

# Osteoporosis: enfoque clínico y de laboratorio

José Fernando Molina Restrepo<sup>1</sup>, Luis Alonso González Naranjo<sup>2</sup>

**Resumen:** la osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que predisponen a un mayor riesgo de fractura. La pérdida de hueso puede ocurrir como resultado de un desequilibrio entre la formación de hueso y la resorción ósea. Durante los primeros años después de la menopausia, las mujeres pueden tener una pérdida rápida de hueso. Esta pérdida posmenopáusica temprana se da principalmente como resultado de la mayor actividad de los osteoclastos, y colocan a las mujeres en un riesgo mayor que los hombres de fractura por osteoporosis. La osteoporosis se diagnostica clínica o radiológicamente. La osteoporosis clínicamente puede presentarse con fracturas por bajo impacto o por fracturas por fragilidad; sin embargo, se diagnostica más comúnmente con un resultado de densitometría ósea con un *T-score* de -2,5 o menos en cadera total, cuello femoral o columna lumbar. Los marcadores bioquímicos de recambio óseo aportan pruebas de utilidad clínica de los procesos normales o patológicos de la actividad de las células óseas en el esqueleto, y puede aportar pruebas sobre la eficacia de la terapia antirresortiva. En este módulo se resumen los aspectos básicos de la fisiología ósea y el proceso que conduce a la pérdida ósea. Se discuten también la epidemiología, patogénesis y manifestaciones clínicas de la osteoporosis, así como el enfoque diagnóstico para el paciente con pérdida de masa ósea. Por último, algunas estrategias para la prevención de la osteoporosis se mencionan brevemente.

**Palabras clave:** osteoporosis, epidemiología, patogénesis, diagnóstico, marcadores bioquímicos, laboratorio.

**Molina-Restrepo JF, González-Naranjo LA.** Osteoporosis: enfoque clínico y de laboratorio. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 111-140.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 79. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Recibido el 27 de febrero de 2010; aceptado el 20 de marzo de 2010.

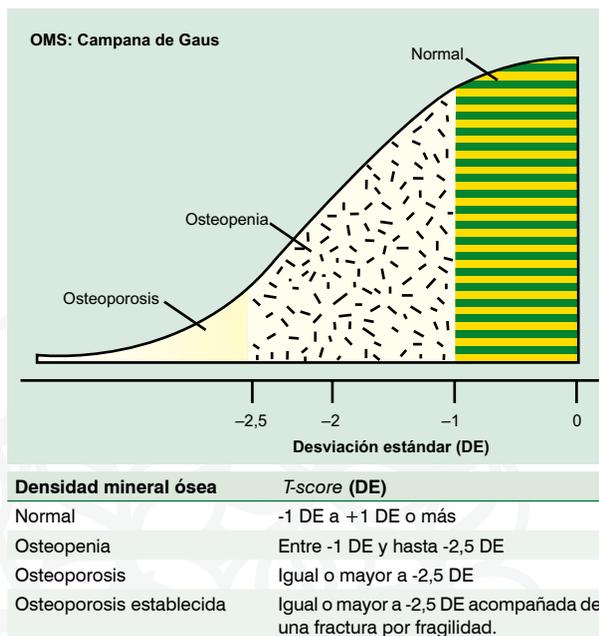
La osteoporosis es un proceso caracterizado por una pérdida neta de hueso. Se define como una enfermedad en la cual hay un incremento en la fragilidad del hueso y susceptibilidad al riesgo de fractura, debidas a un detrimento en la densidad mineral ósea (cantidad de tejido óseo) y en la calidad del hueso (estructura y composición del hueso) [1-2].

De acuerdo con un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la osteoporosis se determina en función del valor T (*T-score*); es decir, se diagnostica osteopo-

<sup>1</sup> Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología. Profesor Asociado de Reumatología, CES. Director Científico, Reumalab, Centro Integral de Reumatología. Densitometría Clínica, Unidad de Osteoporosis, Clínica del Prado. Medellín, Colombia. Correspondencia: Calle 4 Sur No. 43AA-26 Consultorio 320, Medellín, Colombia. E-mail: jfmolina@une.net.co

<sup>2</sup> Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología. Profesor Asistente, Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

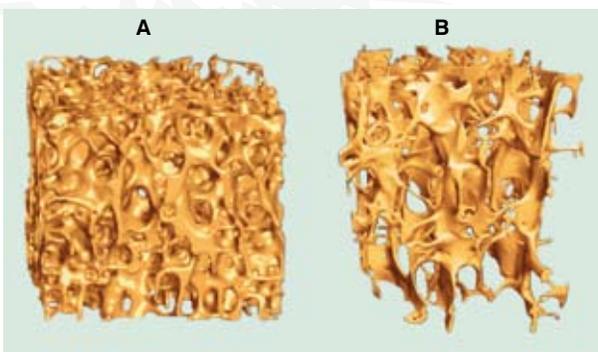
rosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres mayores de 50 años si se encuentra una densidad ósea con 2,5 desviaciones estándar por debajo del promedio para un adulto joven normal (ver **figura 1**) [3]. Esta definición ha sido revaluada por varios autores, ya que sólo tiene en cuenta la medición de la densidad mineral ósea (DMO) y no incluye la calidad del hueso. Además, varios estudios han demostrado que del 50% al 70% de las fracturas ocurren en personas con un punto de corte normal o con rango osteopéxico; por lo tanto, un diagnóstico basado sólo en el *T-score* no identifica las personas con riesgo de fractura [4]. Por su parte, osteopenia o baja masa ósea se define como la disminución de la DMO entre 1 y 2,5 desviaciones estándar en comparación con adultos jóvenes. El riesgo de fractura aumenta entre 1,5 y 3 veces o más por cada disminución de una desviación estándar (DE) de la DMO [1].



**Figura 1.** Definición de osteoporosis de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.

La osteoporosis puede ser el resultado de: 1) un pico de masa ósea no óptimo; 2) un exceso de resorción ósea que cause pérdida de la masa ósea y daño estructural; o 3) una formación inadecuada de hueso como respuesta a la resorción ósea. El pico de masa ósea corresponde a la DMO máxima lograda aproximadamente en la tercera década de la vida y es el mejor factor predictivo de cómo será la DMO más adelante en la vida, pero también hay otros factores que se deben tener en cuenta, como son el género, el grupo étnico, el tamaño corporal y el hueso en particular; por ejemplo, en un estudio hecho en mujeres chinas de los Estados Unidos se encontró que el pico de masa ósea se presentaba entre los 20 y 29 años a nivel del cuello femoral, en tanto que el pico de masa ósea de la columna sólo se presentaba entre los 40 y los 49 años [5].

La osteoporosis frecuentemente se presenta por pérdida ósea y suele ocurrir después de la menopausia o como parte de procesos vinculados con la edad [2]. Existen muchos factores que contribuyen con la patogénesis de la osteoporosis; entre ellos, factores genéticos que determinan las variaciones en la densidad ósea de acuerdo con la edad y otros factores no genéticos como son la actividad física, la nutrición, el consumo de alcohol y de cigarrillo, y algunos medicamentos [1]. En la **figura 2** se observa la estructura de un hueso normal y de un hueso con osteoporosis.



**Figura 2.** A: hueso con estructura normal. B: hueso con osteoporosis.

El objetivo de este módulo es hacer una revisión de esta enfermedad, que incluya los aspectos epidemiológicos, patogénicos y clínicos más importantes, además de un enfoque de las pruebas diagnósticas, en particular los marcadores bioquímicos para la osteoporosis.

## Fisiología del hueso

El hueso es un tejido muy activo que se remodela de forma constante durante la vida, con el fin de hacer microrreparaciones, adaptar el esqueleto a la carga mecánica y mantener el equilibrio del calcio y fósforo. El hueso consta de una matriz orgánica compuesta por colágeno tipo I, proteínas no colágenas como osteocalcina, osteopontina, osteonectina y proteoglicanos, mientras que su parte inorgánica está constituida por cristales de hidroxiapatita y fosfato de calcio amorfo [6].

La fortaleza del hueso depende del funcionamiento normal de tres células claves: los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos [2], lo cual a su vez depende de unos moderadores del metabolismo óseo, que se describen en la **tabla 1** [7]. La remodelación ósea es el resultado de la acción coordinada entre las células encargadas de la resorción ósea, los osteoclastos, y las células encargadas de la formación ósea, los osteoblastos.

**Tabla 1.** Moderadores del metabolismo óseo [7]

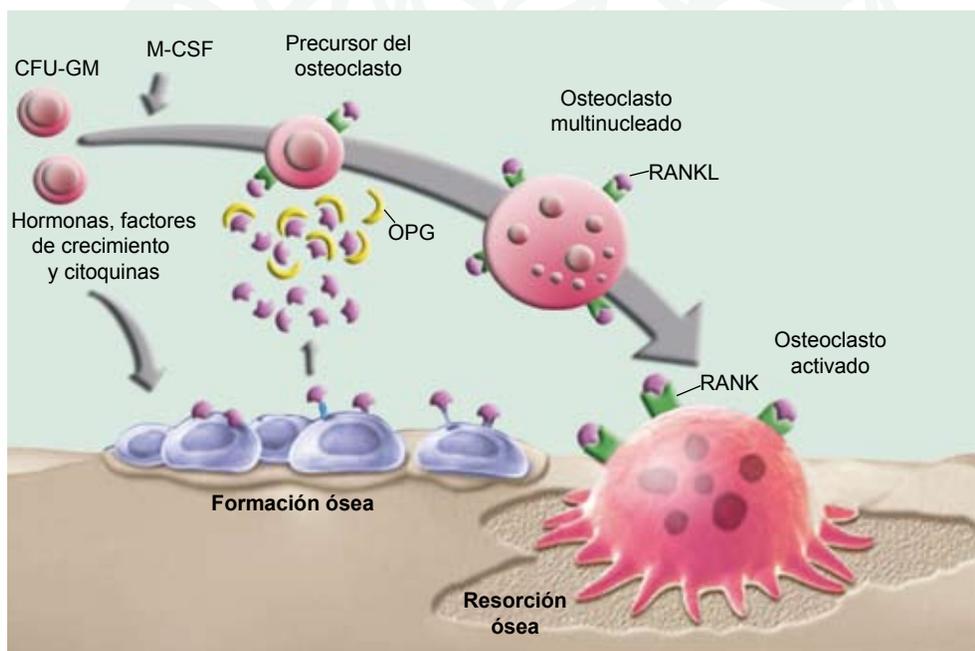
Estrógenos	Actúan sobre los osteoclastos y osteoblastos
	Inhiben la resorción ósea
	Su disminución marcada durante la menopausia se asocia con pérdida ósea rápida
Testosterona	Estimula la proliferación y posiblemente la diferenciación de los osteoblastos
Vitamina D	Mejora la absorción del calcio
Calcio	Mineral esencial en el hueso
Paratohormona	Mantiene los niveles de calcio en el cuerpo
	Participa en la formación y resorción ósea
Hormonas tiroideas	Participan en la formación y resorción ósea
Calcitriol	Derivado de la vitamina D y también conocido como 1,25 dihidroxi-vitamina D
	Contribuye con la absorción del calcio en el intestino

Los osteoblastos son las células formadoras de hueso y se diferencian a partir de células madres mesenquimales; se encargan de sintetizar la matriz orgánica e intervienen en la mineralización. Tienen una vida media de tres meses y luego de la formación ósea, se convierten en células inactivas que forman capas, para finalmente diferenciarse en osteocitos o sufrir apoptosis [6].

Los osteoclastos se derivan de progenitores hematopoyéticos, los cuales se convierten en osteoclastos maduros multinucleados, mediante un proceso conocido como osteoclastogénesis. Su función es la resorción ósea mediante iones hidrógeno, para lo cual actúan removiendo tejido óseo por acidificación y digestión proteolítica por enzimas como catepsinas y colagenasas [6]. Son varios los factores que pueden dar inicio a la formación de osteoclastos; entre ellos, la hormona paratiroidea, las prostaglandinas, las interleuquinas 1 y 6, y algunos factores estimulantes de colonias. La mayoría de estos factores estimulan la osteoclastogénesis aumentando la expresión del ligando RANKL en la superficie del estroma de la medula ósea y de los osteoblastos inmaduros, el cual al unirse al receptor RANK induce la diferenciación de los precursores de osteoclastos y la formación de osteoclastos. Para mantener el balance entre la formación y la resorción del hueso, se produce la osteoprotegerina (OPG), también conocida como factor de inhibición de la osteoclastogénesis, cuya principal función parece ser la inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su activación, tanto *in vivo* como

*in vitro*; la osteoprotegerina, mediante su unión al ligando RANKL, impide que éste se una al receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y de sus precursores, como se observa en la **figura 3**. Por lo tanto, la osteoprotegerina cumple un papel importante en la regulación de la formación de los osteoclastos y en la resorción ósea, en tanto que un aumento en la expresión del ligando RANK promueve la resorción ósea y por ende, la pérdida de hueso [8].

El ciclo de remodelación ósea comienza con la degradación del hueso viejo o dañado por acción de los osteoclastos, proceso conocido como resorción ósea. Luego comienza el proceso de formación ósea con la síntesis de la matriz extracelular ósea, en el sitio de excavación, por parte de los osteoblastos [1]. Los osteocitos, que son las células más numerosas y con mayor longevidad, y que se derivan de osteoblastos senescentes, actúan como sensores del esqueleto, formando una intrincada red de comunicación, que dependiendo de la demanda estructural y mecánica del hueso en particular, determinan a dónde y cuándo debe hacerse la remodelación ósea. Este es un proceso que ocurre en forma continua en todo el esqueleto, ya que el hueso es un órgano dinámico que se remodela durante toda la vida [9].



**Figura 3.** La citoquina RANKL es producida por osteoblastos y células T activadas dentro de la médula ósea. RANKL se une al receptor RANK, el cual se expresa en la superficie de los osteoclastos y de sus precursores. Cuando RANKL se une a RANK, se promueve la diferenciación de los precursores de osteoclastos de un estadio inmaduro a un estadio de osteoclastos maduros, multinucleados y funcionales. RANKL también activa los osteoclastos maduros, estimulándolos para que inicien el proceso de resorción ósea. RANKL, además de poderse unir al receptor RANK, también puede unirse a la osteoprotegerina (OPG), un receptor soluble producido por varias células hematopoyéticas. Cuando esto sucede, inhibe la unión de RANKL al receptor RANK, funcionando como un bloqueador de la resorción ósea. Esto hace que el ligando RANKL pueda ser el blanco de un medicamento efectivo contra la osteoporosis.

## Clasificación

En 1983, Riggs y colaboradores [10] clasificaron la osteoporosis primaria en tipo I (posmenopáusica) y tipo II (senil). La osteoporosis tipo I ocurre en mujeres postmenopáusicas, en la fase rápida de pérdida de hueso en los primeros 5 a 10 años después de la menopausia, o en la mujer con oligomenorrea o amenorrea prematura (debido a anorexia nerviosa o a un programa excesivo de ejercicios, como se puede ver en las atletas, por ejemplo). La pérdida estrogénica incrementa el nivel sérico de citoquinas que aumentan el reclutamiento y la respuesta de los

precursores de osteoclastos en el hueso trabecular, implicando una mayor resorción ósea. En hombres después de una castración o en asociación con una deficiencia de testosterona que causan una pérdida ósea relacionada al déficit de la función gonadal. Estos pacientes presentan mayor número de fracturas donde el esqueleto tiene predominancia de hueso trabecular, como el antebrazo distal y el cuerpo vertebral [1, 11-14].

La osteoporosis de tipo II o senil, se asocia con el envejecimiento y es predominante en la edad de 60 a 70 años. Con el aumento de la edad, se genera una declinación de los osteoblastos que además disminuyen su actividad, sin aumentar la actividad del osteoclasto. Las fracturas son frecuentes en fémur, cuello femoral, tibia proximal y pelvis donde predomina el hueso cortical [6].

La osteoporosis debida a otros trastornos o exacerbada por ellos, o la causada por exposición a medicamentos, se denomina secundaria. Su prevalencia varía de acuerdo con la población estudiada. Es más común en la premenopausia y en hombres. Las enfermedades asociadas a osteoporosis incluyen desórdenes endocrinos, enfermedades inflamatorias sistémicas, trastornos genéticos, enfermedades gastrointestinales, deficiencias nutricionales, medicamentos tales como anticonvulsivantes, anticoagulantes (heparina y warfarina), ciclosporina y tacrolimus, medicamentos citotóxicos, glucocorticoides, agonistas de hormonas gonadotróficas, metotrexate, antiácidos, fenotiazinas, y dosis excesiva de hormona tiroidea, entre otras, como se describe en la **tabla 2**; sin embargo, la causa más frecuente de osteoporosis secundaria se debe al uso de glucocorticoides [6, 15].

## Epidemiología

La prevalencia de osteoporosis y la incidencia de fracturas varían de acuerdo con la edad y la etnia. Aproximadamente las tres cuartas partes del total de

**Tabla 2.** Causas de osteoporosis secundaria

<b>Enfermedades endocrinas/metabólicas</b>
Hipogonadismo
Desorden pituitario
Diabetes mellitus
Tirotoxicosis
Embarazo
Hiperadrenocortisolismo
Hiperprolactinemia
Porfiria
Hipofosfatasa
Talasemia
<b>Enfermedades autoinmunes y crónicas</b>
Enfermedades reumatológicas
Enfermedad renal crónica
Enfermedad pulmonar crónica
Enfermedad hepática crónica
Enfermedades gastrointestinales
Transplante
Enfermedades granulomatosas
Mastocitosis sistémica
<b>Enfermedades malignas y de medula ósea</b>
Mieloma múltiple
Linfomas y leucemias
Enfermedad metastásica ósea
Anemia
Enfermedad de Gaucher
<b>Medicamentos</b>
Glucocorticoides
Anticonvulsivantes
Agentes antituberculosos
Colestiramina
Tratamiento prolongado con heparina
Ciclosporina
Metotrexate
<b>Deficiencias nutricionales</b>
Vitamina D
Vitamina K
Vitamina C
Enfermedad celíaca
Desnutrición
<b>Desórdenes genéticos</b>
Osteogénesis imperfecta
Homocistinuria
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
<b>Otras causas</b>
Inmovilización
Distrofia simpática refleja
Tabaquismo
Alcoholismo

fracturas de cadera ocurren en mujeres posmenopáusicas blancas. También puede afectar a mujeres de otras edades y etnias, e igualmente a hombres y a niños [6].

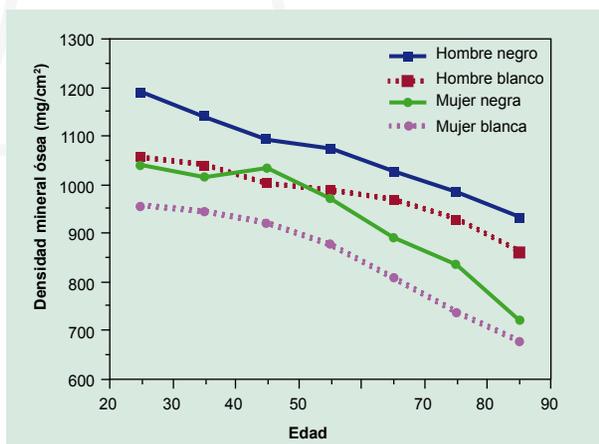
En Estados Unidos la osteoporosis afecta más de 10 millones de personas y se proyecta un impacto aproximadamente de 14 millones de adultos a los 50 años para el año 2020, en tanto que la osteopenia afecta 34 millones de personas [16]. Se estima que la fractura de cadera, considerada la más devastadora, incrementará de 1,7 millones en 1990 a 6,3 millones para el año 2050 [12]. En Latinoamérica la situación es similar; por ejemplo, en Brasil, aproximadamente 10 millones de personas padecen osteoporosis, lo que corresponde a una de cada 17 personas, en tanto que en México se estiman alrededor de 24,5 millones de personas con osteoporosis u osteopenia [17].

## Patogénesis

La patogénesis de la osteoporosis es compleja, ya que participan factores genéticos, hormonales, citoquinas inflamatorias, el sistema inmune, factores de crecimiento y desórdenes del colágeno, entre otros [2]. Los procesos patogénicos que favorecen la osteoporosis son todos los que alteran el desarrollo y la formación de hueso durante el crecimiento (en particular, el pico de masa ósea) y los que aceleran su pérdida posteriormente. Hay una gran variación interindividual en el pico de masa ósea que se logra alcanzar, el cual es determinado por la talla y depende en gran parte de factores hereditarios. Durante el crecimiento, el reposo en la cama y la desnutrición asociada a la baja ingesta de calcio y/o proteínas, son factores que también influyen en que no se adquiera la masa ósea óptima [6].

Durante la infancia y la adolescencia, la formación del hueso excede la resorción ósea, lo cual conlleva a una ganancia neta de masa ósea. Posteriormente en la vida, una vez se alcanza el pico de masa ósea, las tasas de formación y resorción ósea se mantienen estables; sin embargo, este equilibrio se pierde en la mujer al llegar a la menopausia, y durante el proceso normal de envejecimiento en ambos géneros, llevando al deterioro de la calidad del hueso. La velocidad a la cual esto ocurre, se debe principalmente a factores genéticos [2]. En la **figura 4** se observa la disminución de la DMO de la cadera con la edad, de acuerdo con el género y la etnia.

La fase acelerada de pérdida de hueso posmenopáusica, en los 5 a 10 años inmediatos a la menopausia, es seguida por una fase de pérdida más lenta continua, debido a la deficiencia de estrógenos [1]. En los hombres tal fase no está esclarecida; hay una leve disminución de la producción de esteroides sexuales, pero la pérdida ósea en el hombre es lineal y más lenta. Además de la pérdida ósea rápida en los años tempranos de la posmenopausia, las mujeres acumulan menos masa esquelética que los hombres durante el período de crecimiento, particularmente en la pubertad, lo cual tiene como resultado unos huesos más pequeños, con la cortical y los diá-



**Figura 4.** Disminución de la densidad mineral ósea de la cadera con la edad. Las líneas muestran los valores promedio en una población, de acuerdo con la edad, la raza y el género.

metros más delgados. Como consecuencia, la incidencia de fracturas es dos a tres veces mayor en la mujer que en el hombre [1, 6].

Además de la deficiencia de esteroides sexuales y del proceso de envejecimiento, la pérdida de masa ósea se acentúa cuando están presentes otras condiciones; por ejemplo, ingesta de glucocorticoides, el hipertiroidismo, el reemplazo exagerado de hormona tiroidea, el alcoholismo, la inmovilización prolongada, los trastornos gastrointestinales, la hipercalcemia, algunas neoplasias y el tabaquismo, entre otras [6].

La participación de los esteroides sexuales en el remodelamiento óseo no está completamente entendida. Los estrógenos actúan a través de receptores en los osteoblastos y osteoclastos. Tanto los estrógenos como los andrógenos suprimen la producción de interleuquina 6 (IL-6), y de otras dos subunidades de receptores de esta interleuquina. El incremento del porcentaje de remodelamiento óseo por la deficiencia estrogénica puede deberse al aumento de producción de osteoclastos y osteoblastos y al desequilibrio entre la resorción y la formación ósea por la prolongación de la vida de los osteoclastos y el acortamiento de la vida de los osteoblastos. Una demora en la apoptosis de los osteoclastos puede ser responsable de la mayor profundidad de la cavidad de resorción [6].

Aparte de la deficiencia de estrógenos, la deficiencia de vitamina D también es un factor importante en el desarrollo de osteoporosis; esta deficiencia en los ancianos, puede ser el resultado de falta de exposición al sol, ingesta inadecuada en la dieta o de algunas enfermedades como la insuficiencia renal. La vitamina D aumenta la absorción del calcio y del fósforo de la dieta, por lo tanto en la deficiencia de vitamina D se disminuye la absorción de calcio, lo cual a su vez hace aumentar los niveles de paratohormona. Estos niveles altos de hormona paratiroidea aumentan la resorción ósea para compensar la hipocalcemia, lo que resulta en pérdida de masa ósea [1].

En la **tabla 3** se presentan los factores de riesgo asociados con el desarrollo de osteoporosis y en la **tabla 4** los factores asociados a un riesgo bajo de fracturas [6].

**Tabla 3.** Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis

Género: la osteoporosis es más frecuente en mujeres

Edad: el riesgo de osteoporosis aumenta con la edad

Talla: talla baja y huesos pequeños

Etnia: las mujeres caucásicas y asiáticas tienen mayor riesgo de padecer osteoporosis

Historia familiar: la susceptibilidad a las fracturas puede ser, en parte, hereditaria

Hormonas sexuales: la ausencia anormal de los períodos menstruales (amenorrea) y la deficiencia de estrógenos (menopausia) en las mujeres, y el nivel bajo de testosterona en el hombre

Anorexia

Nuliparidad

Vida sedentaria o reposo prolongado

Baja ingesta de calcio y vitamina D

Medicamentos: por ejemplo, glucocorticoides y anticonvulsivantes

Índice de masa corporal bajo

Tabaquismo

Alcoholismo

Consumo excesivo de cafeína

Consumo excesivo de sal (sodio)

## Manifestaciones clínicas

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa hasta que ocurre una fractura. En los Estados Unidos, entre las mujeres caucásicas  $\geq 50$  años, alrededor del 40% sufrirán una fractura en la cadera, columna o antebrazo en el transcurso de sus vidas. Alrededor del 20% de los pacientes que sufren una fractura de cadera mueren durante el primer año y menos de un tercio de ellos recuperan su función física previa a la fractura. Las fracturas vertebrales se asocian con dolor de espalda, pérdida de estatura, deformidad, incapacidad y muerte. En las mujeres posmenopáusicas que sufren una fractura vertebral, 1 de cada 5 tendrá otra fractura vertebral en el año siguiente. La presencia de fracturas múltiples vertebrales dorsales puede causar enfermedad restrictiva pulmonar, dolor de espalda y cifosis debilitante. Otras secuelas incluyen constipación, dolor abdominal y distensión, disminución del apetito y sensación de saciedad; además, el dolor, las limitaciones físicas, y los cambios en el estilo de vida y en la apariencia causados por las fracturas pueden tener efectos psicológicos, como son la depresión y la ansiedad, que a su vez precipitan mayor aislamiento social y deterioro físico [2].

## Diagnóstico diferencial

La disminución de la masa ósea es un proceso fisiológico en el envejecimiento; sin embargo, en todos los casos en los cuales se encuentre osteoporosis o baja masa ósea se debe hacer un diagnóstico etiológico para descartar una osteoporosis secundaria a otras entidades, como las que se observan en la **tabla 2**. Es importante diferenciar la osteoporosis de la osteomalacia y del hiperparatiroidismo primario; la osteomalacia es un defecto en la mineralización y puede aparecer como osteoporosis al determinarse la DMO, por lo que debe confirmarse con exámenes de laboratorio y una biopsia de hueso. El hiperparatiroidismo primario por su parte, es una causa relativamente común de pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas y puede acompañar y exacerbar una osteoporosis primaria [15, 18].

Algunas enfermedades malignas, como el mieloma múltiple, los linfomas, las leucemias y los carcinomas metastásicos pueden ser causa de pérdida difusa de la masa ósea, especialmente del hueso trabecular de la columna vertebral, la cual puede incluso cursar sin hipercalcemia [18].

## Diagnóstico

La evaluación de un paciente con osteoporosis comienza con una buena historia clínica, incluyendo el análisis de los factores de riesgo y las causas secundarias de la enfermedad. Se debe investigar la presencia de fracturas por fragilidad, es decir las que ocurren por traumas mínimos, tales como las caídas desde la propia altura o las fracturas vertebrales que ocurren al abrir una ventana. En los pacientes con fractura de cadera deben considerarse los siguientes factores de riesgo: baja densidad ósea, edad avanzada, fractura por fragilidad después de los 50 años, historia materna de fractura de cadera, bajo peso (menos de 57,7 kg), alto recambio óseo, caídas frecuentes, tabaquismo, ingesta excesiva de cafeína, vida sedentaria, pérdida significativa de peso desde los 25 años, historia de hipertiroidismo, disminución de la agudeza visual, función neuromuscular alterada, taquicardia en reposo y cambios en la geometría de

**Tabla 4.** Factores que se asocian con riesgo bajo de osteoporosis

Raza negra
Fuerza muscular
Osteoartrosis
Lactancia
Multiparidad
Ingesta alta de calcio
Ejercicio moderado
Obesidad
Medicamentos como estrógenos, tiazidas, suplementos de calcio

la cadera. En general, la frecuencia de fracturas osteoporóticas aumenta con la edad; las de muñeca aumentan en la sexta década de la vida, y las vertebrales, en la séptima [6].

## Densidad mineral ósea (DMO)

La DMO puede ser medida con varias técnicas; sin embargo, la técnica ideal para su medición debe ser confiable, rápida, económica e idealmente tener una muy baja exposición a la radiación. Usualmente se recomienda determinar la DMO mediante la absorciometría dual de rayos X (DXA) [16], por ser el método estándar de oro no invasivo para el diagnóstico de la osteoporosis [12]. Esta técnica compara la penetración de los rayos X diferentes a través del tejido blando y del hueso, luego sustrae el tejido blando y se obtiene un valor estimado de la DMO esquelética [19].

La densidad mineral ósea obtenida por DXA se obtiene en gramos por centímetro cuadrado (contenido mineral por el área de superficie del hueso estudiado) y se compara el resultado del paciente con el de una población de referencia. El *T-score* representa el número de desviaciones estándar cuando la comparación se hace entre el paciente y un adulto joven normal. El *Z-score* compara el resultado del paciente con el de una población de la misma edad del paciente [6].

La densidad ósea de la cadera ha demostrado ser un mejor indicador de fracturas de cadera futuras, en tanto que la columna, la cual contiene hueso trabecular, es un sitio ideal para la detección temprana de osteoporosis [7]. Los sitios recomendados para realizar la DXA, de acuerdo con la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD), se observan en la **tabla 5**.

**Tabla 5.** Sitios recomendados por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) para realizar la densitometría ósea

### En todos los pacientes

Columna

- L1-L4

Cadera

- Cadera total
- Cuello femoral

**En algunas situaciones** (si no se puede medir en columna o cadera y en pacientes con hiperparatiroidismo o muy obesos)

Antebrazo (33% o un tercio del radio)

**Nota:** se debe tener en cuenta el *T-score* más bajo de estos sitios esqueléticos.

La densitometría no debe hacerse en mujeres embarazadas ni en pacientes con estudio gastrointestinal reciente en el que se haya utilizado medios de contraste, ya que éstos interfieren con el resultado. El *Z-score* puede utilizarse clínicamente cuando hay sospecha de causas secundarias de pérdida ósea. Los densitómetros de última generación permiten identificar la presencia de deformidades o fracturas vertebrales mediante la técnica de la morfometría vertebral, lo cual es de gran importancia en la evaluación del riesgo de fractura y en la toma de decisión terapéutica [6].

La densidad mineral ósea también puede medirse por tomografía computarizada cuantitativa (QCT, según sus iniciales en inglés), la cual hace medición volumétrica en gramos por centímetro cúbico de hueso trabecular, y cuya ventaja es que mide selectivamente la densidad mineral del hueso trabecular y excluye los depósitos extraóseos de calcio como los osteofitos y las calcificaciones de la aorta. La DXA mide área de superficie y la QCT mide el volumen; las limitaciones de la tomografía, hasta el momento, son la incapacidad para medir el fémur proximal con la precisión requerida y la alta exposición a radiación comparada con la DXA [6, 18].

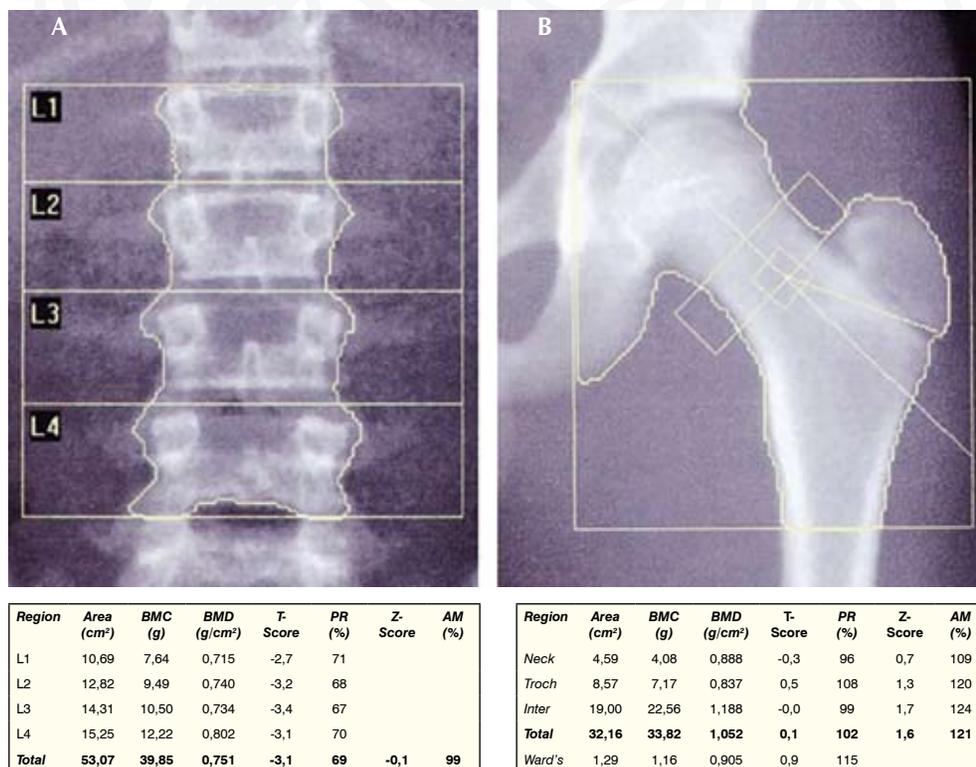
Los métodos periféricos para evaluar el riesgo de fractura, incluyen la densitometría de rayos X dual periférica para medir el antebrazo y el calcáneo; la tomografía computarizada cuantitativa periférica (pTC) para estudiar la muñeca y la tibia; la densitometría radiográfica

para las falanges; y, el ultrasonido cuantitativo, que ofrece ventajas de bajo costo y ausencia de radiación, para el calcáneo, las falanges y la tibia [6, 18-19].

En la **tabla 6** se enuncian las indicaciones de la densidad mineral ósea, de acuerdo con lo sugerido por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica [20]. En las **figuras 5 y 6** se observa un ejemplo de una densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) y morfometría vertebral por la misma técnica, respectivamente.

**Tabla 6.** Indicaciones de la densitometría mineral ósea [20]

Mujeres de 65 años o mayores
Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de fractura
Mujeres durante la transición a la menopausia con factores de riesgo clínicos de fractura, como bajo peso corporal, fractura previa, uso de medicamentos
Hombres de 70 años o mayores
Hombres menores de 70 años con factores de riesgo clínicos de fractura
Adultos con fractura por fragilidad
Adultos con una enfermedad o condición asociada con masa ósea baja o pérdida ósea
Adultos tomando medicamentos asociados con baja masa ósea o pérdida ósea
Cualquier persona que sea considerada para una terapia farmacológica
Cualquier persona tratada, para monitorizar el efecto del tratamiento
Cualquier persona que no reciba tratamiento y que tenga evidencia de pérdida ósea, lo cual llevaría a tratamiento
Nota: las mujeres que suspendan terapia estrogénica deben ser evaluadas, de acuerdo con las indicaciones mencionadas.



**Figura 5.** Densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA). A: osteoporosis en columna (T-score de -3.1 DE). B: densidad ósea normal en cadera (T-score de -0.3 en cuello femoral y +0.1 en cadera total).

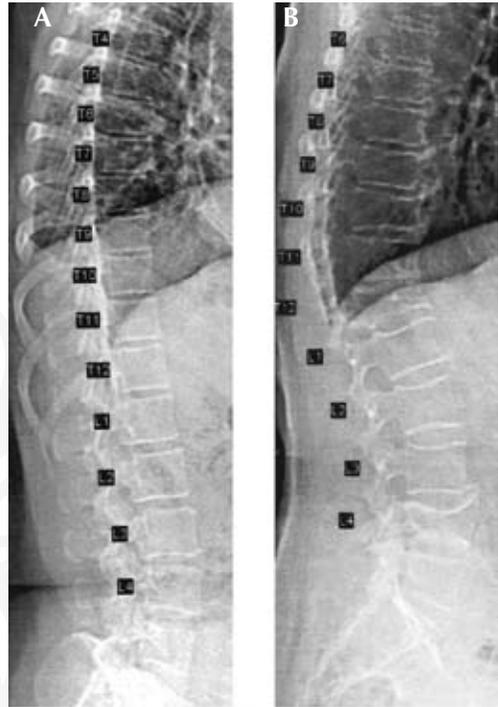
## Radiología

La radiología permite la medición de la arquitectura esquelética, a través de una medida semicuantitativa de la masa esquelética. Se estima que debe perderse de 20% a 40% de la masa ósea para que la osteoporosis pueda detectarse en la radiografía estándar. Ante la sospecha clínica de una fractura vertebral, debe hacerse un estudio radiológico para confirmar el diagnóstico. Las indicaciones para solicitar un estudio radiográfico incluyen el antecedente de traumatismo mínimo que provoca dolor, principalmente en pacientes con riesgo de osteoporosis, y cuando hay sospecha clínica y el paciente presenta una cifosis dorsal marcada y/o pérdida de estatura [21].

La radiografía lateral de columna dorso-lumbar puede identificar deformidades vertebrales silenciosas o fracturas. Se ha incrementado la necesidad de diagnosticar fracturas vertebrales, ya que se asocian con disminución de la calidad de vida y frecuentemente son subdiagnosticadas por el radiólogo. Se considera fractura vertebral cuando existe una pérdida de altura que excede el 20% en la parte anterior, media o posterior del cuerpo vertebral. Los pacientes con osteopenia radiológica deben evaluarse con una densitometría ósea [21]. En la **figura 7** se observa una radiografía de un paciente con fractura vertebral.

## Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea es una imagen que representa la distribución de un marcador radiactivo que emite una radiación gamma, que aporta información funcional, ya que se incorpora a los cristales de hidroxapatita de forma proporcional a la cantidad de cristales, lo cual a su vez es proporcional a la actividad osteoblástica y, por lo tanto, a la remodelación ósea. La gammagrafía ósea usando como marcador radiactivo el tecnecio 99m puede ser útil en pacientes con dolor de espalda; si hay una fractura aguda se aumenta la captación del tecnecio 99m en el sitio de la misma. Se debe solicitar idealmente después de dos semanas del inicio de los síntomas, porque antes puede dar un resultado falso negativo. La prueba permanece positiva por 9 a 12 meses después del evento. Las fracturas óseas secundarias a un mieloma múltiple no suelen concentrar el marcador [6].



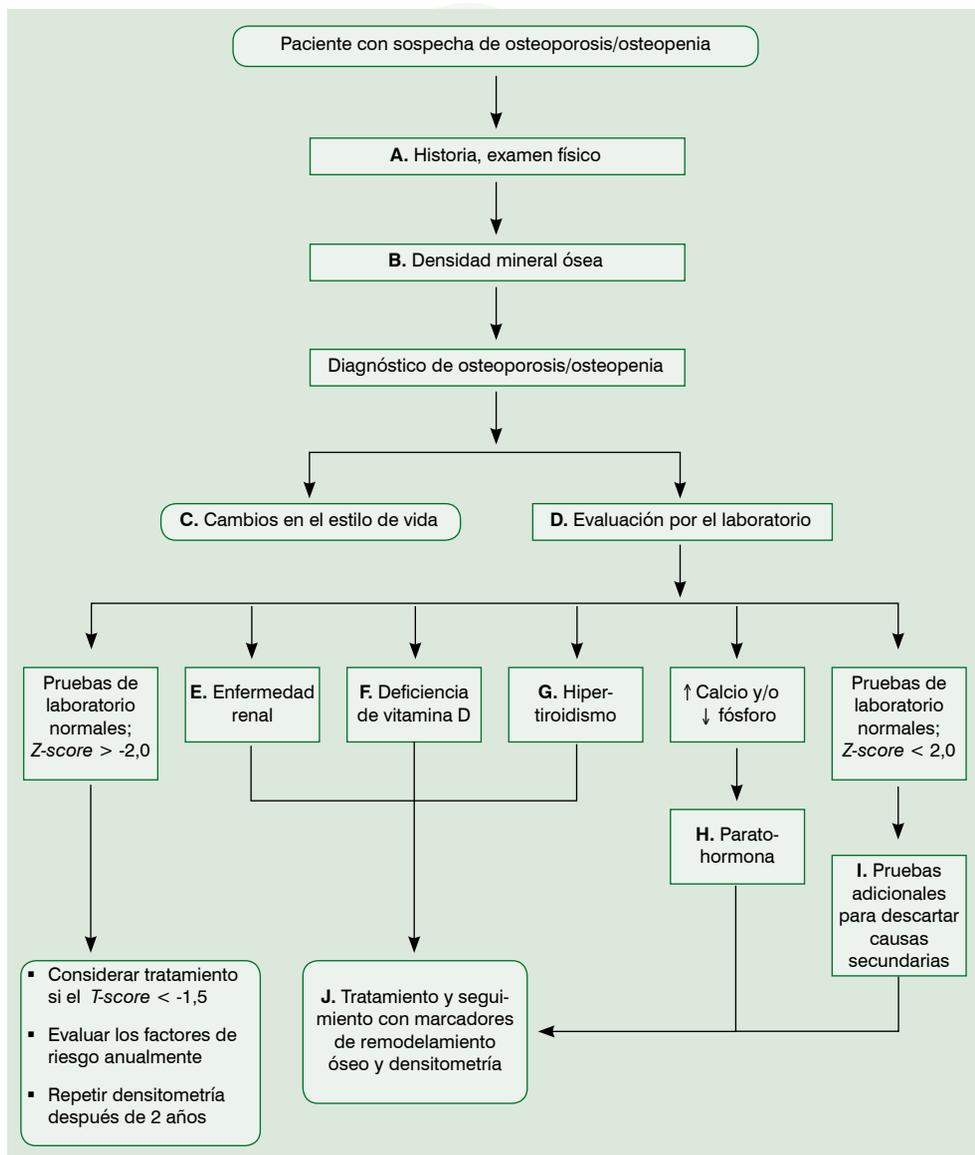
**Figura 6.** Morfometría vertebral por técnica DXA. A: normal. B: fracturas vertebrales en T12 y L4.



**Figura 7.** Radiografía lateral de columna dorso-lumbar, que muestra fracturas vertebrales (severa en L2 y moderada en L3).

## Laboratorio

La evaluación de los pacientes con osteoporosis/osteopenia por el laboratorio tiene especial utilidad para identificar las causas secundarias de pérdida ósea, como se observa en la **figura 8** [15]. También es útil para definir el manejo farmacológico, evaluando contraindicaciones a los antiresortivos o anabólicos; por ejemplo, hiper o hipocalcemia, o creatinina elevada. Inicialmente se deben solicitar unas pruebas de laboratorio básicas, que incluyan un hemograma completo, electroforesis de proteínas, electrolitos, pruebas de función renal, glicemia, enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina, fósforo y calcio en orina de 24 horas; además,



**Figura 8.** Algoritmo para el estudio del paciente con sospecha de osteoporosis u osteopenia.

A. La evaluación inicial del paciente con osteoporosis comienza con una historia clínica y un examen físico cuidadosos, que determine factores de riesgo de pérdida ósea. Los pacientes con riesgo de osteoporosis incluyen a mujeres posmenopáusicas >65 años, mujeres posmenopáusicas de cualquier edad con otros riesgos adicionales

TSH y T4 libre en pacientes tratados con hormona tiroidea o que tengan algún síntoma de hipertiroidismo. El cortisol libre en orina de 24 horas debe ordenarse a los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing, así como la determinación de gonadotropinas y hormonas sexuales en las mujeres premenopáusicas y hombres jóvenes. También son de utilidad pruebas como la determinación de los niveles de 25-hidroxivitamina D, paratohormona y los marcadores del remodelamiento óseo, que se describen a continuación.

## Marcadores de remodelamiento óseo

Si bien la evaluación de la masa ósea es el método universal y la prueba de oro para determinar el estado óseo y en consecuencia para poder identificar a los pacientes con osteoporosis y riesgo de fractura, la medición en suero o en orina de moléculas derivadas del hueso, permite detectar trastornos en el recambio óseo. Estas moléculas son denominadas marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo y proporcionan información adicional en el estudio de los pacientes con enfermedades óseas metabólicas [22]. Ningún marcador es diagnóstico de osteoporosis; sin embargo son de gran utilidad para el enfoque clínico del paciente (osteoporosis de alto o bajo recambio óseo) y particularmente, para el monitoreo terapéutico.

El índice de formación o resorción ósea se puede evaluar midiendo la actividad enzimática de las células encargadas de estos procesos y determinando los componentes de la matriz ósea liberados al torrente circulatorio y excretados por la orina durante los procesos

---

(historia de fractura en edad adulta, fractura en familiar de primer grado de consanguinidad, hábito de fumar, uso de esteroides, consumo de más de dos copas de licor diarias, bajo peso, menopausia antes de los 45 años, caídas recientes, baja actividad física, bajo consumo de calcio durante toda la vida, problema de visión, demencia), hombres y mujeres premenopáusicas con fracturas de bajo impacto y cualquier paciente con una causa de osteoporosis secundaria. A los pacientes de cualquiera de estas categorías, se les debe ordenar la determinación de la densidad mineral ósea.

- B. La densidad mineral ósea mide la masa ósea de un individuo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteopenia como un *T-score* de  $<-1,0$  pero  $>-2,5$ . Osteoporosis la define como un *T-score*  $\leq -2,5$ .
- C. A todos los pacientes con osteoporosis o osteopenia se les debe recomendar suplementos con calcio (1.200 mg diarios), vitamina D (800 UI diarias), ejercicios con peso, suspender el hábito del cigarrillo y disminuir el consumo de licor a sólo dos copas de licor diarias.
- D. La evaluación inicial por el laboratorio de los pacientes con osteoporosis y osteopenia debe incluir pruebas para evaluar la concentración de calcio, albúmina fósforo y fosfatasa alcalina, con el fin de descartar un hiperparatiroidismo, osteomalacia u otro desorden de calcio y fósforo. La función renal se debe evaluar con la determinación de la urea y la creatinina, y se debe medir la TSH para descartar un hipertiroidismo. Igualmente se debe ordenar la 25-hidroxivitamina D para evaluar una posible deficiencia de vitamina D y finalmente, en hombres con osteoporosis, se debe determinar el nivel de la testosterona total.
- E. La insuficiencia renal puede ocasionar baja densidad ósea. La etiología es multifactorial e incluye un hiperparatiroidismo secundario como resultado de niveles bajos de 1,25-dihidroxivitamina D.
- F. La deficiencia de vitamina D puede contribuir a pérdida ósea. La deficiencia de vitamina D se define como niveles  $<15$  ng/mL; sin embargo, el nivel óptimo debe ser  $>30$  ng/mL.
- G. El hipertiroidismo aumenta la resorción ósea, y como resultado, disminuye la masa ósea. Los estudios han demostrado que aun el hipertiroidismo subclínico (específicamente cuando los niveles de la TSH están  $<0,1$  mU/L) puede aumentar el riesgo de osteoporosis.
- H. Si el calcio está aumentado y/o el fósforo está disminuido, el paciente puede tener hiperparatiroidismo. Para confirmar el diagnóstico, se debe ordenar simultáneamente la determinación de hormona paratiroidea, calcio, albúmina y fósforo.
- I. Si el paciente tiene un *Z-score* (desviaciones estándar por encima o por debajo del promedio de controles ajustados por edad)  $<-2,0$ , se deben evaluar posibles causas de osteoporosis secundaria. Para esto, se pueden ordenar pruebas como electroforesis de proteínas séricas y en orina que excluyan un mieloma múltiple, hormona paratiroidea para excluir hiperparatiroidismo, calcio y creatinina en orina de 24 horas para descartar hipercalcemia y supresión con dexametasona para descartar un síndrome de Cushing.
- J. El tratamiento de osteoporosis y osteopenia se debe enfocar en el tratamiento de la enfermedad de base, si está presente, y se debe reforzar la ingesta de calcio y vitamina D. Los pacientes deben ser tratados y monitoreados con los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo y con densitometría ósea.

Tomado y modificado de **Yialamas MA**. Osteoporosis and osteopenia. *In* Decision making in medicine. An algorithmic approach, Mushlin SB, Greene HL (ed). 3ra ed. Mosby, Elsevier. Philadelphia, pp: 630-631.

---

metabólicos del hueso [18]. Durante la resorción ósea, los osteoclastos producen cavidades en el hueso con un microambiente ácido, lo que disuelve la matriz orgánica (compuesta por colágeno tipo I en un 90%) y a su vez la expone. Consecuentemente, hay liberación de los productos de degradación (marcadores de resorción). En el hueso sano, estas cavidades creadas por los osteoclastos son completamente cubiertas por material osteoide, producto de la acción de los osteoblastos. Éstos a su vez, secretan diferentes sustancias que reflejan su actividad (marcadores de formación). Debido a que los procesos de formación y resorción ocurren acopladamente, un incremento en cualquier proceso, incrementa los niveles de los marcadores [22].

Debe tenerse en cuenta que algunos marcadores pueden reflejar en determinado momento ambas fases del ciclo de remodelamiento óseo [23-24]. Por ejemplo, los marcadores de resorción ósea son útiles como indicadores de actividad de la enfermedad en pacientes con osteoporosis debida a la menopausia, a la inmovilización, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedad de Paget o metástasis ósea; de manera similar, la normalización de los resultados de las pruebas pueden ser de utilidad para establecer la eficacia del tratamiento. Por otro lado, los marcadores de formación ósea son excelentes indicadores de la actividad de la enfermedad de Paget, osteomalacia, raquitismo, metástasis ósea, y aunque en menor grado en la osteodistrofia renal. Además, igual a lo que sucede con los marcadores de resorción, la normalización de los resultados se asocia con un tratamiento eficaz [25].

Las tasas de respuesta a la terapia antiresortiva basadas en cambios en los marcadores de remodelamiento óseo, varían del 60% al 85% en los ensayos clínicos. Los marcadores de remodelamiento óseo son útiles en el enfoque diagnóstico y manejo de la osteoporosis, y también en la investigación de la patogénesis y tratamiento de la enfermedad. En la práctica clínica, el monitoreo de los cambios en los marcadores ayuda a identificar pacientes que no responden a la terapia y aquellos que no se adhieren al tratamiento [22].

Los marcadores utilizados para evaluar la formación y la resorción ósea se enuncian en la **tabla 7**. Estos marcadores tienen sensibilidad y especificidad diferentes, ninguno de ellos es específico para una enfermedad, pero algunos de ellos pueden reflejar los diferentes estados del recambio óseo en una determinada enfermedad y ser una gran ayuda cuando sus resultados son analizados dentro del contexto clínico de cada paciente. Por ejemplo, la osteocalcina en el suero es más sensible que la fosfatasa alcalina para medir cambios mínimos en la formación de hueso en pacientes con osteoporosis, pero no en la enfermedad de Paget, en la cual es mejor indicador la fosfatasa alcalina. También debe tenerse en cuenta que los niveles de estos marcadores pueden estar influenciados por otros factores diferentes al proceso de recambio óseo, como son su depuración metabólica, la ingesta de proteínas y su producción por otros tejidos diferentes al óseo, entre otros [18, 26].

### *Marcadores de formación ósea*

Los osteoblastos son células mononucleares que se adhieren a las superficies óseas, formando hueso nuevo, usualmente en los sitios donde se produjo resorción ósea. Los osteoblastos producen

**Tabla 7.** Principales marcadores de remodelación ósea

#### **Marcadores de formación ósea**

- Isoenzima de fosfatasa alcalina óseo específica
- Osteocalcina sérica
- Propéptido C-terminal de procolágeno tipo 1 (PICP)
- Propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1 (PINP)

#### **Marcadores de resorción ósea**

- La relación calcio/creatinina urinaria
- Hidroxiprolina/creatinina urinaria
- Piridinolina urinaria (PYR)
- Deoxipiridinolina (D-PYR)
- Telopéptidos del colágeno tipo 1 (N o C telopéptidos)
- Galactosil-hidroxilisina y glucosil-galactosil-hidroxilisina
- Sialoproteína ósea
- Osteoprotegerina
- Catepsina K

colágeno tipo I y otros componentes de la matriz osteoide, además de mineralizar el osteoide con hidroxapatita [25]. Durante el proceso de remodelado, los osteoblastos sintetizan citoquinas, péptidos y factores de crecimiento que son liberados en la sangre. Su concentración es un reflejo de la tasa de formación ósea y se relacionan con el depósito de proteínas de la matriz como son la osteocalcina y los propéptidos de colágeno tipo I, y con la calcificación de la matriz, como es la fosfatasa alcalina específica de hueso [27]. Los marcadores de formación ósea se determinan en el suero.

### *Fosfatasa alcalina total y fosfatasa alcalina ósea*

La fosfatasa alcalina total se usa desde 1929 y fue el primer marcador bioquímico de remodelamiento óseo y aún continúa siendo el más utilizado en la práctica clínica. Esta enzima se encuentra en la membrana plasmática de los osteoblastos y en las células del hígado, riñón, intestino, bazo y placenta [25], lo que la hace una prueba poco utilizable en pacientes con osteoporosis por su baja especificidad y sensibilidad [18]. Por lo tanto, idealmente se debe determinar la isoenzima específica del hueso (fosfatasa alcalina ósea). Los niveles más elevados se encuentran en circunstancias de alto recambio óseo como en los adolescentes y en los niños en etapa de crecimiento, y en pacientes con enfermedad de Paget. La determinación de la fosfatasa alcalina ósea es útil en el monitoreo de pacientes para evaluar la formación ósea. Se encuentra aumentada en entidades con incremento de la formación de hueso, y baja cuando la formación está disminuida. Diferente a la osteocalcina, tiene poca variabilidad diurna, en parte debido a su larga vida media de 1 a 2 días; por lo tanto, se le puede determinar en cualquier momento del día, sus niveles usualmente no se ven alterados por la dieta, y como tampoco se depura por vía renal, se puede analizar en pacientes con daño renal [26]. Su función no está totalmente esclarecida, pero se sabe que juega un papel en la formación del osteoide y su mineralización [25].

Los valores de referencia de la fosfatasa alcalina total están entre 50 y 120 U/L y los de la fosfatasa alcalina ósea en mujeres están entre 14 y 43 U/L, en tanto que en hombres mayores de 25 años entre 15 y 41 U/L. Cada laboratorio clínico debe definir sus propios valores de referencia de acuerdo con la técnica utilizada y la población atendida [18].

### *Osteocalcina*

La osteocalcina es un péptido sintetizado por los osteoblastos, odontoblastos y algunos condrocitos, con una gran apetencia por el calcio. Cuando se forma, parte de ella no se deposita en el hueso, sino que pasa a la sangre (50%), la cual se puede medir por radioinmunoanálisis o por ELISA. Se depura rápidamente por vía renal, con una vida media de aproximadamente 20 minutos. Su determinación proporciona un índice de la actividad osteoblástica. Es específica del tejido óseo y de la dentina. Se une a la hidroxapatita, y mucha parte es depositada en la matriz ósea [22, 25].

Es considerado un marcador sensible y específico de la actividad osteoblástica [26]. Se encuentra elevada en circunstancias de alto recambio óseo como son la enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo primario o secundario, las fracturas recientes, el hipertiroidismo, la osteodistrofia renal y la acromegalia. En la menopausia, los niveles de osteocalcina se encuentran incrementados en comparación con los encontrados en la premenopausia, debido al alto recambio óseo ocasionado por la deficiencia estrogénica. También puede estar aumentada en pacientes tratados con 1,25 hidroxivitamina D. Debido a su depuración por el riñón, se puede encontrar elevada en pacientes con falla renal, incluso en insuficiencia renal leve [14], y en pacientes con reposo prolongado en cama sin incremento en la formación ósea. La osteocalcina se encuentra disminuida en entidades con bajo recambio óseo como sucede con el hipoparatiroidismo, el hipotiroidismo y en los pacientes que reciben glucocorticoides;

además, contrario a lo que sucede con la fosfatasa alcalina, la osteocalcina se encuentra disminuida en la osteomalacia.

El valor de referencia de la osteocalcina es variable, entre 3,7 y 10 ng/mL, ya que tiene variación diurna importante; los niveles son más altos en la noche y temprano en la mañana, y disminuyen hasta el 50% tarde en la mañana y en las primeras horas de la tarde. Es probablemente a la fecha, uno de los marcadores de formación más utilizados. La función exacta de la osteocalcina en el hueso no es clara, pero los estudios recientes sugieren la posibilidad de que sea una hormona que actúe en el metabolismo, modulando la producción y la acción de la insulina [28].

### *Propéptidos amino (PINP) y carboxiterminal (PICP) del procolágeno I*

El colágeno tipo I es el principal constituyente del tejido óseo y procede de una molécula de procolágeno que es sintetizada por los osteoblastos. Al ser liberada, los propéptidos del procolágeno I son cortados de los extremos de la molécula del procolágeno y pueden ser detectados en la circulación. Los fragmentos que provienen del extremo amino se conocen como PINPs y los que provienen del extremo carboxilo se conocen como PICPs. A pesar de que estos propéptidos también son sintetizados por la piel, tendones, ligamentos, córnea, vasos sanguíneos, cartílago y otros tejidos, su fuente principal es el hueso. El nivel de ambos propéptidos en la sangre es un reflejo de la cantidad de colágeno nuevo que se está produciendo [25].

Ambos propéptidos tienen un ritmo circadiano con valores pico en la mañana, y usualmente no están influenciados por la dieta [26]. El PINP parece ser un marcador más dinámico que el PICP. Son útiles en el monitoreo de los pacientes tratados con hormona paratiroidea, en los pacientes que reciben 1,25 hidroxivitamina D y en quienes guardan reposo prolongado en cama. Se le ha visto alta correlación con la formación de hueso trabecular, particularmente en pacientes con osteoporosis con pérdida ósea asociada con aumento en la formación. Este aspecto y el hecho de que es una medida de la síntesis de colágeno de todos los tejidos, les confiere cierta inespecificidad [29].

### *Marcadores de resorción ósea*

Los osteoclastos son células multinucleadas que se encargan de la resorción ósea. Estas células inician la remodelación ósea y ayudan a dar forma al hueso creciente, por lo cual son más abundantes en los niños. También tienen la función de liberar calcio óseo a la circulación, con el fin de mantener las concentraciones de calcio sérico normales [25].

Los marcadores de resorción ósea están relacionados con la actividad osteoclástica de la matriz, que puede ser por disolución de la matriz mineralizada, como ocurre con la fosfatasa ácida resistente al tartrato, o por degradación de las proteínas de la matriz, específicamente del colágeno tipo I, como son la hidroxiprolina, los puentes de unión de piridina y los telopéptidos [27].

Los marcadores de resorción ósea se pueden medir en suero o en orina, ya que los productos de degradación ósea son liberados a la sangre y posteriormente eliminados por vía renal. La resorción ósea es iniciada por los osteoclastos que se adosan a la superficie ósea y secretan ácidos y enzimas hidrolíticas que reabsorben el hueso, liberando minerales óseos y fragmentos de colágeno. Parte del colágeno es degradado completamente en el osteoclasto a sus unidades más pequeñas, los residuos de piridinolina y desoxipiridinolina, los cuales son excretados por el riñón; sin embargo, la mayoría del colágeno no es digerido de forma completa, resultando en la formación de entrecruzados de piridinio unidos a fragmentos de los polipéptidos 1 y 2. Los entrecruzados unidos a péptidos también son excretados en la orina [22].

La toma de muestras para el análisis usualmente se recomienda en la mañana por la variación circadiana, que presenta picos en las horas de la mañana [27].

### *Calcio en orina*

La determinación del calcio urinario medido en la mañana y corregido con la excreción de creatinina es el método más económico de resorción ósea, pero carece de sensibilidad. La excreción urinaria de calcio refleja una medida de la tasa de disolución del hueso, pero también es dependiente del umbral renal de calcio, que a su vez es determinado en parte por la paratohormona y por la ingesta de calcio [22]. Desde el punto de vista práctico, no se justifica solicitarlo al laboratorio, cuando se dispone de otras pruebas alternas más sensibles y específicas. No obstante, tiene utilidad en el estudio de la osteoporosis secundaria.

### *Hidroxirolina*

La hidroxiprolina representa alrededor del 13% de los aminoácidos que contiene la molécula de colágeno [30]. La determinación de la excreción de hidroxiprolina urinaria es la prueba de resorción más antigua utilizada; sin embargo, esta prueba carece de especificidad como marcador de resorción ósea debido a que sólo el 10% del total circulante es excretado en la orina, el restante es reabsorbido, metabolizado y reutilizado para la síntesis del colágeno; además obliga a hacer una dieta especial cuando se le quiere determinar, con restricción de los alimentos ricos en colágeno, mínimo 24 horas previas a la toma de la muestra [26]. Una alternativa a la realización de la dieta exenta de colágeno, es su determinación en la orina de la segunda micción de la mañana, con el paciente en ayunas. Esto ha contribuido a que haya caído en desuso [22].

### *Puentes de piridinolina y deoxipiridinolina (o puentes piridínicos)*

Los puentes de piridinolina y deoxipiridinolina, también llamados puentes piridínicos o enlaces cruzados, son los enlaces de unión de la forma madura del colágeno y se liberan en el proceso de resorción ósea. Son los principales puentes de unión en tejidos esqueléticos, dando fuerza a las fibras de colágeno en la matriz extracelular y actúan como estabilizadores en los colágenos tipo I, II y III de los tejidos conectivos principales, excepto en la piel [22]. La degradación del colágeno por parte de los osteoclastos origina la liberación de los puentes y de los distintos péptidos que los contienen. La determinación de ambos, puentes y péptidos, constituye en consecuencia un índice de la resorción ósea. Son marcadores mucho más específicos que la hidroxiprolina, porque son independientes de la dieta, no son metabolizados ni reutilizados, y también porque se encuentran en pocos tejidos diferentes al hueso: la piridinolina se encuentra también en el cartílago, los ligamentos y los vasos, en tanto que la deoxipiridinolina se encuentra también en la dentina; además, no son metabolizados ni reutilizados [22].

La determinación de los puentes piridínicos se considera como uno de los métodos más sensibles para evaluar la extensión del compromiso esquelético en la enfermedad de Paget, igualmente para el control de la terapia con antiresortivos. Estos enlaces también se encuentran aumentados en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia maligna, osteomalacia y en pacientes con hipertiroidismo [18].

Los puentes piridínicos se determinan en la orina. La deoxipiridinolina libre medida por inmunoensayo constituye los "pyrilinks-D". También tienen variación diurna, elevada en la noche y disminuye durante el día. Son unos de los mejores marcadores de resorción ósea; sin embargo, son poco utilizados en la actualidad. La deoxipiridinolina es más abundante en hueso y es excretada en la orina sin ser metabolizada, por lo que no requiere restricción

alimentaria, y por esto se considera más específica para el recambio óseo [25]. Los puentes están predominante y directamente relacionados con la resorción del colágeno, principalmente en estados de enfermedad activa [31-35].

### *Péptidos terminales o telopéptidos del colágeno*

Las piridinolinas no se metabolizan y son excretadas como pequeños péptidos cuando son producidas durante la resorción ósea. Esto ha conducido al desarrollo de pruebas que determinan específicamente los fragmentos de los péptidos que conforman los enlaces cruzados en el suero y en la orina. Una de las pruebas desarrolladas reconoce un telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTx, también conocido como “osteomark”) y se puede determinar en la orina y suero, en tanto que otra de las pruebas reconoce péptidos originados del extremo caboxiterminal del colágeno tipo I (CTx, también conocido como “crosslaps”) [36-39].

Actualmente los N o C telopéptidos se consideran los mejores índices de resorción ósea. Debido a las fluctuaciones diurnas del CTx urinario y sérico, se debe tener cuidado con el momento de la toma de la muestra. Los niveles máximos de CTx en sangre se observan durante las horas tempranas de la mañana (2 a 6 AM). El ritmo diurno en la orina es un poco más tarde, entre las 4 y las 8 AM. Idealmente, la recolección de orina debería ser durante las 24 horas y una toma de muestra de sangre a las 2 PM; estas muestras presentarían la menor variabilidad. Sin embargo, las recomendaciones actuales son la segunda orina de la mañana o una muestra de sangre en la mañana posterior a un ayuno durante la noche [22]. Los niveles urinarios de los péptidos de resorción disminuyen en horas luego de la exposición a un agente antirresortivo [26]. Garnero y colegas, han demostrado que el riesgo relativo de fractura de cadera en mujeres ancianas, está aumentado en pacientes con baja masa ósea y niveles elevados de NTx y CTx [40].

### *Otros marcadores de resorción ósea*

Hay otros marcadores de resorción ósea, que aunque no disponibles en nuestro medio, vale la pena mencionarlos. Entre ellos están dos enzimas que se encuentran en los osteoclastos y su presencia es un reflejo de la actividad osteoclástica: la fosfatasa ácida resistente al tartrato y la catepsina K [41-42]. También se encuentran en este grupo la sialoproteína ósea [43], la osteoprotegerina [44-46], el ligando RANKL y su receptor RANK [47-49]. En la **tabla 8** se describen los marcadores de remodelamiento óseo y sus principales características.

### *Factores que afectan los resultados de los marcadores de remodelamiento óseo*

Son varios los factores que pueden alterar los resultados de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo, los cuales deben ser tenidos en cuenta en el momento su análisis; entre ellos están, la recolección y manipulación de la muestra, la variabilidad diurna y de un día a otro, y la alimentación, incluidos los suplementos de calcio.

### *Recolección de la muestra*

Para la determinación de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo es indispensable una correcta recolección y manipulación de la muestra. Idealmente, las muestras se deben procesar en el mismo laboratorio si son seriadas, ya que los resultados varían considerablemente entre los laboratorios debido a que pueden utilizar diferentes métodos e incluso, utilizando la misma técnica, pueden también mostrar variaciones en los resultados [25].

**Tabla 8.** Marcadores de remodelación ósea y sus principales características [22]

Marcador	Tipo de marcador	Tejido de origen	Tipo de muestra	Especificidad
Fosfatasa alcalina ósea	Formación	Hueso	Suero	20% de reacción cruzada con isoenzima hepática
Osteocalcina	Formación	Hueso, plaquetas	Suero	Producto específico de los osteoblastos
Propéptidos (PICP, PINP)	Formación	Hueso, tejidos blandos, piel	Suero	Producto de osteoblastos y fibroblastos
Hidroxiprolina	Resorción	Hueso, cartílago, tej. blandos, piel	Orina	Producto de síntesis y degradación del colágeno
Piridinolina	Resorción	Hueso, cartílago, tendón, vasos sanguíneos	Suero Orina	Presente sólo en colágeno maduro
Deoxipiridinolina	Resorción	Hueso, dentina	Suero Orina	Presente sólo en colágeno maduro
Telopéptidos (CTx, NTx)	Resorción	Tejidos con colágeno tipo I	Suero Orina	Alta contribución del hueso
Fosfatasa ácida resistente al tartrato	Resorción	Hueso, plaquetas	Suero	6 isoenzimas. Banda 5B predominante en hueso
Sialoproteína ósea	Resorción	Hueso, dentina	Suero	Asociada con función osteoclástica
Hidroxilisinas	Resorción	Hueso, tejidos blandos, piel	Orina	La galactosilada en alta proporción en colágeno del esqueleto
RANKL	Resorción		Suero	Producido por osteoblastos y linfocitos T
Osteoprotegerina (OPG)	Resorción	Hueso, hígado, estómago, intestino, pulmón	Suero	

### *Variabilidad en el día y de un día a otro*

Es de gran importancia tener en cuenta la variabilidad diurna y de un día a otro con la que ocurren los procesos de formación y resorción ósea en un mismo individuo, pero se acepta de forma general que los niveles de los marcadores están en su pico máximo temprano en la mañana y caen a los valores más bajos en la tarde y noche; esta variación diurna puede ser entre 20% y 30% para los marcadores que se detectan en la orina, en tanto que los que se determinan en la sangre presentan una variación menos marcada, a excepción del telopéptido carboxiterminal (CTx), que puede mostrar una variación de más del 60% durante el día [50].

### *Alimentación y suplementos de calcio*

La determinación del CTx sérico debe hacerse en muestras tomadas en la mañana, después de una noche de ayuno, con el fin de evitar la disminución en los valores que ocurre después de la ingesta de alimentos. Los suplementos de calcio también pueden disminuir los niveles de los marcadores de resorción ósea, particularmente en las personas que tenían una ingesta previa de calcio baja, lo cual se cree es el resultado de un efecto inhibitorio de la secreción de paratohormona [51].

En la **tabla 9** se enuncian algunos aspectos prácticos con relación a los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo [22].

### Utilidad de los marcadores óseos en la osteoporosis

Las Guías de la Fundación Nacional de Osteoporosis, la Sociedad Norteamericana de Menopausia y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, afirman que los marcadores

**Tabla 9.** Algunos aspectos prácticos con relación a los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo [22]

- Los marcadores de resorción y formación ósea se incrementan entre 20% y 50% durante las primeras cuatro semanas siguientes a una fractura, y permanecen elevados aproximadamente por seis meses.
- El reposo en cama produce un aumento muy rápido en los marcadores de resorción y poco o ningún cambio en los de formación. La excreción urinaria de deoxipiridinolina incrementa significativamente (40%) luego de una semana de inmovilización.
- Los marcadores de remodelamiento óseo aumentan durante la noche y la administración nocturna de calcio ayuda a suprimir su ritmo circadiano.
- Aproximadamente 1/3 parte de las mujeres posmenopáusicas son perdedoras rápidas de masa ósea (3% a 4% por año).
- Niveles muy elevados de marcadores de remodelamiento óseo sugieren enfermedades óseas metabólicas diferentes a la osteoporosis primaria: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Paget, metástasis óseas, etc.
- Una disminución óptima en los niveles de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo, explica en un 40% a 70% el efecto antifractura de los medicamentos antiresortivos.
- El tratamiento con glucocorticoides reduce significativamente los niveles de osteocalcina con menor impacto sobre los marcadores de resorción. Los anticonvulsivantes y los agonistas GnRH aumentan los marcadores de remodelamiento óseo, mientras que los diuréticos tiazídicos los disminuyen.
- Según el estudio OFELY, las mujeres con osteoporosis y altos niveles de marcadores de resorción ósea (CTx en suero) después de la menopausia, tienen un riesgo de fractura a cinco años de 55%, mientras que mujeres con osteoporosis y marcadores normales (bajo recambio óseo) o mujeres sin osteoporosis pero con niveles elevados de CTx, tienen un riesgo de 39 y 25%, respectivamente.
- Los marcadores de remodelamiento óseo se pueden considerar como un factor de riesgo de fragilidad esquelética independiente de la densidad mineral ósea, igual que la historia de fracturas y el bajo peso corporal.
- El recambio óseo basal puede ser un determinante de la respuesta densitométrica a la terapia antiresortiva: pacientes con niveles elevados de marcadores de remodelamiento óseo tienen mayor incremento de masa ósea que las personas con bajo recambio óseo.
- Los marcadores de resorción ósea pueden ser útiles en la evaluación del riesgo de fractura en pacientes en quienes la densidad mineral ósea y los factores de riesgo clínicos no son suficientes para tomar una decisión terapéutica.
- La principal limitación de los marcadores de remodelamiento óseo es su variabilidad aunque ésta es menor cuando se determinan en suero y no en orina.

de remodelamiento óseo pueden proveer información adicional valiosa respecto al riesgo de fractura, en la evaluación de la respuesta terapéutica y en la identificación de pacientes con alto remodelamiento óseo [52-53]. A pesar de que los niveles de estos marcadores son un reflejo dinámico de las tasas de remodelamiento óseo, no proveen información del nivel de densidad mineral ósea, en consecuencia no confirman la presencia o ausencia de osteoporosis, y no sustituyen la densitometría [54-55], pero son útiles como complemento de las medidas de densidad mineral ósea [46].

Los estudios han mostrado que los marcadores óseos predicen la respuesta temprana a la terapia, si es efectiva tiene como resultado un aumento positivo en la densidad mineral ósea, en la solidez del hueso y una disminución en el riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis [27]. Los marcadores óseos tienen la capacidad de reflejar cambios metabólicos óseos, aun en períodos cortos (2 a 3 meses después de iniciado el tratamiento). En general, se considera que la densitometría ósea permite seguir la respuesta al tratamiento a largo plazo y los marcadores bioquímicos a corto plazo [18].

Se ha demostrado utilidad clínica de los marcadores de remodelamiento óseo en la predicción de la pérdida de masa ósea, en la predicción del riesgo de fracturas y en el monitoreo de la efectividad del tratamiento.

### *Predicción de la pérdida de masa ósea*

El aumento del recambio en las mujeres a partir de los 35 ó 40 años implica un incremento en la velocidad de pérdida ósea. Esto se traduce en un aumento significativo en el valor

promedio de los marcadores de formación y resorción ósea [56]. La mayoría de investigaciones clínicas apoyan la existencia de una correlación inversa entre el remodelamiento óseo y la densidad mineral ósea [57]. Con base en ello, cabe especular que los valores de los marcadores del recambio tienen la capacidad de predecir la velocidad de pérdida ósea con suficiente exactitud como para que sea posible su utilización en la práctica clínica [58]. Después de la menopausia y con la progresión de la edad, se hace cada vez más fuerte esta correlación, y más para los marcadores de resorción que de formación ósea [24]. En mujeres 20 años después de la menopausia, hasta un 52% de la variabilidad en la densidad puede ser explicado por los cambios en el remodelamiento óseo; estas relaciones son menos pronunciadas en la posmenopausia temprana, y parecen ausentes en la mujer premenopáusica [59].

Estudios recientes han demostrado que los marcadores de recambio óseo, ya sea en forma individual o en combinación, pueden ser útiles en predecir las tasas de pérdida ósea futuras, complementando las mediciones estáticas de la DMO, y por lo tanto podrían aportar información sobre el riesgo de fractura [56]. En la mayoría de los estudios hay una correlación significativa entre los marcadores óseos y la pérdida ósea [58]. Así mismo, permiten clasificar los pacientes con osteoporosis en dos grandes grupos: 1) los pacientes con osteoporosis de alto recambio óseo, que son aquellos que tienen niveles elevados de los marcadores y pierden masa ósea más rápidamente (perdedores rápidos) y 2) los pacientes con osteoporosis con bajo recambio óseo (perdedores lentos), con niveles normales o bajos y que pierden masa ósea más lentamente. Estudios longitudinales de cohortes no intervenidas farmacológicamente para osteoporosis, sugieren que los niveles basales de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo se asocian con el grado de pérdida ósea, permitiendo la identificación de pacientes perdedores rápidos de masa ósea (más del 3% de densidad mineral ósea por año) en los siguientes 2 a 12 años [60], los cuales a su vez, suelen responder mejor a la terapia antirresortiva, en cuanto a ganancia de masa ósea, que los pacientes con remodelamiento bajo o normal [26].

La utilidad clínica de una medición única es limitada dado que pacientes con niveles bajos de recambio óseo tienen tasas de pérdida ósea que pueden variar entre 0% a 10% por año [61]. No obstante, se sabe que un paciente con niveles elevados de marcadores óseos está en mayor riesgo de pérdida ósea que una persona con marcadores con valores bajos.

### *Predicción del riesgo de fracturas*

Actualmente se sabe que el aumento del recambio, independiente de su efecto sobre la masa ósea, es por sí solo un factor de riesgo de fractura [62], porque aumenta la pérdida ósea y causa deterioro en la microarquitectura del tejido óseo. Varios estudios sugieren que el remodelamiento óseo, reflejado en uno o en la combinación de varios marcadores, puede ser un factor predictivo independiente del riesgo de fractura [40, 56, 63-64].

Algunos trabajos publicados en los últimos años han mostrado cierta asociación entre los marcadores y el desarrollo de fracturas. También se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la reducción en el remodelamiento óseo y la reducción en el riesgo de fracturas no vertebrales [40, 54, 65-69].

Un estudio realizado por Bauer y colaboradores del *Fracture Intervention Trial* (FIT) incluyó la determinación de dos marcadores de formación ósea, la fosfatasa alcalina específica de hueso y el propéptido aminoterminal del colágeno I (PINP), y un marcador de resorción ósea, el C-telopéptido, en condiciones basales, y luego de un año de tratamiento con alendronato y con placebo. Los resultados revelaron que las reducciones más evidentes en los marcadores óseos se asociaban con una mayor reducción del riesgo de fractura de cadera, de vértebras y

de fracturas no vertebrales. Una disminución de 1 DE (22%) en el valor de la fosfatasa alcalina específica de hueso después de un año de tratamiento, estaba asociada con una reducción en el riesgo de fractura de 26%, una reducción en el riesgo de fractura de cadera de 39% y una reducción en las fracturas no vertebrales de 11% [69]. De manera similar, el meta-análisis realizado por Hochberg y colaboradores mostró que una reducción del 70% en los marcadores de resorción o del 50% en los de formación, comparados con placebo, resultó en disminución del riesgo de fracturas no vertebrales del 40% y 44%, respectivamente [68].

La reducción significativa de los niveles de los marcadores de remodelamiento óseo explican en un 40% a 70% el efecto antifractura de los medicamentos antirresortivos [70]. Estudios con agentes antirresortivos muestran que hay reducciones en el riesgo de fractura vertebral durante el primer año de terapia [71-72]. La recomendación actual para definir el riesgo de fractura es combinar la medida de la densidad mineral ósea con los marcadores bioquímicos [73], y es importante tener en cuenta que la relación entre la reducción en la tasa de recambio óseo y la disminución del riesgo de fractura no es lineal; además, la supresión de los marcadores más allá de los niveles premenopáusicos no se asocia con una mayor reducción de riesgo de fractura [22].

### *Respuesta al tratamiento para la osteoporosis*

El monitoreo de la enfermedad y la respuesta a la terapia se considera el principal uso clínico de los marcadores óseos, esto incluye la predicción de la respuesta terapéutica durante el tratamiento, el monitoreo de la eficacia terapéutica, y posiblemente la adherencia del paciente al tratamiento [26].

Los fármacos antirresortivos ejercen su efecto beneficioso disminuyendo el recambio óseo; por lo tanto, su eficacia se debe manifestar como un descenso de los marcadores. Esta disminución puede detectarse antes que el aumento de masa ósea, lo cual proporciona una idea de la efectividad de los fármacos antirresortivos más temprano que la densitometría. Estos marcadores alcanzan un nadir a los 3 a 6 meses de iniciación de la terapia y se debe tener en cuenta que la imprecisión de la medida del remodelamiento óseo es mayor con los marcadores bioquímicos que con la medición de la densidad mineral ósea por densitometría. La variabilidad de los marcadores se puede reducir tomando las muestras a la misma hora en la mañana, y realizando dos mediciones con 1 ó 2 días de diferencia, para calcular posteriormente un valor promedio [74].

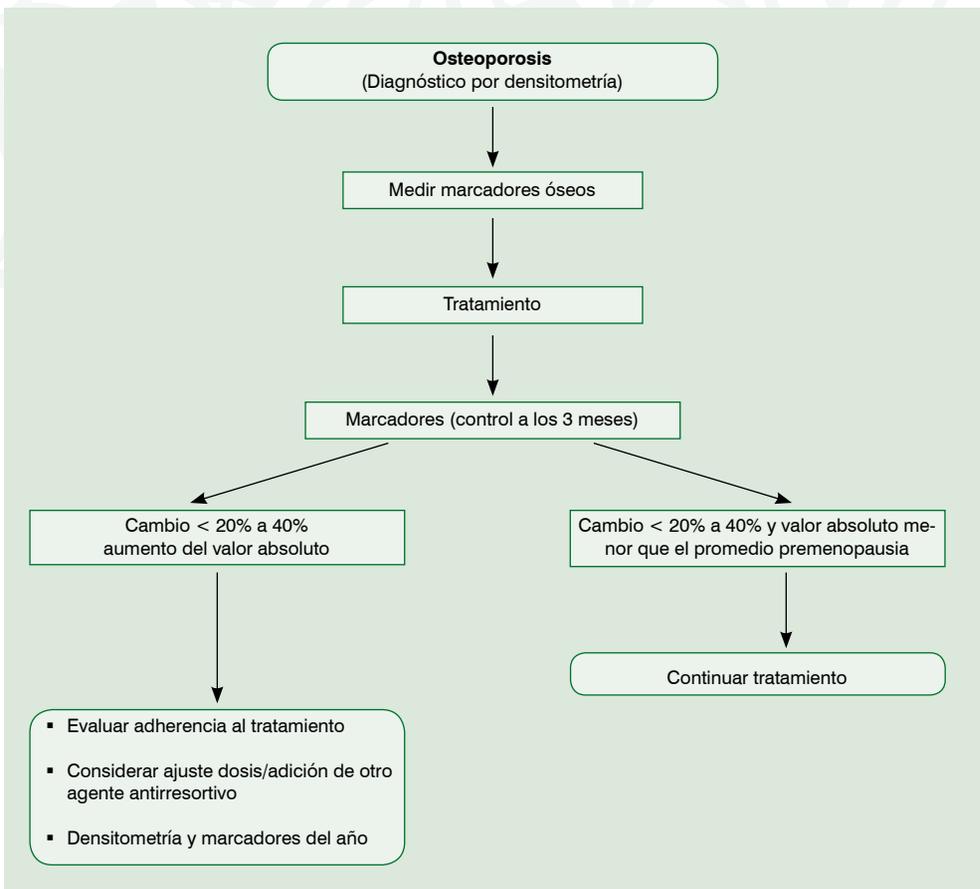
Los marcadores de remodelamiento óseo pueden ser utilizados para identificar los pacientes en los que el tratamiento no es efectivo. Teóricamente, los medicamentos antirresortivos deben disminuir los marcadores de resorción entre 20% y 80%, dependiendo del medicamento y del marcador; a pesar de esta variabilidad biológica y farmacológica, los marcadores se consideran clínicamente importantes. Si los marcadores no se reducen de la forma esperada, puede ser necesario cambiar la dosis o el medicamento utilizado, habiendo previamente confirmado la adherencia al tratamiento [56].

Se recomienda medir la densidad mineral ósea y un marcador óseo antes de iniciar el tratamiento, repitiendo la determinación del marcador a los 3 meses. Sólo después de un año de tratamiento debe repetirse la densitometría ósea, ya que antes no serían evidentes los cambios que sugieran el éxito del tratamiento [22, 56].

Las principales ventajas y desventajas del uso de marcadores en el manejo de la osteoporosis se enuncian en la **tabla 10**, y en la **figura 6** se presenta un algoritmo que muestra la utilidad de los marcadores de remodelamiento óseo para el estudio del paciente con osteoporosis.

**Tabla 10.** Uso de marcadores en el manejo de la osteoporosis: ventajas y desventajas [22]

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>En estudios poblacionales ha demostrado poder predecir riesgo de fractura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incrementa el costo del manejo del paciente con osteoporosis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Una reducción de los marcadores óseos en paciente con tratamiento con antiresortivos, se correlaciona con incremento de la densidad mineral ósea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Existe una variabilidad biológica, interindividualidad elevada y una reproductividad baja</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite distinguir cuales pacientes se podrían beneficiar más con tratamiento antiresortivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La relación entre riesgo de fractura y descenso de marcadores no es lineal y descensos mayores a los niveles premenopausicos no ofrece ventaja en reducción de riesgo de fractura</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Existe una modesta correlación entre reducción de marcadores y reducción de riesgo de fractura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No hay estudios clínicos aleatorios en hombres</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Podría incrementar la adherencia al tratamiento al proveer al paciente de una indicación sobre la respuesta terapéutica y darnos información sobre el cumplimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No existe consenso en su uso ni tablas estandarizadas</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Existe controversia sobre cuál marcador es el más útil</li> </ul>



**Figura 6.** Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en la práctica diaria.

## Vitamina D

Se estima que alrededor de mil millones de personas en el mundo sufren deficiencia o insuficiencia de vitamina D [75], lo cual se denomina como niveles inadecuados de vitamina D. Los niveles inadecuados de vitamina D provocan un incremento de la pérdida y recambio óseo, así como debilidad muscular, generando o acelerando osteopenia, osteoporosis y un riesgo mayor de caídas y fracturas [75-77].

Entre las fuentes de vitamina D se encuentran la producción endógena en la piel, ciertos alimentos y suplementos. La exposición de la piel a la radiación solar ultravioleta B (UVB) es la fuente principal de vitamina D en gran parte de la población mundial [75], gracias a la síntesis de vitamina D<sub>3</sub>. Las fuentes dietéticas de vitamina D son escasas (pescados grasos, aceite de pescado, huevos y alimentos fortificados) y, en la mayoría de los países, no están disponibles o no se consumen con regularidad.

### *Funciones de la vitamina D*

Una función esencial e irremplazable de la vitamina D es su función en la homeostasis mineral, principalmente en la absorción de calcio y de fósforo en el intestino, además del incremento de la reabsorción renal de calcio, afecta la síntesis y secreción de la paratohormona y tiene efectos sobre los osteoblastos y osteoclastos [75].

Datos recientes demuestran que el contenido de vitamina D afecta la función muscular, y su suministro mejora la fuerza muscular, reduciendo así el riesgo de caídas. Es importante señalar que los receptores de vitamina D están presentes en la mayoría de los tejidos y células del cuerpo humano. Existe evidencia epidemiológica de que la vitamina D puede intervenir en la disminución del riesgo de desarrollar cánceres comunes, como el cáncer de colon y el cáncer de mama; enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1 y esclerosis múltiple; enfermedades infecciosas y enfermedades cardiovasculares [75].

### *Definición de niveles inadecuados de Vitamina D*

El nivel sérico de la vitamina D activa o 1,25(OH)<sub>2</sub>D está controlado estrictamente por diferentes mecanismos de control homeostático y, por lo tanto, no es un buen indicador del estado de la vitamina D. En su lugar, el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D se utiliza como la mejor medición del contenido corporal de vitamina D. Sin embargo, todavía no existe un consenso en cuanto a los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D [75, 78].

Los rangos de referencia de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, en estudios previos, se basaron en la población y es probable que se hayan incluido individuos con niveles inadecuados de vitamina D. Existen enfoques recientes empleados para definir los niveles adecuados e inadecuados de vitamina D que utilizan cambios fisiológicos en mecanismos de homeostasis mineral [77]. Por ejemplo, el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D se asocia inversamente con los niveles de la paratohormona hasta que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D aumentan a su concentración a 30 ng/mL o 40 ng/mL (correspondientes a 75 nmol/L o 100 nmol/L, respectivamente), suprimiendo hasta el máximo las concentraciones de la paratohormona [75].

Con base en estos datos, la *National Osteoporosis Foundation* propone que los niveles séricos mínimos adecuados de 25-hidroxivitamina D deben ser >32 ng/mL (75 nmol/L). Hollis establece una concentración de 32 ng/mL como el nivel "normal" mínimo para la 25-hidroxivitamina D circulante, y señala que todavía deben determinarse los niveles óptimos, siendo probable que éstos difieran para las diferentes funciones fisiológicas [78].

Se recomienda medir los niveles de la 25-hidroxitamina D principalmente en las siguientes situaciones: sospecha de osteoporosis secundaria, en pacientes de edad avanzada institucionalizados, y en algunos casos, para vigilar el tratamiento de pacientes con alto riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D; por ejemplo, pacientes de edad avanzada y aquellos que reciben tratamiento anticonvulsivo crónico, así como cuando se sospecha de osteomalacia.

## Prevención

Aunque la prevención no es uno de los temas a discutir en esta revisión, vale la pena mencionar brevemente algunas medidas preventivas básicas que pueden ser de utilidad para el clínico que se enfrenta ante un paciente con sospecha de pérdida de masa ósea. Las medidas preventivas deben incluir una dieta balanceada, con las dosis necesarias de calcio y vitamina D, usando suplementos cuando sea necesario, hacer ejercicio físico regular y evitar el consumo de alcohol y cigarrillo, entre otras, como se describe en la **tabla 11**.

**Tabla 11.** Medidas de prevención para la osteoporosis [22]

- Educar desde la infancia con una buena nutrición y la práctica de ejercicio físico
- Dieta balanceada con adecuada ingesta de proteínas, calcio entre 1.000 a 1.500 mg/día incluyendo el de la dieta y los suplementos, y vitamina D
- Ejercicios con carga de peso que reducen el riesgo de caídas y mejoran la formación ósea
- Actividad de fortalecimiento muscular
- Eliminar el tabaquismo
- Reducir la ingesta de alcohol
- Corregir defectos de visión
- Evaluar medicaciones que puedan asociarse con vértigo o balanceo corporal
- Prevenir caídas
- Utilizar protectores de cadera

## Suplementos de calcio

Los suplementos de calcio deben darse cuando la dieta no aporte las cantidades suficientes diarias recomendadas. La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) recomienda que los adultos menores de 50 años ingieran dosis de 1.000 mg de calcio por día, y los mayores de 50 1.200 mg por día [79]. Para una mejor absorción, se recomienda que las dosis de calcio, por cada toma en suplementos, sean máximo de 600 mg, para lo cual se necesitan al menos dos dosis diarias. El carbonato de calcio es el suplemento de más bajo costo y requiere ácido para su absorción; por lo tanto, se absorbe menos en pacientes que ingieren bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones, y debe ser ingerido con los alimentos. El citrato de calcio es más costoso, pero no necesita ingerirse con los alimentos [16, 19]. Tanto el carbonato de calcio como el citrato, ofrecen un alto contenido por tableta, 40% y 30% de calcio elemental, respectivamente.

Estudios clínicos han demostrado un efecto positivo de los suplementos de calcio sobre la preservación de la masa ósea en ancianos, por un efecto antirresortivo. Este efecto no se ha encontrado en mujeres en la etapa posmenopáusica temprana, por lo que no se recomienda como terapia única. También se ha demostrado que la terapia con suplementos de calcio asociados a vitamina D, pueden reducir la frecuencia de fracturas vertebrales y de cadera de 10% a 27% [22].

Los suplementos de calcio pueden causar dispepsia, flatulencia, diarrea o constipación y pueden aumentar el riesgo de litiasis de vías urinarias en pacientes susceptibles. En estos casos, conviene administrarse junto con los alimentos, mantener un aporte abundante de líquidos y vigilar la calciuria. Para reducir la hipercalciuria que se presenta en algunos pacientes, puede agregarse una tiazida y en el caso de antecedentes de litiasis renal, debe preferirse el citrato [22]. Los suplementos de calcio también pueden disminuir la absorción de otros medicamentos, como son la levotiroxina, las fluoroquinolonas, la tetraciclina, la fenitoína y el hierro, entre otros, por lo cual se recomienda la ingestión de los suplementos de calcio varias horas antes o después de administrar dichos medicamentos [80].

## Vitamina D

Su principal efecto biológico consiste en mantener los niveles de calcio sérico dentro de los límites normales, ya que aumenta la eficacia con que el intestino absorbe el calcio ingerido. La administración de esta vitamina se asocia a la ingesta de suplementos de calcio, para preservar la masa ósea y reducir así el riesgo de fracturas, en poblaciones específicas. La vitamina D tiene pocos efectos indeseables en las dosis recomendadas y es activada en presencia de una buena función hepática y renal [22].

La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) recomienda que los adultos menores de 50 años ingieran dosis entre 400 a 800 UI de vitamina D por día, y los mayores de 50 entre 800 y 1.000 UI por día. Esta cantidad puede ser producida por la exposición al sol de 10 a 30 minutos diarios, de 2 a 3 veces por semana; sin embargo pacientes con osteoporosis pueden necesitar dosis mayores. La meta es tener unos valores de 25-hidroxivitamina D en sangre mayores de 30 ng/mL (75 nmol/L). La vitamina D es liposoluble, por lo tanto dosis mayores de 10.000 UI por día pueden ser tóxicas [79].

## Conclusión

La osteoporosis es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres; sin embargo, esta entidad ha venido aumentando de forma importante en los hombres en los últimos años. La fractura de cadera es una de las principales complicaciones de la osteoporosis por la muerte asociada a estas fracturas.

La determinación de los marcadores de remodelamiento óseo se debe considerar como una prueba tamiz para el enfoque clínico y de mayor utilidad en el monitoreo terapéutico a corto plazo, en tanto que la densitometría ósea determina el riesgo de fractura y evalúa la terapia a largo plazo. Los marcadores de resorción suelen ser de mayor utilidad que los de formación, y la determinación de los C o N-telopéptidos, es la técnica más utilizada en la actualidad.

Finalmente, los marcadores de remodelamiento óseo tienen algunas limitaciones, una de ellas es la falta de especificidad y su gran variabilidad, debido no sólo a condiciones de la técnica, sino inherentes al paciente, como la edad, la función renal, el género, la raza, la presencia de fracturas, el embarazo, la lactancia, la hora del día, entre otras. Todos estos factores se deben tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

**Abstract:** Osteoporosis is a systemic skeletal disorder characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue that predisposes to an increased risk for fracture. Bone loss can occur as a result of an imbalance between bone formation and bone resorption. During the first years after menopause, women may have a rapid loss of bone. This early postmenopausal loss is mainly the result of increased osteoclast activity, placing women at a greater risk than men for osteoporotic fracture. Osteoporosis is diagnosed clinically or radiographically. Clinically osteoporosis may present with low-impact fractures or fragility fractures; however, it is most commonly diagnosed with a *T-score* of -2,5 or below, as determined by a DEXA scan of the total hip, femoral neck or lumbar spine. Biochemical markers of bone turnover provide clinically useful evidence of the normal or pathologic processes that reflect bone cell activity in the skeleton, and can provide evidence of the efficacy of antiresorptive therapy. This module summarizes the basic aspects of bone physiology and the process that leads to bone loss. The epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations of osteoporosis are discussed, as well as the diagnostic approach to the patient with bone loss. Finally, some strategies for the prevention of osteoporosis are briefly mentioned.

**Key words:** Osteoporosis, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, biochemical markers, laboratory.

**Restrepo-Molina JF, González-Naranjo LA.** Osteoporosis: Clinical and laboratory approach. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 111-140.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 79. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Received on February 27, 2010; accepted on March 20, 2010.

## Bibliografía

1. **Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, Kersch-Schindl K.** Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease--a mini-review. *Gerontology* 2009; 55: 3-12.
2. **Becker C.** Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2006; 8: 19-27.
3. **WHO Study Group.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report 843. Geneva 1994.
4. **Czerwinski E, Badurski JE, Marciniowska-Suchowierska E, Osieleniec J.** Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. *Ortop Traumatol Rehabil* 2007; 9: 337-356.
5. **Walker MD, Babbar R, Opatowsky AR, Rohira A, Nabizadeh F, Badia MD, et al.** A referent bone mineral density database for Chinese American women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 878-887.
6. **Man Z, Larroude MS.** Osteoporosis. In Molina J, Alarcón-Segovia D, Molina JF, Anaya JM, Cardiel MH. *Texto de Reumatología, Fundamentos de Medicina (CIB)*. 6 ed, 2005: 456-481.
7. **Kasturi GC, Cifu DX, Adler RA.** A review of osteoporosis: part I. Impact, pathophysiology, diagnosis and unique role of the physiatrist. *PM R* 2009; 1: 254-260.
8. **Ferrer Canabate J, Tovar I, Martinez P.** [Osteoprotegerin and RANKL/RANK system: is it the future of bone metabolism?]. *An Med Interna* 2002; 19: 385-388.
9. **Seeman E, Delmas PD.** Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-2261.
10. **Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd.** A unitary model for involuntional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-773.
11. **Shoback D.** Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 747-753.

12. **Lane NE.** Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: S3-11.
13. **Gold DT.** Introduction to osteoporosis: From pathogenesis to prevention and treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: S1-S2.
14. **Simon LS.** Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 149-176.
15. **Taxel P, Kenny A.** Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2000; 2: 11-21.
16. **Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS.** Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2009; 79: 193-200.
17. **Riera-Espinoza G.** Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. *Salud Publica Mex* 2009; 51 Suppl 1: S52-55.
18. **Campuzano-Maya G, Uribe-Urbe O.** Marcadores bioquímicos en osteoporosis: una nueva opción para su estudio. *Medicina & Laboratorio* 1997; 7: 71-90.
19. **Lash RW, Nicholson JM, Velez L, Van Harrison R, McCort J.** Diagnosis and management of osteoporosis. *Prim Care* 2009; 36: 181-198, x.
20. **Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al.** Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11: 75-91.
21. **Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK.** Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 949-958.
22. **Álvarez T, Molina JF.** Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo. *In Osteoporosis: Enfoque clínico y tratamiento.* Vasquez Awad David (ed). Bogota 2008. Editora Guadalupe Ltda. pp 143-156.
23. **Woitge HW, Seibel MJ.** Biochemical markers to survey bone turnover. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 49-80.
24. **Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J.** The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6: S2-17.
25. **Singer FR, Eyre DR.** Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 739-750.
26. **Seibel MJ.** Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 83-113, vi-vii.
27. **Caulfield MP, Reitz RE.** Biochemical markers of bone turnover and their utility in osteoporosis. *MLO Med Lab Obs* 2004; 36: 34-37.
28. **Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al.** Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-469.
29. **Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM.** Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 427-436.
30. **Prockop OJ, Kivirikko KI.** Hydroxyproline and the metabolism of collagen. *In* Gould BS (ed), *Treatise on Collagen*, Vol 2. Academic Press, New York, 1968, pp 215-246. .
31. **Uebelhart D, Gineyts E, Chapuy MC, Delmas PD.** Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner* 1990; 8: 87-96.
32. **Beardsworth LJ, Eyre DR, Dickson IR.** Changes with age in the urinary excretion of lysyl- and hydroxylslylpyridinoline, two new markers of bone collagen turnover. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 671-676.
33. **Black D, Marabani M, Sturrock RD, Robins SP.** Urinary excretion of the hydroxypyridinium cross links of collagen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 641-644.
34. **Reiser K, McCormick RJ, Rucker RB.** Enzymatic and nonenzymatic cross-linking of collagen and elastin. *FASEB J* 1992; 6: 2439-2449.
35. **Greenwald RA.** Monitoring collagen degradation in patients with arthritis. The search for suitable surrogates. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1455-1465.
36. **Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR.** A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1251-1258.
37. **Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR.** Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem* 1997; 43: 2058-2063.
38. **Garnero P, Gineyts E, Riou JP, Delmas PD.** Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with me-

- tabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 780-785.
39. **Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjarnason NH, Ravn P, Fledelius C, et al.** Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 1998; 44: 2290-2300.
  40. **Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al.** Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-1538.
  41. **Hannon RA, Clowes JA, Egleton AC, Al Hadari A, Eastell R, Blumsohn A.** Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone* 2004; 34: 187-194.
  42. **Meier C, Meinhardt U, Greenfield JR, De Winter J, Nguyen TV, Dunstan CR, et al.** Serum cathepsin K concentrations reflect osteoclastic activity in women with postmenopausal osteoporosis and patients with Paget's disease. *Clin Lab* 2006; 52: 1-10.
  43. **Seibel MJ.** Biochemical Markers of Bone Turnover Part II: Clinical Applications in the Management of Osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 123-138.
  44. **Hofbauer LC, Heufelder AE.** Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79: 243-253.
  45. **Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan C, et al.** Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos Int* 2002; 13: 394-399.
  46. **Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P, Schaller S, Tanko LB.** An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 781-792.
  47. **Boyce BF, Xing L.** Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 Suppl 1: S1.
  48. **Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al.** Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
  49. **Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves CL, Jorgetti V, Draibe SA, et al.** Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int* 2006; 69: 1852-1857.
  50. **Wichers M, Schmidt E, Bidlingmaier F, Klingmuller D.** Diurnal rhythm of CrossLaps in human serum. *Clin Chem* 1999; 45: 1858-1860.
  51. **Kenny AM, Prestwood KM, Biskup B, Robbins B, Zayas E, Kleppinger A, et al.** Comparison of the effects of calcium loading with calcium citrate or calcium carbonate on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15: 290-294.
  52. **Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003; 9: 544-564.
  53. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2002; 9: 84-101.
  54. **Melton LJ, 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL.** Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1083-1091.
  55. **Riggs BL, Melton LJ, 3rd.** Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 11-14.
  56. **Cons-Molina F.** Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. *Rev Metab Oseo Min* 2003; 1: 91-98.
  57. **Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, et al.** Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1404-1410.
  58. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD.** Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1614-1621.
  59. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD.** Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-349.
  60. **Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P, et al.** Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728-735.

61. **Johansen JS, Riis BJ, Delmas PD, Christiansen C.** Plasma BGP: an indicator of spontaneous bone loss and of the effect of oestrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 191-195.
62. **Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE.** The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 90-94.
63. **Bruyere O, Collette J, Delmas P, Rouillon A, Roux C, Seidel L, et al.** Interest of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal osteoporotic women. *Maturitas* 2003; 44: 259-265.
64. **Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, et al.** Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 563-569.
65. **Akesson K, Ljunghall S, Jonsson B, Sernbo I, Johnell O, Gardsell P, et al.** Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture: a retrospective and prospective population-based study of women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1823-1829.
66. **Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA.** Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 76-82.
67. **Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD.** Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051-1056.
68. **Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD.** Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-1592.
69. **Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, et al.** Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1250-1258.
70. **Brown JP, Delmas PD, Malaval L.** Serum bone GLA-protein: a specific marker of bone formation in postmenopausal osteoporosis. Presented at the Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. Glostrup Hospital, Denmark. 1984.
71. **Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al.** Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
72. **Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al.** Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
73. **Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA.** Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 579-587.
74. **Bonnick SL, Shulman L.** Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med* 2006; 119: S25-31.
75. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
76. **Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al.** Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
77. **Lips P.** Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.
78. **Hollis BW.** Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 489-494.
79. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. [http://www.nof.org/professionals/Clinicians\\_Guide.htm](http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm). Accessed February 15, 2010.
80. **Mauck KF, Clarke BL.** Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 662-672.