

# Original

## Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo

M. Riesco Prieto. M.P. Sastre Alzamora.

**Palabras clave:** Osteoclastos (OC); Osteoblastos (OB); Marcadores óseos (MO); Osteoporosis (OP).

**Introducción** Para comprender el tema hay que pensar que el hueso es un tejido activo, que se renueva constantemente a lo largo de toda la vida, en un proceso denominado "remodelado": siempre se está resorbiendo parte y formándose de nuevo para rellenar el hueco del que se ha resorbido (1). Esto se debe fundamentalmente a la acción de unas células formadoras de "osteoblastos" (OB) y de otras destructoras, "osteoclastos" (OC).

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MO) no son más que sustancias producidas por estas células durante su actividad o fragmentos proteicos liberados cuando la matriz ósea se destruye por acción de los OC. Unos se determinan en sangre y otros en orina.

**Ciclo de remodelado:** Comienza en la fase de resorción en la que los OC excavan una cavidad erosionada que se revestirá por células mononucleares. A continuación, los OB segregarán matriz ósea (fase de formación) hasta conseguir la restauración de la cavidad. (fig 1).

### Marcadores bioquímicos en relación con la histología y fisiología óseas:

El hueso tiene tres componentes básicos:

celular, mineral y orgánico.

**1º C. Celular:** Osteoblastos: encargados de la formación ósea y que segregan fosfatasa alcalina (esencial para la mineralización del hueso) y proteínas no colágenas como osteocalcina. Osteoclastos, responsables de la destrucción ("resorción") y que segregan fosfatasa ácida tartrato resistente. (Tabla I).

La osteocalcina (2) y ambas fosfatasas serán reflejo del "remodelado": marcadores bioquímicos, que se determinan en sangre (3).

**2º C. Mineral:** fundamentalmente sales de fosfato y carbonato cálcicos. El calcio en orina relacionado con la creatinina se considera marcador de destrucción ósea.

**3º C. Orgánico:** Es la matriz o sostén sobre la que se depositan las sales de calcio, y sobre la que actúan los OC en la fase de resorción. El componente principal es el colágeno tipo I procedente de los OB, que producen su precursor: el procolágeno I. Este se desdobra en 3 moléculas, una de colágenos que será la matriz ósea y 2 "propeptidos", amino y carboxiterminal (4) (fig. 2).

La molécula de colágeno está formada por tres cadenas peptídicas dispuestas en forma helicoidal, menos en los extremos de la molécula (regiones telopeptídicas). Estas moléculas se agrupan en fibrillas y las fibrillas en fibras. Para dar consistencia a la matriz existen unos "puentes" intra e intermoleculares, que son las piridinolinas y deoxipiridinolinas.

En la fase de resorción, cuando los OC actúan sobre el hueso destruyendo la matriz, pueden pasar a la circulación distintos "fragmentos" de la molécula de colágeno, encontrándose en sangre y/o orina, reflejando el grado de destrucción ósea: son los marcadores "de resorción". Además de las piridinolinas, otros fragmentos son: la hidroxiprolina, la hidroxilisina y los telopeptidos carboxi y aminotermiales (CTx o Crosslaps y NTx) que proceden de la zona no helicoidal de los respectivos extremos de la molécula de colágeno.

## Clasificación de los M.O.

	Formación	Resorción
Sangre	Fosfatasa alcalina total Fosfatasa alcalina ósea Osteocalcina Propéptidos del colágeno I: (carboxitermina:PICP) (aminoterminal:PINP)	Fosfatasa ácida tartrato-resistente Telopéptidos del colágeno I: CTx: ICTP, Crosslaps
Orina		Índice calcio/creatinina Hidroxiprolina Galactosil-hidroxilisina Piridinolinas (Pir y D-Pir) N-Telopeptidos (NTx) C-Telopéptidos (CTx: Crosslaps)

### Características Generales de los M.O.

Son complementarios de la densitometría (No alternativos)

No detectan masa ósea, sino actividad funcional: No valoran la pérdida de hueso, sino si se está perdiendo o recuperando. Es un reflejo del remodelado en un momento dado.

Varían con edad y sexo

NO hay un "marcador ideal": unos son más sensibles en unas patologías y otros en otras.

Como el remodelado óseo, presentan un ritmo circadiano, con la eliminación máxima entre las 7 y las 10 de la mañana y la mínima al atardecer (5)

Tienen alta variabilidad biológica intraindividual (6), por lo que deben determinarse en ocasiones, más de una vez.

Para alteraciones incipientes pueden no ser suficientemente sensibles. (pasarían inadvertidas).

### M.O. de formación

La fosfatasa alcalina total, presenta el problema de su falta de especificidad debido a la presencia en el suero de las isoenzimas hepática, renal, intestinal y placentaria. A pesar de esto es utilizado en clínica para el estudio

de patologías con remodelado muy alto, como Paget o metástasis óseas. Aún en estos casos hay que asegurarse de que no hay patología hepato-biliar asociada. No es sensible en Osteoporosis (OP).

La fosfatasa alcalina ósea. Su eliminación es hepática, por lo que no se afecta por el filtrado glomerular.

Presenta mayor sensibilidad que la Fosfatasa alcalina total y otros marcadores de formación como la osteocalcina, siendo sensible en procesos con bajo remodelado, como OP en general, OP postmenopausica y en el seguimiento del tratamiento con bifosfonatos. Garnero (7) comprueba que en pacientes postmenopausicas en tratamiento con bifosfonatos, la fosfatasa alcalina ósea disminuye hasta valores similares a los del grupo control de mujeres premenopausicas. También aumenta en otras patologías con afectación ósea como hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, osteomalacia, acromegalia y matástasis óseas.

Todo esto en ausencia de hepatopatía grave, pues aunque la fosfatasa alcalina ósea es mucho más específica que la total, la mayoría de métodos de determinación tienen un 10-15% de reacción cruzada con la isoenzima hepática, lo que puede ser importante cuando esta sea muy alta.

La osteocalcina, también denominada BGP y la proteína GLA, es una proteína no colágena sintetizada por los OB bajo influencia de la vitamina D, que presenta un ritmo circadiano y es rica en "GLA" (ác. Gamma-carboxi-glutámico). Es la proteína ósea no colágena más abundante, esta formada por 49 AA y contiene tres residuos de ac. Gamma-carboxi-glutámico, interviniendo la Vit. K como cofactor. Por tanto, la administración de Vit. K o de sus antagonistas condicionará su concentración.

Tras su síntesis por el OB, parte de esta proteína pasa al suero y otra parte permanece unida al hueso. El contenido en GLA determina una mayor o menor fijación de la osteocalcina a la matriz, por lo que la relación hueso-sangre no es constante. La labilidad de su molécula se fragmenta muy rápidamente tanto in vivo como in vitro, condiciona una manipulación especial de las muestras. Esto y la demostrada no comparabilidad entre resultados de distintos laboratorios, hace que se esté abandonando por otros marcadores de formación.

Su concentración sérica depende de la función renal. Otros factores que influyen son: la concentración de Vit D, el ciclo menstrual de la mujer y la ingesta de alcohol. Por tanto hay una gran variabilidad en cuanto al intervalo de referencia.

La osteocalcina está aumentada en el hiperparatiroidismo, en la osteodistrofia renal, en el hipertiroidismo y en los pacientes con metástasis óseas. Su concentración sérica estará disminuida cuando exista un remodelado óseo bajo, como en pacientes tratados con corticoides durante largo tiempo, en niños con déficit de hormona de crecimiento y en la osteomalacia.

La cantidad de osteocalcina presente en el suero sería directamente proporcional a la cantidad de proteína sintetizada, pero al producirse la resorción ósea, también pasa al suero parte de ella unida al hueso. Desde este punto de vista podríamos considerarla más como un marcador de remodelado (formación o resorción) que como un marcador de formación ósea.

Los propéptidos carboxi y aminoterminal (PICP y PINP) son los extremos carboxi y aminotermiales de la molécula precursora del colágeno I, el procolágeno I, que se escinden antes de la incorporación de las moléculas de colágeno en la matriz ósea. Cada molécula de PICP y PINP implica la formación de otra de colágeno. Ambos pasan a la sangre durante la síntesis de colágeno y son captados por endocitosis vía receptores específicos hepáticos.

Sus principales diferencias son:

	<b>PICP</b>	<b>PINP</b>
Localización	Carboxiterminal	Aminoterminal
Peso molecular	100.000	35.000
Receptor	De manosa	Scavenger
Heterogeneidad molecular	Una forma	Dos (mayor y menor)
Forma circundante	Molécula intacta	intacta y fragmentos
Reutilización	No	En piel
Influencia hormonal	Hormonas tiroideas	No demostrada
Otras diferencias	Velocidad de aclaramiento Liberación	

El PINP puede permanecer unido a la molécula de colágeno I formando una molécula que se conoce como pN-colágeno tipo I y ser incorporado a las fibrillas de colágeno. Es probable que este PINP más tarde sea escindido y se degrade en péptidos de menor

tamaño eliminables por el riñón.

No siempre los valores de ambos marcadores son concordantes, pudiendo estar estas discrepancias relacionadas con las diferencias en la liberación de los procolágenos en los tejidos o en su metabolismo.

Los valores del PICP cambian muy poco en la OP menopausica, y no se correlacionan con la tasa de pérdida ósea medida por densitometría.

La disminución del PICP es el marcador más sensible en la OP postcorticoidea, si bien una vez retirado el tratamiento sigue suprimido.

En cuanto al Paget, tanto el PICP como la osteocalcina presentan una baja sensibilidad diagnóstica.

### M.O. de Resorción

La fosfatasa ácida tartrato resistente (Fosfatasa ácida no prostática) es una enzima lisosomal liberada por el OC y que disuelve la matriz ósea. Se determina en suero y se diferencia de la fosfatasa ácida prostática en su resistencia al tartrato.

Su especificidad ósea es limitada por encontrarse también en otras localizaciones (bazo, macrófagos pulmonares, epidermis y células hemáticas). Otra limitación es su inespecificidad en la muestra, dada la existencia de inhibidores plasmáticos.

La sensibilidad diagnóstica es suficiente en Paget, neoplasias e hiperparatiroidismo (En este caso pueden alcanzarse cifras 5 veces superiores a la normalidad). No es suficientemente sensible en OP. Hasta ahora ha sido el único marcador de resorción útil en la osteodistrofia renal.

La hidroxiprolina, es un aminoácido que se libera al destruirse el colágeno y es el MO tradicional (8). Puede determinarse en orina de 24 horas o en primera de la mañana en relación a la creatinina (9). Sin embargo, ha quedado obsoleto por: a) su poca especificidad ósea, ya que se encuentra en otros colágenos como la piel o cartílago, b) su escasa sensibilidad: ha de destruirse gran cantidad de hueso para que se detecten cifras aumentadas en orina, y c) porque al absorberse en intestino, 2-3 días antes debe hacerse una dieta libre de colágeno (carne, etc.).

La hidroxilisina (4) es otro aminoácido procedente del colágeno, y su derivado galactosil-OH-lisina, concretamente del

colágeno óseo, pero en gran proporción se encuentra también en la fracción C1q del complemento. No se reutilizan ni metabolizan en hígado ni están influidas por la dieta, pero se emplean poco por los problemas metodológicos que implica su determinación.

El cociente calcio/creatinina, como MO único tiene poco valor por presentar gran variabilidad intraindividual (de unos días a otros), pero debido a su reducido coste, y puesto que estas determinaciones se suelen realizar en los laboratorios diaria y automatizadamente, si tenemos muestra puede cuantificarse como un dato más. Las condiciones de la muestra son 12 horas de ayuno previo y una dieta cálcica adecuada (sin suplementos).

Las piridinolinas (Cross-links) o "puentes". Son puentes intra e intermoleculares que estabilizan junto a las fuerzas hidrofóbicas y electrostáticas las fibrillas del colágeno maduro. Se forman a partir de 3 residuos de hidroxilisina (Piridinolina) o 2 residuos de hidroxilisina más 1 de lisina (Deoxipiridinolina). (fig.3).

Pasan a sangre al destruirse la matriz por acción de los OC. Se eliminan por orina sin pasar por el hígado y sin reutilizarse para formación de otros colágenos. No se absorben en intestino y por tanto no precisan ningún tipo de dieta previa. La Desoxipiridinolina es más específica ósea, pues la piridinolina, aunque en bajas concentraciones también se encuentra en piel y cartílago y puede aumentar sin patología ósea en procesos como la artritis reumatoide (10).

Son útiles en el pronóstico de la osteoporosis postmenopausica y en la monitorización de tratamientos antiresortivos (estrógenos, bifosfonatos, calcitonina, SERMs, etc.). También aumentan su excreción urinaria en el hiperparatiroidismo, en el hipertiroidismo y en el Paget.

Se encuentra en forma libre o unidas a péptidos, aunque la proporción entre ellas no es constante (11).

Ventajas de las piridinolinas y dexipiridinolinas frente a la hidroxiprolina:

1. Niveles no influenciados por la dieta.

2. No tienen catabolismo en el organismo, por lo tanto representa una medida directa de la destrucción del colágeno.
3. Proceden exclusivamente del colágeno maduro.
4. Son más específicas del tejido óseo (especialmente la deoxipiridinolina).

### **Marcadores derivados de las regiones telopeptídicas del colágeno tipo I**

Son fragmentos de las cadenas de los extremos no helicoidales de la molécula de colágeno, liberados en la destrucción ósea. Contienen un puente piridinolínico o deoxipiridinolínico que les protege de una degradación posterior en el organismo. (fig.4).

Como las piridinolinas, tampoco necesitan dieta y se eliminan sin metabolización. La especificidad, sensibilidad y valor predictivo en distintas alteraciones óseas son semejantes a las de las piridinolinas (13), aunque se ha encontrado que éstas tienen menor variabilidad biológica inter e intraindividual.

Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP) (fig.5)

Se aclara de la sangre por vía renal, con lo que aumenta su concentración en suero con la disminución del filtrado glomerular.

Es poco específico, ya que puede originarse de la degradación de cualquier colágeno que contenga puentes intermoleculares (II y III). Por lo tanto no es un buen marcador.

Se determina por RIA y guarda mala correlación con el resto de marcadores de resorción que han aparecido posteriormente.

Aumenta en los casos de metástasis óseas, en el mieloma múltiple (buen valor pronóstico para valorar la supervivencia) y la artritis reumatoidea (buen valor pronóstico para valorar la agresividad).

Telopéptido carboxiterminal (CTx) (Crosslaps)

Valora una secuencia peptídica de 8 aminoácidos que forman parte de una de las cadenas  $\alpha$ -1 del c-telopéptido del colágeno tipo I, participando en el 2º aminoácido (lisina) en la formación de un puente piridinolínico. (fig.6).

Presenta 2 isoformas: secuencia natural ( $\alpha$ -CTx) y secuencia isomerizada ( $\beta$ -CTx). Según que el método empleado determine una u otra isoforma, la sensibilidad en las distintas patologías óseas varía. El método más empleado (Crosslaps), que detecta la isoforma  $\beta$  es sensible en Op pero no en alteraciones óseas tipo Paget.

Tiene buena correlación con las piridinolinas no mostrando reactividad cruzada con otros colágenos. El incremento que presentan tras la menopausia es superior al que presentan las piridinolinas, por lo que dicho marcador parece más sensible al aumento del remodelado tras la menopausia.

Presenta una buena valoración para la OP del hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo y la postmenopausia quirúrgica reciente (superando a la hidroxiprolina, piridinolina y deoxipiridinolina).

Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTx) (14).

Es un péptido derivado de la región N-terminal de colágeno I, que se origina en su degradación y que no se hidroliza posteriormente debido a su estructura, que contiene un puente intermolecular piridinolínico uniendo telopéptidos aminoterminales de 2 cadenas de 1 molécula, y la región helicoidal de otra molécula de colágeno tipo I. (fig 7)

Es un marcador muy sensible y muy específico del tejido óseo. Se correlaciona con Piridinolinas y CTx (15).

Presenta una gran eficacia diagnóstica en la postmenopausia con OP, en el tratamiento antirresortivo con bifosfonatos y estrógenos, en el Paget y en la anorexia nerviosa.

Los resultados expresan en nanomoles de equivalentes de colágeno óseo (nM-BCE) en relación a la creatinina. Esto porque es más fácil de interpretar en términos de masa ósea reabsorbida.

### **Potenciales usos clínicos de los marcadores óseos.**

Osteoporosis de distintos tipos (postmenopausica, senil o secundaria a corticoides, hipertiroidismo, desnutrición, hábitos tóxicos, etc.)

Evaluación de riesgo de osteoporosis en postmenopausicas perdedoras “rápidas” o “lentas” de masa ósea. (16).

Hiperparatiroidismo primario

Metástasis óseas de otras neoplasias (Ej: cáncer de mama o próstata)

Monitorización de terapias antiresortivas.  
Es la principal indicación clínica.

En ancianos, ayuda a evaluar el riesgo de fractura.

### **Marcadores bioquímicos óseos en distintas situaciones**

#### **Marcadores bioquímicos óseos en osteoporosis**

La fosfatasa alcalina no tiene sensibilidad diagnóstica suficiente, pero puede aumentar como respuesta a tratamientos antiresortivos.

La osteocalcina aumenta en la postmenopausia como respuesta a la mayor destrucción ósea, y se normaliza tras el tratamiento con estrógenos.

La utilidad del PICP en osteoporosis no es concluyente. El PINP a pesar de producirse en concentraciones equimolares con el PICP, es menos sensible a las variaciones hormonales y actualmente se considera mejor marcador de formación (17).

Las piridinolinas y deoxipiridinolinas aumentan en el 90% de postmenopausicas no tratadas en relación a las premenopausicas. (Este aumento es de un 67% en las piridinolinas y de un 82% en las deoxipiridinolinas). En postmenopausicas tratadas con estrógenos, las concentraciones son inferiores (18).

CTx y NTx se comportan en general de forma similar a la deoxipiridinolina. En la anorexia nerviosa, el NTx es el mejor marcador.

En la osteoporosis con modificaciones lentas y sutiles, es frecuente que los marcadores bioquímicos cursen con valores en el límite de la normalidad, variando según la etiología e incluso en el momento evolutivo. Por ej.: en la OP por hipertiroidismo, la osteocalcina aumenta al principio y después se normaliza.

#### **Marcadores bioquímicos en otras patologías óseas**

En el Paget y en las metástasis, en que los cambios óseos son importantes, cualquiera de los marcadores de resorción suele presentar un incremento ostensible. Como marcador de formación, lo habitual es asociar la fosfatasa alcalina total, sensible en este tipo de patología.

Esta en estudio la posible aplicación de la deoxipiridinolina como marcador “tumoral” de metástasis óseas en neoplasias de mama y de próstata.

#### **Marcadores bioquímicos óseos en tratamientos antiresortivos**

En tratamientos con difosfonatos, las piridinolinas son los primeros marcadores que decaen, normalizándose en 5 semanas, y siendo el primer marcador que responde.

Los tratamientos con difosfonatos afectan antes a los OC que a los OB: la normalidad de los marcadores de resorción (Deoxipiridinolina, CTx y NTx) precede siempre a los de formación.

En la terapia hormonal substitutiva, los marcadores óseos pueden identificar pacientes no respondedoras, a las que habría que aumentar la dosis de estrógenos o pasar a otra terapia.

En tratamientos con otros fármacos (SERMs, PTHrp, ETC) actualmente se están realizando varios estudios, aunque parece confirmarse que también con estos fármacos, los marcadores de resorción son los primeros en normalizarse.

#### **Marcadores bioquímicos óseos en tratamiento con corticoides**

En los tratamientos con corticoides la mayor pérdida ósea se produce en la primera etapa del tratamiento debiendo valorarse por tanto lo MO en este período.

La prednisolona (40 mg/día) suprime los propéptidos y aumenta las piridinolinas y deoxipiridinolinas, mostrándose como más sensible el PICP, si bien una vez retirado el tratamiento, sigue suprimido durante al menos una semana (19).

## Especímen

1. Suero: No se requiere ningún requisito especial

Orina:\*El resultado de la orina se expresa siempre en relación a la creatinina.

\*Hay que estandarizar la hora de recoger

## Bibliografía

1. Delmas PD. 1993. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res*, 8, supl. 2:549-555
2. De la Piedra C, Toural V, Rapado A. 1987. Osteocalcin and urinary hidroxiprolina/creatinin ratio in the different diagnosis of primary hyperparathyroidism and hypercalcaemia of malignancy. *Scand J Clin Lab Invest*; 47:587-592.
3. Navarro Moreno MA. 1996. SEQC. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. 69-93.
4. Risteli J. And Risteli L. 1997. Assay of type I Procollagen domains and collagen fragments: Problems to be solved and future trends. *Scand S. Lab. Invest.* 57 (supl.227):105-113.
5. Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Chistiansen C. 1992. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women. *J. Clin Endocrinol Metab.* 74:476-480.
6. Panteghini M and Pagani F. 1996. Biological variation in urinary excretion of pyridinium crosslinks: recommendations for the optimum specimen. *Ann Clin Biochem*, 33:36-42.
7. Garnero P, Shih WJ, Giets E, Karpf DB, Delmas PD, 1994. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 79:1693-1700.
8. Suquia B, Del Pino J, Juanes A, López Arias C. 1988. Comparación del índice hidroxiprolina/creatinina y de la hidroxiprolina de 24 horas. *Rev. Diagn. Biol*;37:177-179.
9. Podenphant J, Riis BJ, Larsen NE, Chistiansen C, 1986. Hlyroyproline/creatinine ratios as estimates of bone resorption in early postmenopausal women. Fasting and 24 h urine compared. *Scand J Clin Lab Invest*, 46:459-463.
10. Seibel MJ, Duncan A, Robins SP. 1989. Urinary hidroxypyridinium crosslinks provide indices of cartilage and bone involvement in arthritic diseases. *J. Rheumatol*, 16:964-70.
11. Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Chistiansen C, Selmas PD, 1995. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J.Bone mine res*, 10:641-649.
12. Chistenson RH. 1997. Biochemical Markers of Bone Metabolism: An Overview *Clin. Biochem.* 30/8:573-593.
13. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Chistiansen C.1994. Inmunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem*, 40:2022-2025.
14. Hanson DA, Weis MAE, Bollen AM, Maslan SL, Siger FR, Eyre DR. 1992. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J.Bone Miner res*, 7:1251-1258.
15. Bettica P, Masino M, Cucinotta E, Vago T y cols. 1997. Comparison of the clinical performances of the immunoenzymometric assays for N-Terminal and C-Chem Biochem; 35:63-68.
16. Chistiansen C, Riis BJ, Rodbro P, 1987. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *The Lancet*;i:1105-1108.
17. Riita Tähtelä, Markku Turpeinen, Ritva Sorva, and Sirkka-Liisa Karonen. 1997. The Aminoterminal Propeptide of type I Procollagen: Evaluation of a commercial Radioimmunoassay Kit and Values in Healthy Subjects. *Clinical Biochemistry Vol. 30* N°1:35-40.
18. Price CH P and Thompson PW, 1995. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem*, 32:244-260.
19. Oikarinen A, Autio P, Vuori J, Väänänen K, Risteli L, Kiistala U, Ristelis J. 1992. Systemic glucocorticoid treatment decreases serum concentrations of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and aminoterminal propeptide of type III procollagen. *British Journal of Dermatology* 126:172-178.

### Componente celular

	Osteoblastos	Osteoclastos
Origen	Cels. estroma M.O.	Stem cell
Función	Siíntesis colágeno Mineralización	Resorción ósea
Liberación	F. Alcalina BGP (Ostocalcina)	F. ácida tartr-resistente
Receptores	Estrogenos y vit.D	PTH

Tabla 1

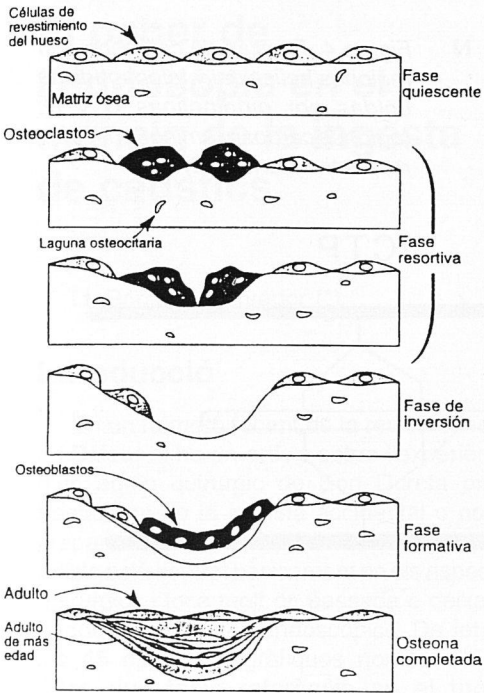


Figura 1: Secuencia de la remodelación ósea

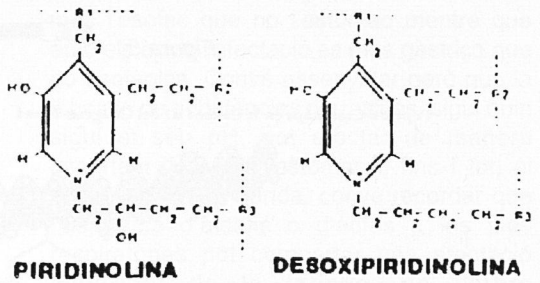


Figura 3

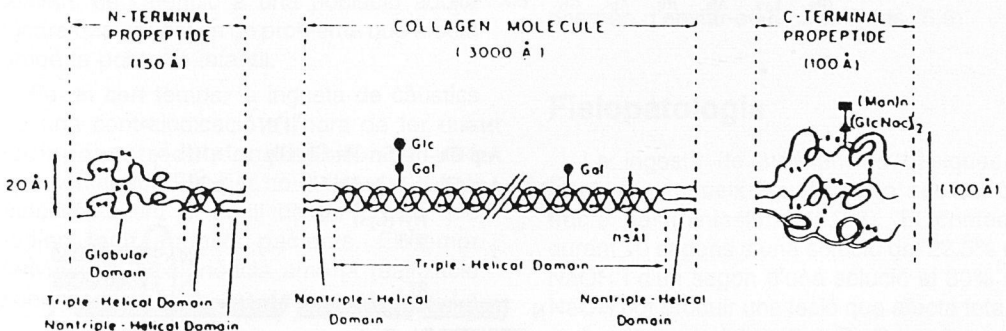


Figura 2. (4)



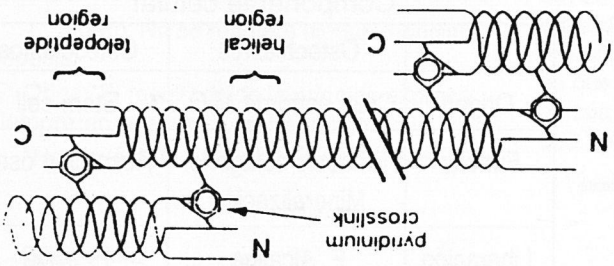


Figura 4. Fibrillas de colágeno con regiones helicoidal y telopeptídicas unidas por piridinolas C y N: regiones carboxi y aminotermiales respectivamente (12)

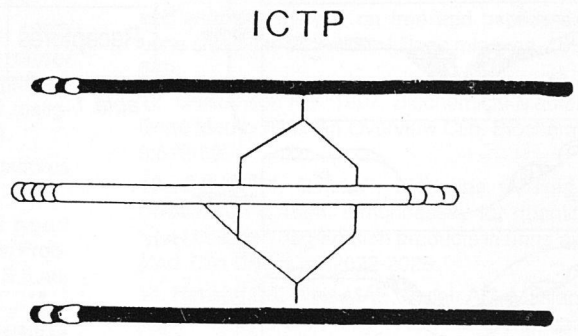


Figura 5

Péptido CrossLaps en la Cadena  $\alpha 1$  del Colágeno Tipo I

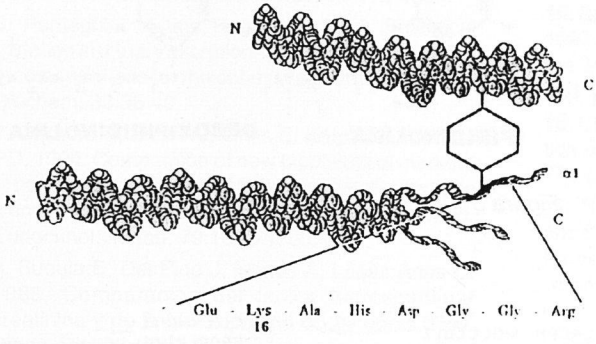


Figura 6

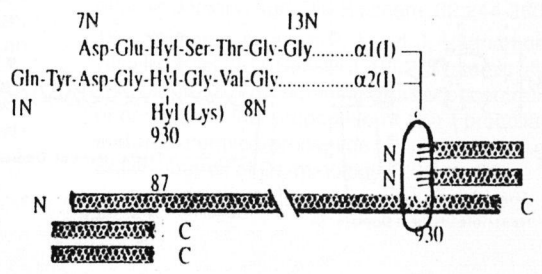


Figura 7. Diagrama molecular del entrecruzamiento intermolecular del N-telopeptido en el colágeno tipo I