

PROTOSCOLOS
OSTEOPOROSIS



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS

OSTEOPOROSIS

Coordinador

Manuel Sosa Henríquez

ASO43G150-5000
ACTO1142



CAPÍTULO V

Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis

JAVIER DEL PINO MONTES*, LUIS CORRAL GUDINO** Y CARLOS MONTILLA MORALES*

*Sección de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes y Reumatología.

Unidad de Metabolismo Óseo.

**Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

En la definición más moderna de osteoporosis (OP) se considera que la resistencia ósea es un reflejo de la densidad y de la calidad del hueso¹. Las técnicas de imagen empleadas en la evaluación de la OP pretenden medir la densidad mineral ósea (DMO), así como predecir y diagnosticar el riesgo de fractura. Calidad ósea es un término aún poco preciso que indica, de modo genérico, un conjunto de cualidades biomecánicas, grado de conectividad trabecular, estado de la microarquitectura, adecuada mineralización y calidad de los materiales óseos, entre otros aspectos. Por un lado, las técnicas de imagen convencionales no permiten una valoración previa de estos aspectos. Por otra parte, el papel del laboratorio en la OP es un tema discutido y, en ocasiones, poco comprendido, pero es indudable que ofrece datos útiles para la evaluación del paciente. En este capítulo analizaremos el valor de ambas exploraciones complementarias cuando son aplicadas al estudio y manejo del paciente con OP.

MÉTODOS RADIOLÓGICOS

La radiología convencional ha sido durante años el método más asequible para el diagnóstico de OP. En un intento de cuantificar las alteraciones radiológicas, se introdujo la radiogrametría. La radiología se considera hoy día poco adecuada para el diagnóstico de la OP, aunque sigue siendo el mejor método para la evaluación de las fracturas. Las técnicas de morfometría radiológica han incrementado la sensibilidad para la detección de fracturas vertebrales².

Radiología convencional

El empleo del término “osteoporosis” a la vista de una radiografía es una generalización que equivale, en muchos casos, a radiotransparencia ósea. Pero esta radiotransparencia se debe a un conjunto de variables no controladas, como la técnica radiológica, el voltaje, la distancia foco-placa, el revelado, las características del enfermo (obesidad, etc.), así como la variabilidad interobservador³.

Sin embargo, es una técnica asequible, que puede ser útil analizada por expertos. Se precisa una pérdida de masa ósea superior al 35% para que la disminución de la absorción de rayos X (rX) sea interpretada claramente como incremento de la radiotransparencia. Existen diferencias, según se considere la pérdida de hueso cortical o trabecular. En los huesos largos (cortical) aumenta la resorción en el endostio. En el hueso trabecular, las pérdidas son mayores y más rápidas, observándose disminución de las trabéculas y de la conexión trabecular (alteraciones microarquitectura); esta desaparición es más evidente en las trabéculas que no soportan peso. Radiológicamente se traduce en un relativo aumento de la densidad de las trabéculas que soportan peso, con imagen de aumento de la estriación vertical de las

vértebras osteoporóticas. Según el tipo de OP, la afectación predomina en determinadas zonas del esqueleto. En la OP posmenopáusica, la pérdida ósea se localiza en el hueso trabecular, principalmente en el esqueleto axial y en la muñeca. En la forma involutiva senil existe una pérdida tanto de hueso trabecular como cortical: vértebras, cadera, zona proximal del húmero, tibia y pelvis. El lugar más adecuado para la valoración radiológica de la OP es el esqueleto axial, pero debe evaluarse con cautela la radiotransparencia. Es de especial valor la transparencia de la región central del cuerpo vertebral, la disminución de las trabéculas transversales con hipertrofia de las verticales y el resalte del marco vertebral⁴.

Las fracturas son el rasgo distintivo de la OP establecida. La radiología convencional es el método de elección para su diagnóstico. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las vertebrales dorsales y lumbares (D4-L4) y se observan mejor en una proyección lateral. La imagen más característica es la vértebra bicóncava (pérdida de la altura central) por protrusión de los discos intervertebrales sobre la cortical vertebral debilitada. La lesión puede ser más importante, apareciendo acñamientos vertebrales de distintos tipos (pérdida de altura vertebral anterior o posterior) o el aplastamiento vertebral completo. Se han descrito diversos índices, siendo el más utilizado el de deformidad vertebral de Genant (**Tabla 1**), que se realiza midiendo las altu-

Tabla 1. Índice de deformidad vertebral de Genant.

Grado	Deformidad	Alturas cuerpo vertebral (anterior, central y posterior)
Grado 0	Normal	Las tres alturas están conservadas
Grado 1	Ligera	Disminución de alguna entre 20 y 25%
Grado 2	Moderada	Disminución de alguna entre 25 y 40%
Grado 3	Grave	Disminución de alguna superior al 40%

ras anterior, media y posterior de los cuerpos vertebrales de D4 a L5⁵.

Otros métodos radiológicos

Radiogrametría

Es la evaluación más simple del grosor de la cortical y permite su comparación con patrones de normalidad de la población. Debe realizarse con una adecuada estandarización de la técnica: película de grano fino que permita evaluar los detalles pequeños, magnificador de imagen (calibradores, lupas, etc.) capaz de medir 0,1 mm, con una distancia foco-placa de 1 m y medida de la mitad del segundo metacarpiano⁶. Existen varios índices como medida de densidad ósea: uno de ellos utiliza la suma de las dos corticales como índice de masa ósea; otro utiliza la proporción entre la suma de las dos corticales y la anchura total del hueso. A pesar de las dificultades de medida, debidas a irregularidades del endostio y secundarias al aumento de la resorción, su reproducibilidad es del 5-10%. La mayor limitación del método radica en la ausencia de información sobre el hueso trabecular, donde más precozmente se produce la pérdida ósea en la OP.

Morfometría vertebral digitalizada

Es un sistema de valoración automatizada de la morfología de las vértebras desde D4 a L4. Existen dos métodos, el análisis por tomografía computarizada⁷ y por absorciometría con rX⁸. Se realiza a partir de las medidas de las tres alturas de las vértebras: anterior, posterior y central. Se emplea el índice de deformidad vertebral de Genant⁵. La morfometría vertebral puede mejorar el análisis interobservador de las vértebras dorsales. En la comparación de los métodos visual y la morfometría digital⁸ suelen existir coincidencias en el análisis de las vértebras lumbares (100%), aunque hay diferencias en el de las dorsales (96%).

PROTOCOLO DE USO DE LA RADIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA OP

Las técnicas de imagen se emplean para el cribado, diagnóstico y monitorización del tratamiento de la OP, así como para el diagnóstico de la fractura.

1. Cribado y diagnóstico de la OP

La radiología convencional no es útil para el cribado o el diagnóstico de OP. La sugerencia de osteopenia radiológica es indicación para remitir al paciente para evaluación de DMO con DXA. No obstante, puede descubrir la presencia de fracturas, principalmente vertebrales, que en el caso de ser por fragilidad se interpretan como fractura osteoporótica.

2. Diagnóstico de fractura

El diagnóstico de la fractura se realiza mediante la clínica y la radiología convencional. Como las fracturas vertebrales pueden ser asintomáticas, es necesario, al menos, la evaluación de la columna dorsal y lumbar en proyección lateral.

EL LABORATORIO EN LA VALORACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Pruebas de laboratorio

Frente a la importancia de las técnicas de imagen y densitométricas en el estudio de la osteoporosis, el laboratorio representa el pariente pobre, muchas veces denostado e incomprendido y, sin

Tabla 2. Parámetros analíticos de utilidad en el estudio de la osteoporosis.

Parámetro	Objetivo
Hemograma y VSG	Permite hacer el diagnóstico de la mayoría de los mielomas múltiples y da indicios acerca de la presencia de otras neoplasias.
Metabolismo del fósforo y del –calcio: calcemia, fosfatemia, calciuria de 24 horas, reabsorción tubular de fosfato	Detecta hipercalcemias tumorales y metabólicas, osteomalacia e hiperparatiroidismo.
Función hepática Creatinina	Conocer la existencia de enfermedades hepáticas y renales.
Proteinograma	En el caso de ancianos con sospecha de mieloma.
Hormonas tiroideas y TSH	Hipertiroidismo.
LH y testosterona en los varones	Hipogonadismo, especialmente en el varón.

embargo, útil en la evaluación de los pacientes con OP. La ayuda que proporciona el laboratorio puede orientarse a:

- Excluir enfermedades que “simulan” a la OP.
- Buscar eventuales causas de osteoporosis y factores agravantes.
- Evaluar la gravedad de la osteoporosis y así establecer el pronóstico de la enfermedad y el riesgo de fracturas derivado del análisis de las técnicas densitométricas.
- Contribuir al seguimiento y la adherencia en el tratamiento.

El laboratorio aporta numerosos datos, que dividiremos inicialmente en dos grandes grupos: pruebas convencionales, que permiten hacer el diagnóstico diferencial y etiológico de la osteopo-

rosis, y los marcadores específicos del recambio óseo (MRO), que evalúan el riesgo de fractura y el efecto terapéutico. Entre los primeros destacan las pruebas destinadas a precisar el diagnóstico de osteoporosis, que se incluyen en la **Tabla 2**.

¿Qué entendemos por MRO?

Durante el recambio óseo se producen enzimas y péptidos no enzimáticos que alcanzan la circulación. Sus concentraciones están en relación directa con la tasa de recambio total óseo.

Para mantener su competencia, el hueso requiere un proceso de renovación o recambio del hueso viejo, propenso a las fracturas, por otro nuevo. Este recambio se realiza mediante el remodelado óseo con la participación de osteoclastos, osteocitos y sus respectivos precursores. Estas células colaboran en la renovación de zonas óseas microscópicas distribuidas de forma difusa. Forman pequeños grupos o unidades de remodelado y actúan en una ordenada secuencia que incluye la fase de resorción del hueso viejo y la fase de formación del hueso nuevo, con la participación de los osteoclastos y osteoblastos, respectivamente.

El resultado de esta actividad es la formación de un tejido osteoide, no mineralizado, que posteriormente se mineralizará con la incorporación de cristales de hidroxapatita. El osteoide está compuesto en su mayor parte por colágeno tipo I. Se trata de una molécula helicoidal formada por dos cadenas alfa-1 y una alfa-2, en la que abundan algunos aminoácidos, como glicina, prolina e hidroxiprolina. Para estabilizar la molécula se forman entre algunos péptidos unos puentes (*crosslinking*) inter e intramoleculares entre las cadenas de una molécula y las moléculas vecinas. Los extremos no helicoidales se conocen como regiones telopeptídicas. De entre las restantes proteínas de la matriz, proteínas no

Tabla 3. Marcadores de recambio óseo.

Marcador	Muestra
Formación	
Fosfatasa alcalina total (FAT)	Suero
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Suero
Osteocalcina (BGP)	Suero
Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1 (PICP)	Suero
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (PINP)	Suero
Osteocalcina no totalmente carboxilada	Suero
Resorción	
Calcio urinario (CaUr)	Orina
Hidroxiprolina (HIP)	Orina
Fosfatasa ácida resistente al tartrato (FArT)	Suero
Piridinolina (Pir)	Orina
Deoxipiridinolina (Dpir)	Orina
Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (ICTP)	Suero
b-CrossLaps (b-CTX)	Orina, suero
a-CrossLaps (a-CTX)	Orina
Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (NTX)	Orina, suero
Glucósidos de hidroxilisina	Orina, suero
Sialoproteína ósea	Orina

colágenas, la osteocalcina es la más abundante y tiene residuos gamma-carboxiglutámicos; su producción y carboxilación es dependiente de la vitamina K.

¿Cómo se clasifican y cuáles son?

De acuerdo a la fase en que son producidos, se dividen en MRO de formación y MRO de resorción (**Tabla 3**).

Marcadores de formación

Los marcadores de formación son productos derivados de la actividad osteoblástica. Destacan la fosfatasa alcalina (FA), la osteocalcina (OC) y los propéptidos del colágeno tipo I carboxi y aminoterminales (PICP y P1CP).

La FA total (FAT) tiene un triple origen: renal, hepático y óseo. Es posible determinar la isoenzima ósea (FAO) por distintos métodos. Esta isoenzima procede del osteoblasto y, aunque su acción no es totalmente conocida, parece participar en la mineralización ósea. La FAT tiene poca sensibilidad y especificidad para el estudio de la OP. La FAO tiene la ventaja de ser útil en los pacientes con insuficiencia renal, ya que no se elimina por orina⁹.

La OC es específica del tejido óseo y sus niveles reflejan el recambio con bastante fidelidad. La OC circulante está compuesta por OC completa y diversos fragmentos. La eliminación urinaria hace que se acumule en los pacientes con insuficiencia renal¹⁰.

El colágeno se libera en forma de procolágeno tipo I, que contiene la molécula de colágeno flanqueada por sendos péptidos de extensión, PICP y PINP. Durante la formación de la matriz ósea, estos péptidos alcanzan la sangre. El PICP tiene escasa sensibilidad en la OP, por el contrario, el PINP tiene una buena relación con la OP¹¹.

Marcadores de resorción

Son la fosfatasa ácida resistente al tartrato (FARt), originada en el osteoclasto, y otros productos generados durante el proceso de resorción del hueso: calcio urinario (CaUr), hidroxiprolina (HIP), puentes intermoleculares de piridinolina (Pyi) y d-piridinolina (Dpir), telopéptidos amino y carboxiterminal (NTX y CTX).

Durante la resorción se libera calcio, que es eliminado, en parte, por la orina. La calciuria nocturna, reflejo del calcio óseo, está influida por variables extraóseas, como la función renal y tubular, o el aporte alimentario. Para evitar estos problemas se corrige con el índice calcio/creatinina en la primera orina de la mañana tras el ayuno nocturno (CaUr). La FArT es una enzima procedente de los osteoclastos activados. Adolece de falta de especificidad y tiene una gran inestabilidad en muestras congeladas.

De la hidrólisis del colágeno óseo se generan una serie de fragmentos peptídicos que se eliminan por orina. Algunos, como la hidroxiprolina (HIP) y la galactosil-hidroxilisina, son inespecíficos porque proceden de varios tipos de colágeno endógenos y de la dieta. Los puentes inter e intramoleculares de piridinolina proceden del hueso, Pir y Dpir, o cartílago, Pir, por lo que son muy específicos de la resorción ósea¹². Se encuentran en forma libre o unidos a fragmentos que contienen telopéptidos. Las fibras de colágeno tipo I tienen unos lugares concretos de anclaje de esos puentes, en las porciones externas no helicoidales de las moléculas, telopéptidos NTX y CTX. El NTX contiene mayor número de Pir y tiene gran sensibilidad y valor predictivo¹³. Las primeras determinaciones de CTX reconocían un fragmento conocido como ICTP, que fue pronto abandonado por su escasa sensibilidad y especificidad¹⁴. En la actualidad se prefiere determinar un octapéptido de la cadena alfa-1 que, dependiendo de la beta-isoimerización o no de aspártico, se denominan beta-Crosslap y alfa-Crosslap¹⁵. Se consideran muy útiles las determinaciones de NTX y beta-Crosslap.

Problemas de variabilidad de los MRO

Una de las desventajas de los MRO es su variabilidad analítica y biológica. Los problemas técnicos iniciales han mejorado con la

automatización, que consigue una mejor reproducibilidad. Las variabilidades biológicas son numerosas, unas debidas a los ritmos circadianos y estacionales, otras relacionadas con el estilo de vida, la nutrición y los fármacos. Determinadas condiciones fisiológicas pueden originar cambios en sus niveles basales, como el ciclo menstrual, la adolescencia, el crecimiento o el envejecimiento. También son modificados por la reparación de fracturas o la función renal. La variabilidad biológica es mayor en el caso de marcadores de resorción.

Significado clínico

Como es fácilmente deducible, la gran oferta actual de MRO se debe a la falta de un marcador “definitivo”. Conviene recordar que los MRO indican el estado puntual del recambio y no señalan nada sobre la causa del mismo, por lo que no son específicos de una determinada osteopatía. Junto a este inconveniente, presentan la gran ventaja de reflejar precozmente las modificaciones del recambio mucho tiempo antes de que puedan ser detectadas por otros métodos diagnósticos.

Según el estado de acoplamiento, que principalmente depende del tipo de OP, las variaciones de los MRO de formación y resorción discurrirán en paralelo (acoplamiento) o disociados (desacoplamiento).

Estas circunstancias hacen que, en el momento actual, una determinación puntual no permite clasificar a un individuo como OP.

Por todos estos motivos, es aconsejable, en general: 1) determinar al menos un MRO, preferentemente de resorción; 2) seleccionar los de procedencia específica ósea; 3) tener en cuenta los factores que hacen variar sus concentraciones; 4) considerar los

MRO en cada paciente en relación a los valores basales individuales.

Recomendaciones

Se ha evaluado la utilidad de los MRO en diversos aspectos de la valoración de la osteoporosis: diagnóstico, predicción de riesgo de pérdida ósea y de fractura y monitorización del tratamiento.

Diagnóstico de OP

Aunque los MRO están incrementados en los pacientes con OP, y existe una relación inversa entre sus niveles y la DMO, no se consideran útiles para el diagnóstico. Uno de las principales problemas es el solapamiento de los valores individuales entre sujetos normales y pacientes¹⁶.

Selección de pacientes para la DMO

La medida de la DMO como método de cribado poblacional para el diagnóstico de OP no resulta eficiente. Se han propuesto diversas estrategias para seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de osteoporosis, especialmente mediante índices relacionados con factores de riesgo. Algunos autores propusieron seleccionar a la población utilizando los MRO, pero tampoco han demostrado su utilidad para esta selección.

Predicción del riesgo de pérdida ósea

La DMO es un importante predictor de fractura pero una sola medida no proporciona una idea exacta de la pérdida ósea. Dado que existe una correlación inversa entre los niveles de MRO y la pérdida ósea posterior, se propuso su empleo para esta valoración.

ción. Sin embargo, una medida única tampoco tiene utilidad diagnóstica ya que algunos pacientes con MRO bajos pueden perder masa ósea. No obstante, la asociación de altos niveles de MRO y pérdida ósea elevada es independiente de la DMO. Por este motivo, en presencia de DMO baja o elevación de MRO, debería indicarse una estrategia preventiva.

Predicción de riesgo de fractura

En esta valoración encontramos de nuevo datos de la complementariedad de la DMO y los MRO. La DMO continúa siendo el mejor predictor de riesgo de fractura, tanto cuando se mide en la zona de riesgo como en otras zonas del esqueleto. Pero la DMO no lo explica todo y debe considerarse la intervención de otras variables. Una de ellas es la tasa de recambio óseo, ya que la elevación de los MRO está asociada a un aumento del riesgo de fractura. Diversos estudios apoyan esta idea, habiéndose encontrado que, en pacientes con MRO de resorción, Dpir, CTX y FAO elevados, el riesgo de fractura se multiplica por cuatro. Incluso cuando la elevación de Dpir se observaba en la juventud, el riesgo se incrementaba por dos¹⁷⁻¹⁹.

Sin embargo, no hay evidencia concluyente que haya demostrado el valor de uno o más MRO específicos, bien solos o en combinación con otros factores, para la pérdida del riesgo de fractura en un paciente individual²⁰. En el momento actual, aún está por comprobar que los MRO tengan un valor clínico en la predicción de riesgo de fractura en un paciente concreto.

Monitorización del tratamiento

La administración de antirresortivos se acompaña de una detención de la pérdida ósea y de un incremento de la DMO. Estos cambios no se ven antes de los dos primeros años. Sin embargo,

el tratamiento se acompaña de una disminución de los MRO a las pocas semanas, lo que permite detectar fracasos terapéuticos mucho antes de que se observen los cambios en la DMO. En un reciente metaanálisis se observa que al año de tratamiento existe una relación directa entre la disminución de los MRO y la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales²¹.

Hay controversia sobre el marcador más adecuado. En la literatura se han encontrado resultados contradictorios con DPD, NTX y CTX. Algunos autores consideran que el tratamiento es eficaz cuando los niveles de NTX y CTX disminuyen, al menos, el 50% de su valor basal antes del comienzo del tratamiento.

Por otra parte, la determinación periódica de los MRO en el seguimiento del tratamiento puede ayudar en algunos pacientes a incrementar su adherencia al tratamiento^{22,23}.

Pese a los datos anteriores, las guías de práctica clínica señalan que en el momento actual no hay un acuerdo sobre cuál es el mejor MRO, ni cuál es la estrategia más adecuada para su uso. No hay, por el momento, evidencia suficiente para apoyar una recomendación del uso rutinario de un panel específico de MRO en la monitorización y ajuste del tratamiento de la OP²⁴. Sin embargo, esta posición probablemente cambiará en el futuro cuando se disponga de la evidencia que permita establecer el papel definitivo de los MRO.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 2001; (285): 785-95.
2. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. J Bone Miner Res 1996; 11: 707-30.

3. Garton M, Robertson E, Gillbert F, Gomerstall L. Can radiologists detect osteopenia on plain radiographs? *Clin Radiol* 1994; 49: 118-22.
4. Jergas MD, Genant HK. Radiology of osteoporosis. En: Favus MJ (editor). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins. Filadelfia 1999; 160-9.
5. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 984-96.
6. Gran SM, Poznanski AK, Nagy JM. Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. *Radiology* 1971; 100: 509-18.
7. Takada M, Wu CY, Lang TF, Genant HK. Vertebral fracture assessment using the lateral scoutview of computed tomography in comparison with radiographs. *Osteoporosis Int* 1998; 8(3): 197-203.
8. Rea JA, Chen MB, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, et al. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res* 2000 Mar;15(3): 564-74.
9. Gómez B, Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cerelli MJ, Daniloff GY, et al. Monoclonal antibody assay for measuring bone specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem* 1995; 41: 1561-6.
10. Garnero P, Grimaux M, Borel O, Seguin P, Delmas P. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 255-64.
11. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type 1 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: 427-36.
12. Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991; 12: 59-65.
13. Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK, et al. Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for crosslinked collagen peptides in urine. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 135-41.

14. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. The serum CrossLaps One Step ELISA. The first quantitative determination in serum of degradation products from C-terminal telopeptides of type 1 collagen from bone using monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1998; 44: 2293-301.
15. Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck AV, Horn E, Ziegler R, et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 792-801.
16. Schneider DL, Barrett-Connor EL. Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 1997; 157: 241.
17. Chesnut CH III, CH, Bell, NH, Clark, GS. 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.
18. 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.
19. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study [In Process Citation]. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526.
20. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 555-65.
21. Hochberg M, Greenspan S, Wasnich R, Miller P, Thompson D, Ross P. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-92.
22. Bjarnason N, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000; 87: 1586-92.
23. Dresner-Pollak R, Mayaer M, Hochener-Celiniker D. The decrease in serum bone-specific alkaline phosphatase predicts bone mineral density response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 104-7.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html>.