Utilidad de la osteocalcina y los N-telopéptidos para la evaluación del recambio óseo en mujeres postmenopáusicas, con y sin Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)

HORMAZA MP, DELGADO JF, MARTÍNEZ L, ACOSTA D, AGUDELO ML, VERDUGO A.*

RESUMEN

Introducción: Los marcadores bioquímicos son una técnica diagnóstica, para evaluar la remodelación ósea. Actualmente, se han desarrollado marcadores más específicos de formación ósea (osteocalcina) y de reabsorción (N-telopéptidos).

Objetivos: Comparar los niveles de osteocalcina y N-telopéptidos en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, con y sin terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Materiales y métodos: Se estudiaron 76 mujeres sanas quienes no estuvieran recibiendo ningún medicamento que afectara el recambio óseo, distribuidas en tres grupos: A) 32 mujeres con más de un año de menopausia y sin TRH, B) 24 mujeres postmenopáusicas, con más de tres meses de TRH y C) 20 controles en edad fértil y con ciclos regulares. La osteocalcina en sangre (Novocalcin®) y los N-telopéptidos en orina (Osteomark®) se midieron por el método Elisa.

Resultados: Las mujeres postmenopáusicas fueron comparables por edad, paridad, tiempo de menopausia e índice de masa corporal. Hubo diferencias entre las postmenopáusicas con TRH y sin TRH para los N-telopéptidos, 44.9 ± 24.4 nm ECO/mm y 78.1 ± 34.4 nm ECO/mm, respectivamente ($p<0.001$). Igualmente, para la osteocalcina 2 ± 2.8 ng /ml con TRH y 4.7 ± 3.2 ng/ml sin TRH ($p<0.001$). Los niveles de N-telopéptidos en el grupo control fueron de 58.2 ± 21.3 nm ECO/mm, los cuales no difieren del grupo con TRH ($p<0.16$), pero sí del grupo sin TRH ($p<0.026$). Los niveles de osteocalcina en el grupo control fueron de 3.3 ± 2.9 ng /ml, los cuales no difieren significativamente de los otros dos grupos.

Discusión y conclusiones: Las mujeres postmenopáusicas sin TRH tienen valores significativamente más altos, tanto para sus marcadores de formación ósea (osteocalcina) como de reabsorción (N-telopéptidos), reflejando el aumento de recambio óseo asociado al hipoestrogenismo propio de esta etapa. El grupo de postmenopáusicas con TRH se comporta semejante al grupo control normoestrogénico. Llama la atención que los niveles de osteocalcina de la población estudiada estuvieran entre los rangos de valores normales establecidos por el laboratorio, lo cual nos hace pensar que estas mujeres se comportan diferente a otras ya estudiadas y se necesitaría establecer valores propios para nuestra población. La medición de marcadores óseos ayuda a caracterizar la magnitud del proceso de reabsorción ósea en las mujeres postmenopáusicas.

Palabras clave: Marcadores bioquímicos óseos, Osteocalcina, N-telopéptidos, TRH, menopausia.

SUMMARY

Introduction: Biochemical markers are diagnostic tools for the evaluation of bone remodeling. Recently, new and more specific markers have been developed for bone formation (Osteocalcin) and bone resorption (N-telopeptides).

Objectives: To compare Osteocalcin and N-telopeptides levels in pre and postmenopausal women, with or without HRT.

Material and methods: Seventy six healthy women, not receiving any bone-affecting medication, were divided in three

groups: A): Thirty two women, one or more postmenopausal years without HRT; B): Twenty four postmenopausal women, with more than three months of HRT and C): Twenty fertile-aged women with regular cycles, serving as controls. Blood osteocalcin and urine N-telopeptides levels were measured by ELISA method.

Results: Postmenopausal women were comparable by age, parity, menopause duration and Body Mass Index. For N-telopeptides levels, there were significant differences among postmenopausal women with and without HRT ($p<0.001$). Similar results were observed for Osteocalcin ($p<0.001$). N-telopeptides levels were similar in the control and HRT groups ($p<0.026$). Osteocalcin levels were similar to the ones in the other two groups.

Conclusions: Postmenopausal women without HRT have significant higher levels for both the bone-formation and bone resorption markers, reflecting the increased bone activity related to low estrogen levels, peculiar to menopause. The postmenopausal group receiving HRT, behaved similar to normal estrogenic controls. Further studies are needed to establish our own reference levels for these bone activity markers.

Key words: Biochemical bone markers, Osteocalcin, N-telopeptides, HRT, menopause.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad esquelética, sistémica, caracterizada por la disminución y el deterioro en la microarquitectura de la masa ósea, con un aumento consecuente en la fragilidad y susceptibilidad a fracturas1.

Los estrógenos participan activamente en el proceso de remodelación ósea. Su efecto antirresortivo actúa bloqueando directamente la actividad del osteoclasto e, indirectamente, induciendo en el osteoblasto la síntesis de uno o más factores inhibidores del osteoclasto2. El hipoestrogenismo propio de la postmenopausia induce un aumento importante de la resorción ósea, el cual es compensado por un incremento del proceso de formación ósea. Esto se traduce en la pérdida progresiva de masa ósea; dicha pérdida puede ser moderada, aproximadamente el 1% alrededor del primer año, en cuyo caso hablamos de mujeres "perdedoras lentas" de masa ósea, o muy acelerada, cuando pierden del 3 al 5% año, a las cuales se les denomina "perdedoras rápidas".

Los cambios en el metabolismo óseo pueden ser evaluados mediante densitometría ósea seriada o por medición de marcadores bioquímicos óseos. La densitometría ósea permite calcular la masa ósea total y la de los distintos segmentos óseos. Aunque es el predictor más exacto de riesgo de fractura se recomienda hacerla por primera vez al inicio de la etapa postmenopáusica y no repetirla antes de un año. Es un método para el control de masa ósea a largo plazo.

Los marcadores bioquímicos son una técnica diagnóstica, no invasiva, rápida, la cual se ha desarrollado para medir el proceso de remodelación ósea, el cual comprende, la resorción, o destrucción del hueso viejo por los osteoclastos y la formación de hueso nuevo, por los osteoblastos. La proporción de formación y resorción ósea se puede determinar midiendo la actividad enzimática de las células encargadas de éste proceso o midiendo los componentes de la matriz ósea liberados al torrente sanguíneo y excretados por la orina durante los procesos metabólicos del hueso o en la mejor de las circunstancias, evaluando conjuntamente ambos procesos. Estos marcadores, aumentan en forma significativa en las mujeres postmenopáusicas3-4 y reflejan el aumento de la resorción ósea, característico de este período de vida.

Hace poco más de un año existen en el país los reactivos para medir nuevos marcadores bioquímicos como la osteocalcina y los N-telopéptidos. La medición de estos marcadores es un método rápido el cual evalúa la magnitud y hace objetiva la pérdida de masa ósea, permitiendo el seguimiento de las terapias encaminadas a disminuir la resorción ósea.

El objetivo de este trabajo es evaluar y comparar la osteocalcina como marcador de formación ósea y los N-telopéptidos como marcadores de resorción ósea, en mujeres pre y postmenopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal.

Materiales y métodos

Se midió osteocalcina en sangre y N-telopéptidos en orina, en 56 mujeres postmenopáusicas sanas y en 20 mujeres de edad fértil. Se descartó, en todas ellas, la presencia de otras patologías o la ingesta de medicamentos, los cuales pudieran afectar el metabolismo óseo y se dividieron en tres grupos:

El grupo A, conformado por 32 mujeres postmenopáusicas, quienes llevaban mínimo un año o más de haber presentado su última menstruación y actualmente no están recibiendo ninguna terapia de reemplazo hormonal.

El grupo B conformado por 24 mujeres postmenopáusicas que recibían algún esquema de terapia de reemplazo hormonal, cíclica o continua, con estrógenos (estrógenos conjugados 0,625 mg/día, valerianato de estradiol oral 2mg/día o

estradiol transdérmico 50 ug/día) asociado a progestágenos, en forma constante en los últimos 3 meses.

El grupo C (control) conformado por 20 mujeres de edad fértil, con ciclos regulares. En todas ellas se midieron los marcadores en la fase folicular del ciclo.

Para medir los marcadores se tomaron, en todas las mujeres, 10cc de sangre para la osteocalcina y la segunda muestra de orina de la mañana para los N-telopéptidos. En el grupo control se tomaron ambas muestras cuando se encontraban en fase folicular de su ciclo menstrual. Para el grupo B, las pacientes con esquema de TRH cíclica, se les tomaron ambas muestras cuando estaban en los días de consumo de estrógenos solos.

Para la medición de osteocalcina, se utilizó el kit Novocalcin® de Metra Biosystems Inc., por el método Elisa. La variabilidad interensayo fue del 5-10% e intraensayo, del 5-10%.

Los N-telopéptidos fueron medidos con el kit Osteomark® de Ostex International Inc. por el método Elisa. Los valores obtenidos del ensayo se corrigieron según la dilución urinaria, mediante el análisis de la creatinina urinaria y se expresaron en nanomoles equivalentes de colágeno óseo por litro (nm ECO) por cada milimol de creatinina (mm creatinina) por litro. La variabilidad interensayo fue del 4% e intraensayo del 7.6%.

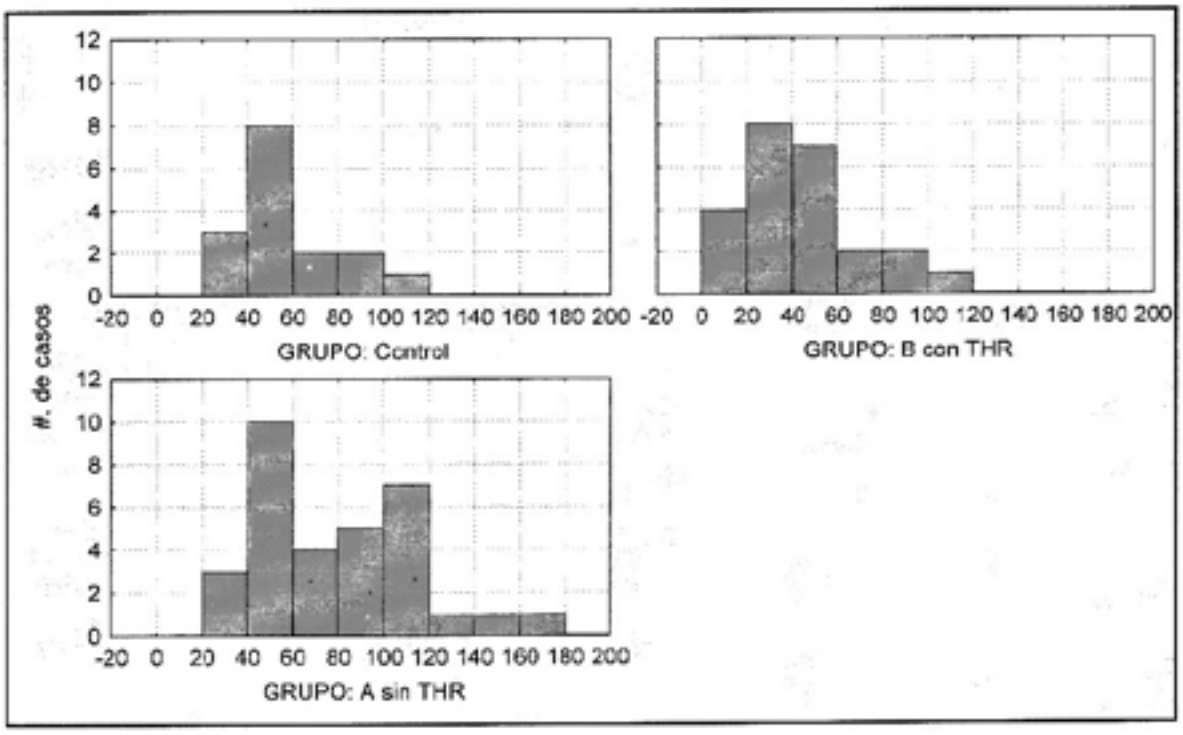


Figura 1. Distribución de la concentración de N-telopéptidos según el grupo

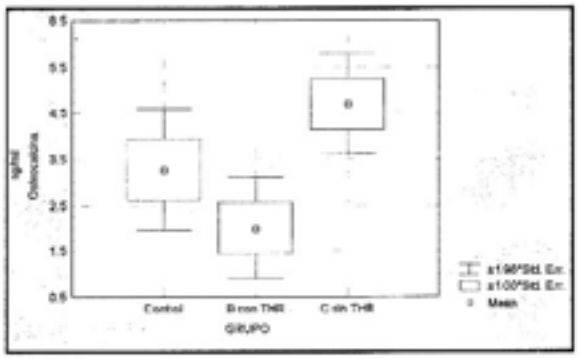


Figura 2. Niveles de osteocalcina según el grupo

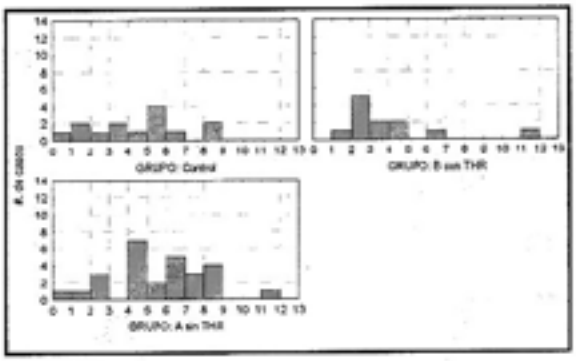


Figura 3. Distribución de los valores de osteocalcina según el grupo

El análisis de los resultados se realizó con el programa Statistica 98. Se analizaron los promedios y desviaciones estandard de las variables de razón y análisis porcentual de las variables nominales. Se utilizó la prueba de análisis de varianza y de chi cuadrado. Se consideró diferencia significativa, una $p < 0.05$.

Las mujeres postmenopáusicas del grupo A, sin terapia de reemplazo hormonal (TRH) y del grupo B, con TRH, fueron comparables en cuanto edad, paridad, tiempo de menopausia e índice de masa corporal y no presentaron diferencias significativas (Tabla 1). El grupo control, tuvo una edad promedio de 27.4 ± 5.1, con rango entre 18 y 35 años.

Al comparar los valores de N-telopéptidos entre las mujeres postmenopáusicas, existen diferencias entre ambos grupos, A y B. El valor encontrado para N-telopéptidos en las postmenopáusicas sin TRH fue de 78.1 ± 34.4 nm ECO/ mm vs 44.9 ± 24.4 nm ECO/mm, en las postmenopáusicas con TRH ($p<0.001$). Los niveles de N-Telopéptidos en el grupo control fueron de 58.2 ± 21.3 nm ECO/mm, los cuales no difieren del grupo B, con TRH ($p<0.16$), pero sí del grupo A, sin TRH ($p< 0.026$). (Fig. 1).

En cuanto a los niveles de osteocalcina en el grupo A, sin TRH fue de 4.7 ± 3.2 nanogm /ml vs 2 ± 2.8 nanogm /ml en el grupo B, con TRH, valores con diferencia significativa, con una $p < 0.001$. El valor de osteocalcina para el grupo C, (control) fue de 3.3 ± 2.9 nanogm /ml, el cual no fue significativamente diferente, con respecto a los otros dos grupos. (Fig. 2).

Figura 2. Niveles de osteocalcina según el grupo

En la figura 3 y 4, se muestra la distribución de los valores de osteocalcina y N-telopéptidos según, el grupo. Los niveles de osteocalcina, en el 97% de las mujeres estudiadas de todos nuestros grupos, estaban por debajo de 10 ng/ ml, a diferencia de los N-telopéptidos los cuales presentaron una mayor variabilidad.

Discusión y conclusiones

Los cambios del metabolismo óseo pueden ser evaluados mediante densitometría ósea o por medición de marcadores bioquímicos de formación y reabsorción ósea. El seguimiento con densitometría ósea seriada es lento, debido a que se requiere al menos un año entre uno y otro examen para identificar cambios significativos. La medición de marcadores bioquímicos óseos es un método más rápido, el cual ayuda en la evaluación de la magnitud de la actividad y pérdida ósea.

A pesar de la existencia, desde hace años, de múltiples marcadores de formación y otros de reabsorción, en nuestro medio son ayudas diagnósticas relativamente nuevas y es poca la experiencia que tenemos en su utilización para evaluar las mujeres menopáusicas. Hoy en día, varios laboratorios en el país, tienen la tecnología para la realización de osteocalcina y N-telopéptidos, marcadores relativamente más nuevos, para evaluar la formación y la reabsorción ósea y por ende, más específicos.

Kushida K et al, midieron varios marcadores óseos de formación, entre ellos osteocalcina y de reabsorción, (piridinolinas y deoxipiridinolinas urinarias), en 95 mujeres premenopáusicas y 66 postmenopáusicas; encontraron un aumento significativo en todos ellos, con la edad. También compararon dichos marcadores en 29 pacientes con osteoporosis vertebral, encontrando un incremento aún más significativo entre los marcadores de reabsorción. Concluye, que dichos marcadores son un buen reflejo del recambio óseo el cual sucede en la etapa de la postmenopausia5.

El presente estudio mostró que sí hay diferencias significativas en los niveles de osteocalcina y N-telopéptidos al comparar mujeres en edad fértil y mujeres postmenopáusicas con TRH, con mujeres postmenopáusicas sin TRH, lo cual respalda el concepto ya conocido de que el déficit estrogénico propio de la postmenopausia, es un factor patogénico importante en la pérdida ósea2,6. Además, para confirmar lo anterior, vemos como el grupo de postmenopáusicas con TRH se comporta en forma similar, en cuanto a niveles de marcadores, al grupo de mujeres fértiles.

Ebeling et al, al comparar niveles promedios de marcadores óseos en mujeres premenopáusicas con mujeres postmenopáusicas sin TRH, encontraron un aumento del 133% en los N-telopéptidos y del 72% para osteocalcina7. En nuestro estudio, los niveles promedio, al comparar el grupo de muje-

Tabla 1. Características de los grupos en estudio

Grupos	Edad	No de hijos vivos	Tiempo de menopausia	Índice de masa corporal
Grupo A	53.6 ± 4.2	2.8 ± 2.3	4.8 ± 4.4	24.6 ± 3.5
Grupo B	52.5 ± 6.7	2.0 ± 2.0	6.4 ± 5.1	24.3 ± 3.7
Grupo C	27.5 ± 5.1	0.6 ± 0.8	—	21.8 ± 3.3

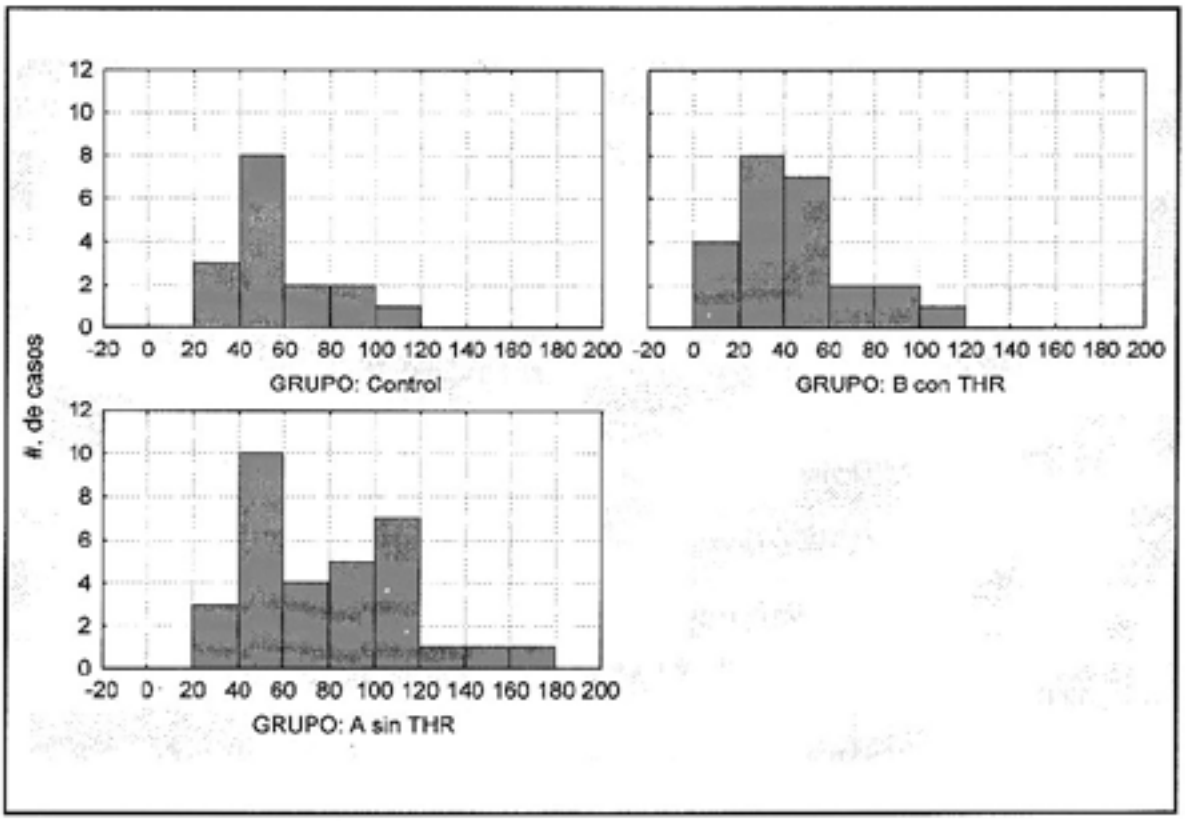


Figura 4. Distribución de la concentración de N-telopéptidos según el grupo

res fértiles con el grupo de las postmenopáusicas sin TRH, no se incrementa tanto, siendo sólo un aumento del 34% para los N-telopéptidos y del 42% para la osteocalcina. Esta diferencia nos hace pensar que aunque nuestras mujeres postmenopáusicas son perdedoras de calcio, esta pérdida es menor si se compara con otros grupos poblacionales lo cual puede deberse a la situación geográfica del país, por estar situado en el trópico, y a la relación sol - vitamina D.

Si comparamos los niveles promedio de N-telopéptidos y osteocalcina en las mujeres postmenopáusicas con TRH con las que no recibían TRH, vemos cómo los valores bajan un 42.5% y un 135% respectivamente, confirmando lo descrito en varios estudios sobre la modificación que sucede en los marcadores en las mujeres quienes reciben TRH7-8.

Los valores de osteocalcina en suero y de los N-telopéptidos en orina son variables, dependiendo de los métodos utilizados, del laboratorio y de la persona en sí y su variabilidad en la formación y resorción ósea9. En el 97% de las mujeres estudiadas en todos nuestros grupos, los niveles de osteocalcina están por debajo de 10 ng/ml, valor de referencia recomendado en los laboratorios que utilizan para la determinación Elisa competitivo. Hay varios estudios los cuales hacen referencia a las diferencias en los valores de osteocalcina, no sólo según el sexo y la edad10-11, sino también según la situación geográfica de la población12. Esta, de pronto, es una razón de peso, fuera de otras como el aspecto genético, por la cual los valores de osteocalcina en nuestros grupos de estudio no fueran tan altos, como ya habíamos mencionado.

La distribución de los valores de N-telopéptidos fue más variable en nuestros grupos estudiados y va de acuerdo con lo que se ha visto; pero si se observa que el 60% de las mujeres postmenopáusicas sin TRH tuvieron valores mayores a 60 nm ECO/nm, a diferencia del grupo de mujeres en edad fértil y de las postmenopáusicas con TRH en el cual sólo un 25 y un 20%, respectivamente, tuvieron valores mayores a 60 nm ECO/mm.

En nuestro trabajo, los niveles más bajos de N-telopéptidos y de osteocalcina los encontramos siempre en el grupo de postmenopáusicas con TRH. Aunque nosotros no evaluamos tratamientos, esto nos hace pensar que los marcadores óseos tendrían utilidad en este aspecto, lo cual ya ha sido confirmado por otros trabajos8,13-14.

En cuanto a estudios realizados a nivel latinoamericano, los chilenos han utilizado y tienen buena experiencia en la utilización de la hidroxiprolina, un marcador de reabsorción poco específico, el cual les ha dado buen resultado para evaluar el recambio óseo de las mujeres postmenopáusicas con y sin TRH, según sus estudios4,13, pero no tienen datos con osteocalcina, ni con N-telopéptidos, los cuales son marcadores más específicos.

En conclusión, la medición de marcadores óseos como osteocalcina y N-telopéptidos ayudan a identificar y a caracterizar la magnitud del proceso de reabsorción ósea en las mujeres postmenopáusicas. Faltan estudios para definir nuestros propios valores de referencia para estos dos marcadores, de acuerdo a las técnicas de laboratorio utilizadas y a nuestra población.

Bibliografía

1. Samsioe G. Osteoporosis - an update. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 189-199.
2. Turner RT, Rigg BL, Spelberg TC. Skeletal effects of estrogen. Endocrine Reviews 1994; 15: 275-300.
3. Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA , et al. The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 366-371.
4. Campusano C, López JM, González G, et al. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea y densidad ósea en mujeres sanas postmenopáusicas. Rev Med Chile 1993; 121: 1000-1005.
5. Kushida K, Takahashi M, Kawana K, et al. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects and osteoporosis patients. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2447-2450.
6. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, et al. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham study. N. Engl J Med 1987; 317: 1169.
7. Ebeling PR, Atley LM, Githrie JT, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3366-3371.
8. Heikkinen AM, Parviainen M, Niskanen L, et al. Biochemical bone markers and bonemineral density during postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3: a prospective, controlled, randomized study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2476-2482.
9. Campusano G, Uribe O. Marcadores bioquímicos en osteoporosis: una nueva opción para su estudio. Medicina y Laboratorio 1997; 2: 71-90.
10. Gallagher JC, Xinyamu HK, Fowler SE. Calciotropic hormones and bone markers in the elderly. J Bone Miner Res 1998; 13(3): 475-482.
11. Melick RA, Farrugia W, Quelch KJ. Plasma osteocalcin in man. Aust N Z J Med 1985; 15(4): 410-416.
12. Cohen FJ, Eckert S, Mitlak BH. Geographic differences in bone turnover: data from a multinational study in healthy postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1998; 63(4): 277-282.
13. Villaseca P, Arteaga E, Campusano C, et al. Modificación de la reabsorción ósea con terapia hormonal de reemplazo en la postmenopausia. Rev Med Chile 1996; 124: 1439-1446.
14. Garnero P, Shin WJ, Gineyts E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1693-1700.