

UTILITÉ CLINIQUE DES MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OSTÉOPOROSE, DE L'OSTÉOPOROSE ASSOCIÉE AUX MALADIES RÉNALES CHRONIQUES ET DU DIABÈTE

Pauline Brouwers, Étienne Cavalier*

Département de chimie clinique, université de Liège, CHU de Liège, 1 avenue de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique

**Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : etienne.cavalier@chuliege.be (E. Cavalier).

RÉSUMÉ

Les perturbations du métabolisme osseux et minéral, observées dans l'ostéoporose, l'ostéoporose associée aux maladies rénales chroniques et le diabète, exposent les patients à un risque élevé de fracture, faisant de ces pathologies un enjeu majeur de santé publique. En raison des contraintes limitant le recours à la biopsie osseuse, bien qu'elle soit considérée comme la méthode de référence pour évaluer le remodelage osseux, une attention particulière a été portée à l'identification de marqueurs du remodelage osseux en tant qu'alternatives. De nombreuses études suggèrent qu'ils constituent un moyen simple, rapide, peu risqué et pratique de fournir aux cliniciens des informations précieuses, souvent indépendantes et complémentaires des mesures de densité minérale osseuse. Ils ont prouvé leur efficacité dans le suivi des traitements de l'ostéoporose et se sont révélés prometteurs pour distinguer les états de renouvellement élevé de ceux de faible renouvellement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

MOTS CLÉS DIABÈTE -- FRACTURE OSSEUSE -- MARQUEUR DU REMODELAGE OSSEUX -- OSTÉOPOROSE -- OSTÉOPOROSE ASSOCIÉE À L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

ABSTRACT

CLINICAL UTILITY OF BONE TURNOVER BIOMARKERS IN THE MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS, CHRONIC KIDNEY DISEASE ASSOCIATED OSTEOPOROSIS AND DIABETES.

Osteoporosis, chronic kidney disease-associated osteoporosis, and diabetes are major public health concerns that disrupt bone and mineral metabolism, placing patients at high risk of fracture. Although bone biopsy remains the gold standard for evaluating bone remodeling, its practical limitations have spurred extensive efforts to identify alternative markers of bone turnover. Mounting evidence from recent literature suggested that these markers offer a simple, rapid, low-risk and convenient way to obtain useful information, independent from, and often complementary, to bone mineral density measurements. They have proven valuable for monitoring osteoporosis treatment and showed potential to discriminate high and low turnover states in patients with renal impairment.

KEYWORDS BONE FRACTURE -- BONE TURNOVER BIOMARKER -- CHRONIC KIDNEY DISEASE ASSOCIATED OSTEOPOROSIS -- DIABETES -- OSTEOPOROSIS



Introduction

SEULS 16,8 % DES PATIENTS À HAUT RISQUE DE FRACTURE ET ÉLIGIBLES À UN TRAITEMENT REÇOIVENT UNE MÉDICATION

De façon physiologique, l'os adulte subit un remodelage constant et son métabolisme dynamique se caractérise par deux activités opposées qui se produisent à des rythmes différents tout au long de la vie : la résorption osseuse et la formation osseuse [1,2]. La méthode de référence pour évaluer ce processus est l'analyse histomorphométrique d'une biopsie osseuse avec double marquage à la tétracycline. Cependant, cette technique est invasive, coûteuse et nécessite des compétences spécialisées tant pour l'échantillonnage que pour l'interprétation des résultats qui requiert une expertise en histopathologie [3]. Ces contraintes la rendent inadaptée à une utilisation en routine clinique encourageant l'identification de marqueurs du remodelage osseux pour une évaluation non invasive du processus. Ces marqueurs sont libérés au cours des différentes étapes du cycle de remodelage qui commence par une phase de résorption, suivie d'une phase de formation. La résorption, initiée par les ostéoclastes, entraîne la libération de la phosphatase acide tartrate-résistante 5b (TRACP-5b pour *Tartrate-resistant acid phosphatase-5b*), une enzyme qui reflète le nombre d'ostéoclastes actifs et qui jouerait un rôle dans leur migration. La dégradation de la matrice collagénique par des protéases, telles que la cathepsine K, libère des fragments comme le télopeptide C-terminal isomérisé du collagène de type I (β -CTX-I). TRACP-5b et β -CTX-I passent ensuite dans la circulation sanguine permettant leur dosage comme marqueurs biochimiques de la résorption osseuse. Ensuite, la synthèse de la nouvelle matrice osseuse par les ostéoblastes libère des protéines comme l'ostéocalcine (OC) et des fragments de collagène, tels que le propeptide N-terminale du procollagène I (PINP). Le processus de minéralisation, au cours duquel l'hydroxyapatite se dépose entre les fibrilles de collagène, est facilité par la phosphatase alcaline spécifique de l'os (BALP pour *Bone alkaline phosphatase*). Ainsi, l'OC, la BALP et le PINP peuvent être désignés comme des biomarqueurs de la formation osseuse [1,4]. Dès lors, le terme "marqueur du remodelage osseux" (MRO) peut englober ces biomarqueurs qui évaluent le taux de remodelage à travers le nombre et/ou l'activité des cellules osseuses fournissant des informations utiles, indépendantes et souvent complémentaires des mesures de la densité minérale osseuse (DMO), dans la gestion des troubles osseux [5]. La littérature récente a montré un intérêt croissant pour ces biomarqueurs qui sont largement employés à la fois dans la recherche et dans la pratique clinique. Cette brève revue a pour objectif de présenter les données actuelles concernant l'application

des MRO dans le cadre de l'ostéoporose, de l'ostéoporose associée aux maladies rénales chroniques et du diabète.

Marqueurs osseux et ostéoporose

Avec le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie, l'incidence de l'ostéoporose augmente dans le monde entier. Les fractures liées à cette maladie et la morbi-mortalité qui y est associée ont un impact socio-économique significatif, faisant de l'ostéoporose un problème majeur de santé publique dont le coût pour les systèmes de santé a récemment été estimé à 169,8 milliards d'euros en Europe [6-8]. Néanmoins, l'ostéoporose reste sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée. Bien que des traitements efficaces existent, la plupart des patients éligibles n'en bénéficient pas. Diffenderfer *et al.* [7] ont constaté que seuls 16,8 % des patients à haut risque de fracture et éligibles à une médication la reçoivent. Parmi ces patients, seulement 21,2 % ont reçu un traitement approprié.

DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE

L'ostéoporose est une maladie chronique définie comme un trouble du squelette caractérisé par une faible masse osseuse et une microarchitecture anormale entraînant un risque de fragilité osseuse et de fracture (définition de l'Institut national de la santé) [9]. Une DMO se situant à 2,5 écart-types (ET) ou plus en-dessous de la valeur moyenne pour les jeunes femmes en bonne santé définit également l'ostéoporose (définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)) [10]. Les marqueurs du remodelage osseux ont une utilité clinique limitée dans le diagnostic de l'ostéoporose post-ménopausique qui repose davantage sur la mesure de la DMO ou sur la présence d'une fracture de fragilité [1,11]. Toutefois, il semblerait que la plupart des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique présentent des valeurs de PINP se situant dans la partie supérieure de l'intervalle de référence. De plus, des taux très élevés de MRO, supérieurs à une déviation standard au-delà de l'intervalle de référence, pourraient indiquer la nécessité d'investiguer une cause secondaire d'ostéoporose [5,11,12].

PRÉDICTION DU RISQUE DE FRACTURE

LES MRO PERMETTENT D'ÉVALUER L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ET LA COMPLIANCE DU PATIENT

Les MRO n'interviennent pas dans l'identification des patients à haut risque de fracture et ne sont actuellement pas inclus dans les calculateurs de risque de fracture couramment utilisés, tels que l'outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX) [5,12,13]. Une étude récente, menée dans le cadre du projet collaboratif de la Fondation internationale de l'ostéoporose (IOF pour International Osteoporosis Foundation) en Chine, a exploré les liens entre le FRAX, la DMO et les MRO dans l'évaluation du risque de fracture. Les résultats indiquent que les scores FRAX sont principalement corrélés de manière négative avec la DMO de la colonne lombaire et du col du fémur, tandis qu'ils montrent une corrélation positive avec β -CTX-I. Cependant, l'étude n'a identifié aucun impact indépendant des MRO, sans prise en compte de la DMO, qui permettrait d'établir une association claire entre les MRO et le risque de fracture [14]. Bien qu'ils puissent présenter des applications prometteuses pour la prédiction de fracture, des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier leur interaction avec d'autres facteurs de risque et déterminer leur rôle potentiel dans l'évaluation globale du risque de fracture, indépendamment d'une mesure concomitante de la DMO [6,11,14,15].

SÉLECTION DU TRAITEMENT

La catégorisation des patients en fonction de leur niveau de remodelage osseux avant traitement (élevé ou faible) sur la base des valeurs initiales des MRO pourrait théoriquement fournir aux cliniciens des indications utiles pour choisir le traitement pharmacologique le plus adapté (thérapies antirésorptives pour les patients ayant des MRO élevés et thérapies anaboliques pour ceux avec un faible remodelage osseux) [11]. L'étude Copenhague a exploré la capacité des taux initiaux de β -CTX-I et de PINP à prédire la réponse des patients ostéoporotiques aux traitements anti-résorptifs en se basant sur l'évolution de la DMO. Les auteurs ont mis en évidence une association entre des valeurs pré-traitement élevées de β -CTX-I et/ou de PINP et une augmentation plus marquée de la DMO, reflétant l'efficacité du traitement par bisphosphonates. Cependant, cette étude n'a pas permis de démontrer que les taux de base des MRO peuvent prédire l'efficacité anti-fracturaire des traitements de l'ostéoporose [16]. Par conséquent, les MRO ne font actuellement pas partie des critères de sélection des traitements pharmacologiques [5].

MONITORING THÉRAPEUTIQUE

L'efficacité des thérapies de l'ostéoporose peut être compromise par une non-adhésion de la part du patient en raison du caractère longtemps asymptomatique de cette maladie chronique et de la durée prolongée des traitements, dont les effets restent souvent imperceptibles pour le patient [5,11,12]. Par ailleurs, comme la détection des changements de DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) n'est généralement recommandée qu'après un à trois ans de traitement, il est essentiel de disposer de marqueurs de substitution permettant d'évaluer l'efficacité du traitement et la compliance du patient [17]. Les MRO offrent un moyen simple, rapide, sûr et pratique de recueillir des informations sur la physiologie globale du squelette et de vérifier l'adhésion thérapeutique du patient [18]. Ainsi, un groupe d'experts réuni par l'IOF et la Fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire (IFCC pour *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*), a recommandé l'utilisation systématique de PINP et de β -CTX-I comme marqueurs de référence de la formation et de la résorption osseuse, respectivement, pour le suivi du traitement de l'ostéoporose [15]. L'utilisation des MRO pour le suivi thérapeutique et la détection d'un échec de réponse repose sur deux notions : la différence critique (LSC pour *Least Significant Change*) et la réduction dans l'intervalle de référence (RI) [1]. La LSC représente le plus petit changement dans la mesure des MRO associé à un changement cliniquement significatif chez le patient, ce qui correspond généralement à environ trois fois la variabilité biologique (CVi) [19]. Le RI, quant à lui, représente la réduction du MRO en-dessous de la moyenne de l'intervalle de référence des femmes non-ménopausées. Ces valeurs dépendent de la méthode utilisée et devraient idéalement être déterminées par chaque laboratoire [18].

Les thérapies anti-résorptives induisent une réduction plus précoce et plus marquée des marqueurs de résorption que des marqueurs de formation [18]. Une étude récente a comparé la précision diagnostique de TRACP-5b, β -CTX-I et PINP pour évaluer la réponse des patients traités par du zolédronate en intraveineux, des bisphosphonates oraux (alendronate, risédronate, ibandronate) et du dénosumab (évaluation après un an pour tous les traitements). Les trois marqueurs ont montré des résultats similaires dans les groupes traités par zolédronate et dénosumab. En revanche, la TRACP-5b a montré une précision moindre dans le groupe traité par bisphosphonates oraux (TRACP-5b : AUC 0,70 ; β -CTX-I : AUC 0,78 ; PINP : AUC 0,83, $p < 0,01$) [20]. L'étude POSE a évalué l'utilisation d'un algorithme de prise en charge des patients en monitorant les taux de PINP pour le suivi du traitement de l'ostéoporose en soins primaires. La population étudiée a été divisée en deux groupes (un groupe suivi par PINP et un groupe contrôle non suivi), présentant des caractéristiques de base similaires, notamment en termes de DMO et de facteurs de risque majeurs de fractures. Les données recueillies ont montré

que le groupe suivi par PINP était plus enclin à débiter un traitement par bisphosphonates oraux (77,4 % vs. 49,1 %). Les auteurs ont également observé une amélioration significativement plus importante de la DMO à la hanche totale dans le groupe suivi par PINP (+ 2,74 % vs. + 0,42 %, $p = 0,003$). En effet, leurs résultats suggèrent que le suivi du PINP au cours des premiers mois de traitement pourrait favoriser la réévaluation de l'observance et identifier les mauvais répondeurs, ce qui permettrait d'adapter la prise en charge des patients, notamment en envisageant un passage aux perfusions de zolédronate. Enfin, bien que cette stratégie de suivi entraîne des coûts supplémentaires, l'analyse des auteurs a indiqué que le suivi du PINP pourrait être rentable [17].

DRUG HOLIDAY

Compte-tenu de la longue demi-vie des bisphosphonates dans le squelette, la nécessité de poursuivre le traitement est réévaluée après cinq ans pour les traitements oraux et après trois ans pour les traitements intraveineux, sur la base de l'amélioration de la DMO et de l'absence de fractures [21]. Une interruption du traitement prolongé par bisphosphonates pourrait réduire leurs effets indésirables rares, tels que les fractures fémorales atypiques et l'ostéonécrose de la mâchoire [5,12,18]. L'utilisation des MRO pour suivre cette interruption en utilisant les calculs de LSC et RI a été proposée dans l'extension de l'étude TRIO. Après 48 semaines d'arrêt du traitement, 66 % des femmes ont montré une augmentation supérieure à la LSC pour β -CTX-I, et 72 % des femmes pour PINP. De plus, 64 % et 42 % des femmes ont eu des taux de β -CTX-I et de PINP au-dessus de la moyenne de référence, respectivement. Les femmes présentant les augmentations les plus marquées des MRO ont montré les plus importantes réductions de DMO à la hanche totale. Les auteurs ont conclu que le dosage des marqueurs osseux après l'arrêt des bisphosphonates pourrait être un outil utile pour identifier la probabilité d'un déclin de la DMO et fournir une indication pour la reprise du traitement [22].

Marqueurs osseux et ostéoporose associée à l'insuffisance rénale chronique

On estime qu'environ 10 % de la population mondiale souffre d'insuffisance rénale chronique (IRC) et une altération de la qualité de l'os peut survenir tôt dans la progression de la maladie [23,24]. Ces anomalies osseuses sont considérées comme un trouble systémique caractérisé par une dysrégulation du remodelage, de la minéralisation et du volume osseux, accompagné de troubles du métabolisme minéral et du développement de calcifications vasculaires ou extravasculaires, désigné sous le nom de trouble minéral et osseux associé aux maladies rénales chroniques (CKD-MBD pour *CKD-Mineral and Bone Disorder*) [25-27]. Les perturbations du métabolisme osseux et minéral qui en résultent exposent les patients atteints d'IRC à un risque élevé de fractures [25,28]. Cependant, la population atteinte d'IRC avancée a été systématiquement exclue des principaux essais cliniques sur le traitement de l'ostéoporose, et les données disponibles concernant le traitement des patients présentant à la fois de l'ostéoporose et une IRC avancée sont limitées [11,29].

L'atteinte osseuse dans le cadre des CKD-MBD est désignée sous le terme d'ostéodystrophie rénale (ROD pour *renal osteodystrophy*) [30]. Étant donné que la biopsie osseuse, considérée comme la méthode de référence pour évaluer la ROD, est généralement réservée à une évaluation approfondie chez certains patients plutôt qu'à une évaluation clinique de routine et qu'elle n'est pas adaptée au suivi longitudinal de la réponse au traitement, il est nécessaire de disposer de marqueurs de substitution pour évaluer le remodelage osseux et guider les décisions thérapeutiques [24,31]. Contrairement au β -CTX-I et au PINP total, la BALP, le PINP intact et la TRACP-

5b ne sont pas affectés par l'insuffisance rénale et devraient être privilégiés afin d'éviter les biais liés à la fonction rénale [30,31].

Sur la base de la biopsie osseuse, la ROD peut être classée en différents sous-types selon le taux de remodelage osseux, de la minéralisation et du volume de l'os, à savoir l'ostéite fibreuse (remodelage élevé, minéralisation normale), la maladie osseuse mixte (remodelage élevé, minéralisation anormale), l'os adynamique (remodelage faible, minéralisation normale) et l'ostéomalacie (remodelage faible, minéralisation anormale) [1,32]. La performance diagnostique de la BALP, du PINP intact et de la TRACP-5b par rapport à la biopsie osseuse dans le cadre de la ROD a été étudiée par Jørgensen *et al.* [31] dans une étude rétrospective transversale portant sur des patients atteints d'IRC de stade 3 à 5D et des receveurs de greffe rénale. Les données recueillies ont montré que tous les marqueurs du remodelage osseux étaient capables de distinguer les taux de remodelage élevé et faible (AUROC > 0,80). Le seuil diagnostique du PINP > 120,7 ng/mL était un meilleur prédicteur d'un remodelage élevé (AUROC 0,85), tandis qu'une TRACP-5b < 3,44 U/L était meilleure pour prédire un faible remodelage (AUROC 0,84). De plus, la meilleure performance diagnostique a été obtenue en combinant les MRO, comme en témoigne l'association entre le PINP et la TRACP-5b pour le remodelage élevé (AUROC 0,84, précision de 90 %) et l'association entre la BALP et la TRACP-5b pour le faible remodelage (AUROC 0,86, précision de 78 %).

Marqueurs osseux et diabète

L'hyperglycémie chronique exerce des effets délétères sur le métabolisme osseux, affectant particulièrement la formation osseuse, par inhibition de la différenciation des cellules mésenchymateuses précurseurs des ostéoblastes [33,34]. Il est estimé que la population diabétique présente un risque accru de fracture, supérieur de 20 à 70 %, en raison de l'altération de la qualité osseuse, combinée à un risque de chute majoré par les complications oculaires et neurosensorielles associées à la maladie [33,35]. Cependant, un défi diagnostique et pronostique quant au risque de fracture se pose, en particulier chez les patients diabétiques de type 2 (DT2). Contrairement au diabète de type 1 (DT1), qui s'accompagne généralement d'une diminution de la DMO chez la plupart des patients, les patients DT2 présentent paradoxalement une DMO en moyenne 5 à 10 % plus élevée que celle de leurs contrôles appariés [33,36-38]. Ainsi, bien que le risque de fragilité osseuse soit accru dans les deux types de diabète, le score FRAX est sous-estimé pour les patients DT2 et ne prend pas en compte cette pathologie comme facteur de risque indépendant de fracture [33]. Le diabète est désormais identifié comme un état de faible remodelage osseux [33,39]. Dans une étude transversale publiée en 2023, Zhang *et al.* [37] ont constaté, chez les patients atteints de DT2, que des taux réduits de marqueurs de formation et de résorption, ainsi qu'une DMO augmentée, étaient corrélés à des taux accrus de glycémie à jeun et d'HbA1c. Ces résultats sont en accord avec ceux de Vavanikunnel *et al.* [39] qui ont rapporté des taux significativement plus bas de PINP et de β -CTX-I dans le sérum des patients atteints de DT2 par rapport aux sujets témoins. En revanche, bien que les observations de Li *et al.* [40] confirmaient que les individus atteints de DT2 présentaient une DMO plus élevée et une formation osseuse réduite, leurs données montraient des taux de marqueurs de résorption osseuse inchangés entre le groupe nouvellement diagnostiqué avec un DT2 et le groupe contrôle, suggérant que la réduction de la formation osseuse pourrait constituer le mécanisme physiopathologique dominant au cours de la phase initiale du DT2. Par ailleurs, les taux d'HbA1c étaient négativement corrélés au PINP. Rubin *et al.* [34] se sont davantage intéressés à l'évaluation des marqueurs osseux chez les adultes DT1 et ont observé une diminution de PINP de 3,5 pg/mL pour chaque augmentation de 1 % de l'HbA1c (95 % CI -6,1, -0,7 ; $p = 0,015$), indiquant qu'un contrôle glycémique insuffisant constitue un facteur de risque indépendant de réduction de la

formation osseuse. Les auteurs ont également relevé des taux de β -CTX-I significativement plus bas dans le groupe DT1, tandis que les taux de TRACP-5b étaient plus élevés par rapport au groupe contrôle.

Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour affiner les connaissances actuelles sur l'association entre les marqueurs du remodelage osseux, la DMO et le diabète (DT1 et DT2).

Conclusion

La littérature de ces dernières années a montré un intérêt croissant pour les marqueurs du remodelage osseux accumulant de nombreuses données démontrant qu'ils constituent un moyen simple, rapide, peu risqué et pratique pour recueillir des informations sur la physiologie globale du squelette et qu'ils constituent une alternative fiable à la biopsie osseuse. Bien qu'ils ne soient pas recommandés dans le diagnostic de l'ostéoporose, ni dans la prédiction du risque de fracture, les MRO se sont avérés être des outils précieux pour évaluer l'efficacité des traitements de l'ostéoporose et détecter une nonobservance thérapeutique. Ils ont également prouvé leur utilité durant la pause thérapeutique nécessaire avec les traitements par bisphosphonates pour évaluer la probabilité d'un déclin de DMO et la nécessité d'une reprise du traitement. De plus, les performances diagnostiques acceptables des marqueurs non influencés par la fonction rénale pour distinguer les maladies osseuses à renouvellement élevé de celles à faible renouvellement, améliorées lorsqu'ils sont combinés, va augmenter leur application dans la prise en charge de l'ostéoporose associée à l'IRC. Enfin, les MRO pourraient jouer un rôle important dans la gestion du risque de fracture associé au diabète, fournissant des informations essentielles pour optimiser la prise en charge de cette population à risque. Bien qu'il reste encore des progrès à faire pour que les marqueurs osseux deviennent des marqueurs universellement accessibles et abordables des troubles osseux, ils sont sur la bonne voie pour une implémentation croissante dans la pratique clinique.

Déclaration de liens d'intérêts : Étienne Cavalier est consultant pour DiaSorin, IDS, Fujirebio, Roche Diagnostics, Snibe, Nittobo et bioMérieux. Pauline Brouwers déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points à retenir

- Les marqueurs du remodelage osseux offrent un aperçu rapide des modifications osseuses pendant le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, permettant de vérifier plus précocement l'efficacité du traitement et l'observance des patientes.
- Le dosage des marqueurs osseux après l'arrêt des bisphosphonates pourrait être un outil utile pour identifier la probabilité d'un déclin de la DMO et fournir une indication pour la reprise du traitement.
- Les performances diagnostiques des marqueurs non influencés par la fonction rénale pour distinguer les maladies osseuses à renouvellement élevé de celles à faible renouvellement, améliorées lorsqu'ils sont combinés, font d'eux des outils précieux dans la prise en charge de l'ostéoporose associée à l'IRC.
- Le diabète est un état de faible renouvellement osseux pour lequel les marqueurs du remodelage osseux pourraient fournir des informations essentielles permettant d'anticiper le risque de fracture et d'ajuster les stratégies thérapeutiques.

Références

- [1] Schini M, Vilaca T, Gossiel F et al. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev.* 2023;44(3):417-73. doi: 10.1210/edrv/bnac031.
- [2] Dincel AS, Jørgensen NR, on behalf of the IOF-IFCC Joint Committee on Bone Metabolism (C-BM). New Emerging Biomarkers for Bone Disease: Sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1). *Calcif Tissue Int.* 2022;112(2):243–57. doi: 10.1007/s00223-022-01020-9.
- [3] Fusaro M, Pereira L, Bover J. Current and Emerging Markers and Tools Used in the Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder in Non-Dialysis Adult Patients. *J Clin Med.* 2023;12(19):6306. doi: 10.3390/jcm12196306.
- [4] Aggarwal J, Modi M, Gupta R et al. Utility of bone turnover markers in metabolic bone diseases. *Santosh Univ J Health Sci.* 2023;9(1):48. doi:10.4103/sujhs.sujhs_38_23.
- [5] Brown JP, Don-Wauchope A, Douville P et al. Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clin Biochem.* 2022;109-10:1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.09.002.
- [6] Ivaska KK, McGuigan FE, Malmgren L et al. Bone Turnover Marker Profiling and Fracture Risk in Older Women: Fracture Risk from Age 75 to 90. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(3):288-99. doi: 10.1007/s00223-022- 00996-8.
- [7] Diffenderfer BW, Wang Y, Pearman L et al. Real-World Management of Patients With Osteoporosis at Very High Risk of Fracture. *J Am Acad Orthop Surg.* 2023;31(6):e327-e335. doi: 10.5435/JAAOS-D-22- 00476.
- [8] Adami G, Fassio A, Gatti D et al. Osteoporosis in 10 years time: a glimpse into the future of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221083541. doi: 10.1177/1759720X221083541.
- [9] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-95. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
- [10] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81. doi: 10.1007/ BF01622200.
- [11] Vasikaran S, Thambiah SC, Tan RZ et al. The Use of Bone-Turnover Markers in Asia-Pacific Populations. *Ann Lab Med.* 2024;44(2):126-134. doi: 10.3343/alm.2023.0214.
- [12] Vasikaran SD, Miura M, Pikner R et al. Practical Considerations for the Clinical Application of Bone Turnover Markers in Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(2):148-157. doi: 10.1007/s00223-021-00930-4.
- [13] Schini M, Johansson H, Harvey NC et al. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(3):501-11. doi: 10.1007/s40618-023-02219-9.
- [14] Yang Z, Xuan S, Li W et al. Clinical application of the fracture risk assessment tool in the general population and its correlation with bone turnover markers. *Front Pharmacol.* 2023;13:1013483. doi: 10.3389/ fphar.2022.1013483.
- [15] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
- [16] Bønløkke SE, Rand MS, Haddock B et al. Baseline bone turnover marker levels can predict change in bone mineral density during antiresorptive treatment in osteoporotic patients: the Copenhagen bone turnover marker study. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2155-64. doi: 10.1007/ s00198-022-06457-0.
- [17] Mattia L, Davis S, Mark-Wagstaff C et al. Utility of PINP to monitor osteoporosis treatment in primary care, the POSE study (PINP and Osteoporosis in Sheffield Evaluation). *Bone.* 2022;158:116347. doi: 10.1016/j.bone.2022.116347.
- [18] Ashcherkin N, Patel AA, Algeciras-Schimmich A, Doshi KB. Bone turnover markers to monitor oral bisphosphonate therapy. *Cleve Clin J Med.* 2023;90(1):26-31. doi: 10.3949/ccjm.90a.22002.

- [19] Fraser CG. Changes in serial results. In *Biological Variation: From Principles to Practice*. Washington: Association for the Aid of Crippled Children Press; 2001. 67-90 p.
- [20] Gossiel F, Ugur A, Peel NFA et al. The clinical utility of TRACP-5b to monitor anti-resorptive treatments of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(6):1357-63. doi: 10.1007/s00198-022-06311-3.
- [21] Ahadzadeh Ardebili A, Fu T, Dunnewold N. Bisphosphonates Preserve Bone Mineral Density and Suppress Bone Turnover Markers in Early Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *JBMR Plus*. 2023;7(6):e10748. doi: 10.1002/jbm4.10748.
- [22] Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2019;30(4):917-922. doi: 10.1007/s00198-018-04823-5.
- [23] Lin MY, Chiu YW, Lin YH et al. Kidney Health and Care: Current Status, Challenges, and Developments. *J Pers Med*. 2023 22;13(5):702. doi:10.3390/jpm13050702.
- [24] Smout D, Jørgensen HS, Cavalier E, Evenepoel P. Clinical utility of bone turnover markers in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(4):332-8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000798.
- [25] Wang Y, Ma W, Pu J, Chen F. Interrelationships between sarcopenia, bone turnover markers and low bone mineral density in patients on hemodialysis. *Ren Fail*. 2023;45(1):2200846. doi: 10.1080/0886022X.2023.2200846.
- [26] Nitta K, Hanafusa N, Akiyama K et al. Chronic Kidney Disease— Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), from Bench to Bedside. *Kidney Dial*. 2023;3(1):46-55. doi: 10.3390/kidneydial3010004.
- [27] D'Arrigo G, Mallamaci F, Pizzini P et al. CKD-MBD biomarkers and CKD progression: an analysis by the joint model. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(4):932-938. doi: 10.1093/ndt/gfac212.
- [28] Oh TR, Myeong C, Song SH et al. Association between serum osteoprotegerin level and renal prognosis in nondialysis patients with chronic kidney disease in the Korean Cohort Study for Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease (the KNOW-CKD Study). *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(2):200-8. doi: 10.23876/j.krcp.21.173.
- [29] Ginsberg C, Ix JH. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Advanced Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(3): 427-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.031.
- [30] Fusaro M, Barbuto S, Gallieni M et al. Real-world usage of Chronic Kidney Disease - Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) biomarkers in nephrology practices. *Clin Kidney J*. 2023;17(1):sfad290. doi: 10.1093/cj/sfad290.
- [31] Jørgensen HS, Behets G, Viaene L et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Bone Turnover Markers in Renal Osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(5):667-676.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.027.
- [32] Pereira L, Magalhães J, Mendonça L et al. Evaluation of Renal Osteodystrophy and Serum Bone-Related Biomarkers in a Peritoneal Dialysis Population. *J Bone Miner Res*. 2022;37(9):1689-99. doi: 10.1002/jbmr.4636.
- [33] Ferrari S. Diabète et ostéoporose. *Rev Médicale Suisse*. 2013;9(390):1256-9. doi: 10.53738/REVMED.2013.9.390.1256.
- [34] Rubin MR, de Boer IH, Backlund JC et al. Biochemical Markers of Bone Turnover in Older Adults With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):e2405-e2416. doi: 10.1210/clinem/dgac099.
- [35] Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3404-10. doi: 10.1210/jc.2006-0614.
- [36] Saadi MSS, Das R, Mullath Ullas A et al. Impact of Different Anti-Hyperglycaemic Treatments on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7988. doi: 10.3390/ijms25147988.
- [37] Zhang X, Krishnamoorthy S, Tang CT et al. Association of Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers with the Risk of Diabetes: Hong Kong Osteoporosis Study and Mendelian Randomization. *J Bone Miner Res*. 2023;38(12):1782-90. doi: 10.1002/jbmr.4924.

- [38] Huang DN, Zeng Y, Ding HR et al. Characteristics of bone metabolism in the male patients with diabetic neuropathy. J Chin Med Assoc. 2024;87(3):292-8. doi: 10.1097/JCMA.0000000000001062.
- [39] Vavanikunnel J, Sewing L, Triantafyllidou M et al. Determinants of Low Bone Turnover in Type 2 Diabetes-the Role of PTH. Calcif Tissue Int. 2022;111(6):587-96. doi: 10.1007/s00223-022-01022-7.
- [40] Li H, Wen Y, Liu P, Zhang L et al. Characteristics of bone metabolism in postmenopausal women with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 2021;95(3):430-8. doi: 10.1111/cen.14501.