracturas. Además, el análisis estadístico de los niveles de MO se expresó

como promedios y Z-score para facilitar la comparabilidad con estudios internacionales^{27,28}.

En conclusión, en este estudio se determinaron los rangos de los marcadores óseos B-CTx y N-MID en MPM. Niveles elevados de ambos MO se asociaron discretamente a la presencia de osteoporosis/DMO baja, pero no es posible establecer una causalidad. El tener rangos de ambos MO en la población de referencia de nuestro centro y entender sus limitaciones es fundamental. Dado la concordancia de los resultados con estudios internacionales, estos MO podrían constituir una herramienta complementaria a la densitometría ósea y FRAX en la evaluación ósea, como la identificación de causas secundarias y, por lo tanto, una población de mujeres que requiere un estudio más exhaustivo.

Referencias

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurlley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016; 22(Suppl 4): 1-42.
2. Kanis JA, Adachi JD, Cooper C, Clark P, Cummings SR, Díaz-Curiel M, et al. Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. *Osteoporos Int.* 2013; 24(11): 2763-4.
3. Langdahl BL. Is There a Place for Bone Turnover Markers in the Management of Osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2018; 33(7): 1197-8.
4. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, 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(8): 1271-4.
5. Villaseca P, Arteaga E, Campusano C, López JM, Rojas A, Nazar G, et al. [Effects of hormone replacement therapy in bone resorption, in post-menopausal women]. *Rev Med Chil.* 1996; 124(12): 1439-46.
6. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(1): 19-26.
7. Jain S. Role of Bone Turnover Markers in Osteoporosis Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021; 50(2): 223-37.

8. Takahashi M, Kushida K, Nagano A, Inoue T. Comparison of the analytical and clinical performance characteristics of an N-MID versus an intact osteocalcin immunoradiometric assay. *Clin Chim Acta*. 2000; 294(1-2): 67-76.
9. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4): 1838-45.
10. Singh S, Kumar D, Lal AK. Serum Osteocalcin as a Diagnostic Biomarker for Primary Osteoporosis in Women. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(8): RC04-7.
11. Hu WW, Zhang Z, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang H, et al. Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 513925.
12. Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, Pinedo G, Llorca J, Obregón E, et al. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta*. 2009; 409(1-2): 70-4.
13. Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem*. 2001; 47(4): 694-702.
14. Al-Daghri NM, Yakout S, Al-Shehri E, Al-Fawaz HA, Aljohani N, Al-Saleh Y. Inflammatory and bone turnover markers in relation to PTH and vitamin D status among saudi postmenopausal women with and without osteoporosis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(10): 3528-35.
15. Trento LK, Pietropolli A, Ticconi C, Gravotta E, De Martino MU, Fabbri A, et al. Role of type I collagen C telopeptide, bone-specific alkaline phosphatase and osteocalcin in the assessment of bone status in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35(1): 152-9.
16. Campusano C, López JM, González G, Rojas A, Arteaga E, Rodríguez J. [Biochemical markers of bone remodeling and bone density in healthy postmenopausal women]. *Rev Med Chil*. 1993; 121(9): 1000-5.
17. Eastell R, Pigott T, Gossiel F, Naylor KE, Walsh JS, Peel NFA. Diagnosis of Endocrine Disease: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol*. 2018; 178(1): R19-R31.
18. Institut Municipal, d'Investigació, Mèdica, Barcelona, Spain. Calculadora de Tamaño muestral GRANMO 2012 [Available from: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>].
19. Bunyaratavej N, Kitimanon N, Boonthitikul S. Study of the level of biochemical bone markers: NMID osteocalcin and bone resorptive marker (beta CTx) in Thai women. *J Med Assoc Thai*. 2001; 84 Suppl 2: S560-5.
20. Wu CH, Chang YF, Chen CH, Lewiecki EM, Wuster C, Reid I, et al. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *J Clin Densitom*. 2019.
21. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyere O, Chapurlat R, Cooper C, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019; 36(10): 2811-24.
22. Biver E, Chopin F, Coiffier G, Brentano TF, Bouvard B, Garnero P, et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79(1): 20-5.
23. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem*. 2017; 63(2): 464-74.
24. Valderas JP, Velasco S, Solari S, Liberona Y, Viviani P, Maiz A, et al. Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009; 19(8): 1132-8.
25. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int*. 2017; 28(9): 2541-56.
26. Cavalier E, Lukas P, Bottani M, Aarsand AK, Ceriotti F, Coskun A, et al. European Biological Variation Study (EuBIVAS): within- and between-subject biological variation estimates of beta-isomerized C-terminal telopeptide of type I collagen (beta-CTX), N-terminal propeptide of type I collagen (PINP), osteocalcin, intact fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated-unphosphorylated matrix-Gla protein-a cooperation between the EFLM Working Group on Biological Variation and the International Osteoporosis Foundation-International Federation of Clinical Chemistry Committee on Bone Metabolism. *Osteoporos Int*. 2020; 31(8): 1461-70.
27. Vilaca T, Gossiel F, Eastell R. Bone Turnover Markers: Use in Fracture Prediction. *J Clin Densitom*. 2017; 20(3): 346-52.
28. Bhattoa HP, Cavalier E, Eastell R, Heijboer AC, Jorgensen NR, Makris K, et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and beta-CTX in blood. *Clin Chim Acta*. 2021; 515: 16-20.