

# Valores normales de los marcadores del recambio óseo durante la infancia

G. Manjón Llorente, C. Fernández-Espuelas, J.M.<sup>a</sup> González López, M.P. Ruiz-Echarri y A. Baldellou Vázquez

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

## Objetivo

Obtener el perfil normal de los marcadores del recambio óseo durante la infancia para poder valorar el estado de mineralización ósea de la población infantil normal y de la población de riesgo para osteoporosis.

## Pacientes y métodos

Se ha estudiado una población de 75 niños sanos de entre 6 meses y 14 años de edad. Se han determinado en suero los valores de osteocalcina y de propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I como marcadores de aposición ósea y de la hidroxiprolina y las piridinolinas en orina, como marcadores de resorción ósea. Se ha realizado el análisis estadístico de los resultados.

## Resultados

Los valores más elevados para estos marcadores se han obtenido en los primeros 4 años de vida. A continuación los de resorción ósea presentan una continua disminución estadísticamente significativa hasta los 14 años de edad ( $p < 0,05$ ), mientras que los de aposición ósea descienden ligeramente a partir de los 4 años y se mantienen posteriormente estables hasta los 14 años.

## Discusión

Este comportamiento es compatible con la presencia de un intenso recambio óseo durante los 4 primeros años, y con un predominio de los fenómenos de aposición ósea a lo largo de los primeros 14 años de vida. El conocimiento de los valores normales de dichos marcadores permite valorar el estado de la mineralización ósea de la población infantil normal y de la población de riesgo para osteoporosis.

## Palabras clave:

*Osteoporosis. Marcadores bioquímicos del recambio óseo. Mineralización ósea.*

## NORMAL VALUES OF BONE TURNOVER MARKERS IN CHILDHOOD

### Objective

To determine the normal profile of bone turnover markers in childhood in order to enable evaluation of bone mineralization status in the healthy pediatric population and in the population at risk of osteoporosis.

### Patients and methods

A population of 75 healthy children aged between 6 months and 14 years was studied. Levels of osteocalcin and C-terminal procollagen peptide type I, as markers of bone apposition, were determined in serum. Levels of hydroxyproline and pyridinoline, as markers of bone resorption, were determined in urine samples. Statistical analysis of the results was performed.

### Results

The highest levels of the four markers were obtained in the first 4 years of life. Markers of bone resorption showed a continuous statistically significant decrease until the age of 14 years ( $p < 0.05$ ), whereas markers of bone apposition decreased slightly after the age of 4 years and then remained stable until the age of 14 years.

### Discussion

These findings are compatible with the presence of intense bone turnover in the first 4 years of life and with a predominance of the phenomenon of bone apposition throughout the first 14 years of life. Knowledge of the normal profile of these markers allows evaluation of bone mineralization status in the healthy pediatric population and in the population at risk of osteoporosis.

### Key words:

*Osteoporosis. Bone turnover markers. Bone mineralization.*

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda de la Red de grupos de investigación REDEMETH.

**Correspondencia:** Dr. A. Baldellou Vázquez.

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Infantil Miguel Servet.  
Pº Isabel La Católica 1-3. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: abaldellou@salud.aragob.es

Recibido en julio de 2003.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2003.

## INTRODUCCIÓN

El organismo del niño se encuentra sometido a un proceso continuo de crecimiento y desarrollo que se inicia en la vida intrauterina y que no termina hasta la edad adulta. La dotación génica de los individuos condiciona en un 80% su desarrollo, pero en íntima interacción con una serie de factores ambientales (dieta y ejercicio físico fundamentalmente) que aportan el 20% restante<sup>1</sup>. El pico de masa ósea máxima se alcanza en condiciones normales al final de la pubertad, después se mantiene estable durante unos 5-10 años para iniciar un progresivo declive a continuación<sup>2</sup>. Es el pediatra el que debe velar para que cada niño alcance al final de la pubertad la máxima cantidad total de tejido óseo (que garantice la adecuada calidad ósea en edades avanzadas de la vida) y el responsable de prevenir, detectar y corregir precozmente cualquier anomalía en este proceso.

La necesidad de monitorizar este proceso es obligada en todas aquellas situaciones en las que la presencia de un factor patógeno, que teóricamente puede interferir la adecuada mineralización ósea, convierta al niño afectado en un paciente de riesgo para el desarrollo de osteoporosis: errores congénitos del metabolismo, algunos trastornos del desarrollo del esqueleto, enfermedades inmovilizantes, tratamientos que interfieren la mineralización ósea, etc.<sup>1</sup>.

Planear la prevención y tratamiento de la osteoporosis en el niño exige disponer de: *a*) un método sencillo y reproducible para la lectura de la densidad mineral ósea (DMO): densitometría ósea de doble absorción (DEXA) y ultrasonografía cuantitativa (QUS); *b*) unos marcadores biológicos que permitan conocer el estado del proceso de remodelación ósea<sup>3,4</sup>. Relacionados con el proceso de formación ósea son fundamentalmente la isoenzima ósea de las fosfatasas alcalinas, la osteocalcina y el propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I sérico. Relacionados con los procesos de resorción ósea las fosfatasas ácidas, el telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo I y la hidroxiprolina, la piridinolina y la desoxipiridinolina urinarias<sup>5</sup>.

Estos marcadores permiten valorar el estado del recambio óseo (aunque no predicen la densidad o la cantidad de calcio acumulado) y establecer de forma temprana y sensible la respuesta a los tratamientos, antes que los cambios en la velocidad de crecimiento o en la DMO puedan ser determinados. El valor predictivo de la medición aislada de un marcador óseo es muy pobre por la variabilidad intrapersonal de éstos, por eso se deben valorar los marcadores en conjunto<sup>6,7</sup>.

Puesto que el ritmo de mineralización ósea varía durante la infancia es necesario conocer los valores normales de la DMO y de los marcadores del recambio óseo a lo largo de esta época de la vida con el fin de interpretar adecuadamente los resultados obtenidos en cada momento. Se conocen bien los valores normales para la

DMO en función de la edad, pero no ocurre lo mismo con los marcadores biológicos del recambio óseo. Por lo tanto, nos ha parecido interesante la determinación de las concentraciones normales de estos marcadores en una población de niños españoles sanos como base para estudios posteriores y para tener niveles de referencia en la práctica clínica diaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha estudiado una población de 75 niños normales divididos en tres grupos de edad de 25 niños cada uno de ellos. El primero estuvo formado por niños de 6 meses a 4 años, el segundo por niños de 4 a 10 años y el tercero por niños de 10 a 14 años de edad que no tuvieran todavía signos clínicos de pubertad. Esta selección y distribución se ha realizado en función de los patrones habituales de alimentación de la población infantil en estas épocas de la vida, de la evolución de la densitometría ósea a lo largo de la infancia y de la estrecha relación que existe entre el grado de desarrollo puberal y la mineralización ósea. Todos ellos eran niños atendidos en nuestro hospital por problemas banales no relacionados con enfermedades óseas; las determinaciones se practicaron aprovechando muestras de sangre y de orina obtenidas para exámenes analíticos de rutina y se guardaron las normas del comité de ética para este tipo de estudios.

La extracción de sangre se practicó a primera hora tras ayuno nocturno y la muestra de orina se recogió en la primera o segunda micción de la mañana. Se cuantificaron los valores de dos marcadores bioquímicos de aposición ósea (osteocalcina y propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I en sangre) y de dos marcadores de resorción ósea (hidroxiprolina y piridinolinas en orina), que fueron elegidos por su significado biológico.

Los métodos analíticos utilizados han sido: osteocalcina (NovoCalcin<sup>®</sup>, Metra Biosystems); propéptido C (PROLAGEN-C<sup>®</sup>, Metra Biosystems); piridinolinas (Pir + D-Pir) (Pyrilinks<sup>®</sup>, Metra Biosystems) que son inmunoanálisis enzimáticos en microplaca con lectura de la densidad óptica en un lector cinético Milenia (DPC, Diagnostic Products Corporation) a punto final a 405 nm. Hidroxiprolina (OH-Pro): cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector UV/VIS, de Bio-Rad. La creatinina se analiza por el método de Jaffé con ácido pícrico en cinética compensada (Roche/Hitachi 747)<sup>8,9</sup>.

Los resultados obtenidos se han analizado mediante el programa Excel Microsot de Windows 98 y el procesador SPSS versión 11.0<sup>®</sup>.

Se ha utilizado el análisis de correlación de  $\rho$  de Spearman para estudiar la relación de los niveles de los distintos marcadores bioquímicos recogidos con la edad y el índice de masa corporal. El significado de las diferencias entre los niveles de estos marcadores en cada edad se ha valorado mediante una prueba no paramétrica para variables cuantitativas independientes (U de Mann-Whitney).

TABLA 1. Parámetros de resorción ósea

	Niños menores de 4 años		Niños de 4 a 10 años		Niños de 10 a 14 años	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Hidroxirolina (mg/l)	150,474	107,097	182,027	136,972	201,847	94,342
Hidroxirolina/Cr (mg/mg)	0,267	0,092	0,166	0,057	0,150	0,059
Pir + D-Pir (nmol/l)	910,358	767,098	959,419	697,898	1.058,230	382,773
Pir/Cr (nmol/mmol)	183,108	63,564	99,457	32,419	89,0878	31,881

DE: desviación estándar; Cr: creatinina; Pir: piridinolinas.

TABLA 2. Parámetros de aposición ósea

	Niños menores de 4 años		Niños de 4 a 10 años		Niños de 10 a 14 años	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Osteocalcina (ng/ml)	17,424	6,118	15,128	7,206	17,696	9,943
Propéptido C terminal (ng/ml)	324,906	193,788	195,038	120,664	242,893	141,688

DE: desviación estándar.

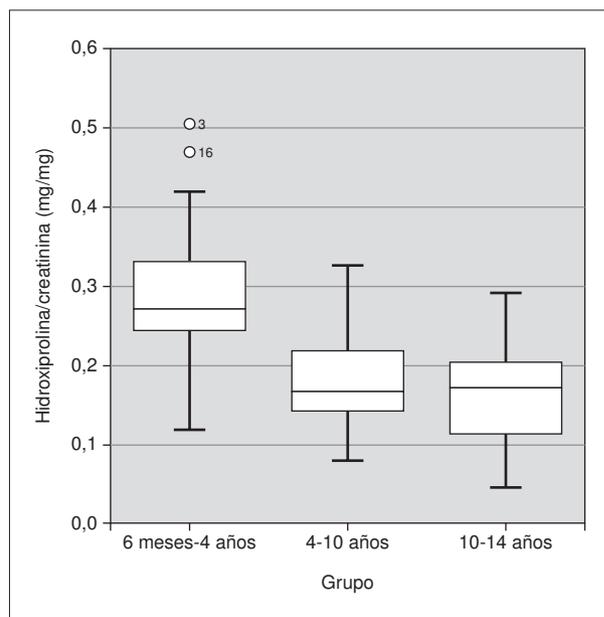


Figura 1. Diagrama de caja de niveles de hidroxiprolina/creatinina urinarios en función de la edad.

## RESULTADOS

Los resultados de los marcadores bioquímicos del intercambio óseo estudiados se recogen en las tablas 1 y 2, donde se muestran las medias y desviaciones estándar (DE) de los parámetros de resorción y de aposición ósea para cada uno de los grupos de edad.

Los intervalos de confianza calculados han sido los siguientes: piridinolinas/creatinina (nmol/mmol): 6 meses-4 años (158,19-208,03); 4-10 años (86,75-112,17); 10-14 años (76,33-101,84); hidroxiprolina/creatinina (mg/mg): 6 meses-4 años (0,23-0,30); 4-10 años (0,14-0,19); 10-14 años (0,13-0,17); osteocalcina (ng/ml): 6 meses-4 años

(15,03-19,82); 4-10 años (12,30-17,95); 10-14 años (13,80-21,59); propéptido C terminal (ng/ml): 6 meses-4 años (248,94-400,87); 4-10 años (147,74-242,30); 10-14 años (187,35-298,43).

Los valores de los marcadores de resorción ósea en orina (hidroxiprolina/creatinina y piridinolinas/creatinina) alcanzan su máximo nivel durante los primeros 4 años de la vida y descienden bruscamente entre los 4 y 10 años, para hacerlo más lentamente entre los 10 y los 14 años. Las diferencias son significativas ( $p < 0,05$ ) entre los resultados obtenidos en el primer grupo de niños (de 6 meses a 4 años) con los otros dos grupos, respectivamente, pero no lo son al comparar los valores del segundo grupo (4 a 10 años) con los del tercer grupo (10 a 14 años).

Al investigar la posible correlación entre estos valores con la edad de los niños y con su índice de masa corporal (IMC) se comprueba la existencia de una correlación negativa ( $p < 0,05$ ) entre la edad, el IMC y los valores de los marcadores de resorción ósea (figs. 1-4).

En relación con los marcadores de aposición ósea (propéptido C terminal y osteocalcina séricos) los valores más elevados se obtienen, así mismo, durante los primeros 4 años de la vida y se produce un descenso entre los 4 y 10 años para posteriormente volver a elevarse ligeramente entre los 10 y 14 años de edad. Para el propéptido C terminal existen diferencias significativas entre los grupos 1 y 2, pero no las hay entre los grupos 1 y 3 ( $p = 0,06$ ) ni entre el grupo 2 y el grupo 3 ( $p = 0,06$ ) (aunque se observa una tendencia ascendente en los niveles de propéptido en el último grupo de edad respecto al grupo anterior). Los niveles de osteocalcina no muestran diferencia significativa ( $p > 0,05$ ) entre ninguno de los tres grupos entre sí.

Al analizar la correlación existente entre los marcadores de aposición ósea con la edad y el IMC, se pone en evi-

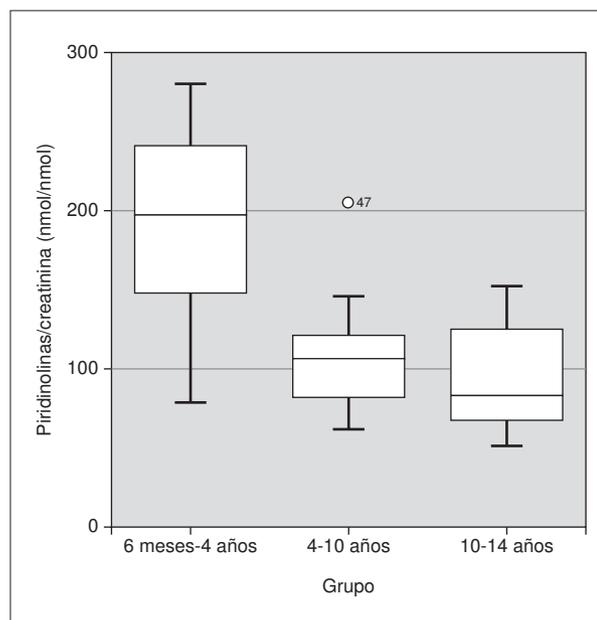
dencia que los valores de propéptido C descienden de forma significativa a medida que aumenta la edad, pero no se encuentran diferencias significativas al correlacionarlo con el IMC. Los niveles de osteocalcina no parecen guardar ninguna correlación significativa ( $p > 0,05$ ) ni con la edad ni con el IMC (figs. 5-8).

## DISCUSIÓN

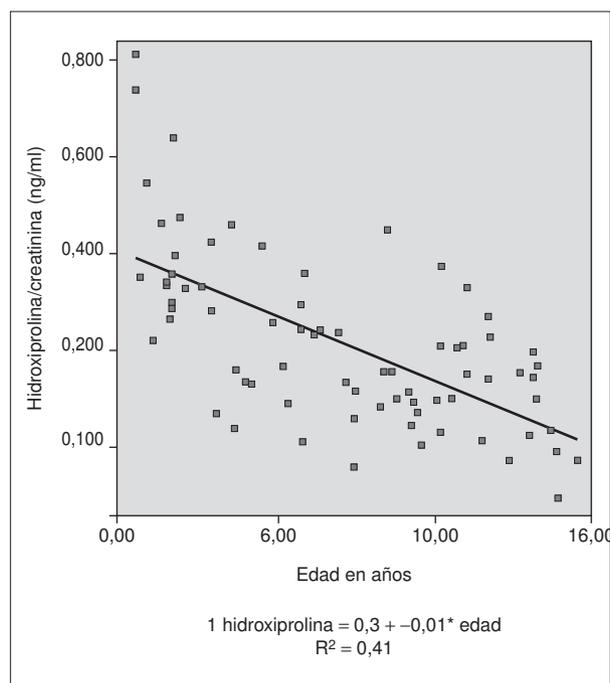
La osteocalcina es una proteína no colágena sintetizada por el osteoblasto y presente en la matriz del tejido óseo, dentina y otros tejidos mineralizados. Una pequeña proporción escapa del hueso y puede medirse en suero, preferentemente a primera hora de la mañana debido a su ritmo circadiano. En este caso resulta útil como marcador específico de formación ósea. El propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I es un precursor del colágeno tipo I que constituye el 80-90% de la matriz orgánica ósea. Es sintetizado por el osteoblasto y se encuentra en forma libre tanto en líquido intersticial como en la sangre. Es así mismo marcador de formación ósea<sup>10-14</sup>.

La hidroxiprolina urinaria es un aminoácido no esencial integrante del tejido conjuntivo y del tejido óseo que constituye el 10% de la molécula de colágeno. Cuando se cataboliza el colágeno (en la resorción ósea), la hidroxiprolina no es reutilizada y se libera a través de la orina. Su excreción es mayor en niños que en adultos y además puede estar influida por la dieta, por lo que debería realizarse una dieta exenta en gelatina en las 48 h previas a su determinación. La piridinolina es un aminoácido

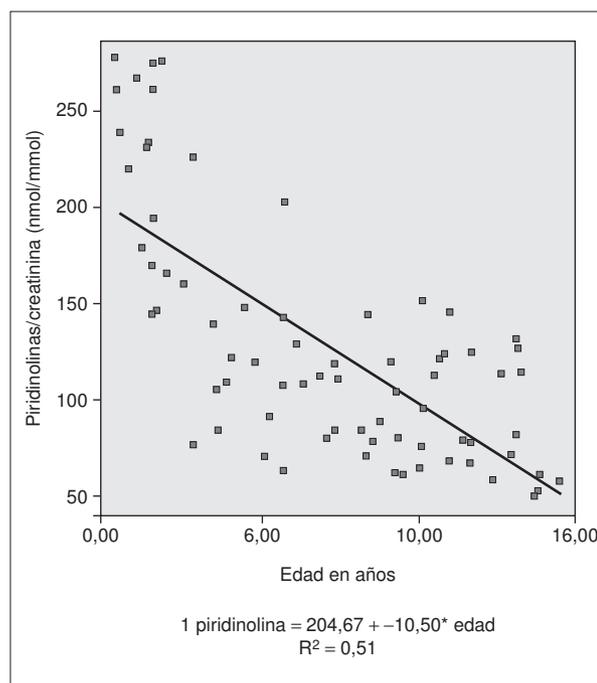
cíclico que forma puentes de unión moleculares, estableciendo las fibras colágenas en la matriz extracelular. Durante el fenómeno de resorción se libera en forma libre (40%) o unido a péptidos (60%) y una ventaja respecto a la hidroxiprolina es que no precisa dieta previa a la toma de muestra<sup>11-14</sup>.



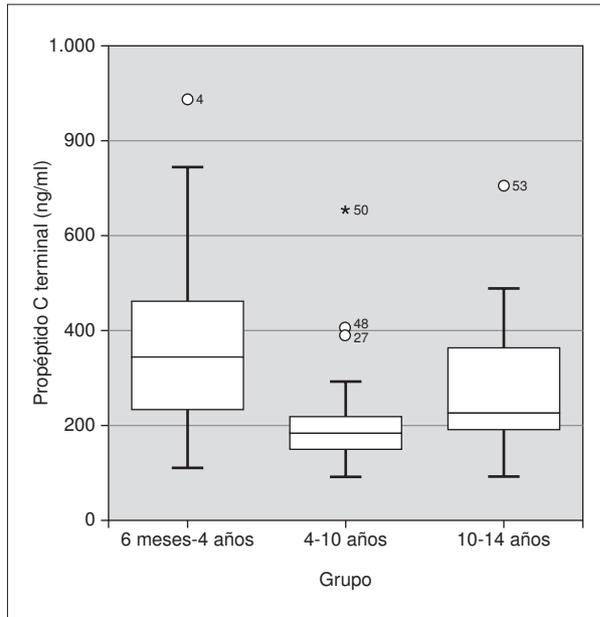
**Figura 2.** Diagrama de caja de niveles de piridinolinas/creatinina urinarios en función de la edad.



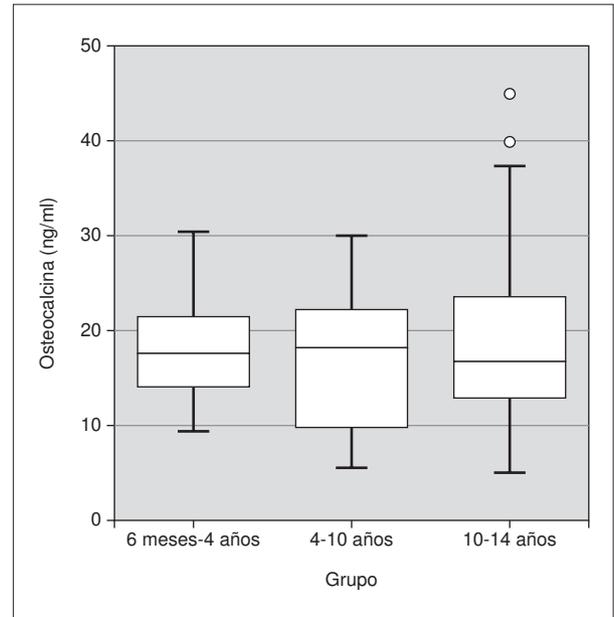
**Figura 3.** Recta de regresión lineal de los niveles de hidroxiprolina/creatinina urinarios a lo largo de la infancia.



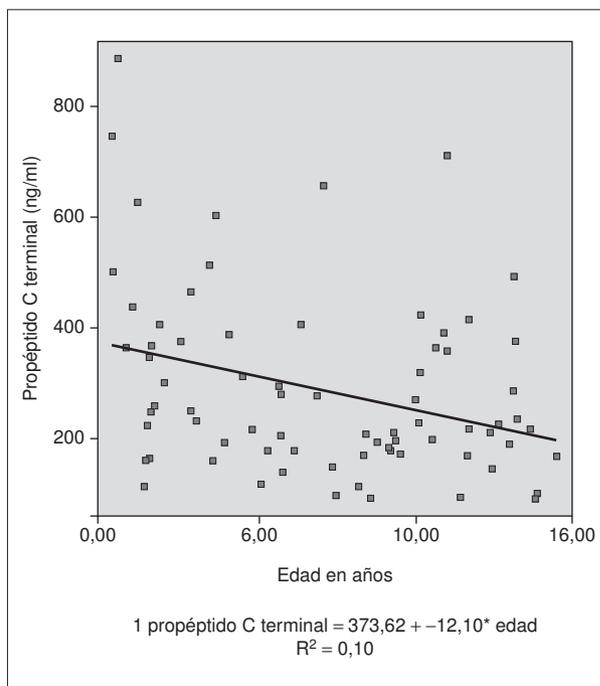
**Figura 4.** Recta de regresión lineal de los niveles de piridinolinas/creatinina urinarios a lo largo de la infancia.



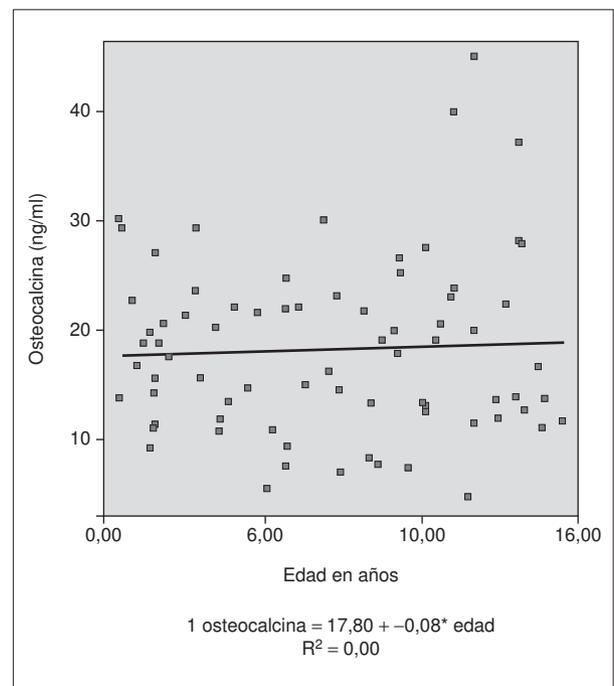
**Figura 5.** Diagrama de caja de niveles de propéptido C terminal sérico en función de la edad.



**Figura 6.** Diagrama de caja de niveles de osteocalcina sérica en función de la edad.



**Figura 7.** Recta de regresión lineal de los niveles de propéptido C terminal sérico a lo largo de la infancia.



**Figura 8.** Recta de regresión lineal de los niveles de osteocalcina sérica a lo largo de la infancia.

Los valores de la osteocalcina y el propéptido C séricos, así como los de la hidroxiprolina/creatinina y las piridinolininas/creatinina urinarias muestran una clara variación a lo largo de la infancia, tal como era de sospechar debido a la evolución del crecimiento y de la mineralización ósea a lo largo de esta época de la vida.

Los máximos niveles de los cuatro marcadores estudiados se alcanzan durante los primeros 4 años, lo que pone en evidencia la existencia de un acentuado recambio óseo que hace que este período sea especialmente sensible a cualquier agente exógeno que pueda interferir el equilibrio de aposición-resorción mineral ósea. A partir

de este momento parece iniciarse un declive progresivo en el ritmo general del recambio óseo que llega hasta los 14 años de vida (coincidiendo con las edades en las que la velocidad de crecimiento es menor), pero con un comportamiento distinto en función de los diferentes marcadores analizados.

La osteocalcina y el propéptido C terminal se mantienen prácticamente estables durante la infancia, excepto con un ligero declive entre los 4 y los 10 años de edad para iniciar un repunte ascendente a continuación. La ligera correlación negativa entre el propéptido C terminal y la edad, y una línea de pendiente ligeramente positiva (pero prácticamente horizontal) para la osteocalcina concuerda con el predominio de los fenómenos de mineralización y crecimiento hasta los 14 años de edad y parece definir un predominio de los fenómenos de aposición ósea durante esta época de la vida. Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre los parámetros de aposición ósea y el IMC, lo cual confirma los resultados de otros estudios que demuestran que la DMO depende de la edad y del estadio puberal, pero no del peso ni, por lo tanto, del IMC<sup>15</sup>.

Por el contrario los valores de hidroxiprolina/creatinina (H/C) y de piridinolinas/creatinina (P/C) urinarias presentan un descenso significativo desde los 4 a los 14 años, lo cual parece demostrar una disminución continuada de los fenómenos de resorción durante esta época de la vida, como parece confirmarlo la existencia de correlación claramente negativa entre la H/C y la P/C con la edad. Estos parámetros, al contrario de los marcadores de aposición ósea, se correlacionan de manera negativa con el IMC.

La población estudiada llega hasta los 14 años de edad y no se han incluido niños con desarrollo puberal detectable clínicamente porque creemos que el recambio óseo durante la pubertad debe ser objeto de un estudio independiente, a causa de sus especiales características biológicas y al hecho comprobado por otros autores de que, debido a la amplia variación en el inicio de la pubertad, los marcadores óseos están relacionados en ese momento con el estadio puberal y no con la edad cronológica<sup>6,16</sup>. Sin embargo, la presencia de niños en los que probablemente se han iniciado ya cambios biológicos puberales, debe ser el motivo por el cual en el grupo de entre 10 y 14 años, parece iniciarse un repunte del recambio óseo<sup>17,18</sup>.

Estudios practicados por nosotros con anterioridad<sup>8,9</sup> demuestran que a partir de los 21 años de vida los valores de los marcadores del recambio óseo son muy inferiores a los de la infancia y que además permanecen invariables hasta los 65 años.

En resumen, la infancia (especialmente los primeros 4 años de la vida) es el momento en el que los fenómenos del recambio óseo alcanzan su máxima intensidad, con una notable diferencia en relación con lo que ocurre

en edades posteriores. Los marcadores de aposición ósea se mantienen estables a lo largo de la infancia, mientras que los de resorción ósea guardan una correlación negativa con la edad. Este comportamiento está de acuerdo con el incremento progresivo de la masa ósea a lo largo de la edad infantil. Al valorar la situación de la mineralización ósea de un niño los marcadores del recambio óseo permiten (junto a la densitometría ósea) conocer la situación de la aposición y de la resorción ósea, detectar los posibles desequilibrios en este ciclo y aportar las soluciones más adecuadas en cada momento, estimulando la aposición o frenando la resorción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Specker BL. Factors affecting bone mass in infants and toddlers. En: Bonjour JPh, Tsang RG, editors. Nutrition and bone development. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol 44. Philadelphia: Raven Publishers, 1999; p. 111-25.
2. Alonso Franch M, Redondo MP, Castro MJ, Conde F, Redondo D, Martínez-Sopena MJ. La prevención de la osteoporosis en la infancia. Un reto para el Pediatra. VII Premio Especial Nestlé sobre Nutrición Infantil. En: Nestlé España, S.A., patrocinador. Premios Nutrición Infantil 2002. Barcelona: Pulso Ediciones, 2003; p. 7-65.
3. Pettifor JM. Calcium deficiency and impaired bone mass acquisition. En: Bonjour JPh, Tsang RG, editors. Nutrition and bone development. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol 44. Philadelphia: Raven Publishers, 1999; p. 199-211.
4. Gilsanz V. Assessment of bone mass development during childhood and adolescence by quantitative imaging techniques. En: Bonjour JPh, Tsang RG, editors. Nutrition and bone development. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol 44. Philadelphia: Raven Publishers, 1999; p. 147-64.
5. Schonau E, Rauch F. Markers of bone collagen metabolism: Problems and perspectives in paediatrics. *Horm Res* 1997;48 (Suppl 5):50-9.
6. Crofton PM, Kelnar CJ. Bone and collagen markers in paediatric practice. *Int Clin Pract* 1998;52:557-65.
7. Ridder CM, Delemarre-van de Waal HA. Clinical utility of markers of turnover in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:441-8.
8. Gonzalez López JM, Miramar MD, Villanueva B, Díez MJ. Marcadores bioquímicos de formación ósea. Evaluación en relación con la edad y sexo [abstract]. *Quim Clin* 2000;19:III.
9. Miramar MD, Gonzalez López JM, Relaño E, Díez MJ, Villanueva B. Marcadores bioquímicos de resorción ósea. Evaluación en relación con la edad y sexo [abstract]. *Quim Clin* 2000;19:III.
10. Saggese G, Baroncelly GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen in healthy children from 1st year of life to adulthood and in metabolic bone diseases. *Pediatr Res* 1992;151:764-8.
11. Lieuw-a-fa M, Sierra RI, Specker BL. Carboxy-terminal propeptide of human type I collagen and pyridinium cross-links as markers of bone growth in infants 1 to 18 months of age. *J Bone Miner Res* 1995;6:849-53.
12. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000;1:281-94.

13. Saggese G, Baroncelly GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G. Twenty-four-hour osteocalcin, carboxyterminal propeptide of type I procollagen and aminoterminal propeptide of type III procollagen rhythms in normal and grow-retarded children. *Pediatr Res* 1992;35:409-15.
14. Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59(7):2-9.
15. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 1998;87:494-9.
16. Sorva R, Anttila R, Siimes MA, Sorva A, Tähtelä R, Turpeinen M. Serum markers of collagen metabolism and serum osteocalcin in relation to pubertal development in 57 boys at 14 years of age. *Pediatr Res* 1997;42:528-32.
17. Carrascosa A, Ballabriga A. Masa ósea y nutrición. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. *Nutrición en la Infancia y Adolescencia*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Ergón, 2001; p. 731-58.
18. Marco M, Méndez MJ, Ruiz JC. Variaciones de la densidad y de la concentración mineral ósea entre distintas comunidades. *An Esp Pediatr* 2000;52:319-26.