

M.A. García-Pérez^a
J. Moreno-Mercer^b
A. Cano^b

391

Marcadores bioquímicos de remodelación ósea: su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis

^aUnidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

^bDepartamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Valencia.

Correspondencia:

Dr. A. Cano.
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
Correo electrónico: acano@uv.es

Fecha de recepción: 8/2/02

Aceptado para su publicación: 17/6/02

Biochemical markers of bone turnover: their usefulness in the management of osteoporosis

M.A. García-Pérez, J. Moreno-Mercer, A. Cano. *Marcadores bioquímicos de remodelación ósea: su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis.*

RESUMEN

Con la depleción estrogénica se produce un aumento del remodelado óseo, cuyo grado podemos determinar mediante el análisis de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. En los últimos años se ha puesto mucho énfasis en establecer la relación entre estas tasas de remodelado óseo, determinadas a partir de los valores en los marcadores, con la pérdida ósea y la posibilidad de fractura y como indicadores reales del beneficio de la terapia antirresortiva. Como comentaremos a continuación, aunque existen varios estudios que demuestran su capacidad predictora de pérdida ósea y de posibilidad de fractura, el uso más establecido en la actualidad es el de monitorizar el tratamiento y establecer la adhesión (*compliance*) de la paciente a la terapia.

PALABRAS CLAVE

Posmenopausia. Terapia antirresortiva. Predicción de pérdida ósea y de fractura. Beneficio del tratamiento.

SUMMARY

With estrogenic depletion, bone remodeling increases. The degree of this remodeling can be determined by analysis of biochemical markers of bone turnover. In the last few years, great efforts have been made to establish the relationship between rates of bone remodeling, determined by levels of markers, and bone loss and the possibility of fracture, as well as to establish the role of these markers as faithful indicators of the benefits of antiresorptive therapy. As will be seen, although several studies demonstrate the capacity of these markers to predict bone loss and the possibility of fracture, currently they are more frequently used to monitor therapy and establish patients' compliance with treatment.

KEY WORDS

Postmenopause. Antiresorptive therapy. Prediction of bone loss and fracture. Treatment benefit.

392 PREDICCIÓN DE PÉRDIDA ÓSEA

La principal consecuencia de la osteoporosis es un aumento del riesgo de fractura. En la tabla 1 se exponen unas recomendaciones de la Fundación Nacional de la Osteoporosis para el tratamiento y seguimiento de la osteoporosis posmenopáusica. En este sentido, cabe resaltar que los factores de riesgo, a la vez que numerosos, son muy variables, con lo que el clínico debe estudiar, por ejemplo, si el sedentarismo en una mujer posmenopáusica constituye un factor de riesgo susceptible de ser evaluado.

Está establecido que la pérdida ósea tan acelerada que ocurre en la menopausia se debe al elevado recambio óseo^{1,2}. Si los marcadores de recambio óseo pudiesen predecir de forma fiable la pérdida ósea, nos proporcionarían un medio sencillo y barato para detectar a las mujeres que presentan un riesgo elevado de desarrollar osteoporosis. Ya que durante la menopausia se incrementa la pérdida ósea, con un descenso apreciable en la densitometría ósea (DMO)^{1,3}, y aumentan los marcadores de formación (37-52%) y resorción ósea (79-97%)⁴⁻¹⁰, es posible que a partir de unos valores determinados de marcadores podamos diferenciar a las mujeres que pierden hueso con más rapidez.

Por desgracia, en los estudios longitudinales surgen importantes problemas metodológicos al evaluar la relación entre valores de marcadores y densidad mineral ósea (DMO). En primer lugar, la determinación de la DMO no está exenta de errores. Se ha demostrado que cuando se realiza una determinación de DMO anual durante un período de 2 años, el error es el mismo (1-3%) que el que se obtiene tras repetidas determinaciones de DMO en un paciente determinado. Por otra parte, la pérdida ósea no es uniforme y difiere según la localización y el tipo de hueso. Todo esto dificultaría el establecimiento de una relación entre tasa de recambio óseo y pérdida ósea individual en mujeres posmenopáusicas, y explicaría los resultados contradictorios publicados^{5,11}.

Los coeficientes de correlación de los telopeptídos aminoterminales entrecruzados del colágeno tipo I (NTx) y los telopeptídos carboxiterminales entrecruzados del colágeno tipo I (CTx), marcadores de resorción, respecto a la DMO en mujeres posmenopáusicas son muy bajos, con lo que se producen muchos errores al intentar predecir la densidad ósea para individuos determinados^{10,12}. De hecho, aunque

Tabla 1 Recomendaciones de la Fundación Nacional de la Osteoporosis (NOF) para tratamiento y seguimiento de la osteoporosis

<i>¿Quién debe ser evaluado?</i>	<i>¿Quién debe ser tratado?</i>
Mujeres posmenopáusicas < 65 años con uno o más factores de riesgo	Mujeres con una T-score < -2 (DMO) sin factores de riesgo adicionales
Mujeres que presentan alguna fractura	Mujeres con una T-score < -1,5 si existen otros factores de riesgo
Mujeres que consideren una terapia para la osteoporosis	Mujeres con > 70 años si existen múltiples factores de riesgo. Se iniciará la terapia antirresortiva
Mujeres > 65 años independientemente de los factores de riesgo	directamente, sin ninguna evaluación
Mujeres que han seguido una terapia hormonal prolongada	

varios estudios han encontrado buenas correlaciones entre la reducción de NTx y el incremento de DMO, la predicción de cambios en pacientes individuales es muy limitada¹³, o incluso no se encuentra correlación¹². Éste es el caso del estudio realizado por Yoshimura et al¹⁴, en el que se analizaron 8 marcadores bioquímicos y su relación con los cambios de DMO en la cadera y el cuello femoral en 400 sujetos durante 3 años, sin que observara ninguna correlación entre los marcadores estudiados y la pérdida ósea femoral. Sin embargo, se obtuvo una correlación significativa entre la OC y la pérdida ósea de la columna lumbar. Por otra parte, varios estudios han demostrado que unos valores basales elevados de marcadores bioquímicos en mujeres posmenopáusicas se asocian a una alta tasa de pérdida ósea^{7,15-18}, aunque se insiste repetidamente que los valores de estos marcadores no pueden predecir la pérdida ósea a escala individual^{10,12}. Si el error en la DMO se reduce al realizar varias determinaciones en un único punto específico del esqueleto, y se mejora la variabilidad a corto y a largo plazo de los marcadores bioquímicos, la correlación entre pérdida ósea y los valores de los marcadores mejora mucho^{9,19}.

PREDICCIÓN DE RIESGO DE FRACTURA

La relación de los marcadores de recambio óseo con fractura ósea es más incierta. A partir de estudios retrospectivos resulta difícil determinar si unos

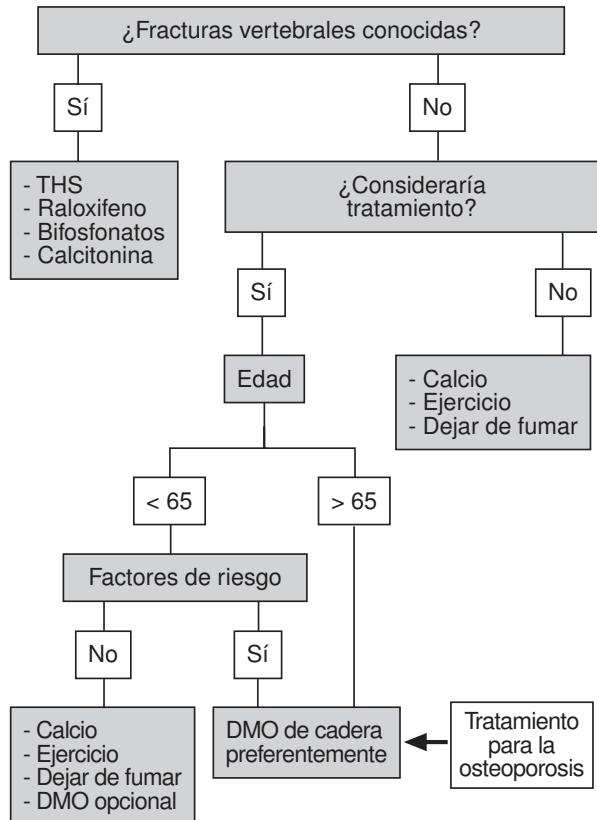


Figura 1. Algoritmo clínico muy simple sugerido por la Fundación Nacional de la Osteoporosis para evaluar la posibilidad de fractura osteoporótica. Entre los factores de riesgo asociados a pérdida ósea se encuentran el hábito tabáquico, la ingestión baja de calcio, el alcoholismo, la menopausia temprana (< 45 años u ovariectomía), la ausencia de ejercicio físico, historia previa de fractura, etc. Evidentemente, según lo expuesto en el texto, una baja densitometría ósea (DMO) y unos marcadores de remodelado óseo elevados suponen un riesgo de primera magnitud.

valores elevados de marcadores se relacionan con una alta tasa de recambio óseo causante de la fractura, o bien si se deben a cambios agudos en el recambio óseo asociados a la fractura^{20,21}. Para poder predecir el riesgo de fractura a partir de los valores de los marcadores, se debe relacionar los valores basales de estos marcadores y evaluar el riesgo de fractura en estudios prospectivos²²⁻²⁶, y este valor predictivo se debe analizar por separado frente a las fracturas de cadera, vertebrales y en otras localizaciones debido a la heterogeneidad en su patogenia.

Se ha descrito que las mujeres menopáusicas catalogadas como perdedoras rápidas de hueso poseen un riesgo 2 veces mayor de sufrir una fractura vertebral o periférica que aquellas consideradas como normales o perdedoras lentas^{9,25,27}. En este sentido, se ha planteado si los valores de los marcadores bioquímicos de recambio óseo se pueden considerar junto con la determinación de la DMO para conseguir una mayor precisión en la predicción del riesgo de fractura, y se ha observado que las mujeres que poseen una baja masa ósea y un elevado recambio óseo tienen un riesgo mayor de fractura que aquellas con un único factor de riesgo. Garner et al²⁴, en un estudio prospectivo, observaron que en las mujeres que sufrieron una fractura durante los 2 años de seguimiento, los valores de CTx libre fueron más altos que en los controles sin fractura, y que marcadores de formación ósea como la osteocalcina (OC) y la fosfatasa alcalina específica de hueso (FA ósea) no fueron predictivos. Además, se demostró que la DMO y CTx poseen un valor de predicción muy parecido, siendo el mejor indicador de fractura un valor elevado de CTx en personas con historia de fractura, seguido por una baja DMO y un valor alto de CTx. De esta forma, un valor elevado de CTx (por encima de 2 DE) predijo mejor la fractura que una baja DMO (menor o igual a 2,9 DE). Es más, en un estudio en el que se determinaron distintas modificaciones postransducciónales del CTx que se asocian con la edad del tejido, se mejoró la predicción del riesgo de fractura y éste fue independiente del valor de DMO^{28,29}, constituyendo la primera evidencia de que la calidad ósea puede ser evaluada por una técnica bioquímica. La relación entre los valores de CTx y de fosfatasa alcalina específica de hueso con el riesgo de fractura también ha sido descrita por otros grupos³⁰.

En el estudio EPIDOS se observó que valores de OC infracarboxilada (undercarboxylated OC [ucOC]) superiores a los premenopáusicos se asociaban, en mujeres mayores sanas, con un aumento del riesgo de fractura de cadera, relación que fue significativa incluso después de corregir por la DMO de la cadera³¹. Sin embargo, Tromp et al²⁶ no encontraron ninguna correlación entre valores de NTx urinarios y el riesgo de fractura osteoporótica en un estudio realizado en 348 mujeres posmenopáusicas durante 5 años.

En resumen, mientras que la relación entre los marcadores de formación ósea y el riesgo de fractu-

394 ra no está clara, excepto para la ucOC, los valores de los marcadores de resorción sí se relacionan de un modo consistente con el riesgo de fractura ósea^{25,32,33}. Parece, por tanto, que la tasa de resorción ósea predice la fractura de manera independiente de la masa ósea, por lo que estos datos sugieren que una mayor resorción ósea puede conducir a un aumento en la fragilidad del esqueleto por dos mecanismos distintos mediados por una reducción en la masa ósea y por un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo debidos a una mayor actividad osteoclástica³⁴. Todos estos datos permiten concluir que una combinación de DMO y de marcadores de resorción aumenta la especificidad para la predicción de la fractura. En la figura 1 se observa un algoritmo clínico sencillo sugerido por la Fundación Nacional de la Osteoporosis (NOF) para evaluar la posibilidad de fractura. Como se puede apreciar, un punto de corte principal es si la mujer está dispuesta a considerar un tratamiento antirresortivo. Si la respuesta es afirmativa, la decisión del clínico pasará por la evaluación de unos factores de riesgo, así como de unas pruebas clínicas. El estudio de la DMO y de los marcadores de metabolismo óseo son dos herramientas de primer orden en esta decisión.

MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA MONITORIZAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO

El principal uso de los marcadores de recambio óseo es el de identificar a pacientes con pérdida ósea acelerada, ya que la relación entre posibilidad real de fractura, determinada mediante bajas DMO y alto recambio óseo, está clara³³. Incluso para densitometrías normales, unos valores altos de marcadores son predictivos de una pérdida ósea anual elevada. Las pacientes osteoporóticas u osteopénicas, al ser tratadas de una enfermedad crónica, deben ser monitorizadas durante largos períodos, en general, mediante estudio de la DMO. Ya hemos comentado algunas limitaciones de esta técnica, como su disponibilidad en los centros de salud, una larga lista de espera hospitalaria, etc. Por otra parte, dado el error de precisión a corto plazo de la técnica (1-1,5%), la variación anual de cambio en la DMO debe ser del orden del 3-5% para que sea significativa. Por tanto, para tratamientos antirresortivos que inducen peque-

ños aumentos en la DMO, esta técnica no es la apropiada para evaluar la respuesta a la terapia durante el primer año, con lo que no es posible identificar a todas las personas que no responden al tratamiento.

Por el contrario, varios estudios han demostrado que los marcadores óseos se reducen considerablemente a los 3 (resorción ósea) y a los 6 meses (formación ósea) tras instaurar la terapia. Este retraso en el descenso de los marcadores de formación refleja el acoplamiento fisiológico de la formación a la resorción, alcanzándose una meseta a los 6-12 meses¹⁹. Además, esta variación a corto plazo se correlaciona con la variación a largo plazo (2 años) en la DMO³⁵⁻⁴⁰. Por tanto, los marcadores de recambio óseo son útiles en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y su cumplimiento por parte del paciente, al ser indicativos de una respuesta positiva o negativa en un período muy corto.

En la terapia hormonal sustitutiva, la magnitud del descenso varía según la sensibilidad del marcador y de la dosis de estradiol, aunque en la mayoría de los estudios que usaron una dosis adecuada los valores de los marcadores disminuyeron un 40-60%, reduciéndose hasta concentraciones premenopáusicas^{19,38,41-43}. Esta disminución en los marcadores de recambio óseo tras el tratamiento con estrógenos se correlaciona inversamente con los cambios a largo plazo en la DMO^{38,41}. En otro estudio relacionado se investigaron los cambios en los valores de fosfatasa alcalina (FA) ósea, OC y CTx en respuesta a diferentes dosis de 17 β-estradiol transdérmico en 569 mujeres⁴³, demostrando que todos los marcadores disminuyeron significativamente a los 3 y 6 meses de tratamiento, y que estos cambios eran predictivos de cambios en la DMO a los 2 años. Por último, se ha observado que los marcadores de resorción permanecen disminuidos mientras dura la terapia, mientras que los de formación aumentan a los pocos meses⁴⁴.

El tratamiento diario con bifosfonatos induce cambios en los marcadores similares a los de la THS. Estos cambios se han estudiado extensamente con el alendronato. Éste reduce de una manera dependiente de la dosis un 70% el CTx sérico^{36,45}, valores que se mantienen estables durante el tratamiento³⁶. En mujeres mayores de 65 años, el alendronato reduce los valores de todos los marcadores estudiados a los 6 meses, y esta reducción se mantiene en los estudios durante 2 años y medio³⁵. La administración in-

terminente de bifosfonatos induce una rápida disminución en los marcadores de resorción, seguida por un ligero aumento a las pocas semanas que no llega a alcanzar los valores existentes antes de la segunda dosis^{46,47}. Este patrón cíclico depende de la potencia y de la dosis de bifosfonato. Por otra parte, la administración diaria de raloxifeno también produce una disminución sostenida en el recambio óseo⁴⁸. Los efectos de la calcitonina nasal son considerablemente menores⁴⁹. Por otra parte, los sujetos con un descenso mayor del 45% de sus valores de marcadores presentaron mayor ganancia en la DMO que los que presentaron un descenso menor en sus valores. Por consiguiente, con la determinación de los valores de estos marcadores de remodelado óseo cada cierto tiempo (3-6 meses parece un intervalo razonable), nada más instaurar la terapia se puede identificar a las personas que responden a ella³⁵⁻³⁹.

En otro orden, el NTx y CTx en suero y en orina parecen presentar un mayor grado de supresión que las piridolinas y otros marcadores clásicos de resorción con la terapia antirresortiva^{8,9,45,50,51}. Al comparar varios marcadores con la DMO se encontró que las mujeres que no respondían al tratamiento, según la DMO, poseían unos valores séricos de OC y FA ósea y un CTx urinario mucho mayores que las que respondían, y que el CTx fue el marcador más predictivo y sensible⁸. De entre los marcadores de formación, los más sensibles a la terapia fueron la FA ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I^{9,45,51}.

En resumen, aunque no parece que los marcadores puedan predecir de manera individual la ganancia en masa ósea, su determinación cada 3 o 6 meses tras instaurar la terapia proporciona resultados similares, aunque antes que la determinación de la DMO, ya que ésta debe ser realizada tras un año, preferiblemente dos, después de establecer la terapia. No obstante, existen estudios en los que se demuestra que los marcadores bioquímicos son capaces de predecir el efecto terapéutico en pacientes individuales^{43,52}. Una determinación previa de los valores de estos

marcadores antes de instaurar una terapia antirresortiva ayudaría a identificar a las pacientes que, *a priori*, se beneficiarán más del tratamiento. Lo que no cabe duda es que el uso de estos marcadores en mujeres que están llevando una terapia antirresortiva son de gran utilidad, ya que revelan si la mujer responde o no al tratamiento. El paciente necesita saber que el tratamiento está funcionando, ya que es bien sabido que las terapias a largo plazo en pacientes asintomáticos se suelen abandonar por falta de motivación y resultados, a menos que un valor biológico demuestre su efectividad.

CONCLUSIONES

Esta revisión ha pretendido destacar algunos aspectos básicos y clínicos de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y de su utilidad en la osteoporosis. Para el diagnóstico de la enfermedad debe realizarse una densitometría ósea, que es un buen indicador del estado óseo y probablemente de la posibilidad de fractura, aunque es una medida que refleja la historia del hueso en los últimos años y no da cuenta del estado metabólico actual. Por ello, la DMO debe ir acompañada por el estudio de una batería de marcadores bioquímicos de recambio óseo fiables. Estos marcadores deben ser un fiel reflejo del estado metabólico óseo actual y de los beneficios de una posible terapia antirresortiva. A medida que aumenta la esperanza de vida, el número de mujeres con riesgo de osteoporosis se irá incrementando. El uso de estos marcadores de metabolismo óseo puede ayudar a identificar a aquellas pacientes con mayor riesgo de pérdida ósea. Una vez instaurado el tratamiento, los marcadores óseos pueden demostrar rápidamente la respuesta lograda ya a las pocas semanas del comienzo del tratamiento, con lo que pueden utilizarse para persuadir a las pacientes para que continúen el tratamiento preventivo o terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, III. A unitary model for involutional 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;13:763-73.
2. Riggs BL, Melton LJ, III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
3. Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppsson S, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone* 2001;28:327-31.
4. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3366-71.
5. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: clinical usefulness in osteoporosis. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999;57:137-48.
6. Hoshino H, Kushida K, Takahashi M, Yamazaki K, Denda M, Atsumi K, et al. Changes in levels of biochemical markers and ultrasound indices of Os calcis across the menopausal transition. *Osteoporos Int* 2000;11:128-33.
7. 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;11:337-49.
8. Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res* 1995;10:641-9.
9. 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;14:1614-21.
10. 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;14:1404-10.
11. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991;303:961-4.
12. Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000;15:1398-404.
13. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients treated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1998;63:363-8.
14. Yoshimura N, Hashimoto T, Sakata K, Morioka S, Kasamatsu T, Cooper C. Biochemical markers of bone turnover and bone loss at the lumbar spine and femoral neck: the Taiji study. *Calcif Tissue Int* 1999;65:198-202.
15. Reginster JY, Deroisy R, Collette J, Albert A, Zegels B. Prediction of bone loss rate in healthy postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997;60:261-4.
16. 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;14:1614-21.
17. Ravn P, Rix M, Andreassen H, Clemmesen B, Bidstrup M, Gunnars M. High bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997;60:255-60.
18. Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, Overgaard K, Christiansen C. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women. *Bone* 1996;19:291-8.
19. 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;18:191-5.
20. Akesson K, Vergnaud P, Gineyts E, Delmas PD, Obrant KJ. Impairment of bone turnover in elderly women with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1993;53:162-9.
21. Hedstrom M, Sjoberg K, Svensson J, Brosjo E, Dalen N. Changes in biochemical markers of bone metabolism and BMD during the first year after a hip fracture. *Acta Orthop Scand* 2001;72:248-51.
22. Melton LJ, III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915-23.
23. Chapurlat RD, Garnero P, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study. *Bone* 2000;27:283-6.
24. 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;11:1531-8.
25. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996;19:9-12.
26. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11:134-40.
27. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996;19:9-12.
28. Gineyts E, Cloos PA, Borel O, Grimaud L, Delmas PD, Garnero P. Racemization and isomerization of type I collagen C-te-

- lopeptides in human bone and soft tissues: assessment of tissue turnover. *Biochem J* 2000;345:481-5.
29. Garner P, Bianchi F, Carlier MC, Genty V, Jacob N, Kamel S, et al. Biochemical markers of bone remodeling: pre-analytical variations and guidelines for their use. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:683-704.
 30. Garner P, Sornay-Rendu E, Claustre B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.
 31. Vergnaud P, Garner P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:719-24.
 32. van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996;312:482-3.
 33. Bone HG, Downs RW Jr, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:265-74.
 34. Parfitt AM. Bone age, mineral density, and fatigue damage. *Calcif Tissue Int* 1993;53(Suppl):82-5.
 35. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1431-8.
 36. Garner P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1693-700.
 37. Rosen CJ, Chesnut CH, III, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1904-10.
 38. Hesley RP, Shepard KA, Jenkins DK, Riggs BL. Monitoring estrogen replacement therapy and identifying rapid bone losers with an immunoassay for deoxypyridinoline. *Osteoporos Int* 1998;8:159-64.
 39. Ravn P, Christensen JO, Baumann M, Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 1998;22:559-64.
 40. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. *J Bone Miner Res* 1998;13:1124-33.
 41. Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC Jr, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997;102:29-37.
 42. Cooper C, Stakked JA, Radowicki S, Hardy P, Pilate C, Dain MP, et al. Matrix delivery transdermal 17beta-estradiol for the prevention of bone loss in postmenopausal women. The International Study Group. *Osteoporos Int* 1999;9:358-66.
 43. Delmas PD, Hardy P, Garner P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000;26:553-60.
 44. Riis BJ, Overgaard K, Christiansen C. Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteoporos Int* 1995;5:276-80.
 45. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000;11:295-303.
 46. Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2784-91.
 47. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttmann JR, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:298-307.
 48. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
 49. Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G, Hauge EM, Melsen F, Sorensen OH. Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996;18:207-12.
 50. Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Walsilaskas C, et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res* 1999;14:1583-95.
 51. Alvarez L, Guanabens N, Peris P, Vidal S, Ros I, Monegal A, et al. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to the treatment of paget's disease. *Bone* 2001;29:447-52.
 52. Garner P, Darte C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone* 1999;24:603-9.