



ARTÍCULO ORIGINAL / Original

MARCADORES DE REMODELACIÓN Y ESTRUCTURA ÓSEA EN DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA EN RATAS WISTAR[§]

Estefanía M. Zeni Coronel^{*}, Marina S. Bonanno[,] Hernán Mascías[,] Morena Longo[,] Susana Zeni[,] Mariana Seijo[,]

Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: la masa ósea experimenta cambios dinámicos a lo largo del crecimiento. El objetivo fue evaluar variaciones en los marcadores de remodelación ósea, la microarquitectura trabecular y las propiedades densitométricas y biomecánicas del fémur en ratas Wistar hembras.

Materiales y métodos: se estudiaron seis grupos etarios (recién nacidas, 21, 45, 90, 105 y 180 días; n=6/grupo). Se determinaron los niveles séricos de calcio (Ca), fósforo (Pi) osteocalcina (OCN) y telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX); se evaluó la estructura ósea mediante histomorfometría (BV/TV), densidad (DMOft) y contenido mineral óseo femoral (CMOft) mediante densitometría (DXA) y la biomecánica (CSMI, Rigidez, Fuerza de fractura, Módulo de Young) mediante ensayo de flexión a tres puntos.

Resultados: los resultados mostraron que el

Ca fue más alto a los 21 y 180 días y el menor valor de Pi se observó a los 90 días (p<0.05). La OCN disminuyó y el CTX aumentó desde 21 hasta 180 días de vida. El BV/TV aumentó significativamente desde el nacimiento hasta los 45 días. La DMOft y CMOft aumentaron hasta los 180 días. Las propiedades biomecánicas alcanzaron sus valores máximos en la adultez temprana.

Discusión: en conjunto, estos hallazgos describen la secuencia fisiológica de maduración ósea, donde inicialmente predomina el recambio óseo, seguido por una fase de ganancia estructural y, finalmente, la consolidación mecánica del hueso. **Conclusión:** estos datos pueden servir como referencia para estudios experimentales que evalúen intervenciones sobre la salud ósea durante el crecimiento.

Palabras clave: marcadores óseos, remodelación, crecimiento.

E-mail: ezenicoronel@fvvet.uba.ar

[§]Este artículo forma parte de la tesis doctoral de la veterinaria Estefanía M. Zeni Coronel.

MARKERS OF BONE REMODELLING AND BONE STRUCTURE AT DIFFERENT LIFE STAGES IN WISTAR RATS

Abstract

Introduction: bone mass undergoes dynamic changes throughout growth. The objective was to evaluate variations in bone remodeling markers, trabecular microarchitecture, and densitometric and biomechanical properties of the femur in female Wistar rats.

Materials and methods: six age groups were studied (newborn, 21, 45, 90, 105, and 180 days; $n=6/\text{group}$). Serum levels of calcium (Ca), phosphorus (Pi), osteocalcin (OCN), and C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) were determined. Bone structure was evaluated by histomorphometry (BV/TV), density (BMDft), and femoral bone mineral content (BMOft) by densitometry (DXA), and biomechanics (CSMI,

stiffness, fracture strength, Young's modulus) by three-point bending test.

Results: the results showed that Ca was highest at 21 and 180 days, and the lowest Pi value was observed at 90 days ($p<0.05$). OCN decreased and CTX increased from 21 to 180 days of age. BV/TV increased significantly from birth to 45 days. DMOft and CMOft increased up to 180 days. Biomechanical properties reached their maximum values in early adulthood.

Discussion: taken together, these findings describe the physiological sequence of bone maturation, where bone turnover initially predominates, followed by a phase of structural gain and, finally, mechanical consolidation of the bone.

Conclusions: these data may serve as a reference for experimental studies evaluating interventions on bone health during growth.

Keywords: bone markers, remodelling, growth.

Introducción

La masa ósea (MO) es un tejido en constante renovación que experimenta cambios significativos a lo largo de la vida. Desde el nacimiento hasta el final de la adolescencia, la MO aumenta progresivamente hasta alcanzar su punto máximo, conocido como pico de masa ósea (PMO).¹ Este valor depende de múltiples factores, incluyendo la especie, la edad, el sexo, la nutrición y el nivel de actividad física. A partir de la adultez, la MO comienza a disminuir de manera gradual, con una aceleración marcada en mujeres durante la posmenopausia debido a la disminución estrogénica. Una adquisición insuficiente de MO durante el desarrollo, o una pérdida acelerada en la adultez, puede derivar en condiciones como osteopenia u osteoporosis.²

El mantenimiento del tejido óseo está mediado por dos procesos biológicos clave: la

modelación y el remodelación ósea. La modelación ocurre principalmente durante el crecimiento, cuando la formación ósea no está necesariamente precedida por resorción, lo que permite el aumento del tamaño y forma del hueso. En cambio, la remodelación, que predomina en la adultez, es un proceso acoplado: la resorción ósea llevada a cabo por osteoclastos es seguida por la formación de nuevo tejido por parte de osteoblastos, manteniéndose así la homeostasis ósea. Sin embargo, como la fase de resorción es más rápida (aproximadamente 12 días) que la de formación (alrededor de 30 días), cualquier alteración en este equilibrio puede derivar en una pérdida neta de MO con el tiempo.³

Tanto el modelamiento como el remodelamiento óseo son llevados a cabo por la actividad de las células óseas en paquetes celulares denominados unidad de remodelamiento



óseo (URO). Los osteoclastos degradan el hueso y los osteoblastos forman el nuevo tejido. La actividad de las células óseas de todas las URO pueden evaluarse mediante los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo (MRO). Estos incluyen marcadores de resorción como el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX-I), y de formación como la osteocalcina (OCN), la fosfatasa alcalina ósea específica (FAO) y el propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (P1NP).^{4,5}

A diferencia de las mediciones estructurales, los MRO permiten detectar cambios metabólicos óseos en períodos relativamente cortos (1 a 3 meses), por lo que son útiles para identificar individuos con remodelamiento acelerado, incluso antes de que se evidencie pérdida ósea estructural.^{4,6} En función de esto, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar los cambios en los niveles de MRO y la estructura y calidad ósea femoral de ratas hembra de la cepa Wistar a lo largo de distintas etapas de la vida.

Materiales y métodos

Animales y condiciones de alojamiento

El estudio fue realizado en ratas hembras de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*), provenientes del Laboratorio Central de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA). En todos los diseños experimentales, el alojamiento se realizó utilizando jaulas abiertas con piso de malla de acero inoxidable, con pisos de malla para mantener condiciones higiénicas y evitar la coprofagia. Los animales fueron mantenidos bajo ciclos de luz/oscuridad de 12 horas c/u, con una temperatura ambiente de 21 ± 1 °C y una humedad relativa del 50-60%. Se permitió el libre acceso a la comida y al agua.⁷ Finalizados los tiempos experimentales, los animales se les aplicó eutanasia siguiendo las directrices American Veterinary Medical Association (AVMA).⁸

El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Río Negro (Certificado

CICUAL UNRN N.º 002/2023) y de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (Res. CS. 4081/04; 0074160/2017).

Diseños experimentales

El diseño experimental fue realizado utilizando animales hembras normales de diferentes edades (n=6/grupo): recién nacidos (RN), al destete (21 días), al inicio de la madurez sexual (45 días), en la adultez (90 días y 105 días) y adultez tardía (180 días). En este protocolo, los animales fueron alimentados con dieta comercial. Al finalizar los tiempos experimentales se extrajo sangre por punción cardíaca bajo anestesia total y fémures.

Determinaciones bioquímicas séricas

El suero fue separado por centrifugación a 3500RPM durante 10 minutos y permaneció a -20 °C hasta su análisis. Los niveles séricos de fósforo (P) (mg/dL) se determinó por el método colorimétrico UV-visible, usando un kit comercial (Phosphorus®, BioSystems S.A., España). La calcemia (Ca) (mg/dL) se determinó por espectrofotometría de absorción atómica a 423nm, utilizando cloruro de lantano (6500mg/L en la solución final) como supresor de interferencias. Los niveles séricos OCN (ng/mL) y CTX (Pg/mL) se determinaron por metodología ELISA (*Rat osteocalcin* y *Rat C-telopeptide of collagen Elisa Kit*, respectivamente, MyBioSource®, USA).⁴

Determinaciones densitométricas

Se determinó la densidad mineral ósea de fémur total (DMOf_t) con un equipo de absorciometría dual de rayos X (DXA) equipado con un *software* específicamente diseñado para pequeños animales (Hologic®, Waltham, MA, USA).⁹ Las mediciones fueron llevadas a cabo por el Laboratorio de Biología ósea de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. A partir de la imagen sobre la pantalla se delimitó la región de interés (ROI) del fémur. Todas las ratas fueron escaneadas

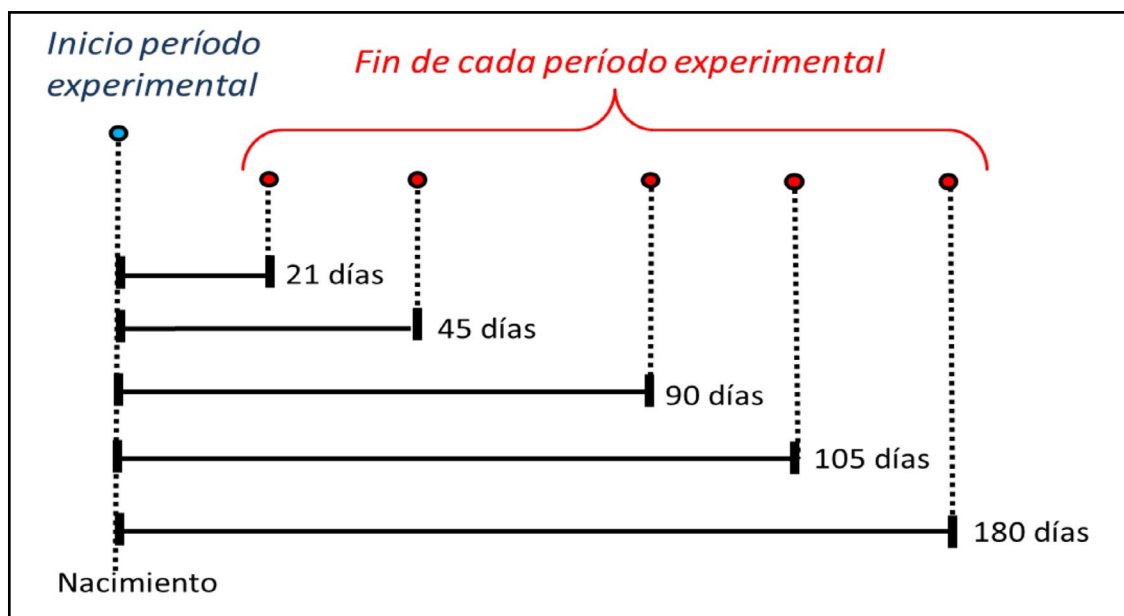


Figura 1. Diseño experimental del estudio. Nacimiento=Recién nacido (RN).

mediante un procedimiento idéntico. La precisión del ensayo se obtuvo mediante cinco mediciones repetidas en un mismo día y en diferentes jornadas.¹⁰ El coeficiente de variación fue de 1,0 g/cm².

Determinaciones histológicas

Para el análisis histológico convencional, los fémures se limpiaron de tejido blando y se fijaron en una solución *buffer* de formol-PBS al 10% durante 48 horas. Posteriormente, los huesos fueron descalcificados en EDTA a pH 7 durante 25 días. Finalizado el período de descalcificación se incluyeron en parafina y se realizaron cortes subcondrales (8-10 μ m) longitudinales del fémur en distal, incluida la capa esponjosa primaria y secundaria. Los cortes se colorearon con hematoxilina-eosina y fueron analizados con el microscopio vertical Nikon Eclipse Ni-U[®] (Cat N.º 940544, Japón) y microfotografiadas con NIS Elements Imagine software[®] (versión 4.0, Nikon, Japón) con la cámara de color de alta definición (Nikon DS-Fi2[®], Japón).

Se evaluó el volumen trabecular sobre la área de hueso trabecular evaluado (BV/TV%) en la región ubicada por debajo de la zona central del cartílago de crecimiento del fémur. Este parámetro fue determinado utilizando el programa Image Pro Plus[®], versión 4.5.0.29.

Determinaciones biomecánicas

Se realizó el ensayo de flexión a tres puntos en el fémur derecho. Se determinó la longitud de cada fémur y se realizó una marca al 50% de la diáfisis. En este sitio se ejerció la fuerza, empleando un punto de apoyo superior. Para la realización del ensayo, el hueso fue colocado en un soporte metálico de 2 puntos de apoyo inferiores con una separación de 8,5 -14,5mm en función de la longitud del fémur, quedando así establecidos los tres puntos de apoyo del ensayo.

El voltaje desarrollado por la celda de carga es proporcional a la fuerza aplicada en el rango de 0 a 200N. El voltaje se mide por un conversor analógico digital cuya señal es transferida a una computadora a través de un



puerto RS232 y un *software* diseñado por el LBO (Biomedical Data Acquisition Suite 1.0®, Rosario, Argentina), que permite transformar los datos en pares fuerza-desplazamiento.¹¹

Los parámetros evaluados en el ensayo de flexión a 3 puntos fueron los siguientes:

1. *CSMI (mm⁴) o momento de inercia de sección transversal*: describe cómo la forma y el tamaño del hueso afectan su resistencia a las fuerzas de torsión.
2. *Rigidez o stiffness (N/mm)*: es la fuerza aplicada para producir una unidad de desplazamiento
3. *Fuerza de fractura (N)*: fuerza a la cual el hueso se rompe.
4. *Módulo de Young (GPa)*: rigidez del material, correspondiente al tejido óseo trabecular, considerando el grosor del corte y el área del cono de compresión.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media \pm desvío estándar (DE). La normalidad de las variables fue evaluada mediante el test de Shapiro-Wilks y la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene. Los datos normales fueron analizados mediante análisis de varianza (ANOVA) y aquellos que no

presentaron distribución normal mediante el test de Kruskal-Wallis. Cuando se constató la diferencia entre los distintos grupos se aplicó el test de Tukey para determinar entre cuáles de aquellos se encontraban diferencias significativas. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* Infostat® (versión libre 2020). Un $p \leq 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

La Tabla 1 muestra los cambios observados de las variables bioquímicas evaluadas en los tiempos experimentales.

La calcemia tuvo los valores más altos a los 21 y 180 días ($p < 0,05$), sin diferencias significativas entre el resto de los grupos. La fosfatemia presentó el valor más bajo a los 90 días ($p < 0,05$), sin diferencias significativas entre el resto de los grupos.

La OCN aumentó desde RN hasta los 90 días, disminuyendo sus valores a los 105 y 180 días ($p < 0,05$). Contrariamente, el CTX disminuyó desde RN hasta los 105 días y aumentó el valor a los 180 ($p < 0,05$).

Tanto la DMOft como el CMOft mostraron un aumento progresivo a lo largo del experimento (Figura 2), aumentando sus valores

Tabla 1. Análisis bioquímicos séricos en los diferentes grupos evaluados (media \pm DE). n=6/grupo

Grupo	Ca (mg/dL)	Pi (mg/dL)	OCN (ng/dL)	B-CTX (pg/mL)
RN	8,35 \pm 0,84 ^A	5,33 \pm 0,37 ^{AB}	2,52 \pm 0,15 ^A	77,9 \pm 10,5 ^C
21 días	13,04 \pm 0,86 ^C	5,38 \pm 0,05 ^{AB}	3,11 \pm 0,05 ^B	70,5 \pm 10,6 ^{BC}
45 días	12,20 \pm 0,50 ^B	5,44 \pm 0,21 ^{AB}	3,39 \pm 0,15 ^B	52,5 \pm 7,4 ^A
90 días	12,05 \pm 0,71 ^B	4,60 \pm 0,51 ^A	3,71 \pm 1,06 ^B	58,8 \pm 5,6 ^A
105 días	11,31 \pm 1,82 ^B	5,02 \pm 0,68 ^A	2,68 \pm 0,06 ^A	56,7 \pm 11,1 ^A
180 días	13,13 \pm 1,88 ^C	5,19 \pm 1,05 ^{AB}	2,57 \pm 0,09 ^A	74,1 \pm 10,8 ^C

Letras diferentes indican un $p < 0,05$. Abreviaturas: Ca: calcemia; Pi: fosfatemia; OCN: osteocalcina; CTX: B-cross *lapp*.

desde los 21 días hasta los 180 días de vida. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de 90 y 105 días de edad. En el grupo RN, ambos parámetros no fueron detectables.

La Tabla 2 y la Figura 3 representan el volumen óseo (VO) al final del experimento. Los resultados obtenidos muestran que volumen óseo / volumen total (BV/TV) aumenta de manera significativa y progresiva desde RN hasta los 45 días donde alcanza

un valor máximo ($p < 0,05$). Sin diferencias significativas entre los grupos 90, 105 y 180 días.

La Tabla 3 muestra los resultados del ensayo de flexión a tres puntos. Todos los parámetros evaluados tienen un comportamiento similar: se observa que, a los 21 días, los valores son significativamente más bajos con respecto al resto de los grupos ($p < 0,05$) y que estos aumentan hasta alcanzar valores máximos a los 180 días ($p < 0,05$).

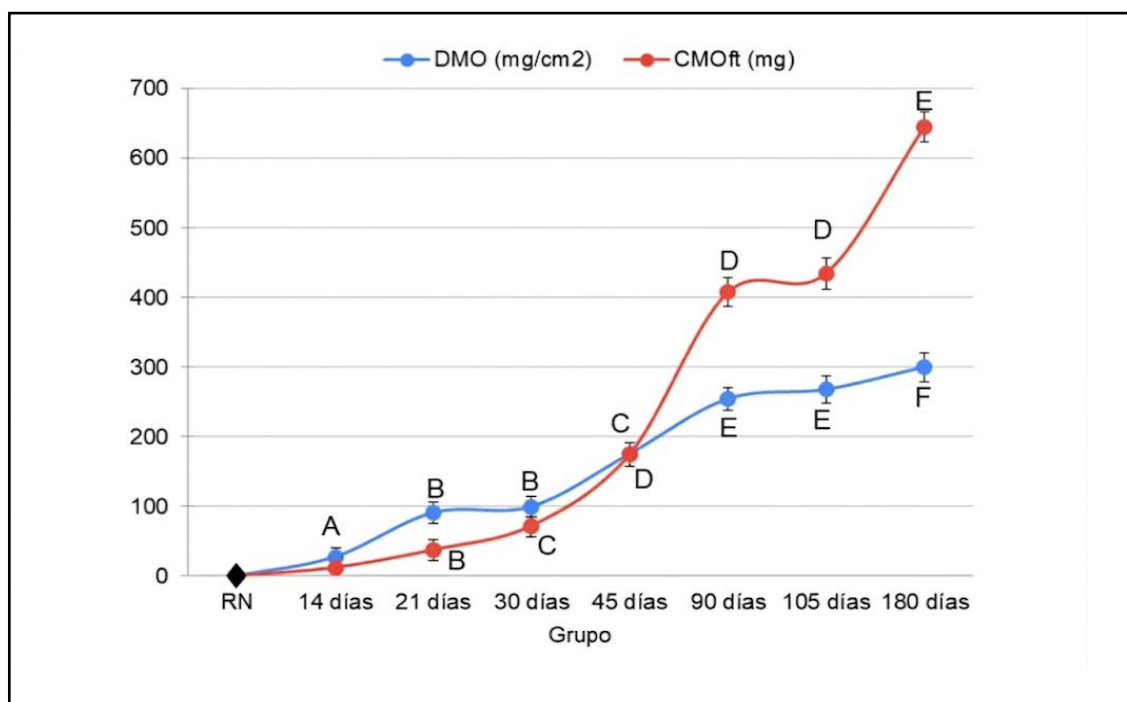


Figura 2. Evolución de la densidad mineral ósea y contenido mineral óseo de fémur total en los diferentes grupos evaluados (media \pm DE). Letras diferentes corresponden a una $p < 0,05$. DMOft: densidad mineral ósea, CMOf: contenido mineral óseo.

Tabla 2. Volumen óseo del fémur distal en los diferentes grupos evaluados (media \pm DE). $n=6$ /grupo

Grupo	RN	21 días	45 días	90 días	105 días	180 días
VO (%)	7,89 \pm 0,11 ^A	41,3 \pm 8,3 ^A	53,4 \pm 18,6 ^C	48,1 \pm 11,3 ^{BC}	47,2 \pm 4,2 ^{BC}	50,9 \pm 0,9 ^C

Letras diferentes indican una diferencia significativa de $p < 0,05$.

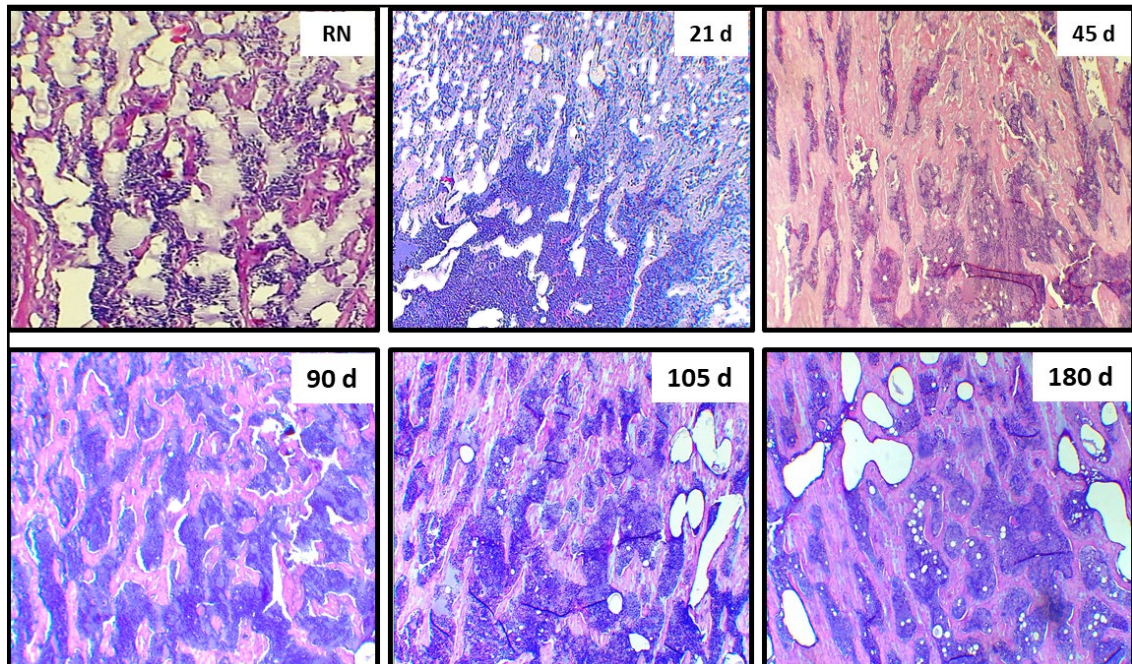


Figura 3. Histología del fémur distal sobre hueso descalcificado de los distintos grupos etarios evaluados. La tinción con hematoxilina-eosina muestra las trabéculas en color rosa (40x). Abreviaturas: d: días; RN: recién nacido.

Tabla 3. Ensayo de flexión a tres puntos en los tiempos experimentales ensayados (media \pm DE)

Grupo	RN	21 días	45 días	90 días	105 días	180 días
CSMI (mm⁴)	NR	1,18 \pm 0,23 ^A	2,19 \pm 0,13 ^{AB}	3,33 \pm 0,62 ^B	2,50 \pm 0,82 ^B	5,87 \pm 1,08 ^C
Fuerza de FX (N)	NR	8,38 \pm 1,97 ^A	31,52 \pm 4,73 ^B	80,06 \pm 4,55 ^C	74,7 \pm 46,49 ^D	113,47 \pm 9,42 ^E
Rigidez (N/mm)	NR	21,96 \pm 13,35 ^A	127,56 \pm 15,07 ^{AB}	391,69 \pm 69,64 ^C	389,36 \pm 225,17 ^C	632,34 \pm 234,55 ^D
Módulo de Young (MPa)	NR	229 \pm 110 ^A	1840 \pm 194 ^A	4824 \pm 678 ^B	5673 \pm 301 ^B	6863 \pm 2119 ^B

Letras diferentes corresponden a una $p < 0,05$. NR: no realizable; FX: fractura.

DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó de manera integrada la evolución del tejido óseo desde el período neonatal hasta la adultez temprana en

ratas Wistar hembras, a través del análisis de MRO, volumen óseo porcentual mediante histomorfometría, densitometría y propiedades biomecánicas del fémur distal. Este abordaje

permitió comprender cómo varían la formación, la mineralización y la resistencia ósea a lo largo del crecimiento, aportando una caracterización completa del proceso de maduración esquelética.

Desarrollo temprano (recién nacidos y 21 días): predominio metabólico y organización tisular incipiente

Durante el período neonatal hasta el destete, el tejido óseo atraviesa una fase de intensa actividad metabólica y de progresiva organización estructural. En este estudio, los niveles de CTX fueron elevados, lo que sugiere una intensa resorción ósea, compatible con la alta tasa de recambio que caracteriza esta etapa temprana del crecimiento.¹²⁻¹⁴ Este perfil es congruente con la dinámica del crecimiento posnatal temprano, en la que la remodelación primaria y el recambio acelerado acompañan la sustitución del tejido cartilaginoso y la formación del hueso trabecular inicial.

En paralelo, el VO fue significativamente menor en los animales RN y aumentó de forma pronunciada al destete. Este incremento refleja un esqueleto aún en proceso de osificación, con una arquitectura trabecular en consolidación y alta plasticidad tisular. En esta etapa, el hueso presenta una matriz aún en proceso de mineralización y una arquitectura poco organizada, que es propia de un tejido primario sometido a modelado intensivo.

Estos hallazgos son concordantes con estudios que describen que, en las primeras fases del crecimiento, el esqueleto se caracteriza por una elevada actividad osteoclástica asociada a la resorción inicial del cartílago de crecimiento y a la remodelación del hueso primario. Asimismo, se ha señalado que los MRO se encuentran aumentados en neonatos tanto en los seres humanos como en modelos animales, lo que confirma el predominio metabólico del modelamiento en este período. Del mismo modo, algunos estudios de biología tisular del crecimiento óseo describen una estructura trabecular escasamente consolidada en etapas

tempranas, acompañada de una rápida expansión del modelado óseo y una elevada tasa de sustitución del tejido primario por hueso laminar más organizado.¹⁵⁻¹⁸

En conjunto, la combinación de un bajo BV/TV y altos niveles de CTX observados en nuestro estudio sugiere que el hueso, en esta fase, prioriza el recambio y la reorganización tisular por sobre la ganancia estructural y mecánica. Esto confirma que el período entre el nacimiento y el destete constituye una ventana crítica de desarrollo de la arquitectura ósea futura, en la que el esqueleto se encuentra altamente sensible a estímulos metabólicos y mecánicos.

Transición de crecimiento rápido (45 días): máxima interacción entre metabolismo, masa y función

A los 45 días, etapa de transición puberal en la rata, se evidenció que los niveles de OCN se incrementaron con respecto a etapas previas, lo que sugiere un predominio creciente de la actividad osteoblástica y, por ende, de la formación de matriz ósea. Paralelamente, se registró un aumento del VO, indicando una mayor proporción de tejido óseo consolidado. Este incremento estructural se acompañó de una mejora en los parámetros densitométricos (DMO y CMO), reflejando un avance en la mineralización del tejido.¹⁵

Estos hallazgos se alinean con el período de crecimiento acelerado descrito en la literatura, caracterizado por un incremento en la formación de tejido nuevo, acompañado de progresiva mineralización y consolidación estructural.^{3,16,18} El aumento en CMO y DMO en esta fase se caracteriza por una alta tasa de formación ósea y una intensificación de la mineralización primaria, aunque el hueso aún mantiene cierta inmadurez estructural y susceptibilidad a variaciones en la composición de la matriz y en la geometría ósea.^{17,19,20}

Desde el punto de vista funcional, si bien se observaron mejoras en los parámetros biomecánicos en esta ventana de desarrollo, la



literatura reporta que el hueso en esta edad aún no alcanza la máxima eficiencia mecánica, probablemente debido a que la maduración de la matriz y la mineralización secundaria requieren más tiempo para estabilizarse²⁰. En nuestro estudio, a los 45 días, el hueso se encuentra en una fase de integración entre metabolismo, estructura y función: ha incrementado su masa y mineralización, pero la organización tisular y el remodelado secundario aún no han completado la maduración necesaria para lograr la máxima eficiencia mecánica.

Consolidación (90 y 105 días): del metabolismo a la estructura funcional

A los 90 y 105 días, los resultados indican un claro avance hacia la formación del hueso. En este período, los MRO evidenciaron un equilibrio más estable entre formación y resorción en comparación con etapas previas, reflejando una desaceleración del recambio y una progresiva maduración del tejido óseo. El incremento del VO, junto con la mejora sostenida en la densitometría, respalda la interpretación de que el tejido óseo ingresa en una fase de estabilización estructural y mineral.^{18,20} En este período, los parámetros biomecánicos (CSMI, rigidez, fuerza de fractura y módulo de Young) mostraron una progresión hacia valores característicos de un hueso con mayor capacidad de carga y menor vulnerabilidad a deformaciones. Estos hallazgos son consistentes con estudios que identifican este rango etario como una etapa crítica para la adquisición de competencia mecánica, en la cual la maduración tisular y la optimización geométrica del hueso contribuyen de manera sinérgica al desempeño funcional.^{22,23}

Adulthood temprana (180 días): la masa y la geometría como determinantes principales de la resistencia

Finalmente, en la adulthood temprana (180 días), el conjunto de indicadores revela un hueso con mayor grado de consolidación y

estabilidad funcional. En esta etapa, el perfil bioquímico reflejó una menor dinámica de recambio en comparación con los períodos de crecimiento, lo que concuerda con un hueso más maduro y con predominio de procesos de mantenimiento²⁴. Tanto el VO como la CMO/DMO alcanzaron valores elevados en relación con etapas previas, evidenciando una mayor consolidación tisular y un estado de mineralización avanzada.^{25,26} El desempeño biomecánico evaluado mediante el ensayo de flexión a tres puntos evidenció valores superiores a los observados en etapas anteriores, mostrando un hueso más resistente, rígido y eficiente desde el punto de vista funcional.

Este patrón coincide con lo reportado en la literatura, que describe que, una vez alcanzada la adulthood temprana, la resistencia mecánica está fuertemente determinada por la masa total lograda durante el crecimiento, la mineralización secundaria y la organización estructural del tejido óseo.²⁷ La resistencia mecánica del hueso no depende únicamente de la masa mineralizada, sino de la combinación de la rigidez y la tenacidad del tejido, junto con la calidad arquitectónica de la distribución cortical y trabecular.²⁸ De esta forma, la calidad y la geometría alcanzadas actúan como los principales determinantes de la competencia mecánica.^{15,29}

Conclusiones

En conjunto, estos resultados ponen de manifiesto que la calidad ósea es un fenómeno que no puede ser interpretado aisladamente, mientras que los biomarcadores reflejan con alta sensibilidad el estado del recambio óseo en etapas tempranas –cuando el modelado y remodelado óseo son intensos–, su valor explicativo disminuye en la adulthood debido a la reducción fisiológica del recambio y a la menor amplitud biológica de estos marcadores,^{4,30} momento en el cual el remodelado se estabiliza entre individuos, reduciendo la capacidad discriminativa de estas determinaciones. Es entonces cuando la densidad mineral

y las propiedades biomecánicas se convierten en indicadores más robustos del estado funcional del esqueleto. Por lo tanto, los hallazgos de este estudio pueden contribuir como marco de referencia para futuras investigaciones que busquen caracterizar intervenciones nutricionales, farmacológicas o ambientales orientadas a optimizar la salud ósea durante el crecimiento.

Agradecimientos: A la cátedra de Histología de FOUBA. A las Histotécnicas Sra. Mariela Lacave y Srta. Paula Rocha. A los Bioteristas Sr. Carlos Bárcena y Sr. Ricardo Orzuza.

Contribuciones de autores: Conceptualización, Administración del proyecto: MS, SZ, EMZC. Curación de datos, Visualización: MS,

MSB, EMZC. Análisis formal, Software: EMZC, MSB. Investigación, Metodología: EMZC, MSB, ML, HM. Supervisión, Validación, Redacción – revisión y edición: MS. Redacción – borrador original: EMZC.

Conflictos de intereses: las autoras manifiestan que no presentan conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Declaración de financiamiento: las autoras declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Recibido: 9/12/2025
Aceptado: 16/03/2026
Publicado: 1/04/2026

Referencias

1. Akhilarova K, Khusainova R, Minniakhmetov I, Mokrysheva N, Tyurin A. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. *Biomedicines* 2023; 11 (11): 2982. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112982>.
2. Walker MD, Shane E. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2023; 389(21):1979-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2307353>.
3. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone Remodeling: An Operational Process Ensuring Survival and Bone Mechanical Competence. *Bone Res* 2022; 10(1): 48. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00219-8>.
4. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev* 2022; 44 (3): 417-73. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac031>.
5. Vasikaran SD, Miura M, Pikner R, Bhattoa HP, Cavalier E; IOF-IFCC Joint Committee on Bone Metabolism (C-BM). Practical Considerations for the Clinical Application of Bone Turnover Markers in Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2023; 112 P(2):148-57. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00930-4>.
6. Szulc, P Bauer DC, Eastell R. Chapter 65 - Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. In: Dempster DW, Cauley JA, Bouxsein ML, Cosman F (eds). *Marcus and Feldman's Osteoporosis 5th ed* (Chapter 65). Cambridge, MA: Academic Press; 2021. pp. 1545-588. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813073-5.00065-4>.
7. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. The National Academies Collection: Reports



- funded by National Institutes of Health; National Academies Press (US): Washington (DC), 2011.
8. Leary S, Pharmaceuticals F, Underwood W, et al. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition. 2020.
 9. Shepherd JA. Positions of The International Society for Clinical Densitometry and Their Etiology: A Scoping Review. *J Int Soc Clin Densitom* 2023;26 M(3): 101369. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2023.101369>.
 10. Seijo, Bryk G, Zeni Coronel M, et al. Effect of Adding a Galacto-Oligosaccharides/Fructo-Oligosaccharides (GOS/FOS®) Mixture to a Normal and Low Calcium Diet, on Calcium Absorption and Bone Health in Ovariectomy-Induced Osteopenic Rats. *Calcif Tissue Int* 2019; 104(3):30112. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0490-5>.
 11. Brun LR, Brance ML, Lombarte M, Maher MC, Di Loreto VE, Rigalli A. Effects of Yerba Mate (*Ilex Paraguariensis*) on Histomorphometry, Biomechanics, and Densitometry on Bones in the Rat. *Calcif Tissue Int* 2015; 97(5): 527-34. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0043-0>.
 12. Seeman E. Bone Modeling and Remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19(3):219-33. <https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v19.i3.40>.
 13. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone Histomorphometry: Standardization of Nomenclature, Symbols, and Units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Am Soc Bone Miner Res* 1987; 2(6):595-610. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650020617>.
 14. Chavassieux P, Chapurlat R. Interest of Bone Histomorphometry in Bone Pathophysiology Investigation: Foundation, Present, and Future. *Front Endocrinol* 2022; 13:907914. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907914>.
 15. Zeni Coronel EM, Bryk G, Bonanno MS, Seijo M, Zeni SN, Remodelamiento óseo: cambios en los marcadores de formación y resorción ósea en función de la edad y asociados a la caída en los niveles de estrógenos en ratas hembras. In *Vet Investig Vet* 2025; 27: 1-11. <https://doi.org/10.62168/invet.v27i1.47>.
 16. Allen MR, Burr DB. Bone Growth, Modeling, and Remodeling. In: *Basic and Applied Bone Biology*; Cambridge, MA: Academic Press, 2019. pp. 85-100. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813259-3.00005-1>.
 17. Turner CH, Burr DB. *Basic Biomechanical Measurements of Bone: A Tutorial*. *Bone* 1993; 14(4):595-608. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(93\)90081-k](https://doi.org/10.1016/8756-3282(93)90081-k).
 18. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone Modeling and Remodeling: Potential as Therapeutic Targets for the Treatment of Osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8(6):225-35. <https://doi.org/10.1177/1759720X16670154>.
 19. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The Importance and Relevance of Peak Bone Mass in the Prevalence of Osteoporosis. *Salud Publica Mex* 2009; 51(Suppl 1):S5-17. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000700004>.
 20. Chevalley T, Rizzoli R. Acquisition of Peak Bone Mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36 (2):101616. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101616>.
 21. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality--the Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med* 2006; 354(21): 2250-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMra053077>.
 22. Portal-Núñez S, Lozano D, de la Fuente M, Esbrit P. Fisiopatología del Envejecimiento Óseo. *Rev. Esp. Geriatria Gerontol.* 2012; 47 (3), 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2011.09.003>.
 23. Halloran BP, Ferguson VL, Simske SJ, Burghardt A, Venton LL, Majumdar S. Changes in Bone Structure and Mass with Advancing Age in the Male C57BL/6J Mouse. *J Am Soc Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1044-50. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.6.1044>.
 24. Wang Y, Zheng S, Luo Y, Xiao W, Huang

- C, Li, Y. Osteoimmunology and Aging: Mechanisms, Implications, and Therapeutic Perspectives. *Ageing Res Rev* 2025; 111: 102822. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102822>.
25. Zhang R, Gong H, Zhu D, Ma R, Fang J, Fan Y. Multi-Level Femoral Morphology and Mechanical Properties of Rats of Different Ages. *Bone* 2015; 76: 76–87. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.022>.
26. Puelker SM, Castro SRR de, Souza RR de, Maifrino LBM, Nucci RAB, Sitta M do C. Age-Related Effects on Right Femoral Bone of Male Wistar Rats: A Morphometric and Biomechanical Study. *J Health Allied Sci NU* 2021; 12 (1): 67-70. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730107>.
27. Cao AB, McGrady LM, Wang M. Effect of Age on Femur Whole-Bone Bending Strength of Mature Rat. *Clin Biomech Bristol Avon* 2023; 101: 105828. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2022.105828>.
28. Ferretti JL, Nocciolino LM, Lüscher SH, Mackler L, Beribé RS, González R, et al. Masa, calidad, direccionalidad. ¿Cuál es la verdadera diferencia entre “osteopenias” y “osteoporosis”? *Rev Fac Cienc. Médicas Univ Nac Rosario* 2020;39-57. <https://doi.org/10.35305/fcm.v1i.19>.
29. Hernandez-Becerra E, Londoño-Restrepo SM, Hernández-Urbiola MI, Jiménez-Mendoza D, Aguilera-Barreiro M de L Á, Pérez-Torrero E, et al. Determination of Basal Bone Mineral Density in the Femur Bones of Male and Female Wistar Rats. *Lab Anim* 2021; 55 (1): 30-42. <https://doi.org/10.1177/0023677220922566>.
30. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, Kapelari K, Falkensammer G, Griesmacher A, et al. Sex- and Age-Specific Reference Curves for Serum Markers of Bone Turnover in Healthy Children from 2 Months to 18 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 443-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1706>.