

# Impact of skeletal maturation on bone metabolism biomarkers and bone mineral density in healthy Brazilian male adolescents

*Impacto da maturação esquelética em biomarcadores do metabolismo ósseo e na densidade mineral óssea em adolescentes brasileiros saudáveis*

Carla C. Silva<sup>1</sup>, Tamara B. L. Goldberg<sup>2</sup>, Hong S. Nga<sup>3</sup>, Cilmerly S. Kurokawa<sup>4</sup>, Renata C. Capela<sup>4</sup>, Altamir S. Teixeira<sup>5</sup>, José C. Dalmas<sup>6</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar o comportamento de biomarcadores de formação e reabsorção óssea em adolescentes brasileiros em função da sua maturação biológica.

**Métodos:** Oitenta e sete voluntários foram divididos em grupos segundo a idade óssea (IO): 10-12 anos (n = 25), 13-15 anos (n = 36) e 16-18 anos (n = 26). Foram analisados peso (kg), estatura (m), índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>), ingestão de cálcio de 3 dias (mg/dia), avaliação dos eventos pubertários pelos critérios de Tanner, níveis dos biomarcadores [osteocalcina (OC) (ng/mL), fosfatase alcalina óssea (FAO) (U/L), telopeptídeo carboxiterminal sérico (S-CTx) (ng/mL)] e sua correlação com a densidade mineral óssea (DMO) (g/cm<sup>2</sup>) por atenuação de raios X de dupla energia da coluna lombar, do fêmur proximal e de corpo total.

**Resultados:** Os biomarcadores mostraram comportamento semelhante, apresentando medianas elevadas dos 13 aos 15 anos (FAO = 154,71 U/L, OC = 43,0 ng/mL, S-CTx = 2,09 ng/mL; p < 0,01) e no estágio puberal G4. As medianas decresceram com o avançar da IO e da maturação sexual. Os níveis dos biomarcadores mostraram paralelismo com pico de velocidade em estatura, e, curiosamente, os biomarcadores de formação indicaram correlação negativa com a DMO, isto é, valores de DMO elevados se correlacionaram com valores baixos dos biomarcadores.

**Conclusões:** Este é o primeiro estudo em adolescentes brasileiros com critérios de inclusão e exclusão rígidos e cuidadosos a avaliar a correlação entre marcadores ósseos e DMO frente a indicadores da maturação biológica. Os resultados ajudam a compreender o *turnover* ósseo e o monitoramento do metabolismo ósseo.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):450-6: Biomarcadores ósseos, adolescentes, densidade mineral óssea, idade óssea.*

## Abstract

**Objective:** To evaluate the behavior of biomarkers of bone formation and resorption in healthy male Brazilian adolescents according to their biological maturation.

**Methods:** Eighty-seven volunteers were divided into age groups according to bone age (BA): 10-12 years (n = 25), 13-15 years (n = 36), and 16-18 years (n = 26). Weight (kg), height (m), body mass index (kg/m<sup>2</sup>), calcium intake from 3 days assessed by 24-h food recall (mg/day), pubertal event evaluation by Tanner criteria, and serum biomarker levels (osteocalcin [OC] [ng/mL], bone alkaline phosphatase [BAP] [U/L], and serum carboxyterminal telopeptide [S-CTx] [ng/mL]) were recorded and correlated to bone mineral density (BMD) (g/cm<sup>2</sup>) measured by dual energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine, proximal femur, and whole body.

**Results:** Biomarkers showed similar behaviors, presenting higher median values in the 13-15 year group (BAP = 154.71 U/L, OC = 43.0 ng/mL, S-CTx = 2.09 ng/mL; p < 0.01) and when adolescents were in the pubertal stage G4. Median biomarker values decreased with advancing BA and sexual maturation. Biomarker values showed parallelism with peak height velocity, and, interestingly, bone formation biomarkers indicated significant negative correlation with BMD in the different evaluated locations, i.e., higher BMD values correlated with lower bone biomarker values.

**Conclusions:** This is the first study of healthy Brazilian adolescents with rigid and careful inclusion and exclusion criteria to assess the correlation of bone markers and BMD with biological maturation indicators. Our results can help understand bone turnover and monitor bone metabolism.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):450-6: Bone biomarkers, adolescents, bone mineral density, bone age.*

1. Assistant professor, Department of Physical Education, Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP), Jacarezinho, PR.
2. PhD. Associate professor, Adolescent Medicine Discipline, Department of Pediatrics, Graduate Program in Gynecology, Obstetrics, and Mastology, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP.
3. Resident physician, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP. Ex-scholarship student, Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).
4. Investigators, Clinical and Experimental Pediatrics Research Center, Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.
5. Assistant professor, Department of Tropical Diseases and Image Diagnosis, UNESP, Botucatu, SP.
6. PhD. Associate professor, Department of Applied Mathematics, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo N° 04/07007-1 e 2007/07731-0.

**Como citar este artigo:** Silva CC, Goldberg TB, Hong SN, Kurokawa CS, Capela RC, Teixeira AS, et al. Impact of skeletal maturation on bone metabolism biomarkers and bone mineral density in healthy Brazilian male adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(5):450-6.

Artigo submetido em 18.03.11, aceito em 11.05.11.

doi:10.2223/JPED.2125

## Introdução

O tecido ósseo se estende por todo o corpo e é tradicionalmente avaliado de forma estática e pontual por métodos de imagem. Por ser radiopaco, sua estrutura pode ser analisada por meio de técnicas qualitativas como raios X simples, e de forma mais acurada por meio de métodos quantitativos como densitometria óssea por atenuação de raios X de dupla energia (*dual energy X-ray absorptiometry*, DXA) ou tomografia quantitativa<sup>1</sup>. No entanto, desequilíbrios metabólicos, fisiológicos ou patológicos podem afetar a estrutura óssea radiopaca, e são detectados por esses métodos após um certo tempo. Nesse sentido, a utilização de métodos mais dinâmicos tende a contribuir de forma mais significativa para a detecção dos estágios iniciais de redução da massa óssea e, conseqüentemente, auxiliar na compreensão dos mecanismos relacionados à prevenção desse processo<sup>1</sup>. Nesse contexto, a literatura tem relatado a utilização de biomarcadores do metabolismo ósseo como um método dinâmico de avaliação do *turnover* ósseo<sup>2-5</sup>.

A infância e a adolescência são os únicos períodos de crescimento físico longitudinal, com altos índices de mineralização da matriz óssea<sup>6,7</sup>, visto que 25% da massa óssea é incorporada nos 2 anos que circundam o pico máximo de velocidade de estatura<sup>1</sup>. O desenvolvimento do processo de remodelamento ósseo baseia-se em dois processos antagônicos: a formação óssea e a reabsorção óssea. Juntos, esses dois processos possibilitam a modelação e a remodelação ósseas, que estão completamente interligadas, mas durante a puberdade o processo de formação é mais importante<sup>7-9</sup>. No entanto, a utilização de biomarcadores do metabolismo ósseo durante a puberdade ainda é limitada, pois é difícil estabelecer padrões normalizados, já que os resultados são influenciados pelo intenso crescimento e remodelação ósseos que ocorrem nessa idade, e também são suscetíveis às variações de função dos biomarcadores observadas na puberdade<sup>3,10</sup>. Gordon relatou que exames de imagem e biomarcadores podem ser utilizados em conjunto para o monitoramento da remodelação esquelética durante a infância e a adolescência<sup>2</sup>. A literatura científica sugere que os níveis dos biomarcadores diminuem após essa fase da vida, apesar de ocorrer um contínuo aumento no tamanho corporal e na densidade mineral óssea (DMO) que se prolonga por mais alguns anos<sup>11</sup>.

Todo o interesse acerca da avaliação dinâmica e acurada do tecido ósseo durante a puberdade baseia-se no fato de que esse é um período sensível para o incremento das reservas ósseas e para a redução de futuras perdas<sup>3</sup>. Sabe-se que a massa óssea diminui a partir dos 30 anos de 1 a 2% nas mulheres e de 0,3 a 1% nos homens. A massa óssea é maior nos homens do que nas mulheres, pois eles possuem esqueletos maiores; além disso, o período de perda óssea se inicia mais tardiamente nos homens do que nas mulheres, cerca de uma década depois<sup>12</sup>. Estudos têm demonstrado que um dos principais fatores na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, tais como osteoporose e fraturas subsequentes no futuro, é a tentativa de atingir o pico ideal de massa óssea durante a adolescência ou no final da maturação esquelética<sup>13,14</sup>. Embora haja registros de que a prevalência

de osteoporose em homens seja menor do que nas mulheres, ela é elevada em ambos os gêneros, e dados publicados nos EUA revelam que de 1 a 2 milhões dos homens apresentam osteoporose e de 8 a 13 milhões têm osteopenia, e relatam um risco de fratura de 13,5% em homens na faixa dos 50 anos e de 25,6% naqueles na faixa dos 60<sup>15</sup>.

Essas questões têm preocupado seriamente as organizações de saúde pública, no sentido de estimular a prevenção da perda de capital mineral ósseo e sugerir a realização de exames de massa óssea, possibilitando a identificação precoce de indivíduos que apresentam DMO apenas levemente alterada<sup>16</sup>. Portanto, o acompanhamento da incorporação da massa óssea durante a infância e adolescência mediante análise da DXA, principalmente na segunda década de vida, quando praticamente 95% da massa óssea é incorporada, parece ser um método adequado de monitoramento dos depósitos minerais ósseos que representam uma "fonte de reserva" para a saúde dos ossos na futura vida adulta.

Em face dos múltiplos fatores envolvidos na interpretação dos resultados da avaliação dos biomarcadores ósseos durante a puberdade, é necessário divulgar o que se conhece sobre o assunto e a sua aplicabilidade na prática clínica como uma ferramenta a mais para a compreensão do metabolismo ósseo. Com base nesses conceitos, o objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento de alguns biomarcadores de formação e reabsorção óssea em função do crescimento e da maturação esquelética em uma amostra de adolescentes brasileiros saudáveis do sexo masculino, relacionando os biomarcadores com a DMO avaliada por DXA da coluna lombar, do fêmur proximal e de corpo total.

## Casuística e métodos

Participaram voluntariamente deste estudo transversal adolescentes brancos saudáveis do sexo masculino com idades entre 10 e 18 anos. Eles eram estudantes paulistas pertencentes à classe socioeconômica alta. Dos 497 estudantes matriculados na escola selecionada, 87 adolescentes que preencheram os critérios de inclusão foram incluídos no estudo e participaram de todas as avaliações. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), protocolos nº 261/2004-CEP e 52/2007-CEP. Todos os participantes receberam o termo de consentimento esclarecido e o devolveram assinado tanto pelo adolescente quanto por seu pai ou responsável.

Os critérios de inclusão exigiam que os adolescentes estivessem com peso entre os percentis 10 e 90 e altura entre os percentis 10 e 97,5 para cada faixa etária<sup>17</sup>, e que tivessem índice de massa corporal (IMC) adequado para a idade<sup>18</sup> e consumissem laticínios diariamente.

Os critérios de exclusão foram: adolescentes com história de prematuridade ou baixo peso ao nascimento ou que apresentassem alguma das seguintes doenças: diabetes melito, desnutrição aguda ou crônica, doenças ósseas congênitas ou adquiridas, doenças gastrointestinais acompanhadas de má absorção, história de nefropatia com ou sem insuficiência renal crônica, endocrinopatias, puberdade precoce ou tardia,

consumo crônico de drogas, fibrose cística, doença celíaca e utilização de medicamentos que afetem negativamente o metabolismo ósseo, como anticonvulsivantes ou antiácidos com alumínio<sup>19</sup>. Quanto aos critérios de exclusão alimentar, foram excluídos adolescentes que seguissem uma dieta exclusivamente vegetariana, que relatasse alto consumo de fibras, cafeína ou refrigerantes ou que não consumissem laticínios diariamente.

A coleta de dados se iniciou na escola, onde, num primeiro momento, os adolescentes foram selecionados aleatoriamente, e aqueles que não apresentassem nenhuma disfunção ou enfermidade mencionadas nos critérios de exclusão foram convidados a terem seu peso e sua altura medidos. Os estudantes que preenchessem os critérios citados acima foram então questionados sobre tabagismo e consumo de álcool. Foram avaliados os caracteres sexuais secundários, e os resultados comparados com os critérios de Tanner<sup>20</sup>. Para avaliar a maturação esquelética, obteve-se a idade óssea (IO) pelo método Greulich Pyle<sup>21</sup>. Na sequência, a caracterização alimentar foi determinada mediante a utilização de um registro alimentar de 3 dias.

Mais tarde, amostras de sangue foram coletadas por um único assistente biomédico qualificado. As amostras biológicas consistiram em 5 mL de sangue em um tubo seco, para a obtenção dos níveis séricos dos biomarcadores ósseos. Os voluntários jejuaram por um mínimo de 8 horas e a coleta foi realizada entre as 7 e as 9 horas da manhã. Logo após a coleta, o soro foi armazenado e conservado no Laboratório de Pesquisa Experimental no Departamento de Pediatria a -70 °C até ser utilizado para a mensuração dos biomarcadores de formação óssea fosfatase alcalina óssea (FAO), expressa em U/L, e osteocalcina (OC), expressa em ng/mL, e do marcador de reabsorção telopeptídeo carboxiterminal sérico (S-CTx), expresso em ng/mL. A FAO foi mensurada por imunoensaio quantitativo utilizando o anticorpo monoclonal anti-FAO (Metra BAP, Metra™ Biosystems), com coeficientes de variação intra e interensaio de 5 e 6%, respectivamente. A OC foi mensurada com o kit de imunoensaio competitivo para OC Metra™ (Metra™ Biosystems), com coeficientes de variação intra e interensaio de 8 e 7,6%, respectivamente. O S-CTx foi determinado por eletroquimioluminescência utilizando o kit comercial  $\beta$ -Cross Laps sérico (Roche) e o analisador Elecsys 1010 (Roche), com coeficiente de variação interensaio de 5%.

Optamos por formar grupos com base na IO, de acordo com os seguintes limites: grupo 1: 10 anos completos a 12 anos, 11 meses e 29 dias ( $n = 25$ ); grupo 2: 13 anos completos a 15 anos, 11 meses e 29 dias ( $n = 36$ ); e grupo 3: 16 anos completos a 18 anos, 11 meses e 29 dias ( $n = 26$ ). Nesse sentido, a opção por analisar os biomarcadores em função do crescimento esquelético avaliado pela IO em detrimento dos estágios puberais foi resultado do fato de que ambos demonstraram um elevado valor de correlação pelo coeficiente de correlação linear de Spearman ( $R = 0,93$ ), com  $p < 0,01$ .

A avaliação da DMO foi realizada por DXA, utilizando um aparelho Hologic QDR 2000. A avaliação adequada da massa óssea foi obtida com o uso de *software* pediátrico, e os resul-

tados da DMO são expressos em g/cm<sup>2</sup>. As avaliações foram realizadas na coluna lombar, entre L1-L4, no fêmur proximal total (regiões colo-femoral, trocantérica e intertrocantérica, e área de Ward) e de corpo total.

Os dados foram analisados no programa Statistica Version 6. A avaliação dos valores obtidos pela estatística descritiva (média  $\pm$  desvio padrão) incluiu análise de variância e o teste de Scheffé. A análise de variância de Kruskal-Wallis foi realizada para comparação entre as IOs e os biomarcadores ósseos, pois o teste de Shapiro-Wilk verificou que o total das variáveis não apresentou distribuição normal dos dados. Foram calculados os coeficientes de correlação de Spearman entre os biomarcadores ósseos e os resultados da DMO nos locais avaliados. Foi considerada a diferença estatística mínima de 5%.

## Resultados

As características gerais da amostra de 87 adolescentes são apresentadas na Tabela 1, que mostra os indicadores antropométricos (peso corporal, estatura e IMC), a ingestão diária média de cálcio e os indicadores de mineralização óssea (DMO na região da coluna lombar entre L1-L4, no fêmur proximal e no corpo inteiro) das faixas etárias definidas de acordo com a IO.

Os resultados demonstram que os valores aumentam com a idade e apresentam diferenças significativas quando as médias são comparadas por análise de variância e as diferenças identificadas pelo teste de Scheffé. São observados aumentos significativos no peso corporal, na estatura e no IMC com o avançar da idade, eventos típicos coerentes com o processo natural de intenso crescimento físico que ocorre na puberdade. A DMO também demonstra uma tendência de aumento significativo com o avançar da maturação esquelética em todos os locais analisados. A ingestão de cálcio avaliada pelo relato alimentar de 3 dias é semelhante nas diversas faixas etárias. Esse achado está de acordo com os critérios de inclusão do estudo, que enfatizam o consumo diário de laticínios.

A Figura 1 abaixo apresenta as medianas dos biomarcadores ósseos FAO, OC e S-CTx em relação às IOs. A análise de variância de Kruskal-Wallis revelou valores  $p$  significativos e  $< 0,01$  para todos os biomarcadores. Embora a análise estatística não paramétrica não tenha identificado diferenças entre as IOs, é possível observar que o grupo com IO entre 13 e 15 anos apresenta medianas mais elevadas do que as outras IOs para todos os biomarcadores ósseos, isto é, tanto para os de formação óssea (FAO e OC) quanto para o de reabsorção (S-CTx). É importante ressaltar que a última IO (16-18 anos) apresenta medianas consideravelmente inferiores às dos grupos mais jovens.

Por fim, foram analisados os coeficientes de correlação de Spearman entre os marcadores ósseos e os resultados das DMOs na coluna lombar, no fêmur proximal e no corpo inteiro. A análise da Tabela 2 demonstra que os biomarcadores de formação óssea (FAO e OC) apresentaram correlações significativas, mas o biomarcador de reabsorção óssea (S-CTx) apresentou escores de correlação muito baixos, indicando

**Tabela 1** - Média e desvio padrão dos indicadores antropométricos, ingestão de cálcio e indicadores de mineralização óssea com relação aos grupos classificados segundo a IO (n = 87)

Variáveis	IO (anos)		
	IO 1 (10-12) (n = 25)	IO 2 (13-15) (n = 36)	IO 3 (16-18) (n = 26)
Peso (kg)	38,4±7,9*	52,1±8,2*	62,9±8,6*
Estatura (m)	1,48±0,08*	1,64±0,08*	1,74±0,06*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,3±2,09*	19,1±1,88*	20,6±2,51*
Ingestão de cálcio (mg/dia)	802,1±202,0	747,1±255,0	911,0±264,2
DMO (g/cm <sup>2</sup> ) - coluna	0,63±0,08*	0,78±0,15*	0,94±0,10*
DMO (g/cm <sup>2</sup> ) - fêmur	0,78±0,04*	0,90±0,13*	1,03±0,11*
DMO (g/cm <sup>2</sup> ) - corpo inteiro	0,84±0,03*	0,92±0,09*	1,06±0,07*

DMO = densidade mineral óssea; IMC = índice de massa corporal; IO = idade óssea.  
 Teste de Scheffé para localização das diferenças entre as IOs (p < 0,01).

\* IO 1 < IO 2 < IO 3.

que não havia associação entre S-CTX e aquisição de massa óssea nos adolescentes analisados. Um aspecto interessante é que os biomarcadores de formação óssea indicaram valores negativos; em outras palavras, valores mais baixos de biomarcadores de formação se correlacionaram a densidades ósseas mais elevadas nos respectivos locais (Tabela 2).

### Discussão

Estudos relacionando a adolescência e a saúde dos ossos têm conquistado um espaço importante no cenário das pesquisas internacionais, pois a compreensão dos mecanismos envolvidos na mineralização óssea, especialmente dos que ocorrem na puberdade, pode ser uma resposta ao desenvolvimento de uma massa óssea de boa qualidade, que pode resultar em vida ativa também durante o envelhecimento, através da conquista de uma vida digna, do ponto de vista da autonomia, da independência e da capacidade física<sup>8,22</sup>.

Vários pesquisadores têm destacado a importância da compreensão da DMO em crianças e adolescentes, demonstrando que os valores da DMO aumentam com a idade<sup>2,7,8,14</sup>, mas esse crescimento não apresenta uma distribuição

linear, pois é maior durante a adolescência. As mesmas observações foram relatadas em nosso meio por Silva et al., ao demonstrarem que o período crítico para o incremento da massa óssea em adolescentes saudáveis do sexo masculino foi entre os 13 e os 15 anos e durante o estágio de desenvolvimento puberal G4<sup>23,24</sup>. Nesse sentido, a literatura tem relatado que o período da adolescência é marcado por índices significativos de formação óssea, visto que os ossos são caracterizados por apresentarem um tecido metabolicamente ativo, que está sujeito a um processo contínuo de verdadeira remodelação.

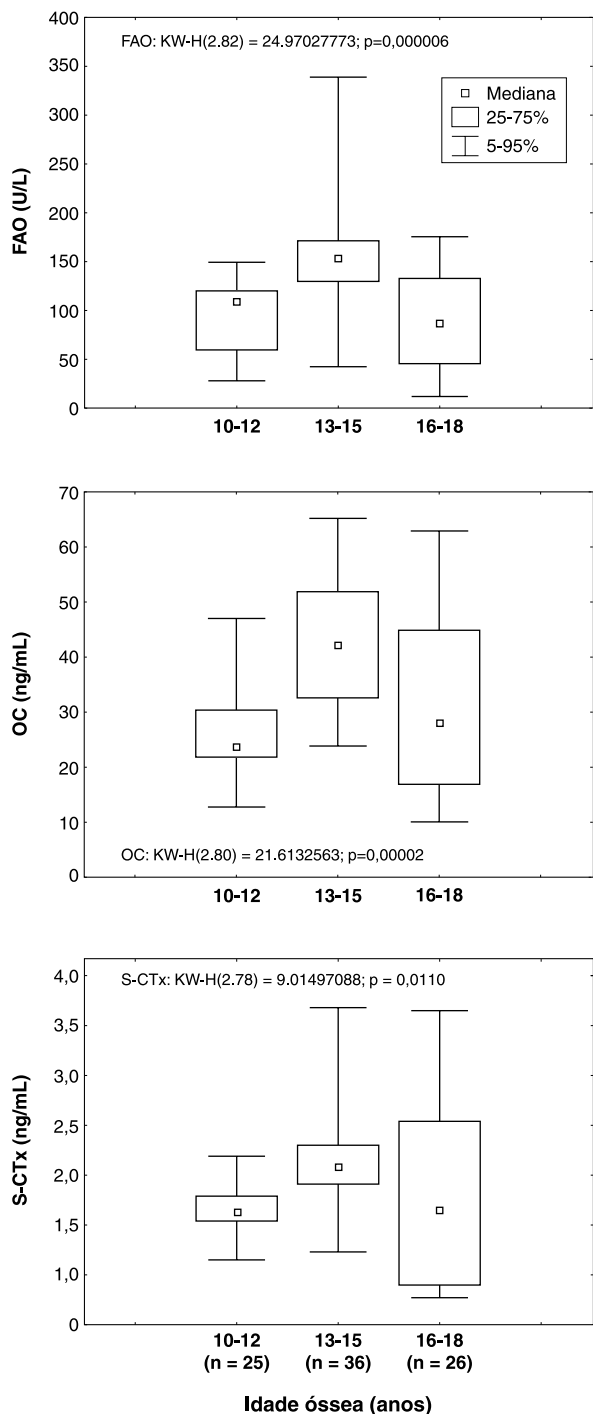
Os resultados deste estudo apresentados na Tabela 1 são semelhantes aos relatados na literatura especializada. Em nossa amostra de adolescentes do sexo masculino, há um aumento significativo da massa óssea nas regiões analisadas com o avançar da idade esquelética, especialmente a partir dos 14 anos, com as maiores médias entre os 16 e os 18 anos<sup>7,10,23</sup>. Os gráficos de caixa (*box plot*) apresentam as medianas dos biomarcadores dos grupos classificados de acordo com a idade esquelética, dos 10 aos 18 anos. O tratamento estatístico pela análise de variância de Kruskal-Wallis indicou valores p < 0,01 para os biomarcadores de

**Tabela 2** - Coeficientes de correlação entre biomarcadores ósseos e indicadores de mineralização óssea na coluna lombar (L1-L4), no fêmur proximal e no corpo inteiro (n = 87)

	S-CTX (ng/mL)	OC (ng/mL)	FAO (U/L)
DMO - coluna (g/cm <sup>2</sup> )	-0,22 (p = 0,28)	-0,13 (p = 0,51)	-0,37 (p = 0,04)*
DMO - fêmur (g/cm <sup>2</sup> )	-0,02 (p = 0,93)	-0,45 (p = 0,02)*	-0,57 (p = 0,00)*
DMO - corpo inteiro (g/cm <sup>2</sup> )	-0,02 (p = 0,91)	-0,47 (p = 0,00)*	-0,69 (p = 0,00)*

DMO = densidade mineral óssea; FAO = fosfatase alcalina óssea; OC = osteocalcina; S-CTX = telopeptídeo carboxiterminal sérico.

\* Correlações significativas.



FAO = fosfatase alcalina óssea; KW-H = análise de Kruskal-Wallis;  
OC = osteocalcina; S-CTx = telopeptídeo carboxiterminal sérico.

**Figura 1** - Mediana de FAO, OC e S-CTx de acordo com grupos classificados segundo a idade óssea (n = 87)

formação (FAO e OC) e para o biomarcador de reabsorção (S-CTx). Os gráficos demonstram que as medianas do grupo entre 13 e 15 anos eram consideravelmente maiores e então diminuíram no grupo entre 16 e 18 anos. As menores

concentrações de biomarcadores foram observadas no final da puberdade, um comportamento já destacado por outros autores, que relataram valores em indivíduos de 18 anos semelhantes aos encontrados em adultos<sup>12</sup>.

Tuchman et al. também encontraram uma forte correlação entre os biomarcadores ósseos e o pico de velocidade em estatura (PVE), verificando que há um paralelismo entre níveis elevados de marcadores e um aumento na velocidade de crescimento<sup>25</sup>. Além disso, embora a DMO continue se elevando com a idade até atingir o pico de massa óssea, observamos uma redução na velocidade do crescimento à medida que os adolescentes se aproximam da sua altura final, o que está de acordo com o comportamento dos marcadores ósseos, fato que reforça a relação entre os dois eventos.

Partindo dessa perspectiva, van Coeverden et al. avaliaram a magnitude da relação entre o *turnover* ósseo, analisado pelo nível dos biomarcadores ósseos, e o PVE por meio da mensuração do nível de esteroides sexuais, do fator de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like growing factor 1*, IGF-1) e da proteína ligadora 3 do IGF (*insulin-like growth factor binding protein 3*, IGF-BP-3)<sup>7</sup>. Os autores realizaram um estudo semi-longitudinal com 155 meninos e 141 meninas entre 8,2 e 15,7 anos. Os resultados demonstraram que o rápido crescimento em estatura foi concomitante à incorporação da massa óssea, mas não ao *turnover* ósseo. No final da puberdade, observou-se um decréscimo nos níveis de estradiol, o que inibe a proliferação de condrócitos. Como consequência, os autores verificaram um decréscimo na velocidade de crescimento e nos níveis dos biomarcadores ósseos. No entanto, a massa óssea aumentou posteriormente, o que foi provavelmente influenciado pelos esteroides sexuais, pelo IGF-1 e pela IGF-BP-3<sup>7</sup>.

Os dados encontrados em nosso estudo (Tabela 2) revelaram correlações significativas e negativas entre os biomarcadores OC, FAO e S-CTx e DMO na coluna lombar, no fêmur proximal e no corpo inteiro entre todos os adolescentes. Esses resultados diferem dos apresentados para indivíduos do sexo masculino no estudo de van Coeverden et al., que não encontrou diferenças significativas nos valores dos marcadores ósseos entre jovens nos estágios puberais G4 e G5; isso se deve, provavelmente, ao fato de que a amostra era constituída de indivíduos com um limite máximo de 15,7 anos, e porque os adolescentes que estavam no estágio G5 apresentaram uma idade média de 13,8±0,9 anos. Além disso, os autores correlacionaram os resultados com o conteúdo de massa óssea, não com os dados relativos à DMO, e observaram uma correlação significativa, mas não negativa como em nosso estudo, provavelmente influenciada pela idade utilizada como ponto de corte, que não levou em consideração toda a faixa etária que abrange a adolescência, não apresentando assim os valores mais baixos de marcadores ósseos encontrados no final dessa fase da vida, como observado em nosso estudo.

Os resultados do nosso estudo, que é o primeiro estudo brasileiro a analisar adolescentes brancos saudáveis do sexo masculino utilizando critérios rígidos de inclusão/exclusão, são semelhantes aos divulgados por Yilmaz et al., que demonstraram uma redução na concentração de biomarcadores

no final da puberdade somente em adolescentes do sexo feminino, ao mesmo tempo em que a DMO continuava a aumentar, revelando uma correlação negativa entre *turnover* ósseo e DMO<sup>26</sup>. Em adolescentes do sexo masculino, os autores não observaram uma correlação negativa entre DMO e marcadores de formação. No entanto, eles avaliaram apenas meninos entre 10 e 15 anos, provavelmente perdendo com isso a sensibilidade do teste, além de não poderem analisar o processo evolutivo completo, pois os marcadores de formação óssea e de *turnover* ósseo apresentam redução nos anos posteriores ao limite máximo de idade analisado, como foi observado em nosso estudo no qual se avaliou adolescentes com IOs compatíveis com 16, 17 e 18 anos.

Quanto à relação entre os biomarcadores de formação e reabsorção óssea e os caracteres sexuais secundários, nossos dados revelam que os biomarcadores apresentaram medianas mais elevadas quando os adolescentes analisados atingiram o estágio puberal G4 (FAO 148,51 U/L, OC 43,58 ng/mL, S-CTx 2,10 ng/mL), momento que coincide com o pico máximo da velocidade de estatura, e quando eles tinham IO entre 13 e 15 anos (FAO = 154,71 U/L, OC = 43,0 ng/mL, S-CTx = 2,09 ng/mL;  $p < 0,01$ ). No estágio G5, foram observadas as menores medianas para os marcadores analisados (FAO 62,21 U/L, OC 20,45 ng/mL, S-CTx 1,21 ng/mL). Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre os marcadores e os caracteres sexuais secundários, com base no estudo dos coeficientes de correlação (dados não apresentados).

Outros pesquisadores compararam biomarcadores de formação óssea e reabsorção óssea em crianças ( $n = 86$ ), com idade média de 10 anos, e adultos ( $n = 30$ ), com idade média de 28 anos, de ambos os sexos. Os resultados demonstraram níveis mais elevados de FAO e telopeptídeo N de ligação cruzada (NTx), um marcador de reabsorção óssea, no grupo das crianças (FAO =  $170,1 \pm 131,4$  ng/mL e NTx =  $89,8 \pm 38,9$  ng/mL) em comparação ao dos adultos (FAO =  $20,2 \pm 7,5$  ng/mL e NTx =  $15,3 \pm 2,5$  ng/mL;  $p < 0,01$ ). Os autores declararam que seus resultados foram consistentes com a literatura especializada, que destaca um aumento considerável na atividade metabólica óssea em crianças e adolescentes durante o crescimento físico. Os resultados também indicaram que, após o longo período de crescimento, os valores de FAO e NTx apresentaram uma diminuição considerável<sup>9</sup>.

A importância clínica dos biomarcadores do metabolismo ósseo deve-se à sua rápida produção durante a remodelação óssea, em comparação com avaliações resultantes de DMO por métodos tradicionais. A literatura científica tem dado importância específica aos biomarcadores, especialmente com relação à osteoporose, que é considerada uma das principais causas de fraturas por fragilidade. Os marcadores ósseos são, comprovadamente, ferramentas dinâmicas e eficazes na avaliação dos pacientes com osteoporose e no acompanhamento dos efeitos dos medicamentos utilizados para o tratamento desses pacientes, mas a utilização dos biomarcadores para a realização do diagnóstico dessa doença não é recomendada, sendo aconselhado, para tal, a realização do DXA. Em estudos prospectivos com mulheres

na pós-menopausa, o aumento nos marcadores de reabsorção duplicou o risco de fraturas. No entanto, é importante salientar que as respostas dos marcadores relacionam-se ao esqueleto como um todo e não apenas a locais específicos, assim os resultados obtidos revelam um risco de provável fratura mas não em um local específico<sup>27</sup>.

Portanto, os testes com marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo fornecem informações importantes para a compreensão da dinâmica do metabolismo ósseo, e podem ser repetidos em curtos espaços de tempo. No entanto, a grande variabilidade individual na concentração dos biomarcadores e sua liberação em diversos processos anabólicos e catabólicos impedem que eles sejam utilizados isoladamente para a realização de diagnósticos<sup>4</sup>. Portanto, apesar da sua importância, os biomarcadores ósseos ainda são utilizados de forma limitada na prática clínica e considerados complementares à densitometria óssea<sup>28</sup>, como em situações que envolvam a avaliação e o acompanhamento da osteoporose. Os dados apresentados neste estudo confirmam que a avaliação da massa óssea deve ser realizada utilizando-se os biomarcadores ósseos como complemento da avaliação da DMO. O estudo e o acompanhamento dos biomarcadores favorecem uma avaliação qualitativa da formação e reabsorção ósseas, resultantes do alto anabolismo verificado durante a puberdade. No entanto, a análise dos biomarcadores deve ser complementada pelo estudo da densitometria óssea, tradução do tempo e do padrão dos índices de formação e reabsorção<sup>29,30</sup>. A combinação resultante da avaliação de vários biomarcadores de formação e reabsorção óssea é útil para a compreensão e a investigação do *turnover* ósseo tanto em crianças e adolescentes saudáveis quanto nos que apresentam alguma enfermidade, e também para o monitoramento dos efeitos resultantes do tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo.

## Referências

- Gilsanz V, Wren T. [Assessment of bone acquisition in childhood and adolescence](#). *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S145-9.
- Gordon CM. Evaluation of bone density in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2005;12:444-51.
- Lacativa PG, Farias ML. Office practice of osteoporosis evaluation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:674-84.
- Jürimäe J. [Interpretation and application of bone turnover markers in children and adolescents](#). *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:494-500.
- Lenora J, Ivaska KK, Gerdhem P. Use of Bone Turnover Markers in Osteoporosis. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2010;8:1-14.
- Gafni RI, Baron J. [Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood](#). *Pediatrics*. 2007;119:S131-6.
- van Coeverden SC, Netelenbos JC, de Ridder CM, Roos JC, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. [Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls](#). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:107-16.
- Ward KA, Adams JE, Mughal MZ. [Bone status during adolescence, pregnancy and lactation](#). *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:435-9.
- van Summeren M, Braam L, Noirt F, Kuis W, Vermeer C. [Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children](#). *Pediatr Res*. 2007;61:366-70.

10. Vargas DM, Audí L, Carrascosa A. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43:367-70.
11. Crawford PB, Wang MC, Sabry ZI, Hudes M, van Loan M, Bachach LK. Adolescent diet is predictive of peak bone mass. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:S356.
12. Naliato EC, Farias ML, Violante AH. Prolactinomas e densidade mineral óssea em homens. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:183-95.
13. Goldberg TB, Silva CC. Osteoporose é uma doença que afeta crianças e adolescentes? *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:165-6.
14. Walsh JS, Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Lumbar spine peak bone mass and bone turnover in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2008; 9:476-83. 2009;20:355-82.
15. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3431-4.
16. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LM, Albergaria BH, Pinheiro MM et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:107-12.
17. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr*. 1979;32:607-29.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of overweight among adolescents-United States, 1988-91. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43:818-21.
19. Thornton MJ, Sedlak CA, Doheny MO. Height change and bone mineral density: revisited. *Orthop Nurs*. 2004;23:315-20.
20. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boy. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
21. Greulich WW, Pyle SL. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Palo Alto: Stanford University Press; 1959.
22. Goldberg TB. Modelação e remodelação óssea e suas relações com os eventos pubertários [Tese Livre Docência]. São Paulo, SP: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2006.
23. Silva CC, Goldberg TB, Teixeira AS, Dalmas JC. Mineralização óssea em adolescentes do sexo masculino: anos críticos para aquisição de massa óssea. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:461-7.
24. Silva CC, Goldberg TB, Teixeira AS, Dalmas JC. Bone mineralization in Brazilian adolescents: the years of maximum bone mass incorporation. *Arch Latinoam Nutr* 2007;57:118-24.
25. Tuchman S, Thayu M, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, Leonard MB. Interpretation of biomarkers of bone metabolism in children: impact of growth velocity and body size in healthy children and chronic disease. *J Pediatr*. 2008;153:484-90.
26. Yılmaz D, Ersoy B, Bilgin E, Gümüşer G, Onur E, Pinar ED. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers and growth parameters. *J Bone Miner Metab*. 2005;23:476-82.
27. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem*. 2009; 42:929-42.
28. Avgeri M, Papadopoulou A, Platokouki H, Dourous K, Rammos S, Nicolaidou P, et al. Assessment of bone mineral density and markers of bone turnover in children under long-term oral anticoagulant therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:592-7.
29. Federico G, Baroncelli GI, Vanacore T, Saggese LF. Pubertal changes in biochemical markers of growth. *Horm Res*. 2003;60:46-51.
30. Holm IA. Challenges in clinical assessment of bone density and quality in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2006;13:15-20.

## Correspondência:

Tamara Beres Lederer Goldberg  
Departamento de Pediatria,  
Disciplina de Medicina do Adolescente, UNESP  
CEP 18607-918 - Botucatu, SP  
Tel.: +55 (14) 3811.6274 / 3811.6083  
Email: tamara@fmb.unesp.br