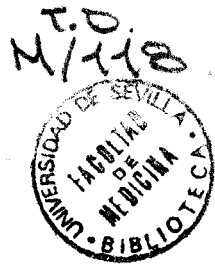


R. 17. 662



141

119

Rosa Moruno Garcia

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA.

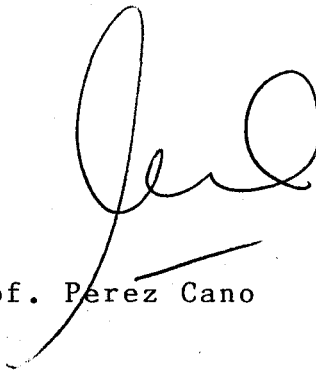
PREVENCION DE LA OSTEOPOROSIS EN LOS AÑOS SIGUIENTES
A LA MENOPAUSIA CON TRATAMIENTO CICLICO DE
FOSFORO Y CALCITONINA

Trabajo realizado para
optar al grado de Doctor
en Medicina y Cirugía por
ROSA MARIA MORUNO GARCIA.


D. RAMON PREEZ CANO, CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL, Y D. FERNANDO GALAN GALAN, PROFESOR TITULAR DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CERTIFICAN: Que Dña Rosa Mª Moruno García ha realizado el trabajo titulado "PREVENCION DE LA OSTEOPOROSIS EN LOS AÑOS SIGUIENTES A LA MENOPAUSIA CON TRATAMIENTO CICLICO DE FOSFORO Y CALCITONINA" bajo su dirección y co-dirección , considerandolo apto para su presentación para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Y para que conste lo firman en Sevilla a veintiocho de Mayo de mil novecientos noventa.



Prof. Pérez Cano



Prof. Galan Galan



AVDA. DR. FEDRIANI S/N
SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DIRECCION

RAMON PEREZ CANO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA:

AUTORIZA: a D^a ROSA MARIA MORUNO GARCIA, Licenciada en Medicina
y Cirugía, a presentar el trabajo titulado "PREVENCION DE LA
OSTEOPOROSIS EN LOS AÑOS SIGUIENTES A LA MENOPAUSIA CON TRATAMIENTO
CICLICO DE FOSFORO Y CALCITONINA", para optar al título de Doctor
en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmo la presente en Sevilla a veintinueve
de Mayo de mil novecientos noventa.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento de Medicina
DIRECCION
Prof. Dr. R. Pérez Cano

Fdo.: R. Pérez Cano

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento / a todas aquellas personas que con su entusiasmo y / cariño me han animado siempre a continuar en el laborioso pero fascinante mundo de la investigación.

Al Prof. D. Ramón Pérez Cano, por su constante apoyo y dirección científica, así como por su gran / capacidad para infundir el interés por las diversas tareas investigadoras.

A mis queridos compañeros: Pepa, M^a Angeles, / Esperanza, Oscar y Jesus, por soportarme en los malos momentos, haciendo que estos pasen pronto, y / por ofrecerme la maravillosa oportunidad de conocer lo que representa un trabajo en equipo.

Al Prof. D. Fernando Galan Galan, por su con- / tribución en la revisión bibliográfica.

Al Prof.D. Miguel Garrido Peralta, por haber / hecho posible mi labor científica e investigadora.

Al Prof. D. Jose Dueñas, por su amable colaboración en la selección y estudio de las pacientes.

A Juan Planelles, por su inestimable amistad y paciencia, así como por su colaboración en la reali- / zación de todas las figuras y gráficas que aparecen a lo largo del texto.

A la Comisión Asesora de Investigación y Técni- / ca, sin cuya financiación no hubiese sido posible / llevar a cabo este trabajo.

A todos muchas gracias

INDICE

1.-INTRODUCCION	1
ESTRUCTURA Y FISIOLOGIA DEL HUESO	2
REMODELAMIENTO OSEO	6
TIPOS Y TASAS DE PERDIDA OSEA	15
OSTEOPOROSIS:CONCEPTO Y CLASIFICACION	18
IMPORTANCIA SOCIO-ECONOMICA	26
OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA	35
FACTORES DE RIESGO	62
METODOS DIAGNOSTICOS EN LA OSTEOPOROSIS	71
TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	76
PREVENCION DE LA OSTEOPOROSIS	81
2.-HIPOTESIS DE TRABAJO	87
3.-MATERIAL Y METODOS	90
MATERIAL	91
METODOS	94
PROTOCOLO DE ESTUDIO	94
METODOS ANALITICOS	95
METODOS ESTADISTICOS	99
4.-RESULTADOS	102
MASA OSEA	103
OSTEOCALCINA	117
FOSFATASA ACIDA TARTRATO RESISTENTE	123
CALCIO IONICO	129
CALCITONINA	135
PARATHORMONA	139
25-HIDROXICOLECALCIFEROL	146
1,25-DIHIDROXICOLECALCIFEROL	150
CALCIO SERICO	154
OTROS PARAMETROS	158
EFECTO DE LA ADMINISTRACION ORAL DE FOSFORO SOBRE LOS NIVELES DE PRH	160

5.-DISCUSION	164
6.-CONCLUSIONES	183
7.-RESUMEN	186
8.-BIBLIOGRAFIA	190

INTRODUCCION

ESTRUCTURA Y FISILOGIA DEL HUESO

=====

El hueso es un tejido que tiene tanto funcio- / nes bioquímicas como metabólicas y cuya rigidez y / dureza responden a las necesidades del cuerpo para / mantener su estructura, proteger los tejidos blan- / dos, proveer de una red para el soporte de la médu- / la ósea hematopoyética y transmitir las fuerzas de / contracción muscular de una parte a otra del cuer- / po. Así mismo representa un importante almacén de / iones minerales (1), en particular de calcio, que / son indispensables para una gran variedad de proce- / sos que se realizan en otros tejidos.

ESTRUCTURA

El tejido óseo está formado por dos tipos de / componentes : el componente celular y el extracelu- / lar o matriz ósea, diferenciándose en este último / una porción orgánica y otra inorgánica.

El componente orgánico de la matriz ósea tam- / bien llamado osteoide está constituido en un 90-95% / por fibras de colágeno, fundamentalmente del tipo / I, pequeñas cantidades de mucopolisacáridos, lipi- / dos y algunas proteínas no colágenas entre las que / destacan la osteonectina (2), que parece estar im- / plicada en la unión del mineral óseo a la matriz de / colágeno, la proteína morfogenética ósea (BMP) (3) / que está relacionada con la capacidad de los hue- / sos para mantener su forma en el proceso de cura- / ción tras fractura, y la osteocalcina, proteína GLA / o BGP (4). Esta proteína es sintetizada por los os-

teoblastos y es considerada actualmente como marcador del recambio óseo, tanto de la actividad osteoblástica (4)(5) como de resorción ósea (6), mostrando una especificidad superior a la medición de fosfatasa alcalina sérica o de hidroxapatita urinaria en la evolución de las enfermedades óseas (4). Aunque en la osteoporosis existe una gran heterogeneidad de resultados, ya que algunos autores encuentran niveles elevados de la misma (6,7,8), otros observan niveles normales (9) y otros incluso disminuidos (10). Trabajos recientes demuestran que la elevación de las concentraciones de BGP pueden ser un buen índice de pérdida de masa ósea (8,11). Así mismo esta proteína parece también influir de forma importante en la mineralización del hueso (12).

El componente inorgánico de la matriz ósea está preferentemente compuesto por los cationes calcio y magnesio, así como por el anión fosfato que precipitando en forma de hidroxapatita permite mantener la estructura funcional al tiempo que sirve de reservorio de estos minerales fundamentales en el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis humana. Además existen otros iones que predominan en las capas superficiales como el carbonato, sodio, manganeso, fluor, cloro y citrato entre otros.

La fase mineral se deposita en íntima yuxtaposición y dispuesta de forma geométrica, muy organizada, con las fibras de colágeno (13). La elasticidad y resistencia óseas dependerán en gran medida de la combinación e interrelación entre ambos elementos. Otro determinante importante de la resistencia mecánica del hueso es la orientación que adquieren las fibras de colágeno en la matriz ósea y la disposición tridimensional de las láminas si-

tuadas, en especial, en el hueso trabecular y en menor extensión en el hueso cortical. El resultado final es la configuración de una disposición de trabéculas horizontales y verticales a modo de andamio. La interrupción de este sistema de soporte puede llegar a dañar la integridad estructural del hueso y originar una fractura, aun en presencia de una relativa cantidad de hueso mineralizado normal (14).

Componente celular

Está formado por los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos.

Los osteoclastos derivan de una célula madre hematopoyética y pertenecen a la línea mononuclear fagocítica (15,16,17), considerándose actualmente a los monocitos como sus precursores (18,19,20), pero esta idea no es compartida por todos los autores (21).

Son células muy especializadas, iniciadoras de la fase de desmineralización por su producción de hidrogeniones, de esta forma los minerales se hacen más solubles (22). Se trata de unas células grandes, multinucleadas, cuya morfología está totalmente adaptada a su función lítica (borde en cepillo, abundancia de lisosomas, vacuolas y mitocondrias) (23).

Ademas de su producción de hidrogeniones, los osteoclastos son tambien productores de proteasas neutras, así como de hidrolasas ácidas, todo lo cual facilita la degradación del colágeno óseo y completa la destrucción del hueso. Estas células se encuentran ocupando unos pequeños huecos en la superficie ósea (lagunas de Howship en el hueso trabe-

cular).

Los osteoblastos , por su parte, derivan de / una célula madre del estroma de la médula ósea / (stem cell) (24,25) y estan especializadas en la / formación de la matriz ósea y por consiguiente pre- / dominan en ellas las organelas relacionadas con la / síntesis y almacenamiento (Aparato de Golgi, retí- / culo endoplásmico, etc.)(26). Se sabe que sintetizan colágeno tipo I, glucosaminoglucanos, proteogluca- / no, otras proteínas óseas no colágenas y fosfatasa / alcalina.

Al mismo tiempo inducen la formación de vesí- / culas en la matriz que daran lugar posteriormente a la calcificación del hueso. Los osteoblastos produ- / cen la matriz orgánica construyendo laminillas os- / toides pegadas a la pared del hueso y durante la / fase activa contienen fosfatasa alcalina que contri- / buye al proceso de mineralización al reducir la / concentración de pirofosfato , ya que éste es un / inhibidor del crecimiento y disolvente del cristal / apatítico.

Cuando el osteoblasto queda enterrado en la ma- / triz ósea que él mismo ha producido, disminuye su / capacidad sintética y se convierte en un osteocito. El osteocito es una célula capaz , probablemente, / de adquirir, segun las circunstancias, un limitado / poder reabsortivo o formador (26). De acuerdo con / ello su morfología es muy variable, dependiendo de / su actividad (27). Los osteocitos se disponen en la superficie del hueso o en el interior de las lagu- / nas en el hueso mineralizado rodeandose a sí mismo / de osteoide que posteriormente se mineraliza. Ac- / tualmente se cree que los osteocitos desempeñan un / importante papel en el mantenimiento de niveles / constantes de calcio en los liquidos corporales. /

Ello se ve facilitado por la compleja disposición/ espacial de las lagunas y los canalículos que co- / nectan unos osteocitos con otros y a éstos con los osteoblastos, permitiendo así la comunicación in- / tercelular y proporcionando una gran superficie / para el rápido intercambio de minerales.

REMODELAMIENTO OSEO

Cuando el esqueleto adquiere su configuración definitiva, el hueso sigue siendo activo gracias a la existencia de un proceso cuyo fin es la renovación constante sin provocar, por ello, cambios especiales en su conformación. Este proceso se pro- / longa durante toda la vida y recibe el nombre de / PROCESO DE REMODELADO (28). Mediante él, el hueso / sufre una continua destrucción y formación con el / objeto de acondicionar el esqueleto a sus cargas / y el mantenimiento de la homeostasis cálcica (29).

El proceso de remodelado se lleva a cabo por / la continua resorción y formación ósea, de forma / que ambos acontecimientos normalmente están aco- / plados, es decir, la cantidad de hueso "viejo" re- / movido es reemplazado con igual cantidad de hueso / "nuevo" formado.

El remodelamiento óseo se desarrolla en mul- / tiples focos anatómicos que son activos durante / 4-8 meses (25,30) y reciben la denominación de uni / dades estructurales del hueso (BSU). Las BSU están / unidas por un tejido conectivo altamente minerali- / zado pero pobre en colágeno.

Al conjunto de células que acoplan una canti- / dad de turnover óseo: erosión de una cavidad y su / relleno para formar una nueva BSU se denomina uni-

dad de remodelamiento óseo (BRU) o unidad básica / multicelular (BMU).

El ciclo vital de una simple BMU está consti- / tuido por distintas fases : reposo o quiescencia, / resorción, inversión y formación. Figura nº1.

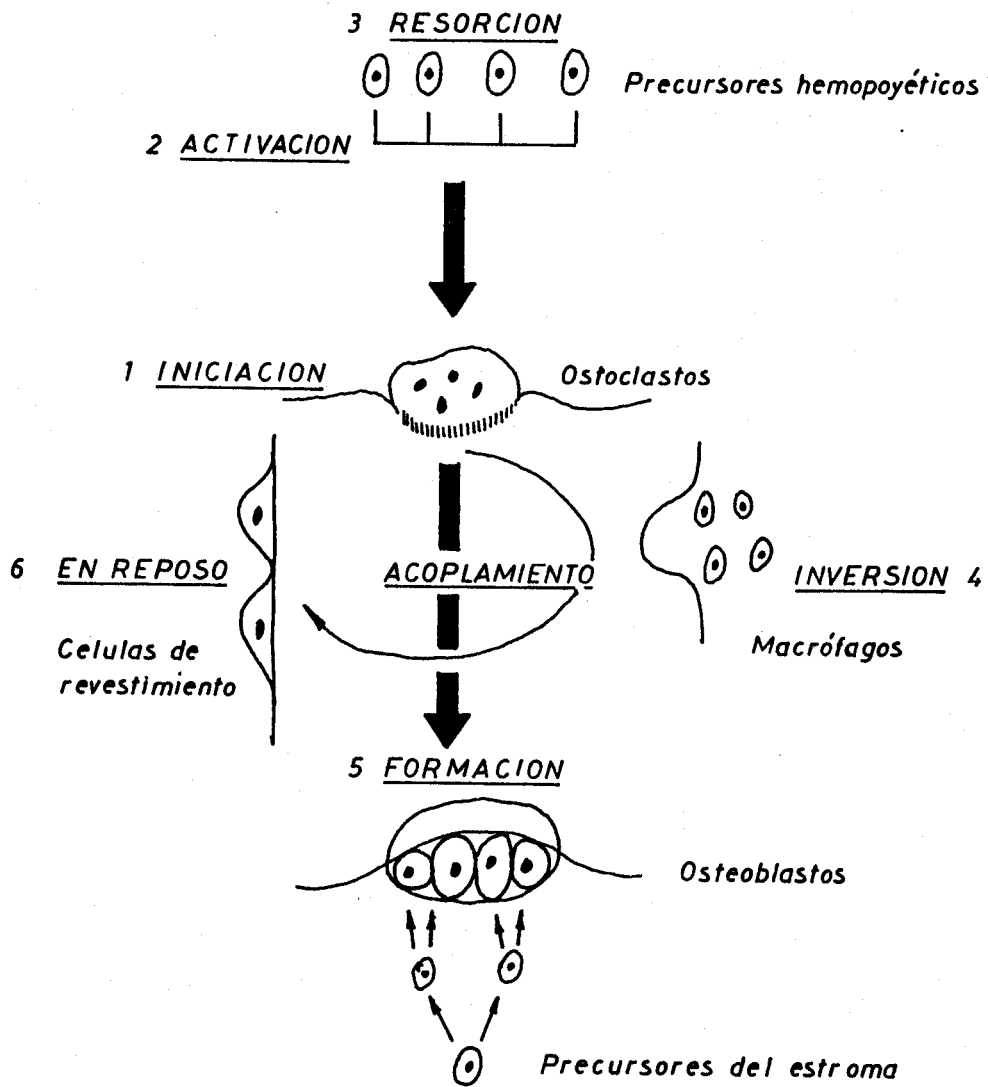
Quiescencia

En el adulto la mayor parte de la superficie / ósea es inactiva con respecto al hueso en remodela- / miento. La superficie del hueso está cubierta por / una línea extremadamente delgada de células de re- / vestimiento que por su origen osteoblástico parecen tener los mismos receptores hormonales que aque- / llos, aunque en el hueso adulto parecen haber perdi- / do su capacidad de sintetizar colágeno. Sin embargo es probable que mantengan la capacidad de funcionar como células precursoras osteogénicas (31).

Activación

Para que se inicie el ciclo de remodelamiento / es necesario el reclutamiento de células precursoras osteocláticas derivadas del sistema mononu- / clear fagocítico y su posterior diferenciación, mi- / gración y fusión en osteoclastos maduros bajo el / control de factores locales y sistémicos (32). Así / mismo se requiere el acceso de estas células al / hueso mineralizado, para ello las células de revestimiento de las superficies inactivas son capaces / de secretar enzimas proteolíticas como respuesta a / las hormonas resorptivas (33,34). Estas enzimas pueden poner al descubierto la superficie del hueso mi- / neralizado y esto unido a la contracción que las cé- / lulas de revestimiento pueden sufrir, permite la / entrada de los osteoclastos, pudiendose llevar a / cabo la resorción ósea.

FIGURA N°1.-TIPOS DE CELULAS QUE INTERVIENEN EN LAS DISTINTAS
FASES DEL REMODELAMIENTO OSEO



Resorción

Una vez en contacto con el hueso los nuevos osteoclastos llegan a erosionar una cavidad de forma / y dimensiones características (laguna de Howship para el hueso trabecular). Cuando la profundidad media de dicha cavidad alcanza unos $60\mu\text{m}$ para el hueso trabecular y unos $100\mu\text{m}$ para el hueso cortical / se produce el cese de la resorción (35). Esta fase / tiene una duración de una a tres semanas (31).

Inversión

Es el intervalo de tiempo que transcurre entre / que se completa la resorción y se inicia la formación en una determinada localización , suele durar / entre una y dos semanas (31) . Esta fase está controlada por los macrófagos y durante la misma se lima / la base de la cavidad , al tiempo que se deposita / una capa de cemento . Así mismo se produce el acoplamiento entre osteoclastos y osteoblastos en la / base de la cavidad de resorción que produce un estímulo para la división celular y un mecanismo de atracción celular a una determinada localización en la / superficie.

Formación

Los nuevos osteoblastos , tras depositarse sobre la superficie de cemento , sintetizan una capa / de matriz ósea (capa osteoide) que llega a mineralizarse tras cinco a diez días de maduración.

La aposición de matriz es más rápida al principio y posteriormente los osteoblastos presentan / una progresiva disminución en el porcentaje de aposición de matriz y mineral . Eventualmente la capa / osteoide desaparece y las células que permanecen so-

bre la superficie completan su transformación morfológica y funcional a células de revestimiento, finalizándose así la construcción de la nueva BSU. La duración de la formación es de unos tres meses (31). Figura nº2.

• Para que se lleve a cabo este proceso de remodelamiento, en el que los osteoclastos presentan una actividad de 20 a 40 veces superior a los osteoblastos (36), se cree que existe un acoplamiento fisiológico entre ambas células, facilitando los osteoblastos la acción de los osteoclastos (33,37) ya que se requiere la presencia de aquellos para la activación de éstos y para iniciar la resorción ósea (38,39,40). Farley en estudios "in vitro" (40) encuentra un factor mitógeno para los osteoblastos que es liberado del hueso cuando se produce la resorción y ocasiona una llamada y multiplicación de osteoblastos. Por otro lado, Thompson y Chambers (41) demuestran como los osteoblastos son quimiotácticos para los osteoclastos, de esta forma puede decirse que en cualquier fase del remodelamiento y en atención a las necesidades del mismo, ya sea por las propias células óseas y/o por los factores producidos por las mismas o derivados del hueso, se va a ocasionar una interacción celular que parece ser la clave del remodelamiento.

Factores que influyen en el remodelado óseo

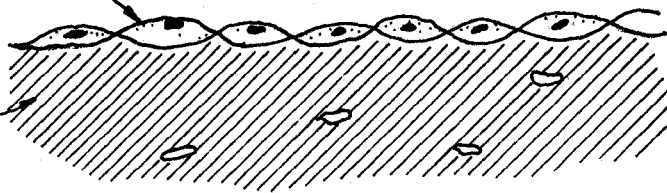
Existen múltiples factores hormonales y humorales que afectan al remodelamiento del hueso (42). Los principales factores de acción estimulante (+) o inhibidora (-) sobre las células óseas se recogen en la figura nº3, explicándose su nomenclatura en la tabla nº1.

Las hormonas calciotropas, Parathormona, Cal-

FIGURA N°2.-SECUENCIA DE REMODELAMIENTO DEL HUESO

Celulas del revestimiento oseo

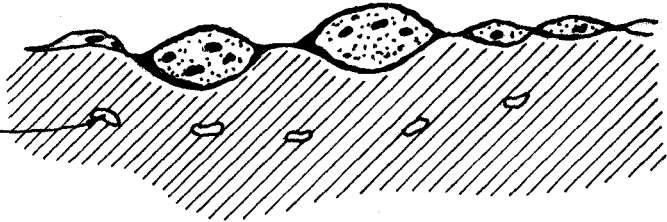
Matriz osea



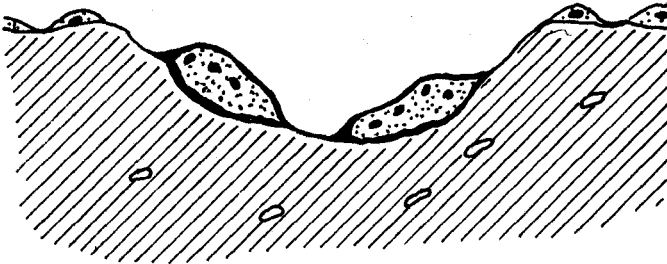
FASE DE REPOSO

Osteoclastos

Lagunas osteociticas

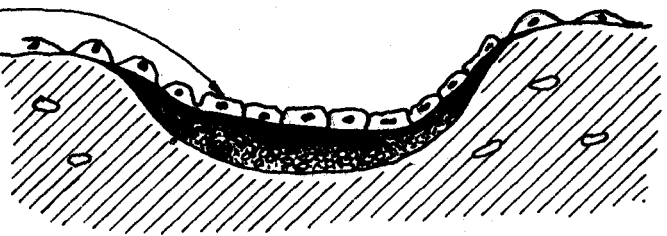


FASE DE RESORCION



FASE DE REVERSION

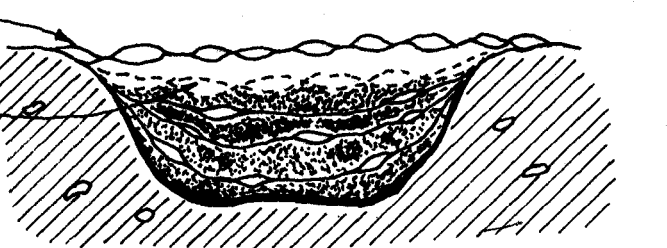
Osteoblastos



FASE DE FORMACION

Adulto

Adulto mas mayor



OSTEON COMPLETADO

FIGURA N°3.-REPRESENTACION DE LA RELACION EXISTENTE ENTRE
LOS FACTORES QUE MODULAN EL REMODELAMIENTO OSEO.

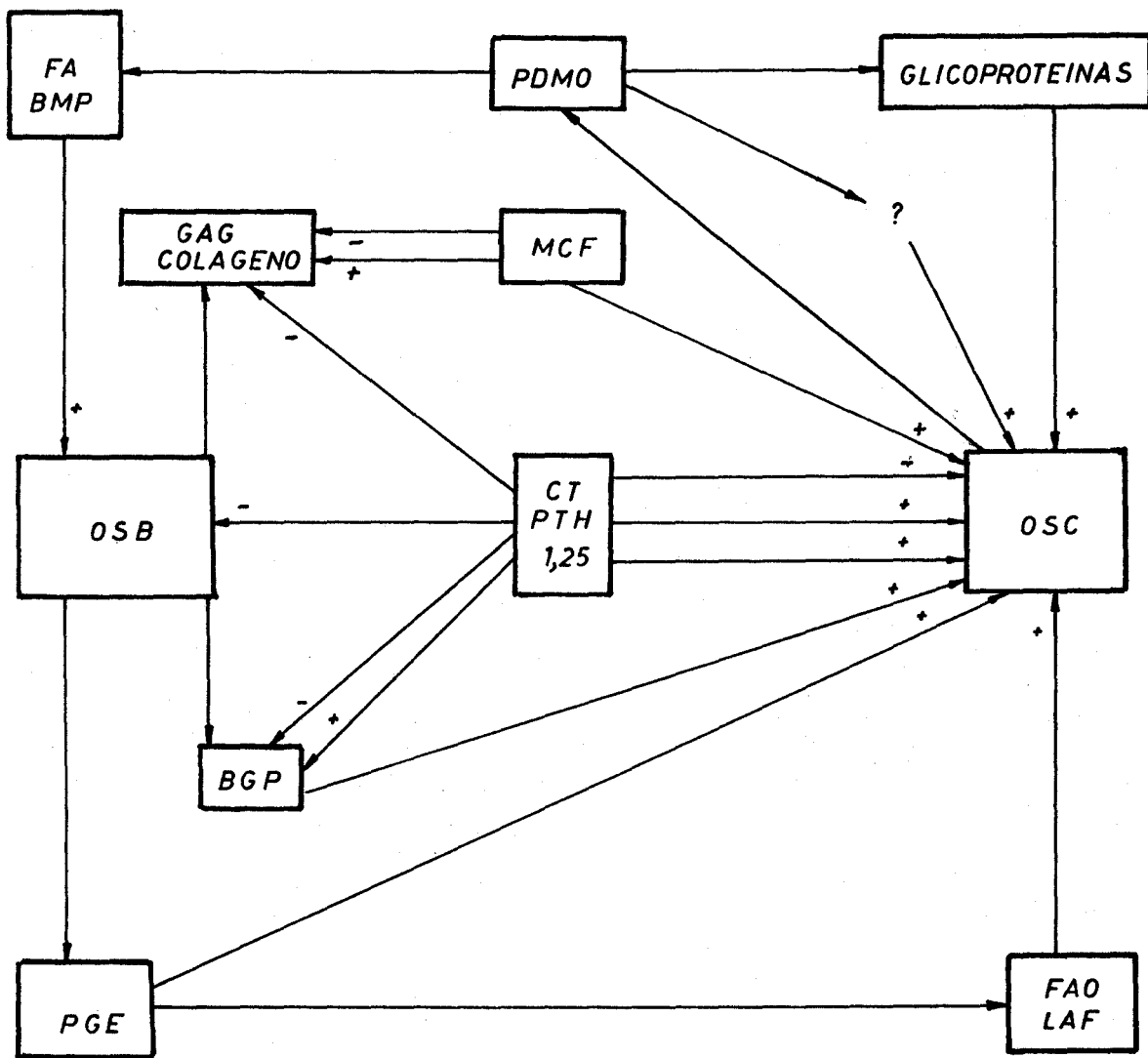


TABLA N°1.-RELACION DE LOS FACTORES QUE INTERVIENEN
EN EL REMODELAMIENTO OSEO

BGP = Osteocalcina.

BMP = Proteína morfogenética ósea.

CT = Calcitonina.

FA = Factor activador derivado del propio hueso y/
que estimula la actividad osteoblástica.

FAO = Factor activador del osteoclasto, linfoquina/
que estimula la actividad osteoclástica y co-
labora en la destrucción ósea.

GAG = Glicosaminoglicanos, constituyentes de la sus-
tancia fundamental del hueso, sintetizados /
por los osteoblastos.

LAF = Factor activador de síntesis linfocítica, /
también denominado interleukina-1, tiene in-/
munodependencia y colabora activando al os- /
teoclasto.

MCF = Factor celular de los monocitos con actividad
moduladora sobre las células óseas.

OSB = Osteoblasto.

OSC = Osteoclasto.

PGE = Prostaglandinas tipo E que estimulan a través
del FAO y LAF la actividad de los osteoclas-/
tos.

PDMO = Productos de degradación de la matriz ósea /
donde se incluyen las glicoproteínas, el FA y
la BMP.

PTH = Parathormona.

1,25 = 1,25 (OH)₂D₃ metabolito renal de la vitamina
D.

citonina y 1,25 Dihidroxicolecalciferol, participan/ muy activamente en la regulación del remodelamiento/ del hueso. La Parathormona (PTH) es el principal es- timulador de la actividad osteoclástica, pero al no/ existir receptores para la misma en estas células, / parece que su acción se realiza a través de los estí- mulos que ejerce en los osteoblastos (38). La Calci- tonina (CT) es una hormona inhibidora específica de/ los osteoclastos (43).

En cuanto a los factores humorales debemos des- tacar a las prostaglandinas como estimulantes de la/ resorción ósea (44), principalmente a las I_2 y F_2 / (45,46), mientras que las prostaglandinas E_2 son ca- paces de producir un aumento tanto de formación como de resorción del hueso (46,47); a la interleukina 1 o LAF, también estimuladora de la resorción ósea / (42,48); a los productos derivados de la degradación del hueso (42), principalmente los del colágeno, que producen una mayor destrucción ósea por aumento en / el número y actividad de los osteoclastos (49) y te- ner propiedades quimiotácticas sobre los mismos / (49).

Independientemente de estos factores hormonales y humorales hay que prestar atención a las influen- cias de los estímulos derivados del ejercicio en / la actividad osteoformadora. En este sentido se co- noce la existencia de sistemas piezoeléctricos mus- culoesqueléticos que estimulan la actividad de los / osteoblastos y consecuentemente la formación ósea / (50), comprobándose en distintos trabajos esta / acción positiva del ejercicio o estímulo musculoes- quelético sobre la masa ósea (51) y como en indivi- duos inmovilizados existe un predominio casi exclu- sivo de la resorción ósea (52) con acentuada pérdida de hueso (53,54).

TIPOS Y TASAS DE PERDIDA OSEA

Existen dos tipos de hueso: el cortical y el / trabecular. El hueso cortical se encuentra principalmente en el esqueleto apendicular (fémur, tibia, peroné, zonas distales de las extremidades inferiores, húmero, cúbito, radio y zonas distales de las extremidades superiores) constituyendo el 80% del total / esquelético, si bien es menos activo que el hueso / trabecular, lo que hace que sólo un 10% de dicho / hueso se remodele anualmente (14).

El hueso trabecular, en cambio, se encuentra / principalmente en el esqueleto axial y en concreto / en los cuerpos vertebrales (entre el 70% y el 95% / del total del hueso), en la región intertrocanterea/ femoral (el 50% del hueso) y la región radio-distal/ (el 25% del total del hueso). El proceso de remodela/
miento en el hueso trabecular es mucho más activo, / debido en parte a la disposición arquitectural de / sus láminas óseas, las cuales proporcionan una gran/
superficie de exposición para el intercambio con el/
compartimento extracelular, de forma que aproximada-
mente un 40% del hueso trabecular sufre un remodela-
miento anual. Es por esta razón que la osteoporosis/
incide con mayor frecuencia a nivel de los cuerpos /
vertebrales.

Tras el crecimiento longitudinal del hueso, tanto el contenido mineral como la masa ósea continúan/
aumentando hasta aproximadamente los 35 años de /
edad, punto en el que el individuo alcanza su máxima
área cortical. A partir de los 35 años y hasta el /
comienzo de la menopausia, se produce una pérdida ne
ta y constante de un 0,12% anual de hueso cortical /
(55), mientras que tras la menopausia la tasa de pér/
dida se incrementa hasta alcanzar un 1-3% (56). Una/
vez alcanzados los 65 años, la pérdida ósea anual se

ve reducida definitivamente hasta el fallecimiento a un 0,8% (55). Esta pérdida fisiológica de hueso hace que, en definitiva, desde los 35 a los 80 años de edad se produzca un descenso total de un 25-30% de la masa ósea cortical (55,57).

En lo que respecta al hueso trabecular, este alcanza su máxima cantidad sobre los 25 a 30 años de edad, a partir de los cuales se inicia una pérdida ósea entre 0,25-1% anual que se incrementará en los primeros años de la menopausia hasta alcanzar un ritmo de pérdida ósea anual que oscila según los distintos autores entre un 2% a un 9% (56,58,59), para volver posteriormente al nivel de pérdida premenopáusica. En definitiva durante el periodo de edad que transcurre entre los 35 y los 80 años se produce un descenso total de un 40-50% de la masa ósea trabecular (57,60,61).

Para explicar las causas que originan la pérdida de hueso se han barajado dos posibilidades: una la explicaría en base a que los osteoclastos perforan cavidades con demasiada profundidad, mientras que la otra la justificaría por la existencia de una incapacidad por parte de los osteoblastos para formar hueso. Esta segunda posibilidad se ha dicho que es la responsable de la pérdida lenta de hueso asociada con el envejecimiento, mientras que la primera originaría la pérdida acelerada que ocurre a raíz de la menopausia, resultado de la perforación de las láminas trabeculares con la consiguiente pérdida en la continuidad estructural y el soporte mecánico. Ambos mecanismos pueden actuar en concierto y ser de gran importancia patogénica en el brusco incremento en la tasa de fracturas vertebrales que, a veces, sigue a la pérdida de la función ovárica o se presenta en determinadas situaciones patológicas caracterizadas por una clara reducción de la masa ósea. como es el/

caso del hiperparatiroidismo primario (14).

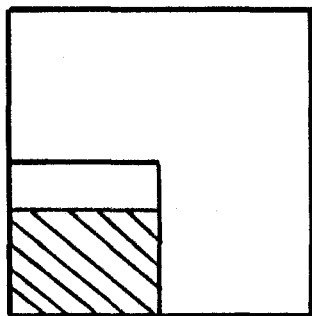
OSTEOPOROSIS: CONCEPTO Y CLASIFICACION

Si bien ha sido demostrada la existencia de / osteoporosis en poblaciones prehistóricas mediante / el estudio de los restos arqueológicos (62), la / primera descripción acertada de la enfermedad fue / realizada por Pommer en 1885 (63), el cual diferen- / ció histológicamente la osteoporosis de la osteoma- / lacia y de la osteitis fibrosa. A pesar de ello, / esta entidad no se confirmó clínicamente hasta que / Albright y cols. (64) en 1940 definieron más clara- / mente los elementos característicos de cada uno de / los trastornos del metabolismo óseo y en especial / de la osteoporosis.

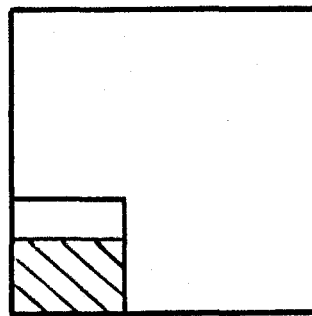
El término osteoporosis designa en su sentido / más amplio un estado de rarefacción y aumento de la / fragilidad del hueso, pero se acepta de forma gene- / ral una significación más precisa del término basada / en datos anatómicos. En este sentido, se define os- / teoporosis como la disminución de la cantidad de te- / jido óseo por unidad de volumen, por debajo de los / límites correspondientes a la edad y sexo del pacien- / te, permaneciendo normal la mineralización de la / matriz orgánica (65). En síntesis, lo que se produce / es un descenso en la cantidad de tejido mineraliza- / do, con adelgazamiento de la cortical y reducción en / el número y espesor de las trabéculas.

La figura nº 4 muestra esquemáticamente la dife- / rencias entre hueso normal, osteomalácico y osteopo- / rótico. El hueso normal contiene una cantidad deter- / minada de tejido óseo del que aproximadamente el 60% / es mineral y el resto material orgánico. En la osteo- / porosis el hueso tiene un volumen reducido de tejido / óseo, sin cambios en la relación entre mineral y ma- / triz orgánica. Finalmente, en la osteomalacia, por / el contrario, la cantidad de tejido óseo es normal, /

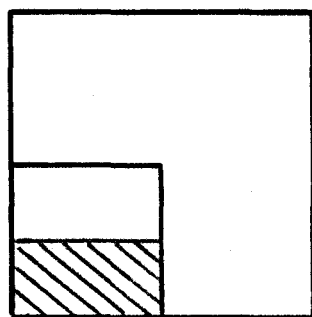
FIGURA N°4.-REPRESENTACION ESQUEMATICA DE DISTINTOS TIPOS
DE HUESO: NORMAL, OSTEOPOROTICO Y OSTEOMALACICO



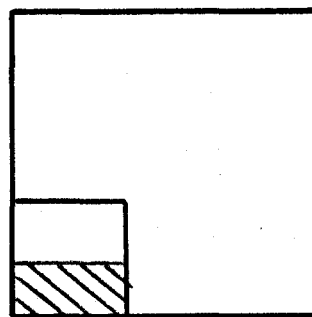
NORMAL



OSTEOPOROSIS



OSTEOMALACIA



*OSTEOPOROSIS
+
OSTEOMALACIA*



VOLUMEN OSEO



CONTENIDO MINERAL



TEJIDO OSEO

pero existe una reducción en su contenido mineral.

El problema que plantea esta definición de osteoporosis es que no fija, de forma precisa en términos cuantitativos, el nivel por debajo del cual consideramos osteoporótico a un hueso con un tejido óseo disminuido. Distintos autores han tratado de fijar ese límite y en la actualidad podemos observar dos tendencias en lo que a la determinación cuantitativa de la enfermedad se refiere:

-La primera tendencia habla de osteoporosis patológica cuando una pérdida de masa ósea causa dolor, deformidad y fractura. Así podemos definirla, desde un punto de vista clínico, como una reducción en el volumen óseo asociada a un aumento en el riesgo de fractura (66) o más simplemente como cualquier reducción en la masa ósea que origina sintomatología (67).

-La segunda tendencia intenta cuantificar la masa ósea normal y determinar así los distintos grados de disminución de la misma empleando diversas técnicas. Siguiendo esta línea, cualquier reducción en el contenido óseo por debajo del nivel medio de los adultos sanos podría considerarse favorecedora de fracturas. El problema específico que plantea la cuantificación de la masa ósea normal es que la pérdida de ésta es un proceso asociado a la edad y podríamos encontrar en personas ancianas una disminución de su densidad ósea con respecto a los adultos normales, sin que ello significara patología. En este sentido una solución puede ser relacionar la densidad de un hueso determinado con los percentiles para individuos normales de la misma edad y sexo.

Ultimamente, la mayoría de los equipos de inves

tigación (57), y nuestra propia Unidad, han adoptado como límite inferior de normalidad de masa ósea el / equivalente a dos desviaciones standars por debajo / del valor medio que se obtiene en la población sana, a la edad de la madurez esquelética, para cada sexo. Este valor es considerado como el umbral de riesgo / para la fractura fácil, de tal forma que los sujetos con cifras menores al mismo, a cualquier edad, son / catalogados como osteoporóticos. Pero esta defini- / ción sigue siendo muy relativa, pues va a depender / de la población en estudio y, por lo tanto, no faci- / lita tampoco una cifra única a partir de la cual po- / damos considerar de forma absoluta a un individuo / como osteoporótico, independientemente de la pobla- / ción a la que pertenezca. Desafortunadamente, y a / pesar de los grandes esfuerzos realizados, en la / actualidad aun no se dispone de dicho valor de masa / ósea que permita diferenciar categóricamente y de / forma universal a los sujetos osteoporóticos, aunque la mayoría de las investigaciones estan encaminadas / a su obtención , por lo que es de esperar que se / consiga en un futuro próximo.

Las fracturas de cadera, antebrazo o vertebra / resultantes de la pérdida ósea que acompaña a la / edad, han sido atribuidas al llamado "síndrome de / osteoporosis involutiva". Ya Albright (68) describió dos tipos de osteoporosis involutiva, una relaciona- da con la deficiencia gonadal postmenopaúsica y otra con la senectud. Pero al no encontrarse una distri- / bución bimodal en la incidencia de aparición de la / enfermedad por sexos, este concepto no fue ampliamen- te aceptado.

Nordin y cols. (69) intentaron distinguir entre osteoporosis simple (pérdida ósea proporcional con / la edad) y osteoporosis acelerada (excesiva pérdida / ósea de la esperada en base a la edad).

La osteoporosis involutiva puede diferenciarse/ en dos subtipos distintos en función de sus caracte- rísticas epidemiológicas, patrones de pérdida ósea / trabecular y cortical y su etiopatogenia (70,71). La osteoporosis involutiva tipo I se presenta en muje- res postmenopaúsicas, con edades comprendidas entre/ los 51 y 65 años, con una mayor proporción de frac- turas vertebrales o de Colles y que se caracterizan/ por tener una acelerada y desproporcionada pérdida / de hueso trabecular, unas cifras de PTH sérica inmu- norreactiva inferiores a las normales (como mecanis- mo compensador de la pérdida acelerada) y un mecanis- mo etiológico relacionado directamente con el défi- cit estrogénico que acontece en la menopausia. La / osteoporosis involutiva tipo II , por el contrario,/ se presenta en ambos sexos y generalmente por encima de los 75 años de edad y origina fracturas de fémur/ proximal, tibia, pelvis y húmero proximal. Este se- gundo tipo se caracteriza por presentar tanto una / pérdida ósea trabecular como cortical, cifras de / PTH sérica inmunorreactiva incrementadas para su / edad (posiblemente secundarias al déficit en la ab- sorción intestinal de calcio) y un mecanismo etioló- gico relacionado directamente con el incremento de / las cifras de PTH y la menor formación ósea, respec- to a la resorción, que acontece a partir de la cuar- ta década de la vida. Tabla nº2.

Si bien esta clasificación resulta útil desde / el punto de vista didáctico, no se trata de dos sín- dromes osteoporóticos distintos, sino más bien de / dos modelos distintos de alcanzar la osteoporosis a/ lo largo de la vida. De esta forma, la osteoporosis/ postmenopaúsica, que se produce principalmente como/ consecuencia de la acelerada pérdida de hueso que / sufre la mujer en este periodo de su vida, es res- ponsable de que la incidencia de fracturas no trau- máticas mujer/hombre sea de una proporción 6/1 (70).

TABLA N°2.-MODELOS DE OSTEOPOROSIS INVOLUTIVA

	TIPO I	TIPO II
Edad de inicio	A los 10-20 años de la menopausia	A los 66-75 años
Incidencia	Mujeres 6:Hombres 1	Mujeres 2:Hombres 1
Tipo de fractura	Vertebral	Pélvica
Etiología primaria	Deficiencia de estrógenos o testosterona	Menor producción renal de $1,25(OH)_2D_3$ Resistencia intestinal a la $1,25(OH)_2D_3$ Formación ósea disminuida
Etiología secundaria	Resorción ósea aumentada	Absorción de calcio disminuida
Etiología terciaria	Aumento de calcio plasmático PTH suprimida Descenso en la absorción de calcio	Calcio plasmático normalmente mantenido por la resorción ósea inducida por la PTH
Requerimientos dietéticos de calcio	No modificados o disminuidos	Incrementados

A medida que la edad avanza y se suman otros factores que conllevan un detrimento de la masa ósea, tales como una insuficiencia renal relativa y un descenso en la absorción intestinal de calcio, entre otras, la proporción de fracturas por enfermedad osteoporótica se ve igualada prácticamente en ambos sexos (72). Finalmente, es preciso aclarar que, en general, el riesgo a padecer fracturas no traumáticas que acontece en algunos sujetos en edades más tempranas en gran parte se encontrará determinado por el menor pico de masa ósea que dichos individuos adquirieron en su época de adultos jóvenes.

En la tabla nº3 se recoge la clasificación etiológica de la osteoporosis.



TABLA Nº3.-CAUSAS DE OSTEOPOROSIS

A.- OSTEOPOROSIS PRIMARIA O IDIOPATICA

- . Juvenil
- . Del adulto
- . Postmenopaúsica
- . Senil

B.- OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

. ENDOCRINAS

- S. de cushing
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Hipogonadismo
- Diabetes mellitus
- Embarazo y lactancia

. GASTROINTESTINALES

- Malabsorción
- Resecciones gástricas

. ENFERM. HEPATICAS

. DROGAS

- Corticoides
- Anticonvulsivantes
- Metrotexate
- Heparina

. NEOPLASIAS

- Mieloma
- Metástasis
- Tumores diseminados
- Leucemia monocítica

. ARTRITIS REUMATOIDE

. NUTRICIONALES

- Malnutrición proteica
- Deficiencia de vit. C
- Mala ingesta de calcio
- Alcoholismo
- Déficit de vit. D

. CONGENITAS/HEREDADAS

- Osteogénesis imperfecta
- Cromosomopatías

. ENFERM. RENALES

- I.R. Crónica
- Hemodiálisis

. INMOVILIZACION

- Generalizada
 - . Paraplejia
 - . Espina bífida
 - . Neurológica
- Localizada
 - . Postfractura
 - . Atrofia de Sudeck

. OTRAS

- Osteoporosis migratoria
- Osteolisis masiva
- Urticaria pigmentosa

IMPORTANCIA SOCIO-ECONOMICA

La osteoporosis es la enfermedad metabólica / ósea más frecuente cuya real incidencia es difícil / de calcular por tratarse de una patología cuyo diagnóstico suele ser tardío y puede pasar desapercibida hasta la aparición de una fractura ósea.

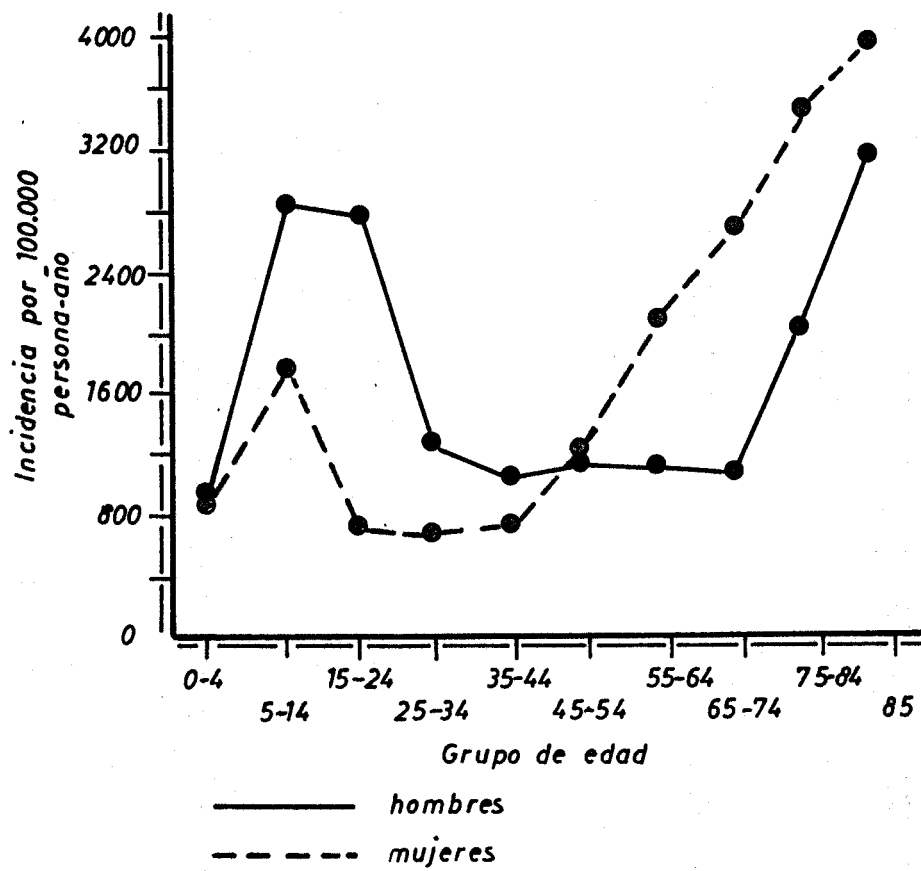
Estudios basados en biopsias óseas de individuos fallecidos en accidentes (73) muestran la existencia de osteoporosis en un 25% de las mujeres mayores de 45 años y en un 13% de los hombres de la / misma edad. Siendo la incidencia superior al 50% en las mujeres a partir de los 60 años (74,75).

Pero el problema sanitario y social que representa la osteoporosis no se explica sólo por estas / altas cifras de incidencia, sino también y sobre todo por la frecuencia y gravedad de sus complicaciones, destacándose entre ellas las fracturas óseas.

Las fracturas óseas relacionadas con la osteoporosis se clasifican en dos tipos (70): tipo A que / estarían relacionadas con el tipo I de osteoporosis / y en las que se incluyen las fracturas vertebrales / y las de antebrazo (fracturas de Colles) y tipo B / que serían las relacionadas con la osteoporosis tipo II y entre las que destacan las fracturas de caderas, fracturas de húmero proximal y las fracturas / de pelvis. Estas fracturas relacionadas con la osteoporosis se caracterizan por ser más frecuentes en / las mujeres, aumentando su incidencia con la edad y / por estar asociadas a traumatismos moderados o mínimos (76). Figura nº5.

Estudios realizados en USA (77) muestran como / un tercio de las mujeres mayores de 65 años tienen ; al menos, una fractura vertebral y cómo esta propor-

FIGURA N°5.-INCIDENCIA ANUAL DE FRACTURAS TOTALES EN
ROCHESTER



ción aumenta al 50% cuando se trata de mujeres mayores de 85 años.

La incidencia de las fracturas de Colles en USA en personas de 35-45 años de edad es de 112/ 100.000 personas/año en mujeres y de 56/ 100.000 personas/año en hombres y va aumentando exponencialmente hasta llegar a estabilizarse alrededor de los 60 años (76).

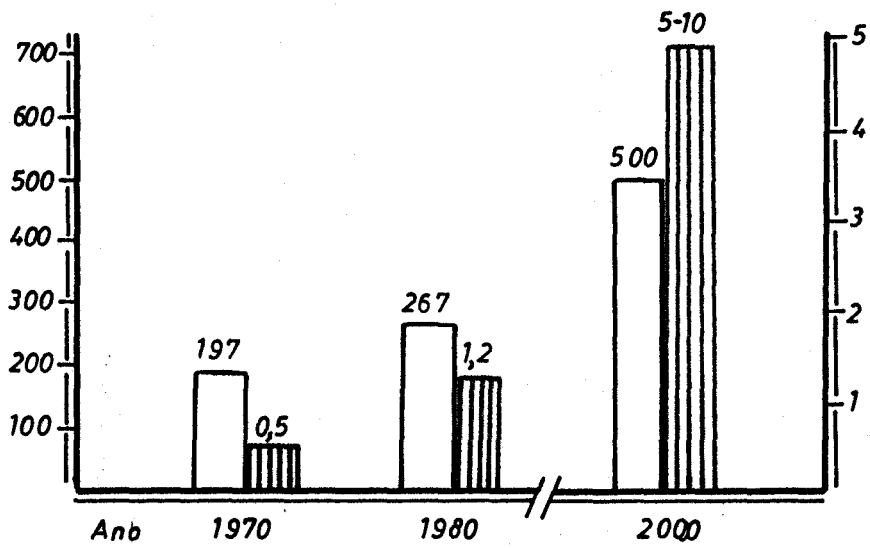
En cuanto a la incidencia de la fractura de cadera se han encontrado cifras muy similares en Reino Unido y USA (76,78) así en este último lugar la incidencia en personas de 35-45 años es de 9/100.000 personas/año en mujeres y 10/100.000 personas/año en hombres que aumenta a 3.317/100.000 personas/año en mujeres y 1.833/100.000/ personas/año en hombres cuando se trata de sujetos por encima de los 85 años.

Basándose en la incidencia de estas fracturas, Lindsay (79) prevee que para el año 2.000 el número de fracturas en USA será de 500.000, con un coste que oscilará entre los 5 a 10 billones de dólares, figura nº6. Estas previsiones para el año 2.000 ya se han desbordado desde el punto de vista económico, ya que en 1.983 el coste de las fracturas de cadera fue de 6,1 billones de dólares.

Kelsey y Hoffman en 1.987 (80) indican que en USA a los 90 años un tercio de las mujeres y un sexto de los hombres pueden tener al menos una fractura de cadera, otro tanto señala Smith (81) para Reino Unido y Zain y cols. (82) para Escandinavia.

La magnitud del problema no radica sólo en su alta incidencia sino en la elevada morbilidad y mortalidad que conlleva. En Francia (83) las interven-

FIGURA N°6.-INCIDENCIA DE LAS FRACTURAS DE CADERAS POR
OSTEOPOROSIS EN USA



 *Miles de habitantes*

 *Billones de dolares*

ciones por fracturas de cadera representan el 6,4% / de las intervenciones quirúrgicas totales en perso- / nas mayores de 65 años. Así mismo en Reino Unido / (78) los pacientes con este tipo de fracturas ocupan el 20% de todas las camas ortopédicas.

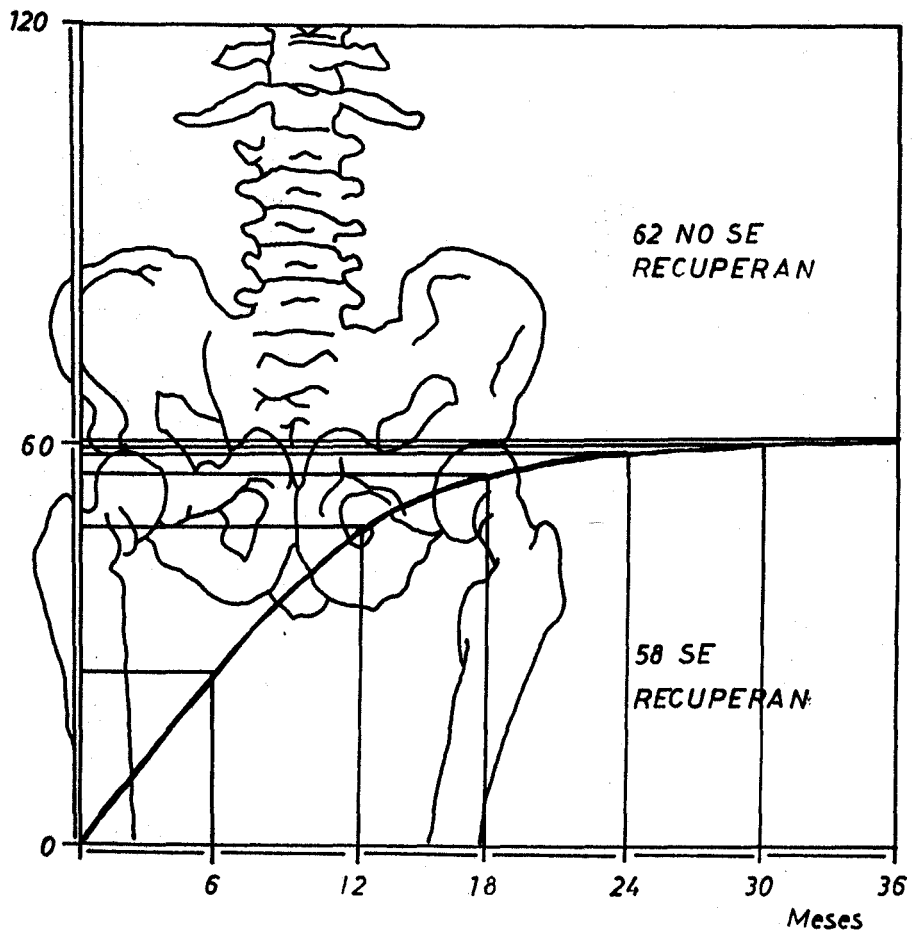
La estancia media hospitalaria de los sujetos / con fractura de cadera suele ser de unos 32,6 días / (76), aunque más del 25% de los mismos permanecen / durante más de un año en centros sanitarios despues / de la fractura (84).

Por otro lado, la capacidad de estos pacientes / para valerse por ellos mismos se ve altamente compro- / metida y su calidad de vida se reduce notablemente, / menos de la mitad de los mismos que antes de la fra- / ctura eran capaces de andar por sí solos no pueden / hacerlo tras la misma (85) y menos del 50% de los / fracturados de cadera que sobreviven recobran una / normofunción (85). Figura nº7.

Pero si alarmante es su alta morbilidad y los / costes que de ella derivan, más lo es la mortalidad que generan. En este sentido , aunque los distintos / estudios varían un poco en los porcentajes están de / acuerdo en que la mortalidad de las fracturas de ca- / dera es alta. Así en Reino Unido la mortalidad media es de un 15,6% (86). En Francia (83) es de un 22%, / encontrándose que ésta es mayor en los hombres que / en las mujeres, posiblemente porque las condiciones / preoperatorias en los hombres son peores que en las / mujeres. En USA la mortalidad a la semana es del 6% / y a las 12 semanas del 37% (76). En Suecia la morta- / lidad es del 12% a los tres meses y del 53% a los / seis años.

Pero no sólo las fracturas de cadera son las / que repercuten social y económicamente en la pobla- /

FIGURA N^o7.-NUMERO DE PACIENTES (TOTAL DE 120) Y TIEMPO DE
DE RECUPERACION DESPUES DE HABER PADECIDO UNA
FRACTURA DE CADERA



ción sino también el resto de las fracturas relacionadas con la osteoporosis, así Riggs y Melton (87) / en 1.986 realizan un estudio mostrando la incidencia total de todas las fracturas osteoporóticas en USA, / figura nº8. En este sentido hay que destacar la relación existente entre los distintos tipos de fracturas, ya que el hecho de sufrir un tipo de fractura / aumenta el riesgo a padecer otro tipo de ellas (76).

Se ha demostrado que la incidencia de la fractura aumenta en progresión geométrica, mientras que la población lo hace en progresión aritmética, esto / unido al hecho de que todas las fracturas osteoporóticas aumentan con la edad y que la población está / sufriendo un progresivo envejecimiento va a conducir a una situación en un futuro no lejano en la que todas las cifras ya barajadas hasta el momento aumenten de forma desorbitada, convirtiendo así a la osteoporosis en una verdadera epidemia. Figura nº9.



FIGURA N°8.-NUMERO APROXIMADO DE FRACTURAS OSTEOPOROTICAS
HABIDAS AL AÑO EN USA SEGUN SU LOCALIZACION

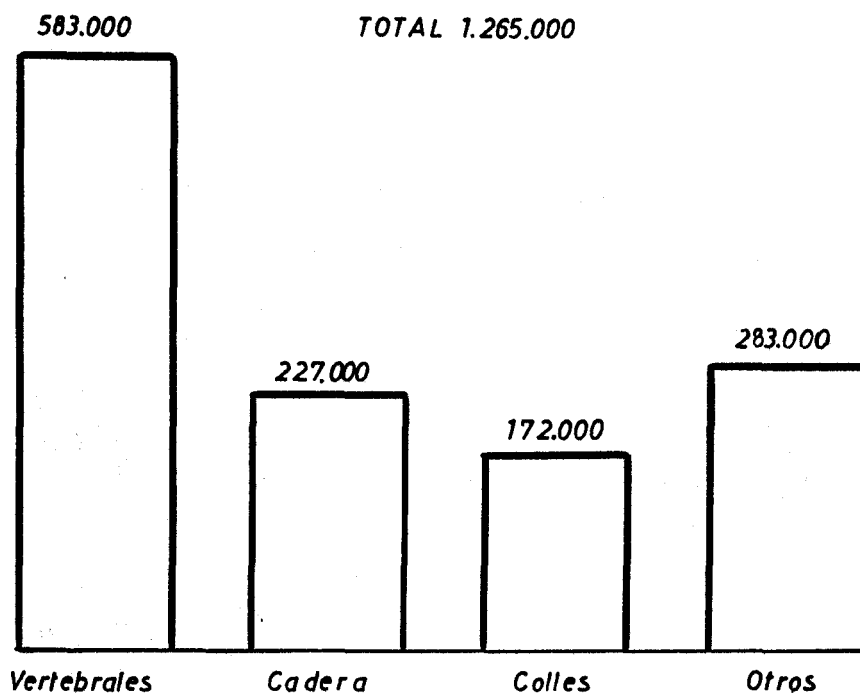
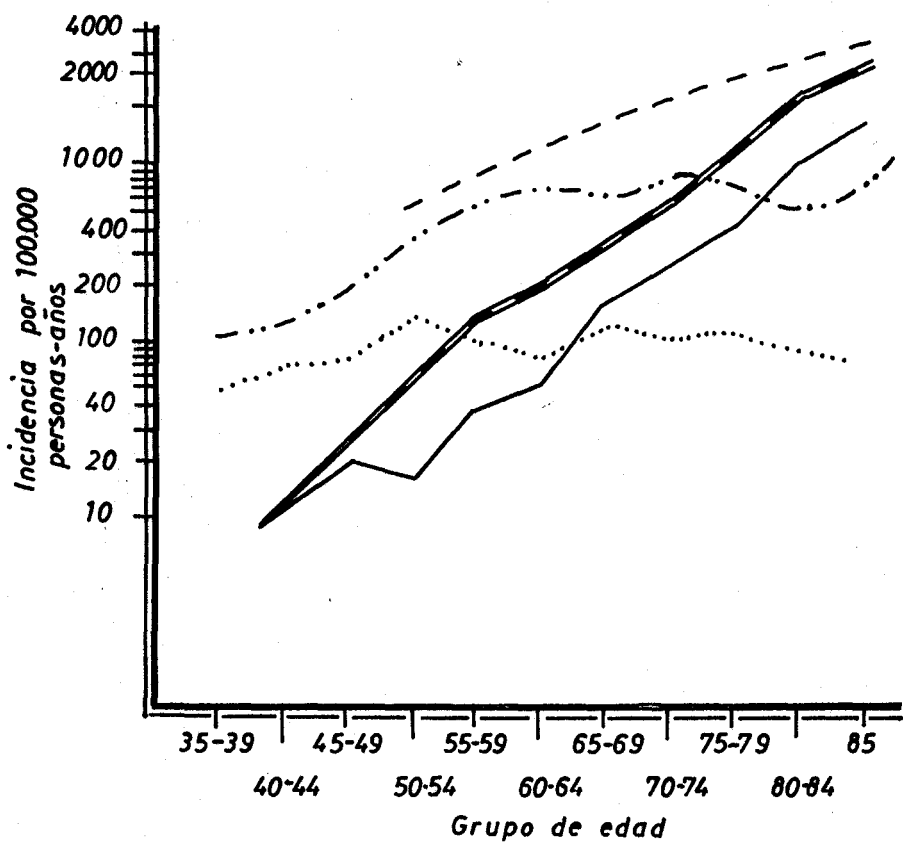


FIGURA N°9.-INCIDENCIA ANUAL DE LOS DISTINTOS TIPOS DE
FRACTURAS EN RELACION A LA EDAD



- fractura vertebral en mujeres
- · - · - · - fractura de Colles en mujeres
- fractura de femur proximal en hombres
- fractura de femur proximal en mujeres
- fractura de Colles en hombres

OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA

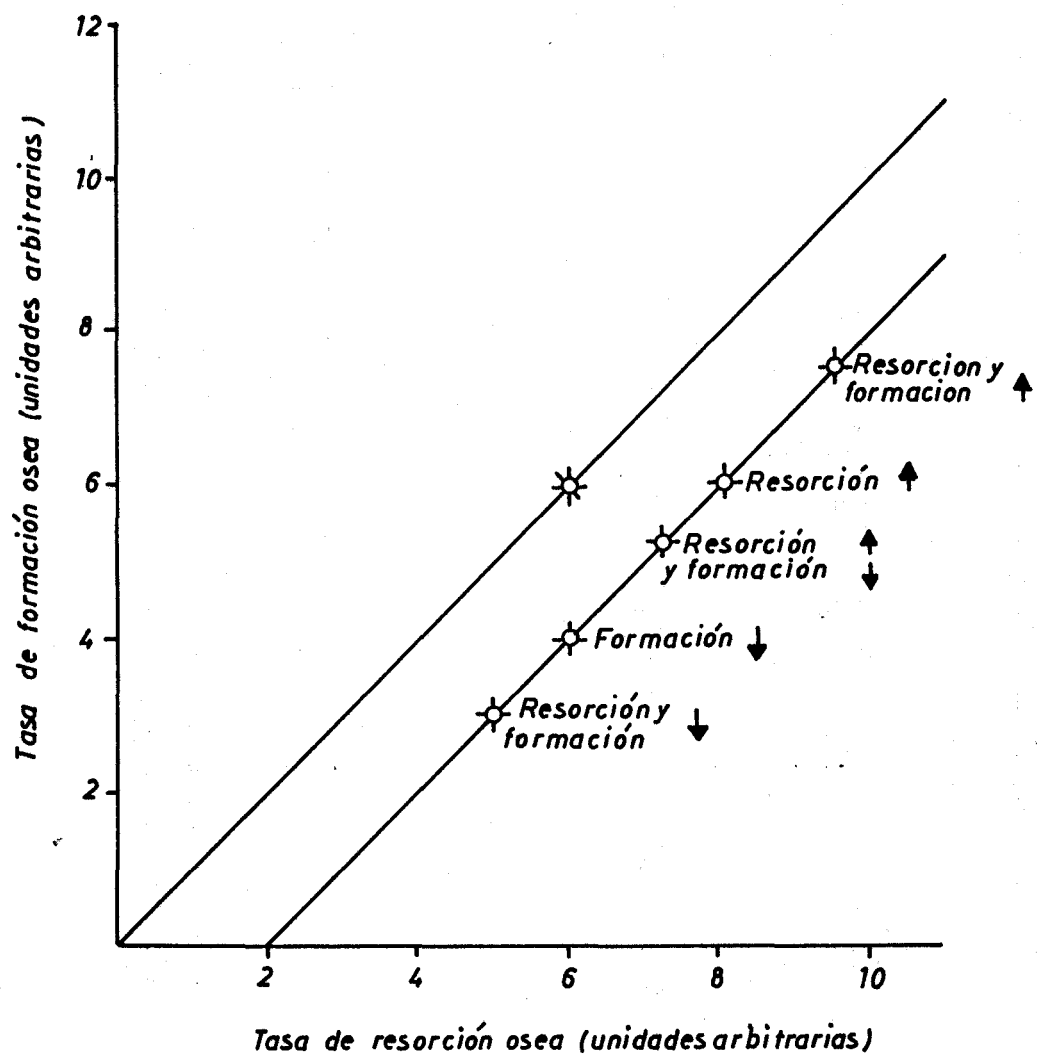
Existen evidencias de que algunas mujeres postmenopaúsicas pierden hueso de una forma más rápida / que otras, si bien hasta el momento no ha podido / comprobarse que éstas, conocidas como "perdedoras / rápidas de hueso", sean las que posteriormente pre- / senten una osteoporosis trabecular con la presencia / de fracturas-aplastamientos vertebrales (88,89). Tal / aceleración en la pérdida ósea, como se ilustra en / la figura nº10, puede ser el resultado de un incre- / mento en la resorción ósea, una formación ósea redu- / cida o una coexistencia de ambos fenómenos (88).

Gracias a la realización de estudios histomor- / fométricos se ha podido observar como en las mujeres con osteoporosis existe una gran heterogeneidad his- / tológica, pudiendo estar presente un "turnover" óseo elevado, normal o disminuido (90).

A pesar de esto, está claro que en todas ellas / ha existido un desbalance entre la formación y la re- / sorción ósea que las conduce a un estado de menor / masa ósea con respecto a las controles sanas de su / misma edad. En efecto al realizarse valoraciones cor- / porales totales (tasa de formación ósea, tasa de / resorción ósea, fosfatasa alcalina sérica e hidroxiprolina) y valoraciones de hueso trabecular en cresa- / ta ilíaca (superficie total de formación, anchura de / cierre, superficie total de resorción y superficie / fraccionada de resorción) se ha podido comprobar / como en todos los casos el balance óseo es más nega- / tivo en las mujeres afectas de osteoporosis (88).

Pero en cuanto a cual es la causa que conduce a este balance óseo negativo característico de la os- / teoporosis no se conoce ninguna etiología única, / sino que clásicamente se habla de la osteoporosis /

FIGRUA N°10.-REPRESENTACION DIAGRAMATICA DE LA RELACION
ENTRE RESORCION Y FORMACION OSEA EN LA OS-
TEOPOROSIS



postmenopaúsica como una patología multifactorial en la que se baraja una serie de factores hormonales / involucrados en la misma a los que se les une los / llamados factores de riesgo que van a facilitar el / desarrollo de la enfermedad y que seran descritos / detalladamente más adelante.

Entre los factores hormonales implicados en la / osteoporosis postmenopaúsica hay que destacar a: la / calcitonina, la parathormona, la vitamina D y los / estrógenos. Seguidamente haremos un breve repaso de / los mismos.

Calcitonina

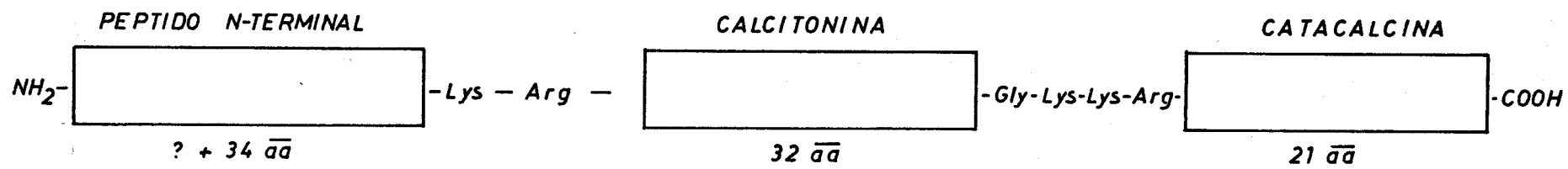
Se trata de una hormona que se sintetiza en las células "C" del tiroides (91), las cuales difieren / histológica y citoquímicamente de las células tiroi- / deas foliculares, secretoras de tiroxina. Estas cé- / lulas "C" derivan de la cresta neural, las cuales, / en los mamíferos, emigran embriológicamente hasta / situarse en la glandula tiroidea. Estudios de inmu- / fluorescencia e inmunohistoquímica han confirmado que las células "C" son la principal fuente de calcitoni- / na (CT) en los seres humanos (92).

Biosíntesis y estructura

La CT se separa de un precursor de 1.200 dal- / tons de peso molecular (93,94) que contiene al menos tres péptidos diferentes, figura nº11:

-Una secuencia aminoterminal de 37 aminoácidos que / corresponde al denominado "Calcitonin gene-related / peptide" (CGRP) elaborado por ciertos tejidos ner- / viosos y por las células productoras de CT (95,96, / 97).

FIGURA N°11.-PEPTIDOS INCLUIDOS EN EL PRECURSOR DE LA
CALCITONINA



-Una fracción intermedia de 32 aminoácidos que corresponde a la CT.

-Una secuencia carboxiterminal de 21 aminoácidos conocida como "carboxylterminal calcitonin adjacent peptide" (CCAP), PDN-21 o Catacalcina (98).

La secuencia de aminoácidos de la CT humana, figura nº 12, de la rata, buey, cerdo, cordero, anguila y salmón son diferentes entre si (99), si bien tienen en común el poseer 32 aminoácidos, un puente disulfuro en las posiciones 1 y 7 y la prolina en la fracción carboxiterminal. La CT de las especies no mamíferas se caracterizan por ser más estables y poseer una potencia de 10 a 50 veces superior que éstas en el análisis biológico estándar de hipocalcemia de la rata, lo cual se le ha atribuido a su diferente configuración estructural (100, 101).

Se han hallado varias formas bioactivas e inmunorreactivas de CT en los extractos tisulares (102-105) en el plasma (101,104,106,107,108,109) y en la orina (108,110) de sujetos normales y de pacientes con carcinoma medular de tiroides y en el medio de incubación de estas células de carcinoma medular de tiroides (111). Estas formas son:

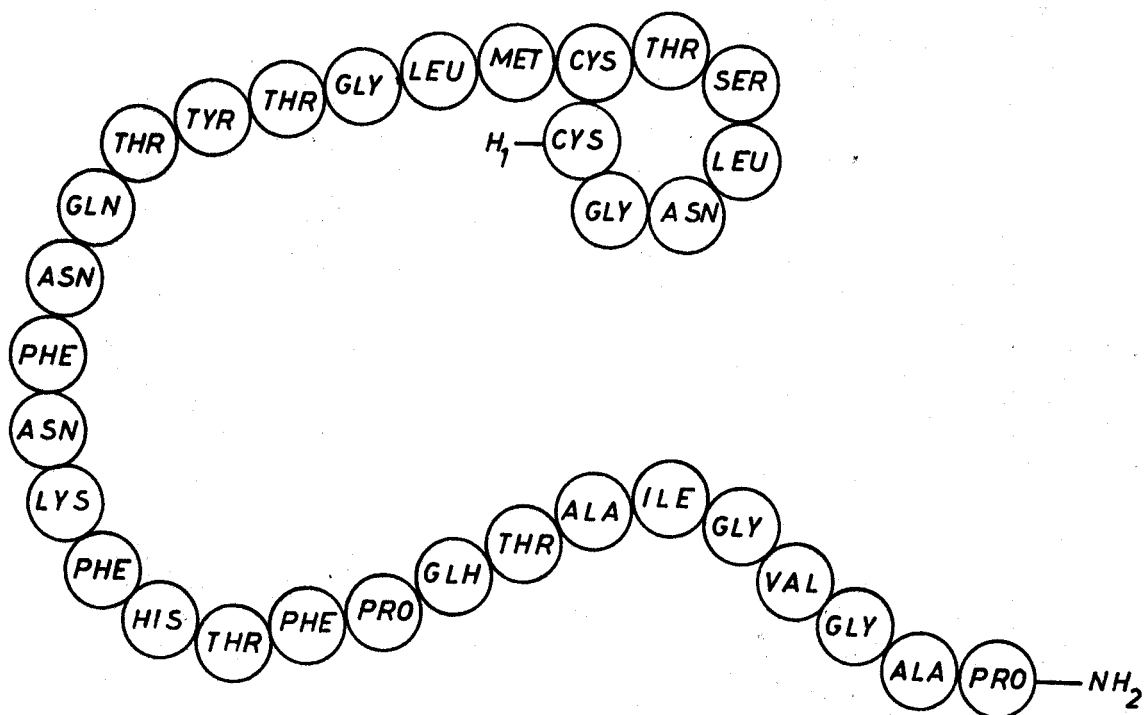
-Forma monomérica, biológicamente activa denominada también forma M.

-CT humana D, dímero antiparalelo, formado por intercambios de los puentes disulfuros entre dos moléculas de monómero M.

-Forma inerte sulfósida del monómero.

-Otros componentes de mayor peso molecular. Incluso

FIGURA N°12.-SECUENCIA DE AMINOACIDOS DE LA CALCITONINA
HUMANA



se ha detectado un péptido CT de salmón-like en la /
circulación de sujetos normales y en pacientes con /
carcinoma medular de tiroides (112).

Aspectos fisiológicos

La CT disminuye los niveles plasmáticos de cal-
cio y fósforo inorgánico a través de su actuación /
sobre los principales órganos dianas, el hueso y el/
riñón, aunque también ejerce efectos sobre el intes-
tino, el hígado, el páncreas y otros órganos.

-Sobre el hueso: dosis farmacológicas de CT inhiben/
casi completamente la resorción ósea osteoclástica/
(113,114), tras la administración de CT, ya a los /
15 minutos se produce una pérdida de los bordes en/
cepillo de los osteoclastos.

La CT actúa sobre el hueso no sólo disminuyendo
la actividad de los osteoclastos, sino del mismo /
modo el número de ellos (115). Existen también evi-
dencias de que la CT puede disminuir el flujo de /
calcio desde el "pool" óseo disponible, incremen- /
tando las concentraciones de calcio citosólico en /
las células óseas (116). Actúa también sobre la fa-
se mineral inhibiendo el metabolismo del colágeno /
y demás componentes de la matriz, y prueba de ello/
es el descenso en la excreción urinaria de hidro- /
xiprolina (117).

Los intentos de atribuir una capacidad estimula-
dora directa sobre los osteoblastos no han sido /
concluyentes, aunque si se ha observado una acción/
directa de la CT sobre la formación ósea y células/
de la línea osteoblástica (118,119).

-Sobre el riñón: la CT tiene dos acciones distintas/
sobre este órgano, por un lado aumenta la excre- /

ción renal de calcio y fosfatos (120) y por otro /
aumenta también la excreción renal de sodio, pota- /
sio y magnesio (120). Así mismo parece aumentar los
niveles de $1,25(OH)_2D_3$ pero sólo en dosis supra- /
fisiológicas (121).

-Sobre el tracto gastrointestinal: A este nivel se /
han observado algunas acciones a dosis farmacológi- /
cas y entre ellas destaca la disminución en la se- /
creción de gastrina y clorhídrico (122) y un aumen- /
to en la secreción de sodio, potasio y agua (123).

-Sobre el sistema nervioso central: Se ha demostrado
su existencia a este nivel (124), así como distin- /
tos efectos centrales de la CT, tales como la anal- /
gesia, la disminución del apetito y el aumento del /
contenido cerebral de 5 hidroxitriptamina y acetil- /
colinesterasa.

Se piensa que la CT realiza estas acciones uti- /
lizando el AMP_c como mensajero (125) y estimula la /
adenilciclase en sus tejidos efectores.

La síntesis de CT no se relaciona íntimamente /
con su secreción a diferencia de la parathormona, /
por lo que pueden llegar a acumularse grandes canti- /
dades de la hormona si la secreción es baja. Se han /
descrito varios factores fisiológicos capaces de in- /
fluir en la secreción de CT por parte de las células
"C", entre ellos destaca la edad, la raza y el se- /
xo.

Se han encontrado niveles altos de CT en niños /
y adolescentes con respecto a los adultos (126), su- /
giriéndose un importante papel de la hormona en la /
osificación durante el periodo de crecimiento. Exis- /
ten trabajos que muestran un descenso de la CT basal /
mente y tras la estimulación con calcio a medida /

que avanza la edad en ambos sexos (101,127). En con
traposición a lo anterior, recientemente se ha suge
rido que tanto los niveles de CT total inmunorreac-
tiva como de la forma monomérica, extraída del plas-
ma, no varían con la edad en ninguno de los dos se-/
xos (128,129).

En cuanto a una posible variación con la raza/
se sabe que los niveles de CT en las mujeres de ra-
za negra son superiores a los de las mujeres de ra-
za blanca (130).

En las mujeres se han observado niveles de CT/
tanto basales como tras estimulación con calcio in-
travenoso inferiores a los hombres (101,127,128, /
131).

Regulación de la secreción de CT

La CT presenta un ritmo fisiológico circadiano
de secreción, con un pico a las 12-13 h., no rela-/
cionado con la ingesta de alimentos (132).

Se reconoce al calcio como el principal estimu-
lo de la secreción de CT, de tal forma que un aumen-
to de la calcemia conlleva uno de CT y viceversa /
(124), incluso en variaciones del calcio dentro de/
los límites fisiológicos (133).

Otros iones divalentes como el estroncio, el /
bario y el magnesio pueden elevar la secreción de /
CT "in vitro" e "in vivo" (135). También la penta-/
gastrina, el glucagón y la secretina estimulan la /
secreción de CT (124).

Los factores neuroendocrinos también han sido/
involucrados en la secreción de CT. Los agentes /
adrenérgicos son unos estimulantes de ésta, mien- /

tras que los beta-antagonistas son inhibidores. La / somatostatina inhibe la secreción de CT (133).

Aunque algunos autores no encuentran ningún / efecto de los estrógenos sobre la CT (134), la mayoría de ellos coinciden en la idea de que los estró- / genos aumentan notablemente los niveles circulantes / de CT tanto en mujeres menstruantes como en postmeno / paúsicas, si bien en estas últimas el efecto es más / marcado (132,135,136). En este sentido se ha demos- / trado que los esteroides sexuales femeninos, en con- / creto el estradiol y la progesterona, pueden estimu- / lar "in vivo" la secreción de CT a través de un efec- / to rápido, directo y específico sobre las células / "C" del tiroides, aunque un antagonista estrogénico / como el tamoxifeno no consigue inhibir el efecto del / estradiol sobre la secreción de CT. Esto sugiere que / la acción estrogénica no se lleva a cabo a través de / los receptores estrogénicos convencionales (136). A / este respecto, estudios llevados a cabo en un inten- / to de demostrar la existencia de receptores estrogé- / nicos en las células "C" del tiroides han fracasado / hasta el momento (137).

Papel de la CT en la osteoporosis

Aun no está totalmente aclarado el papel que / juega la CT en el desarrollo de la osteoporosis, pe- / ro sí se sabe que los niveles de CT son menores en / aquellos grupos en los que la incidencia de osteopo- / rosis es mayor, es decir en los sujetos de raza / blanca con respecto a la negra (130), en mujeres con / respecto a los hombres (101,127), en ancianos con / respecto a los jóvenes (101,127,131) y por último en / las mujeres postmenopaúsicas con respecto a las pre- / menopaúsicas (127,138).

Clásicamente se ha postulado que la CT es una /

hormona protectora del esqueleto, ya que sus niveles se encuentran aumentados en situaciones de necesidad fisiológica de calcio, tales como el crecimiento (139), el embarazo y la lactancia (140,141). Otro dato que habla a favor de la función protectora de la CT sobre el esqueleto óseo es el hallazgo de valores de masa ósea significativamente inferiores en sujetos tiroidectomizados, con niveles basales y reserva de CT inadecuados, respecto a controles de la misma edad y sexo (142,143).

Pero recientemente se cuestiona este papel protector de la CT ya que un estudio llevado a cabo en dos grupos de pacientes, uno con déficit secretorio de CT y otro con hipercalcitoninemia crónica muestra una densidad mineral ósea semejante a la población sana o incluso inferior a ésta en el caso del grupo hipercalcitoninémico (144).

Desde un punto de vista patogénico la osteoporosis postmenopáusica se caracteriza por la existencia de una mayor resorción ósea (66,88,145) que se acompaña de una menor formación ósea (5,146). Aunque la formación esté disminuida la resorción se encuentra aumentada al doble (5), lo que justifica una eliminación aumentada de hidroxiprolina (147,148). La CT, por otro lado, inhibe específicamente la actividad osteoclástica (113,114,115). Si en la osteoporosis postmenopáusica la parathormona biológicamente activa está disminuida (70) o normal (149), al ser una hormona estimuladora de la actividad osteoclástica (113), la mayor resorción ósea que se observa en la enfermedad osteoporótica no puede ser explicada por la acción de la parathormona, sino por un déficit de CT o una inadecuada función de la misma (147).

Por otro lado, el déficit de CT también puede /

ser la causa de la formación ósea disminuida que se observa en la osteoporosis (5,119,146). En este sentido, dos hechos parecen apoyar esta observación, / la capacidad que tiene esta hormona de estimular la / síntesis de colágeno (150), sustancia producida por / las células formadoras de hueso (osteoblastos) y el / aumento de la formación ósea que se observa en las / mujeres que, presentando una osteoporosis postmeno- / paúsica, son tratadas durante largo tiempo con CT / (151).

Frecuentemente las mujeres postmenopaúsicas / suelen presentar un cierto grado de malabsorción de / calcio (148) que se atribuye a un déficit de $1,25 / (OH)_2D_3$, comprobándose como la administración cró- / nica de CT estimula la absorción intestinal de cal- / cio al aumentar significativamente los niveles cir- / culantes de $1,25 (OH)_2D_3$ (121). La presencia de un / déficit mantenido de CT podría ser la responsable, / al menos en parte, de la malabsorción de calcio que / encuentran algunos autores en las pacientes osteopo- / róticas (152).

Los estudios que han valorado las concentracio- / nes séricas de CT en las pacientes con osteoporosis / postmenopaúsica han originado gran controversia, dado / que los resultados obtenidos por los distintos auto- / res son muy dispares. Así, se han descrito valores / descendidos (149), normales (153,154) e incluso au- / mentados (155).

Nuestro equipo de investigación ha podido de- / mostrar que el ritmo circadiano descrito para la CT / (132) está ausente en las pacientes con osteoporosis / postmenopaúsica (156).

La mayoría de los investigadores han señalado / una respuesta de la CT a la infusión de calcio sig-

nificativamente inferior en las pacientes con osteoporosis postmenopáusicas que en las mujeres controles, atribuyendo al déficit de reserva de CT un importante papel en la etiopatogenia de esta enfermedad (154,157,158,159).Figura nº13.

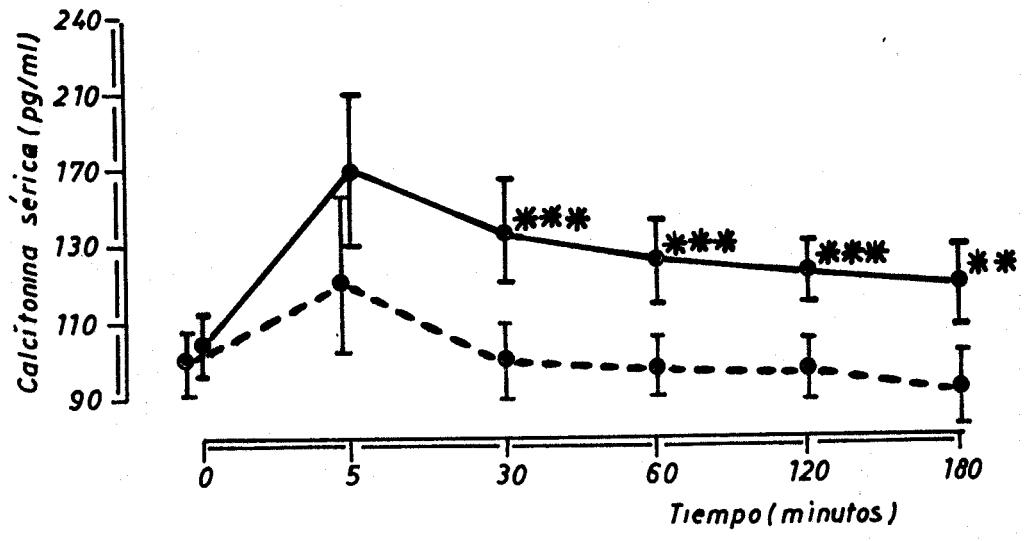
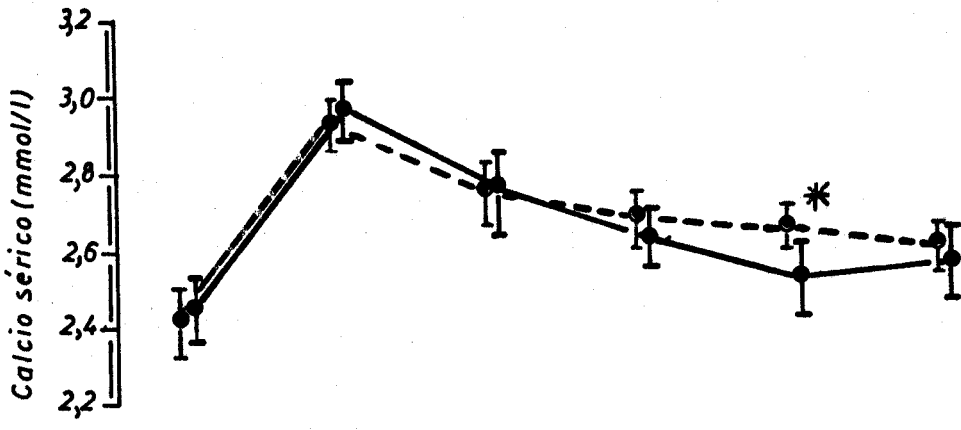
Estudios realizados en la Clínica Mayo no muestran cambios significativos en la CT inmunorreactiva ni monomérica con la edad en ambos sexos (129).Así mismo presentan unos niveles de CT total y extraída/significativamente más elevados en las mujeres con osteoporosis postmenopáusicas que en las controles, tanto basal como tras la infusión de calcio intravenoso (155).

Sin embargo, muy recientemente trabajos realizados en nuestra Unidad muestran una reserva de CT monomérica, forma biológicamente activa de la hormona, inferior en las mujeres postmenopáusicas recientes y en las mujeres con osteoporosis postmenopáusicas con respecto a las mujeres sanas de su misma edad, mientras que efectivamente no existe diferencia en la CT inmunorreactiva en los distintos grupos estudiados (160).

Parathormona

Es un péptido de 84 aminoácidos que se segrega en las glándulas paratiroides, siendo el principal estímulo de su secreción el descenso en la concentración plasmática de calcio (161). A nivel renal la parathormona (PTH) aumenta la producción de $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ y disminuye la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, mientras que en el túbulo distal aumenta la reabsorción de calcio (162).A nivel óseo/ tiene un efecto a largo plazo que consiste en un aumento de remodelamiento (163).Así la PTH juega un importante papel en la regulación del calcio.

FIGURA N°13.-RESPUESTA DE LA CALCITONINA A LA INFUSION DE
CALCIO EN MUJERES OSTEOPOROTICAS Y CONTROLES



————— CONTROLES
 - - - - - OSTEOPOROTICAS
 * $p < 0.05$
 ** $p < 0.01$
 *** $p < 0.001$

Se ha demostrado que la PTH aumenta con la edad y más significativamente en las mujeres (164,165), / por lo que se planteó la hipótesis de que el aumento de PTH motivaría la pérdida de hueso que ocasiona la osteoporosis senil (166). Sin embargo, estudios realizados en pacientes con osteoporosis postmenopáusia no muestran valores aumentados de esta hormona, / por el contrario la mayoría de los autores la encuentran disminuida (9,167), por lo que es obvio que la PTH no es la causa de la osteoporosis involutiva. Estos resultados se han obtenido determinando PTH / media molécula o PTH N-terminal que tiene la misma / actividad que la hormona completa, ya que si se utiliza la PTH C-terminal, que carece de actividad biológica, no se encuentran cambios significativos con respecto a la población sana (167,168).

Por lo tanto, el aumento de la PTH con la edad / no está relacionado con la osteoporosis, sino que es consecuencia de la disminución de absorción de calcio que acontece con la edad, secundaria a un descenso en los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, produciéndose / una caída del balance del calcio que tiende a compensarse con una desviación de las hormonas calciotropas, dando lugar a una mayor resorción ósea que, liberando calcio del hueso, compensa el balance pero / conlleva una osteopenia fisiológica.

Vitamina D

La forma fisiológicamente activa de la vitamina es $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (169). La vitamina D se absorbe de / la dieta o se sintetiza de precursores (provitamina / D, previtamina D) en la epidermis en respuesta a la / exposición de la piel a la luz ultravioleta (170). La vitamina D se transforma en el hígado en 25 hidroxivitamina D, $25(\text{OH})\text{D}_3$, por la acción de la 25 hidroxilasa. Este metabolito a su vez se puede convertir /

en el riñón en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por acción de la 1 alfa hidroxilasa (171). La actividad de esta enzima es aumentada por la PTH, la hipocalcemia, la hipofosfate-
mia y por una disminución de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (171).

Los niveles plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ reflejan la/
reserva corporal de vitamina D. Los niveles son menores en el invierno y mayores en verano y muestran /
una debil relación con el ingreso en la dieta de vi-
tamina D.

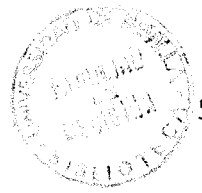
La principal acción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es aumentar la absorción intestinal de calcio (172).Ademas /
puede actuar promoviendo la mineralización ósea /
(173) y a niveles suprafisiológicos estimula la re-/
sorción ósea (174).

Se ha planteado la vitamina D como otra posibili-
dad etiológica de la osteoporosis postmenopaúsica,
así se demostró la existencia de niveles disminuidos
de vitamina D en pacientes con osteoporosis (152, /
175,176,177) o una menor respuesta de su síntesis /
ante estímulos por infusión de PTH (178,179) y seña-
lan por ello una posible deficiente síntesis de $1,25$
 $(\text{OH})_2\text{D}_3$ como un factor más en el desencadenamiento /
de la enfermedad. Sin embargo, otros estudios en- /
cuentran niveles normales de vitamina D en la osteo-
porosis postmenopaúsica (180).Quizas la controversia
con los anteriores trabajos esté en que posiblemente-/
te algunos de los pacientes estudiados en ellos /
fueran diabéticos, enfermedad que aumenta en la po-/
blación senil y actualmente es un hecho reconocido /
que es la insulina la que modula la estimulación re-
nal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por la PTH (181).

Por otro lado, en pacientes con fractura de cue-
llo de fémur se ha encontrado una disminución de CT/
y de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (182) y ya se ha señalado que la CT

aumenta la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (183).

Al igual que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, los demás metabolitos de la vitamina D, $25(\text{OH})\text{D}_3$ y $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no muestran cambios en las mujeres con la edad ni con el hecho de padecer o no osteoporosis (184,185), por lo que aun dentro de la posible controversia parece evidente que los metabolitos de la vitamina D no son factores etiológicos en la osteoporosis. En apoyo de esta idea Stewart (186) indica que al añadir $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en cultivos de hueso ejerce una acción puramente osteolítica, por lo que un déficit de la misma no puede ser la causa de la mayor resorción ósea que lleva a la osteoporosis. Así mismo, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe la síntesis de colágeno óseo (187), lo que viene a indicar que un déficit de vitamina D de ser un factor etiológico en la osteoporosis, conlleva un aumento de la síntesis de colágeno óseo y no una disminución como es característica en la enfermedad.



Estrógenos

Las hormonas esteroideas derivan directa o in- / directamente de las glandulas suprarrenales o de las / gonadas. Los niveles plasmáticos de la mayoría de / estas hormonas estan sometidos a un sistema de feed- / back en el que estan involucradas determinadas hor- / monas tróficas de la hipofisis, mientras que otros / estan controlados de una forma menos precisa.

Por otra parte, mientras que ciertos componen- / tes esteroideos son secretados directamente por las / glandulas correspondientes, otros se producen una / vez que son interconvertidos en los tejidos perifé- / ricos. En definitiva, las variaciones que experimen- / tan los niveles séricos de las hormonas esteroideas, / en gran parte relacionadas con la edad, son comple- / jas y estan sujetas a considerables cambios indivi- / duales (188).

A pesar de que se encuentra perfectamente esta- / blecido el efecto que las hormonas esteroideas ejer- / cen sobre los tejidos dianas específicos, existen / otros efectos, especialmente sobre el músculo y el / hueso, que aunque reconocidos no han sido completa- / mente aclarados, resultando muy controvertida, en / particular, la relación existente entre la pérdida / ósea dependiente de la edad y las variaciones experi- / mentadas por determinados esteroides sexuales (228).

Los principales estrógenos resultantes de la / esteroidogénesis son el estradiol, la estrona y el / estriol, siendo tratado este último tradicionalmente / como un producto metabólico de los dos primeros con / débiles propiedades estrogénicas. El estradiol pre- / senta un efecto 4 veces más potente que la estrona, / y ambos pueden ser segregados directamente por el / ovario, de forma cíclica, o , en menos cuantía, deri- / var de precursores androgénicos (testosterona en el / caso del estradiol y androstendiona en el caso de la

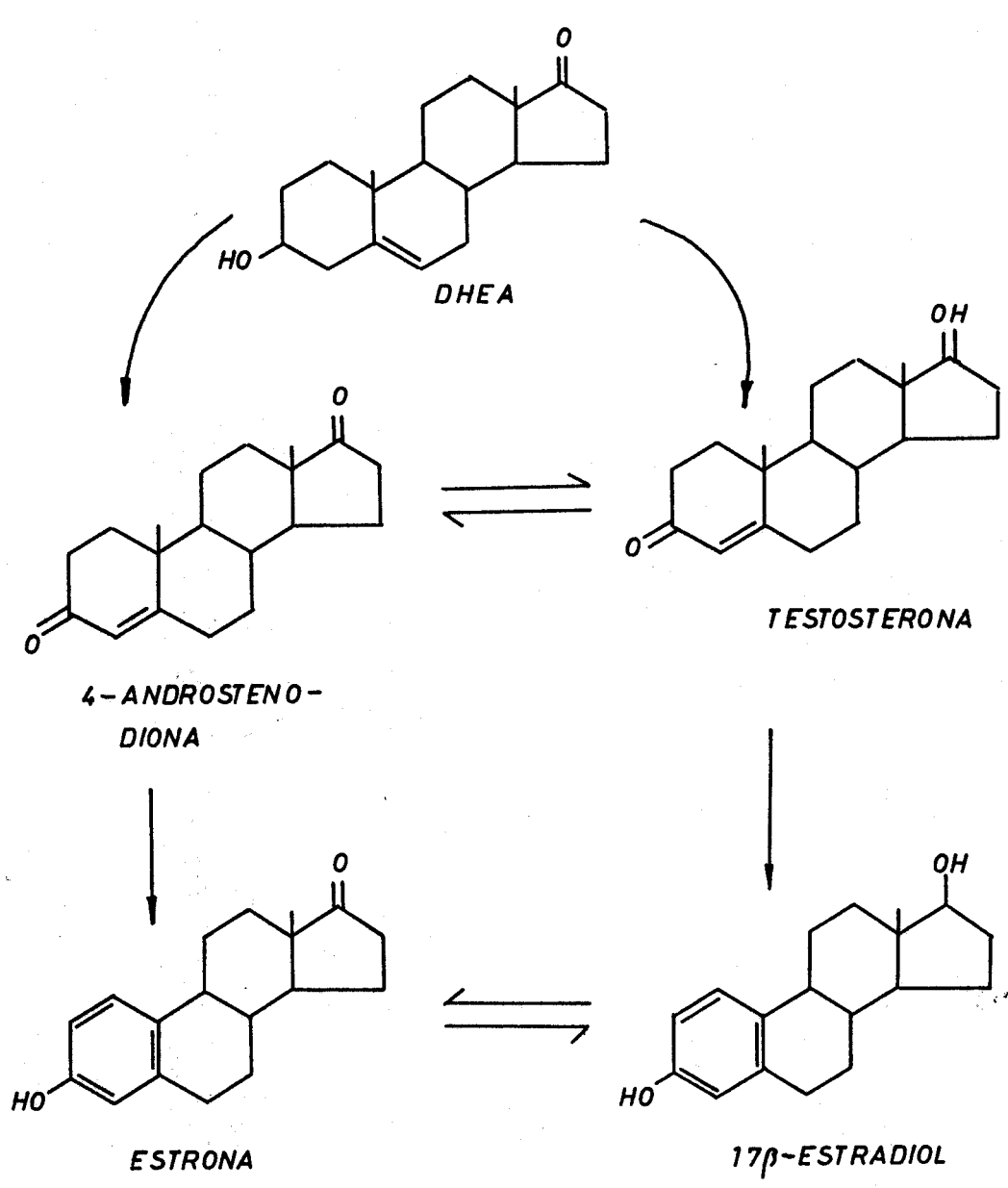
estrona) (188).

En las mujeres premenopaúsicas el estradiol es/ el estrógeno que circula con mayores niveles plasmáticos, mientras que en las postmenopaúsicas lo es la estrona. Esto es porque la principal fuente de estradiol antes de la menopausia es el ovario, mientras / que durante la época postmenopaúsica los bajos niveles de estradiol derivan de la estrona y de la testosterona. La estrona, sin embargo, en la mujer premenopaúsica se origina en igual proporción a partir/ del ovario y de la androstendiona, la mayor parte de la cual es de origen adrenal. El cese de la función/ ovárica solo suprime el componente ovárico de la estrona plasmática y el componente derivado de la androstendiona ovárica, pero la porción derivada de la androstendiona adrenal, la principal, no varía (188).

Existe una fuerte interconversión entre las distintas hormonas esteroideas a nivel del hígado y de/ los tejidos periféricos, principalmente el músculo y el tejido adiposo (figura nº14). Resulta así, interesante el considerar el efecto del peso corporal/ sobre la producción de los estrógenos ya que la conversión periférica de androstendiona a estrona que / se realiza a nivel del tejido adiposo y el músculo / resulta significativamente mayor en las personas obesas que en las delgadas (189). De esta forma, en / las mujeres postmenopaúsicas el estado estrogénico / se encuentra en función directa de su peso corporal, lo que podría explicar el hecho de que las obesas / se encuentren protegidas de la pérdida excesiva de / hueso una vez que alcanzan la menopausia (189).

La relación directa entre la masa corporal y la masa ósea esquelética en las mujeres postmenopaúsicas ha sido establecida, de tal forma que cuanto ma-

FIGURA N°14.-REPRESENTACION DEL ORIGEN E INTERCONVERSION
DE LOS DISTINTOS ESTROGENOS



yor es el peso corporal mayores son el contenido mineral y la densidad del hueso, tanto del esqueleto / axial como periférico (190).

Cuando se valora la tasa de pérdida ósea en la / etapa postmenopaúsica temprana se puede observar que las mujeres denominadas perdedoras lentas (tasa de / pérdida 3% anual) presentan un peso corporal significativamente superior al de las denominadas perdedoras rápidas (tasa de pérdida 3% anual), siendo / los niveles de estrona y estradiol significativamente inferiores en estas últimas (89).

La retirada de los estrógenos que acompaña a la menopausia está asociada a una pérdida acelerada / (191). Existe una relación clara e inversa peri y / postmenopaúsica y los cambios bioquímicos que reflejan un aumento en la resorción ósea (89,192), así como entre el tiempo transcurrido desde la menopausia y la cantidad de hueso. En este sentido se ha demostrado una correlación negativa estadísticamente / significativa entre la densidad mineral ósea a nivel del radio y el fémur y los años transcurridos desde / la menopausia (190).

Recientemente se han establecido varios hechos / que demuestran la importante contribución de la pérdida de la función ovárica sobre la consiguiente / pérdida de masa ósea , entre ellos hay que destacar:

- 1) El balance negativo de calcio que se observa en / los primeros años que siguen a la menopausia, independientemente de la ingesta de calcio que se / realice (193), dado que las pérdidas de este calcio debidas al déficit hormonal, nunca pueden / impedirse con una dieta de calcio por muy extraordinaria que ésta sea (193), apreciándose un aumento en la pérdida de calcio como consecuencia /

de una disminución en la absorción intestinal de calcio y un aumento en la pérdida de calcio urinario (194).

- 2) La asociación entre la caída en los niveles estrogénicos que ocurre en la menopausia y el incremento de la resorción ósea, pudiendo la formación ósea permanecer idéntica, incrementar o disminuir (194). Esta interpretación se confirma por los cambios bioquímicos asociados con la menopausia, los cuales incluyen un significativo aumento en la hidroxiprolina urinaria y en la fosfatasa alcalina sérica (188,194,195), un pequeño, pero significativo, aumento del calcio plasmático y, por último, un incremento en la excreción urinaria cálcica, lo cual es en última instancia responsable del balance negativo del calcio.
- 3) El tratamiento sustitutivo de las hormonas sexuales a mujeres postmenopáusicas ha puesto en evidencia una menor resorción, medida indirectamente por parámetros bioquímicos (97,132,196).
- 4) Los menores niveles de contenido mineral y densidad ósea que se encuentran en las mujeres postmenopáusicas cuando son comparadas con mujeres de la misma edad con actividad menstrual conservada (58,126,197) parece que es debido al incremento en la tasa de pérdida de masa ósea que se observa en los años inminentes que siguen a la menopausia (56,59,198,199). En efecto la pérdida ósea que se produce como consecuencia del déficit estrogénico afecta a todo el esqueleto en general (69), si bien la tasa de pérdida es más pronunciada en las zonas de mayor contenido trabecular (cuerpos vertebrales p. e.) (58,69,200) debido a la mayor actividad metabólica de este compartimento en relación al cortical (201).

Tambien se ha señalado la existencia de una / correlación (-), estadísticamente significativa, / entre los niveles de estrona y estradiol con el / contenido mineral y la densidad ósea lumbar y una correlación (-) entre los niveles esrogénicos y / la excreción urinaria de hidroxiprolina y la fosfatasa alcalina sérica y la osteocalcina (199).

- 5) La pérdida ósea que se produce durante los años / que siguen a la menopausia se ha visto que puede / ser prevenida adecuadamente mediante la instauración de un tratamiento estrogénico (59,69,202).

Todas las mujeres, al alcanzar el estado meno- / paúsico, pierden el efecto protector de los estróge- / nos, pero la osteoporosis no se desarrolla, sin / embargo, en todas ellas. Pueden existir pérdidas rá- / pidas de hueso cuando éste es más vulnerable a la / deficiencia estrogénica. En este sentido el déficit / estrogénico podría tener 2 consecuencias:

- Un efecto inespecífico de aumento en la actividad / de remodelamiento o "turnover" óseo (aumento en la frecuencia de perforación de la placa) que origi- / naría un aumento en la probabilidad de coinciden- / cia de cavidades y placas delgadas.
- Un efecto específico de aparición de osteoclastos / "Killer" que rápidamente erosionan en profundidad / las cavidades normales.

Si la pérdida rápida de hueso ocurre en conjun- / ción con la existencia de un bajo pico de masa ósea / alcanzado en la edad adulta, el riesgo para el desa- / rrollo de osteoporosis puede estar incrementado. A / la inversa, una tasa normal de pérdida ósea tras la / menopausia, junto con un pico normal de masa ósea / en la edad adulta protege frente al desarrollo de / una osteoporosis (204).

Numerosos investigadores han estudiado los niveles circulantes de estrógenos en las mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, no habiendo obtenido resultados uniformes. Mientras que algunos no observan diferencia con respecto a grupos controles de postmenopáusicas sanas (205), otros sí han encontrado niveles más bajos en las pacientes osteoporóticas (177).

La influencia de los estrógenos sobre el hueso y el metabolismo cálcico no es del todo bien conocida. Se han propuesto unos mecanismos de acción directos e indirectos.

A) Mecanismos de acción directos:

Chen y cols (206) no encontraron receptores estrogénicos en las células óseas de mamíferos, observando que cantidades fisiológicas de estrógenos no son capaces de inhibir la resorción ósea en los cultivos tisulares (207). Sin embargo, recientemente Gray y cols (208) han observado un efecto directo del estradiol sobre un clon de líneas celulares osteoblásticas y la capacidad del mismo para inhibir la resorción ósea, postulando que esto se llevaría a cabo por la síntesis y/o secreción de inhibidores de resorción ósea desde las células T que actúan directamente sobre los osteoblastos.

Por otra parte, Eriksen y cols (209) han encontrado que los osteoblastos presentan la posibilidad de mostrar uniones nucleares para los estrógenos y andrógenos, siendo el número de receptores estrogénicos y progesterónicos en la mujer dos o tres veces superior a los hallados en los hombres.

B) Mecanismos de acción indirectos:

Se ha señalado que ante la ausencia de estrógenos el hueso parece ser especialmente vulnerable a / la pérdida ósea mediada por la PTH, sugiriéndose que los estrógenos pueden alterar la secreción de PTH a / nivel de las paratiroides (204).

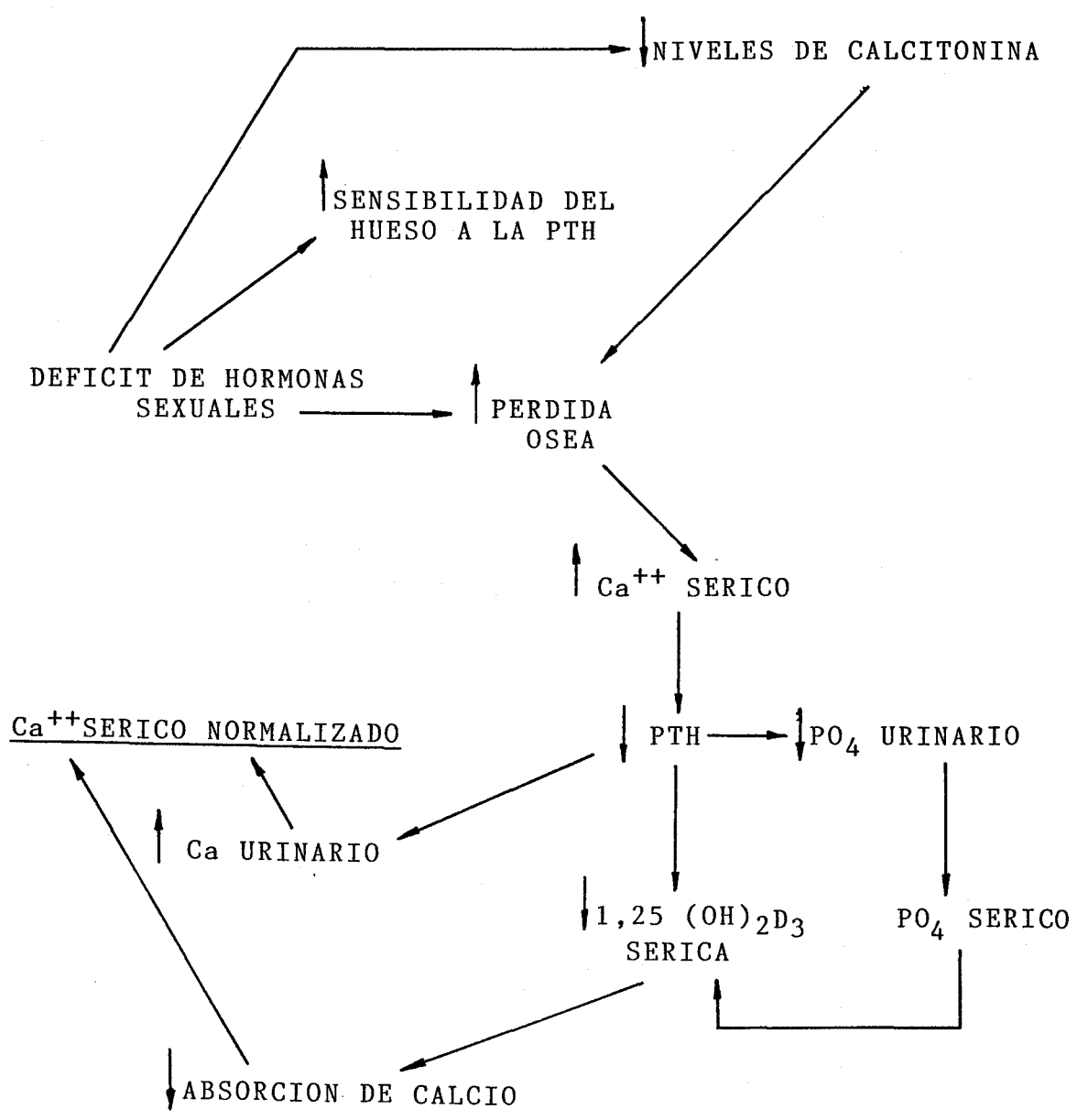
Otro de los agentes , considerado como un importante mediador de la acción estrogénica sobre el hueso y el metabolismo cálcico, es la calcitonina, tal / como se ha comentado en el apartado dedicado a esta / hormona.

Así se ha comprobado como los estrógenos aumentan los niveles de calcitonina (CT) (131,210) y la / respuesta de la misma a la infusión intravenosa de / calcio en las mujeres premenopáusicas (121,127,132, / 135,138,211) y aunque algunos autores no encuentran / este aumento de la CT a la infusión con calcio en / las mujeres premenopáusicas tratadas con estrógenos / (212), se ha demostrado que el 17 beta-estradiol es / capaz de estimular significativamente la secreción / de CT de las células "C" del tiroides (136), aunque / se piensa que se realiza por un mecanismo distinto / al del sistema clásico de los receptores estrogénicos (137).

En la figura nº15 se ilustran las secuencias hipotéticas que pueden explicar la homeostasis alterada del calcio en la osteoporosis postmenopáusica / (213). El aumento de la pérdida de hueso resulta de / la deficiencia de hormonas sexuales, las cuales actúan de forma directa o indirecta, a través de la / disminución de la CT o mediante el aumento de la sensibilidad ósea a la PTH. El aumento de calcio liberado del hueso al espacio extracelular aumenta a su vez, transitoriamente, la concentración sérica de /

calcio iónico. Esto disminuye la secreción de PTH. / Estos dos factores, PTH sérica disminuida y aumento/ resultante del fósforo sérico disminuyen la tasa de/ producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y de este modo disminuye/ la absorción de calcio. Ambos, la disminución de cal/ cio y el aumento de las pérdidas de calcio por el / riñón, normalizan la concentración de calcio sérico. De esta forma se mantienen los niveles de calcio, si bien, comparado con el mismo proceso en sujetos nor- males, más a costa del hueso perdido que del calcio/ absorbido de la dieta.

FIGURA N°15.-SECUENCIA POSTULADA PARA LAS ALTERACIONES DEL
METABOLISMO CALCICO EN LA OSTEOPOROSIS POST-
MENOPAUSICA



FACTORES DE RIESGO

Dos grandes factores van a determinar la susceptibilidad de un individuo a padecer osteoporosis. Primero el valor del pico de masa ósea alcanzado en la edad adulta y segundo la pérdida de hueso sufrida a lo largo de la vida (214), es decir que la enfermedad se va a desarrollar con mayor facilidad / cuanto menor sea el pico de masa ósea y mayor la / posterior pérdida de hueso. Por lo tanto, los llamados factores de riesgo asociados a la osteoporosis involutiva, que es el centro de nuestro estudio y / más concretamente la osteoporosis postmenopaúsica, / podrán actuar a uno u otro nivel (tabla nº4).

Además de los factores de riesgo no hay que olvidar que la edad es uno de los determinantes más / importantes de la densidad ósea y como, de una manera fisiológica, existe una disminución global de la / cantidad de hueso a partir de una edad (62,71), / siendo la principal causa de este fenómeno el descenso de formación ósea como resultado de una disminución en la eficiencia de los osteoblastos unida a / un descenso de la absorción intestinal de calcio con la edad (87).

Factores genéticos:

Las mujeres son más susceptibles a la osteoporosis que los hombres (71), no sólo por el hecho de la menopausia, sino también por la menor masa ósea / que presentan a lo largo de la vida con respecto a / los hombres (58,215).

También se han descrito influencias raciales en la masa ósea de cada individuo (71). Se ha demostrado que la densidad ósea de los esqueletos de los individuos de raza negra es mayor que los de raza /

TABLA N°4.-FACTORES DE RIESGO SOCIADOS CON LA OSTEOPOROSIS
INVOLUTIVA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA OSTEOPOROSIS INVOLUTIVA
=====

Factores genéticos

- Sexo femenino
- Raza caucasiana o asiática
- Historia familiar positiva
- Tamaño corporal pequeño

Factores endocrinos

- Sexo femenino
- Menopausia temprana u ooforectomía bilateral
- Nuliparidad
- Tamaño corporal pequeño

Factores ambientales

- Periodos prolongados de vida con escasa ingesta de calcio
- Alta ingesta proteica
- Alta ingesta en fosfatos
- Alta ingesta en sodio
- Baja ingesta de vitamina D
- Vida sedentaria
- Abuso de alcohol
- Consumo de cigarrillos

blanca, en éstos a su vez mayor que los de la raza / amarilla, lo que corresponde con una menor tendencia a la osteoporosis en los primeros y mayor en los últimos (71,216).

La herencia juega un gran papel en el desarrollo de la enfermedad, así la osteoporosis suele contar con una historia familiar (217), hecho que puede explicarse por la dotación genética que determina la masa ósea (218).

Un tamaño corporal pequeño también es considerado como un factor de riesgo (219), comprobándose / la existencia de una correlación positiva entre la / talla y el contenido mineral y la densidad del hueso (220).

Factores endocrinos:

Ya han sido descritos los efectos negativos que ejerce la menopausia sobre el metabolismo cálcico y / la masa ósea (56,59,89,188,191,192,194,195,198,199), estando especialmente en riesgo de padecer osteoporosis aquellas mujeres que tienen una menopausia prematura o quirúrgica (56,71,200,219), aunque no todos los autores coinciden en la idea de que la edad de / la menopausia sea realmente un factor de riesgo / (221).

También ha sido apuntado como factor de riesgo / la nuliparidad, sobre todo cuando se realizan estudios de masa ósea en mujeres postmenopáusicas (214).

Factores ambientales:

Los más importantes son la nutrición y el estilo de vida.

1) Nutrición:

El calcio es el principal nutriente implicado / en la patogenesis y la prevención de la osteoporosis, estimandose que los requerimientos diarios de calcio oscilan entre 1000 mg , en caso de las mujeres preme nopaúsicas, y 1.500 mg en las mujeres postmenopaúsi- cas (222).

Se ha sugerido que más que un efecto reductor / de la pérdida ósea, este ión constituye un elemento/ determinante en el alcance del pico de masa ósea en/ la edad adulta joven (223). En este sentido, estu- / dios llevados a cabo en la población yugoeslava / (224) en dos áreas geográficas distintas, una en la/ que los individuos tenían una elevada ingesta de cal- cio (1,01 g/d los jóvenes y 0,89 g/d los sujetos ma- yores) y otra donde la ingesta era sensiblemente / inferior (0,48 g/d los jóvenes y 0,37 g/d las perso- nas mayores), han podido demostrar la existencia de/ un pico de masa ósea cortical adulta significativa- / mente mayor y una incidencia de fracturas significa- tivamente menor en la población que realiza una in-/ gesta elevada de calcio.

Los estudios que han intentado correlacionar / los niveles de ingesta de calcio con los valores de/ masa ósea en mujeres postmenopaúsicas han encontrado resultados diversos. Mientras que unos autores obser- van una correlación positiva entre el incremento en/ la masa ósea y una ingesta de calcio no superior a / los 1000 mg/d , cifra a partir de la cual la densi- / dad ósea no se ve favorecida por dicha ingesta (225), otros, en cambio, no han encontrado ningún tipo de / correlación (226). Por último, hay quien ha señalado que la ingesta dietética de calcio es característi- / camente más baja a lo largo de la vida en aquellas / pacientes que llegan a desarrollar una osteoporosis/ (227).

Los datos epidemiológicos, en general, sustentan el concepto de que un elevado consumo de calcio durante el desarrollo y la fase de adulto joven se asocia con un mayor pico de densidad cortical ósea. Sin embargo, estos datos no han sido útiles para determinar el papel que la ingesta de calcio pueda tener sobre la densidad ósea tras la menopausia o en individuos mayores (228).

Otro punto importante a tener en cuenta lo constituye la biodisponibilidad del calcio ingerido, lo cual puede estar influenciada por numerosos elementos que actúan alterando bien la absorción intestinal o la excreción renal del mismo:

- La suma de celulosa, fructosa y vegetales provocan una disminución de la absorción de este elemento de la dieta.
- La deficiencia de lactasa puede conducir a una privación del calcio por dos motivos fundamentales: por un lado, los individuos con esta anomalía disminuyen la ingesta de productos ricos en calcio y, por otro lado, porque la deficiencia de esta enzima inhibe "per se" la absorción de calcio. Una forma conveniente de superar este problema es aconsejar a los individuos afectados que ingieran yoghurt (220).
- En cuanto a los factores que pueden aumentar la excreción urinaria de calcio se puede citar la ingesta elevada de cafeína (229), una dieta rica en proteínas (230), el consumo de ciertos fármacos como los antiácidos que contienen aluminio, los glucocorticoides, ciertos diuréticos y la isoniacida (220).

Una dieta rica en proteínas se suele relacionar con una disminución de masa ósea, siendo varios los mecanismos por los cuales se produce este fenómeno. En primer lugar es conocido que las carnes, princi-

pal fuente de proteínas de nuestro medio occidental, contienen una gran cantidad de fosfatos que por diferentes razones, ya sea quelando el calcio intestinal y contribuyendo a la disminución de la absorción del mismo, ya por incrementar los niveles de fosfato en plasma, estimulando así la PTH y la destrucción ósea, puede contribuir al desarrollo de una mayor pérdida ósea (220). Además este tipo de dieta provoca la producción de gran cantidad de residuos ácidos que se traduce en una discreta acidosis ante la cual el organismo reacciona intentando compensar dicha alteración para lo cual recurre a las sales básicas de fosfatos almacenadas en el hueso, a través de un aumento de la resorción ósea.

Así mismo se ha comprobado que las proteínas producen una disminución de la reabsorción tubular renal de calcio con la consiguiente hipercalciuria (230).

2) Estilo de vida:

Un cierto grado de ejercicio físico es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la masa y de la resistencia ósea (51,228,231). La frecuencia y el grado de actividad, en este sentido, son muy importantes. Se ha podido comprobar que el ejercicio realizado con una moderada intensidad y con intervalos de reposo apropiados lleva a un efecto beneficioso sobre el contenido total corporal, la columna lumbar y la región distal del radio (231). Por el contrario, una actividad física prolongada y repetida origina la fatiga ósea y las microfracturas por el stress (220).

La edad a la que se realiza un determinado ejercicio físico es otro factor significativo, ya que el desarrollo de masa ósea en el hueso ocurre realmente en la fase de crecimiento óseo más que en el hueso /

maduro (232).

Varios estudios han demostrado la existencia de niveles de calcio total corporal incrementados en / los atletas (51) como un efecto sistémico del ejer- / cicio, así como una mejoría a nivel local en rela- / ción con el tipo de actividad (51). Sin embargo, no / se debe olvidar que un ejercicio excesivo y manteni- / do puede conducir a una pérdida de hueso. De este / modo, se ha podido comprobar que mujeres corredoras / de marathón con amenorrea debida a su escaso peso / corporal, presentaban una reducida cantidad de hueso trabecular en sus vertebras lumbares (51,233). La / razón de la pérdida ósea en estos casos es atribuida por una parte a la intensidad del propio ejercicio y ,por otra, al déficit estrogénico que se asocia al / descenso de la cantidad de grasa corporal (233).

El mecanismo por el que el ejercicio estimula / la formación de hueso no está claramente establecido. Fuerzas mecánicas, actividad muscular y gravedad sir- / ven como estímulos que son transmitidos a las célu- / las óseas para iniciar su programa genético de cre- / cimiento y diferenciación. Junto a ello, parece que / actuarían determinados eventos de tipo intermedio, / tales como la generación de estímulos piezoeléctri- / cos que influyen sobre la actividad músculo-esquelé- / tica, la síntesis de prostaglandinas y otros facto- / res de crecimiento derivados de la matriz ósea. De / este modo, el ejercicio se asocia directamente con / el depósito de matriz ósea en las superficies de re- / modelamiento de las trabéculas y el hueso cortical / (220).

Finalmente, se sabe que el mineral óseo se pier- / de con el simple encamamiento (220), las inmoviliza- / ciones con escayola (53) y la ingravidez, tal como / se ha demostrado en los astronautas (234).

Tambien el hecho de fumar ha sido asociado con/ la presencia de una menor masa ósea, si bien no se / sabe si ello es debido a un menor peso de las fuma- / doras, que les hace experimentar una menopausia más/ temprana o se debe al posible desarrollo de enferme- / dad pulmonar crónica y acidosis sistémica (235).

Por último, dentro de este apartado hay que ci- / tar el consumo excesivo de alcohol, estando éste re- / lacionado con una pérdida de masa ósea que puede ser / debida a una combinación de factores: pobre nutri- / ción, ingesta inadecuada de calcio y vitamina D, mal / función gastrointestinal y pancreática, deficiente / actividad de la vitamina D debida al daño hepático y / a un defecto de la hidroxilación de la provitamina / en sus formas activas (220). El alcohol tambien inhi / be la absorción intestinal de calcio (236).

Otros factores:

Ha sido observado un efecto positivo sobre la / masa ósea axial y periférica en grupos de mujeres / que tienen una menarquia temprana, una paridad no / superior a los 2 hijos, un corto periodo de lactan- / cia (menos de 6 meses) o en usuarias de contracepti- / vos orales. Por el contrario, se ha observado un / efecto negativo sobre el esqueleto axial el hecho de / presentar una menarquia tardía (por encima de los 15 / años), una paridad superior a los 4 hijos o una lac- / tancia prolongada (237). Otros autores ,sin embargo, / no encuentran diferencia alguna en la masa ósea en- / tre las usuarias y no usuarias de contraceptivos ora / les (238).

Finalmente, la existencia de enfermedades in- / tercurrentes que afectan al metabolismo mineral, ta- / les como la tirotoxicosis, el hiperparatiroidismo, / el síndrome de Cushing o la diabetes tipo I pueden /

interferir también con la capacidad del organismo para mantener el esqueleto con una adecuada masa ósea/ (239).

A pesar de las claras asociaciones entre los / factores de riesgo mencionados y el descenso de masa ósea, la trascendencia real de cada uno es difícil / de conocer. Además tampoco es conocido el posible / efecto sinérgico cuando varios de ellos coinciden en un mismo individuo (239).

METODOS DIAGNOSTICOS EN LA OSTEOPOROSIS

La elección del método de estudio en la osteoporosis depende del objetivo que se quiera conseguir: diagnóstico temprano, control de la eficacia terapéutica e investigación epidemiológica y de los mecanismos etiopatogénicos (240). En este sentido cabe destacar a los estudios bioquímicos, a los histomorfométricos y a los métodos no invasivos de cuantificación de masa ósea.

Una vez que la osteoporosis se encuentra establecida no suele producir anomalías bioquímicas, pero en ocasiones pueden existir ligeras alteraciones según el grado de turnover óseo de la misma (240), así se pueden encontrar aumentados los parámetros de formación ósea como la fosfatasa alcalina sérica y/o los de resorción ósea: fosfatasa ácida tartrato resistente en suero y la hidroxiprolina y calcio en orina (240,241) y los niveles séricos de osteocalcina como parámetro tanto de formación como de resorción ósea (4,5,6,240,241). Esto mismo puede ocurrir con las concentraciones de las distintas hormonas relacionadas con el metabolismo óseo según la etiopatogenia de la osteoporosis.

Debido a la frecuente normalidad y gran heterogeneidad de la bioquímica según el grado de turnover óseo del momento, hecho que también acontece en el caso de la histomorfometría (240), los métodos no invasivos de cuantificación de la masa ósea han alcanzado actualmente un gran auge y desarrollo, ya que con ello además se puede solucionar el principal problema de la osteoporosis que es la identificación de los individuos que presentan una pérdida patológica de masa ósea antes que se produzcan las fracturas, a fin de intentar un tratamiento profiláctico (242).

Métodos no invasivos de cuantificación de masa ósea

Estos procedimientos permiten realizar una estimación indirecta y comparativa de la cantidad de masa ósea, mineral y/u orgánica, presente en una determinada región axial, apendicular o en el conjunto del esqueleto (243).

Las radiografías de columna vertebral son técnicas relativamente poco sensibles para la cuantificación de masa ósea, es necesario haber perdido el 30-35% de la masa ósea para que pueda detectarse la desmineralización ósea (244). Durante los últimos 20 años se ha desarrollado una serie de métodos no invasivos destinados a cuantificar con mayor sensibilidad la masa ósea, que incluye la radiogrametría y la fotodensitometría radiográfica (58,242,244), la absorciometría fotónica simple (57,58,245,246), la absorciometría fotónica doble (57,58,60,246,247) y la tomografía computarizada de energía simple o doble (61,248) y la medición del calcio total corporal por análisis de activación neutrónica (249).

En la mayoría de las técnicas incruentas (absorciometría fotónica y tomografía computarizada) el principio básico utilizado es la atenuación o la absorción de las radiaciones ionizantes por el hueso, siendo las fuentes de dichas radiaciones los radio-núclidos o los rayos X. Cuando estos métodos son de doble energía se elimina la necesidad de un espesor constante de partes blandas y reduce la influencia de las variaciones de la grasa medular, lo que permite evaluar el hueso trabecular (250).

La fotodensitometría radiográfica utiliza un principio de atenuación similar pero en esta técnica se hace pasar un haz de luz a través de una radiografía ósea (240).

La radiogrametría utiliza una medición morfológica de la masa ósea ,generalmente el grosor de la / cortical a nivel metacarpiano (240).

La cuantificación del calcio corporal total se/ hace por conversión del Ca-48 estable a Ca-49 radiactivo mediante análisis de activación neutrónica, donde la emisión ganma de Ca-49 es medida seguidamente/ en un contador corporal global. Como el 98% del calcio corporal total se halla en el esqueleto, esta / técnica nos mide básicamente la masa esquelética / global.

La radiogrametría, la fotodensitometría radio/gráfica y la absorciometría fotónica simple se usan, sobre todo, en exploraciones del esqueleto apendicular, por lo que aportan información sobre el estado/ del hueso cortical, adoleciendo de una falta de re/presentación topográfica en la osteoporosis.

Entre los métodos de cuantificación del hueso / trabecular, que son los más útiles en el estudio de/ la osteoporosis, la absorciometría dual de fotones / es el que ocasiona una menor exposición a las radiaciones y , a la vez, permite una estimación integrada muy precisa de la cuantía de hueso cortical y trabecular en las zonas anatómicas donde habitualmente/ se producen las fracturas óseas (cuerpos vertebrales y cuello femoral entre otras), por lo que es indudable que resulta muy útil en la detección temprana de la pérdida patológica del hueso. Esta técnica junto/ con la tomografía de I-125 constituye uno de los procedimientos no invasivos más eficaz en la objetiva/ción temprana de la osteoporosis (242).

En la tabla nº5 se recogen los distintos méto/dos ya citados, expresandose el lugar habitual de medición, la proporción de hueso trabecular/hueso cor-

tical (segun la zona esquelética que se estudie), el error de precisión y exactitud, así como la radiación local y general a la que se somete al paciente.

TABLA N°5.-COMPARACION DE LAS TECNICAS NO INVASIVAS
PARA LA CUANTIFICACION DE LA MASA OSEA
(MODIFICADO DE CHESNUT, 1989)

TECNICA	LUGAR DE MEDICION	HC/HT	EXACTITUD	PRECISION	RADIACION (mrem)
Radiogrametría	Metacarpiano	99/1	?	2%	5-8
Densitometría radiográfica	Metacarpiano	99/1	?	5%	5-8
Absorciometría fotónica simple	Radio distal	75/25	1%	1-2%	5
	Radio metadistal	40/60	?	2-4%	5
	Cálcano	10/90	?	2-4%	5
Absorciometría fotónica doble	Columna:L ₂ -L ₄	35/65	1-3%	1-3%	5-15
	Cuello femoral	75/25	?	2-4%	5-15
	Esqueleto total	80/20	2-4%	2-4%	10-40
Absorciometría Rx	Columna:L ₂ -L ₄	35/65	1%	1%	3
Tomografía comput.					
-Monoenergética	Cuerpo vertebral	5/95	5-15%	1-3%	300-750
-Bienergética	Cuerpo vertebral	5/95	3-5%	3-5%	500-750
Activación neutrónica	Esqueleto total	80/20	10%	2-3%	2000

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis postmenopaúsica se caracteriza/ por la existencia de un disbalance entre la resor- / ción y la formación ósea, pudiendo estar aumentada / la resorción, disminuida la formación o coexistir / ambas situaciones (88). Por ello, la terapéutica que se utiliza en esta patología va encaminada a inhibir la resorción ósea, como es el caso de los difosfonatos, la calcitonina, el calcio y los estrógenos o / bien a estimular la formación ósea, caso del fluoruro sódico.

Difosfonatos:

Son sustancias sintéticas de similar estructura y acción que los pirofosfatos y que tienen una gran/ afinidad por las sales de calcio, tales como la hi- / droxiapatita e inhiben la cristalización, el creci- / miento y la disolución de los cristales de hidrox- / iapatita (251,252) y posiblemente interfieren en la / función de los osteoclastos y en la unión a las su- / perficies óseas, pero actualmente aun se desconoce / el mecanismo celular y/o fisiológico por el que ejer- / cen su acción de inhibición de la resorción ósea / (251).

La eficacia terapéutica de los difosfonatos ha/ sido demostrada en aquellas patologías en las que / existe un aumento de la resorción ósea (253) pero no está clara en la osteoporosis postmenopaúsica. En / este sentido existen resultados dispares, ya que al- / gunos autores encuentran efectos beneficiosos (254)/ y otros no (255). Además se ha observado con los / mismos una gran cantidad de efectos secundarios / (256) y una enorme tendencia a la producción de os- / teomalacia (257). Por ello, actualmente su uso no es muy generalizado y el papel que puedan tener en el /

tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas aún / no está claramente establecido.

Calcitonina:

Los estudios más recientes muestran un papel / muy prometedor de la calcitonina (CT) en el trata- / miento de la osteoporosis, consiguiéndose con la mis- / ma un aumento del calcio total corporal (258), un / balance positivo de calcio y un aumento de la masa / ósea (259,260).

Sin embargo, algunos trabajos demuestran que al utilizar la calcitonina ininterrumpidamente se consi- / gue una ganancia de masa ósea sólo en los primeros / 18 meses , ya que tras los mismos este incremento de contenido mineral óseo se pierde (151,261). Este fe- / nόμενο podría explicarse por la producción de anti- / cuerpos, ya que en estos trabajos se utiliza la hor- / mona de forma continuada y/o también por bloqueo o / disminución de la receptibilidad de los receptores / osteoclasticos que conllevaría una menor capacidad / de respuesta celular, ocasionando un déficit de acti- / vidad biológica y una pérdida de masa ósea.

Calcio:

El calcio se ha venido utilizando en el trata- / miento de la osteoporosis por haberse postulado un posible papel del mismo en la etiopatogenia de la / enfermedad (222,223). Pero los resultados obteni- / dos en este sentido son muy dispares (262,263), no existiendo un consenso en cuanto a su eficacia en / esta patología. Sin embargo, recientemente ha vuel- / to a surgir el debate sobre la utilidad del cal- / cio en la osteoporosis postmenopáusicas (264), ya / que se ha observado que puede producir una dismi- / nución de la hidroxiprolinuria (265), postulándose



que conllevaría una disminución de la resorción /
ósea a través de un aumento de la secreción de cal- /
citonina (264), lo que justificaría su efectividad. /
Quizás uno de los grandes problemas, causante en /
gran parte de la gran disparidad de los resultados, /
sea el manejo adecuado del calcio, ya que todas las /
sales cálcicas no se absorben igual (266), por lo /
tanto, la terapéutica de la osteoporosis con calcio /
aun sigue siendo en la actualidad un tema de gran /
controversia.

Estrógenos:

Los estrógenos han sido utilizados a largo /
plazo en el tratamiento de la osteoporosis como tera- /
pia de reemplazo hormonal, indicándose que son capa- /
ces de prevenir la pérdida de hueso (267), producir /
un balance positivo de calcio (268), aumentar la /
absorción de calcio (269) y disminuir la incidencia /
de fracturas vertebrales (270), cadera y de Colles /
(271) en las pacientes osteoporóticas.

Parece que estos efectos se consiguen a través /
de un descenso en la resorción ósea sin cambios en /
la formación ósea al inicio del tratamiento (272), /
pero a largo plazo ésta también se ve disminuida /
(272). Además se ha observado como al suspender /
la terapéutica estrogénica se produce una importan- /
te pérdida de masa ósea (273), desapareciendo el /
efecto protector de los mismos sobre el esqueleto /
(268,272) que se destruye más rápidamente.

Fluoruro sódico:

El fluor ejerce un efecto estimulador directo /
sobre los cultivos de osteoblastos in vitro (274), /
observándose en las biopsias óseas de las personas /

tratadas con esta sustancia un aumento de la superficie de formación ósea pero con un hueso pobremente mineralizado, que ha motivado que se añada calcio y vitamina D al tratamiento con fluor en las pacientes osteoporóticas (270).

La terapéutica con fluor conduce a un importante aumento de la densidad del hueso trabecular (275), sin efectos positivos sobre el hueso cortical (276), así como a una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales (270), aunque en este punto no coinciden todos los autores, ya que algunos no encuentran diferencias en la fractura ósea entre los pacientes tratados y los controles (277) y otros sin embargo, observan un mayor número de las mismas en los pacientes tratados con fluor. Esto unido a los importantes y frecuentes efectos secundarios de esta terapia (279), el efecto tóxico sobre el osteoblasto y la producción de osteomalacia, así como la falta de respuesta en algunos pacientes, ha hecho que el uso del fluor en la osteoporosis no esté muy extendido debiendo ser precavidos con el mismo.

Tratamiento coherente o secuencial:

El remodelamiento óseo se produce en múltiples focos o lugares del esqueleto, acorde al llamado ciclo de remodelamiento: activación de los osteoclastos, produciéndose la resorción ósea con formación de una cavidad que será rellena con osteoide que posteriormente se mineraliza. Pero el inicio de estos ciclos no se lleva a cabo al mismo tiempo.

Frost (280) propuso que si se pudiera sincronizar los ciclos, se podría administrar agentes inhibidores de la resorción ósea durante la fase /

de resorción que conduciría a una disminución de / la misma, mientras que la formación podría prose- / guir normalmente, lo que conllevaría un aumento de la masa ósea, ya que la formación podría exceder a la resorción. A esto fue lo que denominó como tratamiento coherente o secuencial ADFR (activación, / depresión, liberación y repetición) y estaría to- / talmente indicado como forma de tratamiento en la / osteoporosis postmenopáusicas (280,281).

Dentro de este esquema se podría utilizar como estimulador de la activación del ciclo de remodelamiento la hormona de crecimiento o la PTH, / bien directamente o a través de la administración / de fósforo que conlleva un aumento en los niveles / de PTH, pudiendo inhibir posteriormente la resor- / ción ósea usando CT o difosfonatos, mientras que / la formación puede proseguir independientemente o / se podría añadir algún agente estimulador de la / misma.

Actualmente se cuenta con escasos y controver- / tidos resultados con este tipo de tratamiento en / la osteoporosis ya establecida (282,283,284), pero hay que hacer resaltar el hecho de que estos son / aun resultados muy preliminares y aun no se han / podido obtener datos concluyentes al respecto.

Por último, existen otras terapias también / usadas en la osteoporosis postmenopáusicas aunque / no de forma tan amplia como las ya citadas, entre / ellas podemos destacar a la PTH, vitaminaD y ana- / bolizantes esteroides, aunque con ninguno de / ellos se han observados resultados beneficiosos de forma constante en las pacientes osteoporóticas / (251,252,285).

PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis postmenopáusicas se ha convertido en un importante problema de salud pública en los países desarrollados y actualmente no cuenta con un tratamiento eficaz (263), ya que ninguna de las terapéuticas conocidas consigue revertir la masa ósea al nivel normal. Todo ello justifica que los esfuerzos se encaminen hacia el logro de una prevención efectiva más que a un tratamiento medianamente útil una vez que el trastorno está avanzado.

El tratamiento preventivo puede conducir a una disminución de la incidencia de la enfermedad pero es necesario que éste se aplique selectivamente a las mujeres que presenten un alto riesgo de padecer la enfermedad.

Actualmente no está completamente aclarado cuáles son las mujeres a las que debe ir dirigida la terapéutica preventiva. Es decir, no existe unanimidad en la definición de las pacientes de alto riesgo para desarrollar posteriormente osteoporosis, aunque sí se barajan numerosos factores de riesgo que van a facilitar la aparición de la enfermedad, tales como una menopausia temprana (71,219), una pobre ingesta de calcio (71), la inmovilización (14,53), etc. En este sentido son dos los puntos primordiales que van a determinar la susceptibilidad de una mujer a la osteoporosis postmenopáusicas. Primero el pico de masa ósea alcanzado y segundo la posterior pérdida de hueso, apareciendo en este apartado el concepto de perdedoras rápidas y lentas de masa ósea. Se entiende por perdedora rápida aquella cuya pérdida anual de masa ósea es superior al 3%, mientras que la perdedora lenta es la que presenta una pérdida infe-

rior al 3% anual (89). Las perdedoras rápidas se /
suelen caracterizar así mismo por la existencia de /
niveles de estrógenos inferiores a las perdedoras /
lentas, así como mayores cifras de hidroxiprolina /
y Ca/Cr en orina y de fosfatasa alcalina en san- /
gre (89). Pero estos parámetros bioquímicos sin /
los valores de pérdida de masa ósea no son deter- /
minantes a la hora de decidir iniciar una terapeú- /
tica profiláctica o no (286).

Actualmente, a pesar de la gran polémica /
existente para definir el grupo al que debe ir di- /
rigida la profilaxis, las tendencias generales van /
encaminadas a iniciar la misma en aquellas mujeres /
postmenopaúsicas recientes que cuenten con impor- /
tantes factores de riesgo y/o pertenezcan a las /
llamadas perdedoras rápidas.

En esta línea han surgido múltiples intentos /
para prevenir el desarrollo de la osteoporosis /
postmenopaúsica, destacando la utilización de cal- /
cio, estrógenos, ejercicio y calcitonina.

Calcio:

Existe una gran polémica acerca de la utili- /
zación o no del calcio en la prevención de la en- /
fermedad (287), aunque algunos autores sí observan /
efectos positivos del mismo sobre la pérdida ósea /
(288). La idea general que existe es que el calcio /
puede ser útil para prevenir la osteoporosis post- /
menopaúsica siempre que se utilice a dosis adecua- /
das (289) y como medida coadyuvante con otros fár- /
macos (270). De hecho se ha observado que al aso- /
ciarlo a los estrógenos se puede disminuir la do- /
sis de éstos en la prevención de la pérdida ósea /
postmenopaúsica (59).

Sin embargo, parece que el papel del calcio sólo en las mujeres postmenopáusicas es insuficiente/ para prevenir la disminución de masa ósea, mientras/ que su combinación con alguna dosis subóptima de los estrógenos puede ser beneficiosa (290).

Estrógenos:

Varios estudios prospectivos han demostrado de/ forma inequívoca la capacidad de los estrógenos para prevenir la pérdida de masa ósea en las mujeres postmenopáusicas (267,291,292).

Aunque estos hallazgos se conocen desde hace / varios años, sólo recientemente se ha establecido la dosis de estrógenos requerida para obtener un efec- / to beneficioso, considerandose como dosis necesaria/ para prevenir la pérdida ósea en todas las mujeres / 0,625 mg/d (293), aunque pueden ser suficientes do- / sis menores si se combinan con suplementos de calcio (290).

Se ha establecido una gran polémica acerca de / lo que sucede una vez que se suspende el tratamiento estrogénico, ya que algunos trabajos muestran que el efecto protector de los estrógenos sobre el esqueleto desaparece al suspender los mismos e incluso se / produce una pérdida ósea muy acusada (273). Esto / conjuntamente con los efectos secundarios de los / mismos ha motivado una gran cautela en su utiliza- / ción (273,294).

Recientemente se ha sugerido que la suma de progestágenos a los estrógenos puede contribuir a una / mayor protección para la pérdida ósea (267,295), postulándose que la combinación de algún progestágeno / disminuye el turnover óseo en mayor proporción que / el estrógeno sólo (296). Se ha propuesto que mien- /

tras los estrógenos previenen la resorción ósea, / los progestágenos aumentan la formación (297).

Ejercicio:

Se ha indicado que el ejercicio previene la pérdida de masa ósea en la menopausia (298) y que aumenta el contenido mineral óseo (299,300).

Sin embargo, otros autores no encuentran este efecto beneficioso del ejercicio sobre el hueso e incluso observan un efecto negativo sobre el mismo (301).

Actualmente no existe certeza acerca de si el ejercicio sólo puede ser beneficioso para prevenir la osteoporosis postmenopaúsica o como una medida coadyuvante a una nutrición apropiada y a un tratamiento hormonal (302).

Independientemente de esto, parece evidente que el ejercicio en la edad adulta es beneficioso para conseguir una estabilización de la masa ósea y por lo tanto debe ser recomendado.

Calcitonina:

Se ha propuesto su uso en la prevención de la osteoporosis postmenopaúsica ya que se sabe que existe un déficit de la misma en las pacientes osteoporróticas (5,119) y que es capaz de ejercer una acción inhibidora de la resorción ósea (113,114,115).

En este sentido existen múltiples trabajos que muestran resultados beneficiosos del tratamiento con calcitonina sobre la pérdida de masa ósea tras la menopausia (260,303,304,305), ya que con la calcitonina se produce una inhibición de la misma. Se han /

observado ganancias anuales de masa ósea con calcitonina de un 1,38% (280) y un 2% (306).

Así mismo, MacIntyre y cols (307) muestran que la calcitonina sola inhibe la pérdida de masa ósea / postmenopaúsica de forma tan efectiva como los estrógenos, efecto que también se refleja en una mayor disminución de la hidroxiprolinuria y de la fosfatasa alcalina sérica.

Terapéutica secuencial o ADFR:

Este tipo de tratamiento presenta grandes ventajas a la hora de iniciar un programa de prevención ya que por un lado permite a las pacientes estar libres de medicación durante buena parte del mismo, / por lo que su aceptación suele ser buena, y por otro lado su coste suele ser pequeño.

En cuanto a su eficacia como terapéutica profiláctica de la osteoporosis postmenopaúsica aun es / pronto para tener resultados definitivos, ya que son muy pocos los trabajos realizados con este tipo de / tratamiento y muy corto el periodo de seguimiento de las pacientes sometidas al mismo.

En este sentido existen múltiples variaciones a la hora de elegir el tratamiento a utilizar, ya que / pueden plantearse todas las combinaciones posibles / entre los fármacos usados como activadores del remodelamiento (fósforo, PTH) y los utilizados como inhibidores de la resorción ósea (difosfonatos y CT).

Aun existen pocos trabajos acerca de la utilidad del ADFR en la prevención de la enfermedad (282, 283, 284) y éstos son preliminares, siendo necesario / contar con más datos y tiempo de evolución para poder demostrar la eficacia o no del mismo, pudiendo /

HIPOTESIS DE TRABAJO

La complicación más grave de la osteoporosis / postmenopáusicas es la aparición de fracturas óseas, / fundamentalmente de vertebras, cadera o antebrazo / (fractura de Colles), que supone un alto coste econó- / mico y conlleva una elevada morbilidad y mortalidad / en el último periodo de la vida de la mujer.

Una vez instaurada la fractura no existe ningún / tratamiento eficaz que sea capaz de revertir el pro- / ceso, por ello todas las tendencias actuales estan / encaminadas a la prevención de la enfermedad.

El tratamiento preventivo de esta patología se / debe realizar en las mujeres postmenopáusicas re- / cientes, ya que es en los primeros años de la meno- / pausia cuando la pérdida de masa ósea es más acentua- / da.

Recientemente han surgido múltiples intentos / para prevenir el desarrollo de la osteoporosis post- / menopáusicas, destacando entre todos ellos la susti- / tución estrogénica, que constituye la primera y más / fisiológica terapéutica en la prevención de la pér- / dida de masa ósea tras la menopausia, pero que cuen- / ta con algunos efectos secundarios y contraindica- / ciones que impiden su administración en algunos ca- / sos, así como con una gran controversia en cuanto a / la duración de la misma que hace imprescindible la / búsqueda de tratamientos alternativos, razón por la / cual nos hemos propuesto la realización del estudio / que nos ocupa.

Basados en los conocimientos actuales de la bio- / logía ósea, nos proponemos utilizar como medida pre- / ventiva de la pérdida acelerada de hueso en la post- / menopausia una terapia secuencial e intermitente / (ADFR) de fósforo y calcitonina en ciclos repetidos / cada 3 meses.

Para ello elegimos un grupo de mujeres post- /
menopáusicas recientes que dividimos, al azar, en /
2 subgrupos: uno que permanecerá como control y otro
que será sometido al tratamiento ADFR.

A todas las mujeres se les realizaran medicio- /
nes analíticas y de masa ósea de forma seriada a lo /
largo del estudio. Con ello pretendemos:

- Establecer la influencia de la edad, peso, ta- /
lla, tiempo de menopausia y estado metabólico /
óseo sobre la masa ósea.
- Comprobar el grado de pérdida ósea anual en la /
menopausia reciente.
- Finalmente, valorar la eficacia del tratamiento
ADFR propuesto para prevenir la pérdida de hue-
so en la postmenopausia y su utilidad como al- /
ternativa a la terapéutica estrogénica.

MATERIAL Y METODOS

1) MATERIAL : SUJETOS

Hemos estudiado un total de 63 mujeres postmenopáusicas recientes (menopausia entre 6 y 24 meses) que fueron distribuidas al azar en 2 grupos:

-Grupo A: Constituido por 30 mujeres que permanecieron como controles y cuyas edades estaban comprendidas entre 42 y 58 años (edad media de 49,53 años). De estas mujeres 11 presentaban previamente al estudio un tiempo medio de amenorrea natural de 11,18 meses, mientras que las 19 restantes habían sido sometidas a una doble anexectomía por causas ginecológicas no neoplásicas, en un periodo medio de tiempo previo al estudio de 11,68 meses. En conjunto el tiempo medio de amenorrea de este grupo fue de 11,50 meses.

-Grupo B: Constituido por 33 mujeres que fueron sometidas a tratamiento ADFR, con un rango de edad de 40 a 50 años (edad media de 49,24 años). De estas mujeres 16 presentaban un tiempo medio de amenorrea natural previo al estudio de 13,81 meses y 17 de ellas sufrieron una doble anexectomía por causas ginecológicas no neoplásicas en un periodo medio de tiempo de 12,82 meses antes de iniciar el estudio. En total el tiempo medio de amenorrea de este grupo fue de 13,30 meses.

Todas las mujeres estudiadas fueron informadas del propósito del trabajo, obteniéndose de ellas el consentimiento previo para su realización.

En todos los casos se prestó especial atención a que las mujeres estudiadas no presentaran enfermedad hepática, endocrina, renal o metabólica ósea, así como que no estuvieran bajo tratamiento de fármacos que pudieran influir de algún modo sobre el /

metabolismo fósfo-cálcico.

En la tabla nº 6 se recogen las característi-/
cas de los distintos grupos estudiados.

TABLA N°6.-CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo	NºCasos	Edad	Talla	Peso	Tpo.Menop.
Grupo A:Control	30	49,53 ± 4,20	158,85 ± 5,99	73,85 ± 8,40	11,50 ± 5,93
Menop.natural	11	48,55 ± 3,33	162,36 ± 6,09	74,55 ± 9,07	11,18 ± 5,71
Menop.quirurg.	19	50,11 ± 4,62	156,82 ± 5,03	73,44 ± 8,22	11,68 ± 6,21
Grupo B:Tratado	33	49,24 ± 4,29	159,06 ± 5,63	70,16 ± 8,21	13,30 ± 9,10
Menop.natural	16	51,19 ± 3,10	158,03 ± 6,29	68,34 ± 7,56	13,81 ± 9,49
Menop.quirurg.	17	47,71 ± 4,51	160,03 ± 4,49	71,87 ± 8,65	12,82 ± 8,98

Los valores estan expresados como Media ± Desviación standard

2) METODOS

A) PROTOCOLO DE ESTUDIO:

A todas las mujeres se les realizó historia / clínica completa y estudios radiológicos convencionales de columna vertebral dorsal y lumbar en proyecciones anteroposterior y lateral.

Se valoró la masa ósea en todas las mujeres sometidas al estudio mediante densitometría fotónica/doble, midiendo la región de la columna lumbar comprendida entre L₂ y L₄. Se exigió la ausencia de / calcificaciones extraóseas (osteofitosis, calcificación aórtica etc.) y severa escoliosis para evitar, con ello, falsas valoraciones de la masa ósea.

Se realizaron estudios analíticos y hormonales en todas las participantes en el estudio. Para ello tras el periodo de ayuno nocturno, a las 9 horas / a.m., se extrajeron muestras de sangre venosa que / en parte fueron inmediatamente enviadas a los laboratorios centrales de hematología y bioquímica del HUVMS (Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla) para la determinación de: Hemograma completo y valores séricos de calcio, fósforo, creatinina, / albúmina, proteínas totales, sodio, potasio, enzimas hepáticas (GOT, GPT), bilirrubina, fosfatasa alcalina, triglicéridos y colesterol. Otras muestras / se utilizaron para la determinación (en nuestro laboratorio de la Unidad de Osteoporosis) de los valores séricos de calcio iónico, calcitonina, parathormona, osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato resistente, 25 (OH)D₃ y 1,25 (OH)₂D₃, así como de FSH en las mujeres con menopausia natural.

Todas estas muestras sanguíneas fueron mantenidas a temperatura ambiente durante 1 hora y pos-

teriormente centrifugadas a 3.000 r.p.m. durante 15 minutos y el suero obtenido fue procesado en función del parámetro a evaluar. Para los restantes estudios (calcio iónico, hormonas calciotropas, fosfatasa ácida tartrato resistente, metabolitos de la vitamina D y osteocalcina) se almacenó a -20°C hasta el momento del ensayo.

Cada paciente recogió orina de 24 horas que tras medir el volumen total, fue remitida al laboratorio de Bioquímica del HUVMS para la determinación de calcio, fósforo y creatinina.

Tras esta primera extracción y recogida de orina de 24 horas, el grupo B del estudio fue sometido a tratamiento ADFR consistente en:

- Fósforo 1,5 g/d durante 3 días
- Calcitonina de salmón 100 UI/d durante los 10 días siguientes al fósforo
- Calcio 1 g/d durante 1 mes (incluidos los días de tratamiento con calcitonina en los que se administra a las 4 horas de la misma) y 0,5 g/d durante 2 meses más.

Este ciclo se repite cada 90 días.

En ambos grupos A y B se repitieron las mediciones analíticas a los 6 y 12 meses y el estudio radiográfico al año, mientras que la valoración de masa ósea se realizó cada 6 meses hasta completar un periodo de 12 meses en la totalidad de las mujeres estudiadas, de 18 meses en 41 de ellas (21 controles y 20 sometidas a tratamiento) y de 24 meses en 30 (15 que permanecieron como controles y 15 que fueron sometidas a tratamiento).

B) MÉTODOS ANALÍTICOS:

Para la determinación de la masa ósea a nivel/

de columna lumbar se utilizó un densitómetro modelo NOVO BMC LAB 22A, el cual usa como fuente radiactiva el isótopo Gadolinio-153 con la emisión de dos / picos energéticos de 44 y de 100 KEV (308). El contenido mineral óseo (BMC) es obtenido directamente / por la suma de los valores de cada una de las vértebras L₂-L₄ y expresado después de la calibración en unidades de gramos de hidroxapatita (gHA). En cuanto a la densidad mineral ósea por área (BMD) ésta / es calculada mediante el sistema NOVO SOFTWARE CALC LC y expresada como gramos de hidroxapatita por / centímetro cuadrado (gHA/cm²). La reproductibilidad para el BMD fue "in vivo" del 2,7% e "in vitro" del 2,01%.

El hemograma completo se determinó según técnicas automáticas habituales del laboratorio de hematología, con un aparato de recuento electrónico / SYSMEX modelo E-4000/CS.

El calcio total, fósforo, creatinina, albúmina, proteínas totales, bilirrubina, SGOT, SGPT y / fosfatasa alcalina en sangre se midieron con un autoanalizador de flujo continuo y 20 canales, modelo SMA-20 de TECNICON. El resultado del calcio fue corregido en relación a los valores de albúmina, utilizando la siguiente fórmula (309):

$$Ca\ Tc = Ca\ ob - 0,8 (Alb-4,5)$$

siendo Ca Tc el calcio total corregido, Ca ob el / calcio observado en mg% y Alb la albúmina en g%.

El calcio y fósforo urinarios se determinaron / con un autoanalizador de flujo discreto HITACHI modelo 705, y la creatinina urinaria con un TECHNICON modelo RA-XT.

Las determinaciones de calcio iónico sérico / se realizaron con el autoanalizador (con electrodos

selectivos para calcio y pH) ICA 1 de RADIOMETER.

La calcitonina sérica se determinó por Radio-/
inmunoensayo (RIA) con el Kit comercial Calcitonin/
II de INCSTAR (IZASA) que utiliza : calcitonina hu-
mana sintética (1000 pg/ml) para la preparación de/
la curva standard, calcitonina marcada con I-125, /
un primer anticuerpo extraído de suero de cabra in-
munizada contra la calcitonina humana sintética pu-
ra y un segundo anticuerpo precipitante antisuero /
de cabra obtenido de asno. El límite inferior de /
detección fue de 15,6 pg/ml, la variación intraen-/
sayo fue del 9,98% y la variación interensayo del /
14,37%.

Para la determinación de parathormona en sue-/
ro se utilizó un ensayo inmunoradiométrico específi-
co para la porción carboxilo terminal de la PTH. Se
usó el Kit C-terminal PTH de INCSTAR (IZASA) que /
está compuesto de: PTH humana (65-84 aminoácidos) /
en concentraciones de 0,32 a 1 ng/ml para la curva/
standard, un anticuerpo de pollo producido contra /
la porción 65-84 aminoácidos de la PTH humana, PTH/
humana marcada con I-125 y un segundo anticuerpo /
precipitante antisuero de pollo obtenido de conejo/
o cabra. El límite inferior de detección fue de /
0,32 ng/ml, la variabilidad intraensayo del 9,44% /
y la variabilidad interensayo del 9,96%.

La osteocalcina (Bone-Gla-protein o BGP) se /
cuantificó en suero mediante RIA con el Kit OSTEO-/
CALCIN de INCSTAR (IZASA) que emplea: osteocalcina/
bovina (22 ng/ml) para preparar la curva standard, /
osteocalcina bovina marcada con I-125, un anticuer-
po específico de conejo contra esta osteocalcina y/
otro anticuerpo de cabra antisuero de conejo como/
precipitante. El límite inferior de detección fue /
de 0,34 ng/ml, con una variabilidad intraensayo del

9,50% y una variabilidad interensayo del 4,69%.

La 25-OH-D se determinó por RIA con el Kit 25-HIDROXYVITAMIN D de INCSTAR (IZASA). El método exige una extracción previa de los metabolitos de la vitamina D del suero con acetonitrilo, seguido del RIA que utiliza: standard de 25-OH-D en concentraciones de 0,27 a 8 ng/ml, un anticuerpo específico de cabra contra la 25-OH-D y como trazador 25-OH-D marcada con tritio. La separación de las fracciones unidas y libres se realiza con una suspensión de carbón-dextrano. El anticuerpo específico presenta reacción cruzada del 100% con 25 (OH)D₂, 25 (OH)D₃ y con todos los derivados dihidroxilados excepto con el 1,25 (OH)₂D₃ y 1,25 (OH)₂D₂ que es del 5% y con las vitaminas D₂ y D₃ que es del 10%. El límite inferior de detección fue de 0,17 equivalente a 3,57 ng/ml y la variación intraensayo del 8,49%.

La 1,25 (OH)₂D₃ sérica se cuantificó mediante un ensayo de radioreceptor que no requiere la realización de cromatografía líquida de alta eficacia (310,311) (Kit 1,25 Dihydroxyvitamin D RRA de INCSTAR comercializado por IZASA S.A.). El método consta de una fase previa de extracción de los metabolitos de la vitamina D del suero con acetonitrilo, seguida de otra fase de purificación usando cartuchos cromatográficos de C₁₈OH (proporcionados en el Kit) y distintos solventes para eliminar lípidos, sales y pigmentos del suero, así como los metabolitos de la vitamina D que pueden interferir en el ensayo. Este utiliza: standards de 1,25 (OH)₂D en concentraciones de 22,5 a 360 pg/ml, 1,25 (OH)₂D marcada con tritio, y receptores de timo de ternera, realizando se la separación de la fracción libre con una suspensión de carbón-dextrano. El receptor de timo de ternera es altamente específico para 1,25 (OH)₂D₃ y 1,25 (OH)₂D₂, presentando una reactividad cruzada

del 0,1% para la 25 (OH)D₃ e inferior aun para el / resto de los metabolitos de la vitamina D. El lími- / te inferior de detección del ensayo fue de 6 pg/ml y las variaciones intra e interensayo del 9,8% y 15,3% respectivamente.

Los niveles de fosfatasa ácida fueron medidos / utilizando el test comercial de Boehringer TEST-COM- BINATION FOSFATASA ACIDA, donde la actividad de la / fosfatasa ácida se determina usando p-nitrofenilfos- fato (5,5 mM/l) como sustrato en buffer citrato / 50 mM/l a pH 4,8. La actividad de la fracción tartra to resistente se obtuvo al añadir tartrato sódico / 200 mM/l. La actividad tartrato sensible se calculó/ restando la tartrato resistente a la actividad to- / tal. Las muestras se incubaron durante 30 minutos a/ 37°C y posteriormente la reacción fue paralizada añ^u diendo NaOH (20 mM/l) y finalmente la actividad enzi mática se midió mediante espectrofotometría a una / longitud de onda de 405 nm.

La hormona foliculoestimulante (FSH) se midió / mediante RIA usando el Kit FSH de SERONO que consta/ de patrones de concentraciones standards de FSH que/ varían desde 2 a 100 mU/ml, suero anti-FSH obtenido/ de conejo como primer anticuerpo, FSH marcada con / I-125 y antisuero ovino frente a ganmaglobulina de / conejo como segundo anticuerpo. El límite inferior / de detección fue de 2 mU/ml y la variabilidad intra- ensayo del 10,74%.

C) METODOS ESTADISTICOS:

El tratamiento estadístico de los resultados se ha realizado con el paquete estadístico SPSS-PC en / un ordenador IBM-XT.

Aplicamos el test de distribución normal de /

Kolmogorov Smirnov a todas las variables para com- /
probar si seguían esta distribución.

Cuando las variables analizadas seguían una dis- /
tribución normal hemos aplicado tests paramétricos. /
Así para comparar una variable dentro de un mismo /
grupo o entre dos grupos distintos hemos usado los /
tests t-Student para muestras apareadas y no apareada- /
das respectivamente. También hemos realizado un aná- /
lisis de la varianza para comparar las medias de una /
variable en varios grupos y en el caso de obtener di- /
ferencias significativas, posteriormente el test de /
comparación múltiple de Student-Newman-Keuls. Para /
comparar las medias de datos relacionados en varios /
grupos utilizamos el test de análisis de varianza de /
dos vías.

Con las variables que no presentaban una dis- /
tribución normal se ha realizado el estudio estadís- /
tico mediante tests no paramétricos, en concreto con /
la prueba de U de Mann-Whitney.

Para la búsqueda de posibles relaciones entre /
variables hemos analizado los coeficientes de corre- /
lación y en los casos en los que hemos encontrado /
diferencias significativas se han calculado las co- /
rrespondientes restas de regresión (312).

ADDENDUM

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION ORAL DE FOSFORO SOBRE _ / LOS NIVELES DE PTH:

Para demostrar como la administración oral de /
fósforo en la dosis empleada en nuestro estudio es /
capaz de aumentar los niveles de PTH en las mujeres /
postmenopáusicas recientes, lo que conllevaría la /
activación de las unidades de remodelamiento que /

constituye la base de la terapia ADFR, hemos elegido, al azar, 10 mujeres con menopausia reciente, bien natural o quirúrgica (tiempo medio de menopausia de 22,7 9,49 meses) a las que se les ha administrado 1,5 g/d de Fósforo Sandoz por vía oral durante 3 días y se les ha realizado mediciones seriadas de las concentraciones de PTH intacta medida por RIA específico (Allégro Intact PTH de NICHOLS INSTITUTE) en muestras de suero obtenidas en ayunas el primer y tercer día de tratamiento, según el siguiente esquema:

- La primera extracción de sangre se realizó a las 9 horas de la mañana, antes de la administración oral de 1,5 g de fósforo.
- Posteriormente se hicieron nuevas extracciones de sangre en distintos intervalos de tiempo tras la ingesta de fósforo: a la hora, a las dos horas y a las cuatro horas.

Hemos de destacar que a todas las pacientes se les instauró una dieta pobre en gelatina durante cuatro días previos al estudio, y a todas ellas las extracciones se les practicaron sin compresión, tal y como se recomienda en la mayoría de los trabajos realizados en este sentido (313,314).

RESULTADOS

Los resultados referidos en las tablas y a lo largo del texto corresponden a los valores medios \pm una desviación standard ($X \pm DS$), mientras que los que se representan en las gráficas son expresión de los valores medios \pm un error standard ($X \pm ES$), siempre que no se especifique lo contrario.

MASA OSEA

En la tabla nº7 se recogen los valores correspondientes a la evolución de la masa ósea en el grupo control y en el sometido a tratamiento.

-RESULTADOS A LOS 12 MESES:

Encontramos un descenso significativo de BMC con el tiempo en el grupo control, tanto a los 6 meses (3,73 , $2p < 0,05$) como a los 12 meses (7,17%, $2p < 0,001$). Esta bajada significativa, aunque en menor grado , también se observa en el grupo tratado (2,85%, $2p < 0,05$ a los 6 meses y 2,98%, $2p < 0,05$ al año). Gráfica nº1.

Al dividir a las mujeres del estudio en dos grupos, atendiendo al tipo de menopausia sufrida, apreciamos como la pérdida de BMC en las mujeres con menopausia natural que permanecen como controles no se hace significativa hasta los 12 meses (8,71%, $2p < 0,005$), mientras que las que realizan tratamiento no muestran un descenso significativo ni a los 6 ni a los 12 meses (pérdida anual del 1,42%). Así mismo , dentro del grupo con menopausia quirúrgica vemos como las mujeres que permanecen como controles muestran una pérdida de BMC significativa tanto a los 6 meses como a los 12 meses (5,03%, $2p < 0,05$ y 6,28% , $2p < 0,001$ respectivamente), mientras que la bajada de BMC en las mujeres sometidas a tratamiento no es significativa hasta los 12 me-

TABLA N°7.-EVOLUCION DE LA MASA OSEA EN EL GRUPO CONTROL
Y EN EL SOMETIDO A TRATAMIENTO

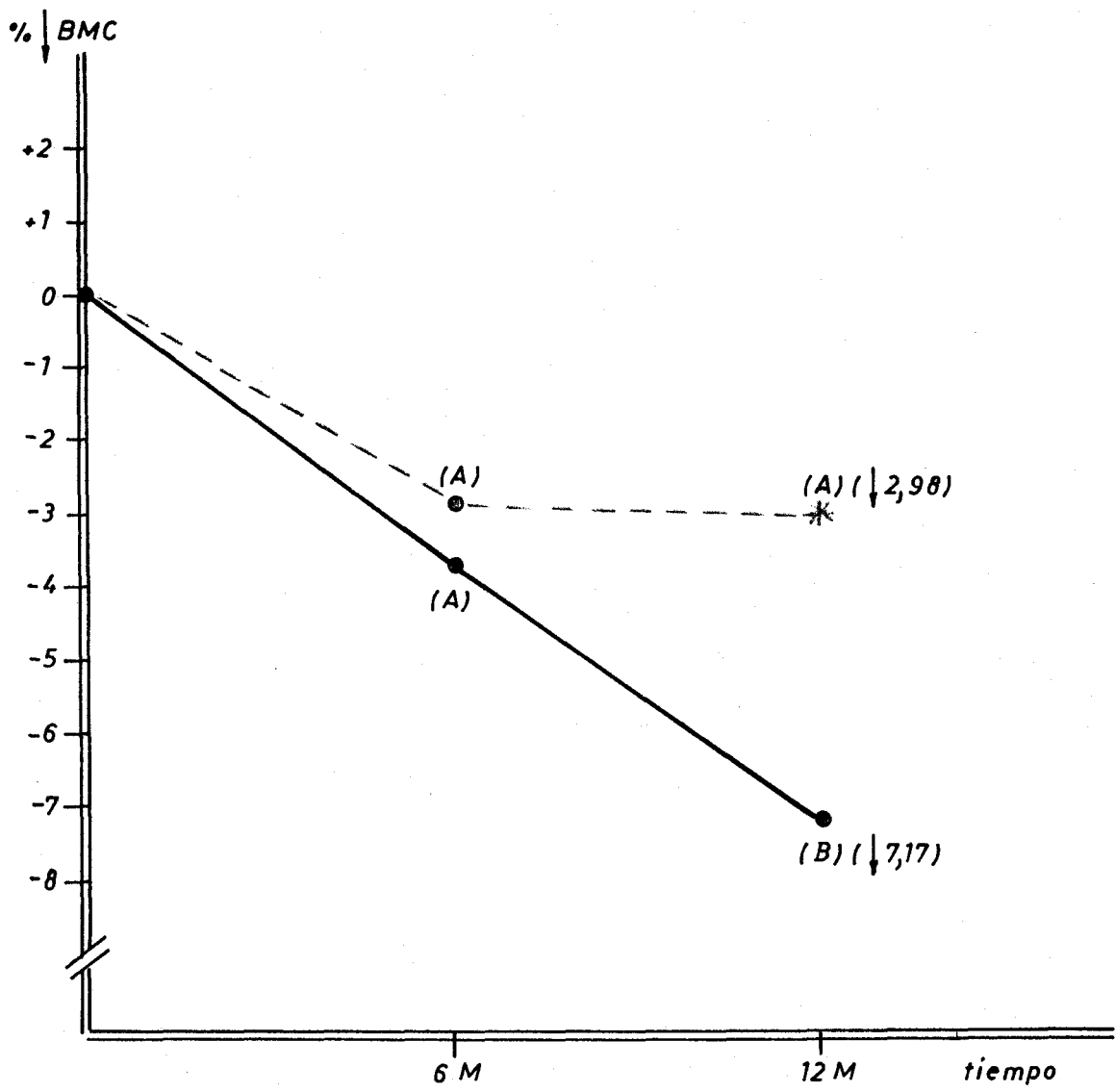
		6 MESES		12 MESES		18 MESES		24 MESES	
		BMC	BMD	BMC	BMD	BMC	BMD	BMC	BMD
GRUPO A	Control (N=30)	↓3,73%	↓2,75%	↓7,17%	↓6,40%				
	Tratam. (N=33)	↓2,85%	↓0,54%	↓2,98%	↓1,64%				
GRUPO B	Control (N=21)	↓2,88%	↓2,41%	↓6,18%	↓4,98%	↓8,42%	↓5,77%		
	Tratam. (N=20)	↓2,04%	↑0,48%	↓1,22%	↓1,08%	↑0,90%	↓0,21%		
GRUPO C	Control (N=15)	↓3,14%	↓2,58%	↓6,24%	↓5,11%	↓9,16%	↓5,60%	↓10,76%	↓7,36%
	Tratam.	↓3,43%	↓1,16%	↓2,98%	↓3,29%	↓0,93%	↓0,59%	↑0,68%	↓2,82%

Grupo A : Mujeres que completan los 12 meses de seguimiento (N=63).

Grupo B : Mujeres que completan los 18 meses de seguimiento (N=41).

Grupo C : Mujeres que completan los 24 meses de seguimiento (N=30).

GRAFICA N° 1.-EVOLUCION DEL CONTENIDO MINERAL OSEO A LOS
12 MESES DE SEGUIMIENTO EN EL GRUPO CONTROL
Y EN EL SOMETIDO A TRATAMIENTO



— Grupo control (N=30)
 - - - Grupo en tratamiento (N=33)
 A: $2p < 0,05$
 B: $2p < 0,001$
 t-student para muestras apareadas.

ses (4,44%, $2p < 0,05$) Gráfica nº2.

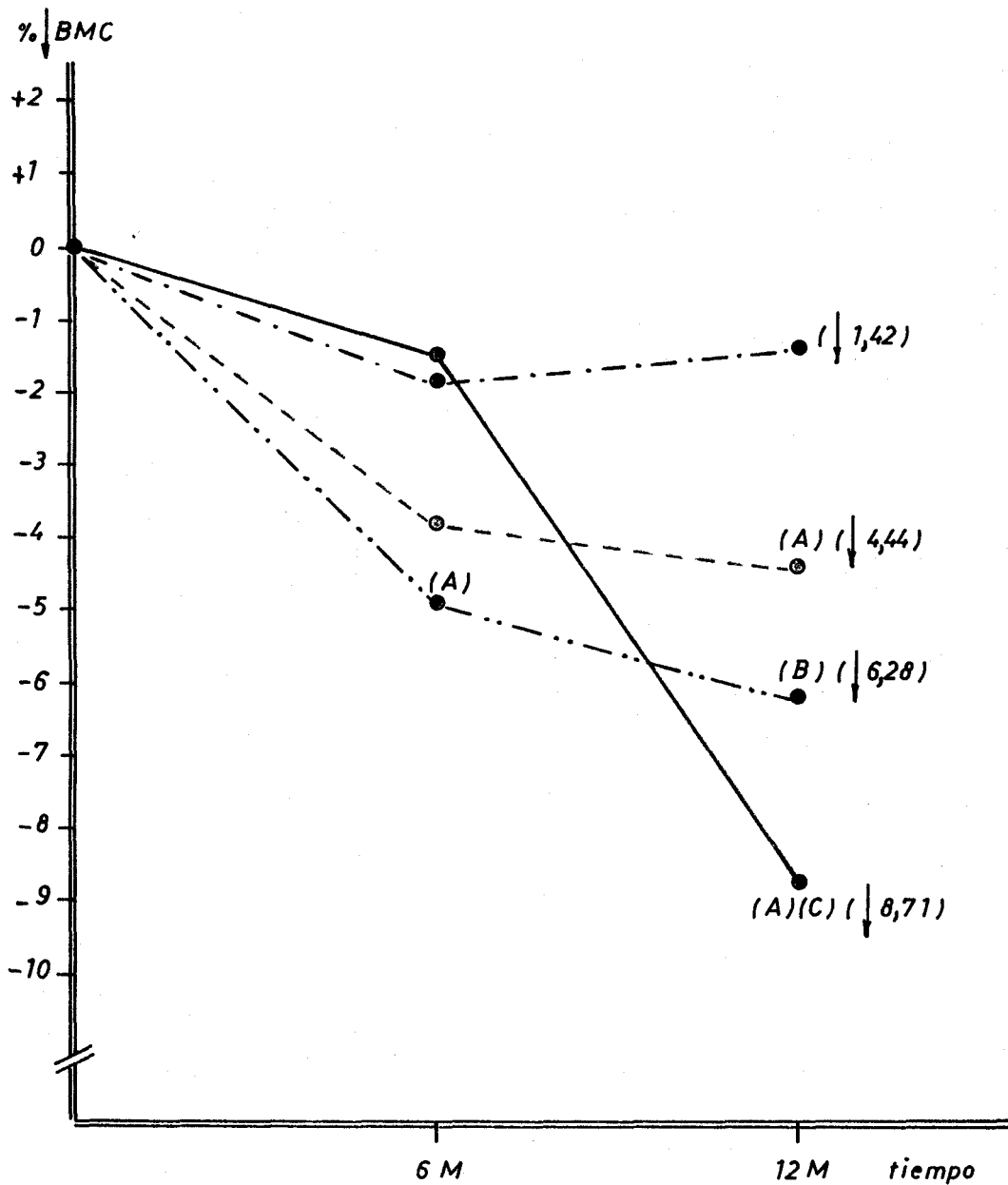
Al comparar el descenso anual de BMC entre el grupo control y el tratado, observamos que no existe una diferencia estadísticamente significativa / entre ambos grupos, aunque esta bajada es mucho mayor en las mujeres que permanecen como controles / con respecto a las tratadas (7,17% y 2,98% respectivamente). Tampoco encontramos diferencias en la / pérdida anual de BMC dentro de cada grupo (control/ y tratado) según el tipo de menopausia experimentada (Gráfica nº1).

Si dividimos a las mujeres del estudio en dos grupos según si la menopausia es natural o quirúrgica y comparamos dentro de cada uno de ellos el / descenso anual de BMC en las que han realizado tratamiento y en las que han permanecido como controles, vemos que en las mujeres con menopausia natural la pérdida es estadísticamente superior en las / controles con respecto a las tratadas (8,71% y / 1,42% respectivamente, $2p < 0,05$), mientras que no / existen diferencias significativas entre las mujeres con menopausia quirúrgica controles y tratadas. (Gráfica nº2).

La densidad ósea (BMD) experimenta una bajada / significativa a los 6 meses (2,75%, $2p < 0,001$) y al año (6,40% y $2p < 0,001$) en el grupo control, mientras que en el grupo en tratamiento no se observan / cambios significativos de BMD con el tiempo (0,54% / y 1,64% a los 6 y 12 meses respectivamente). Gráfica nº3.

Cuando se dividen las mujeres atendiendo al / tipo de menopausia se observa que dentro del grupo / de menopausias naturales, las que permanecen como / controles presentan un descenso significativo de /

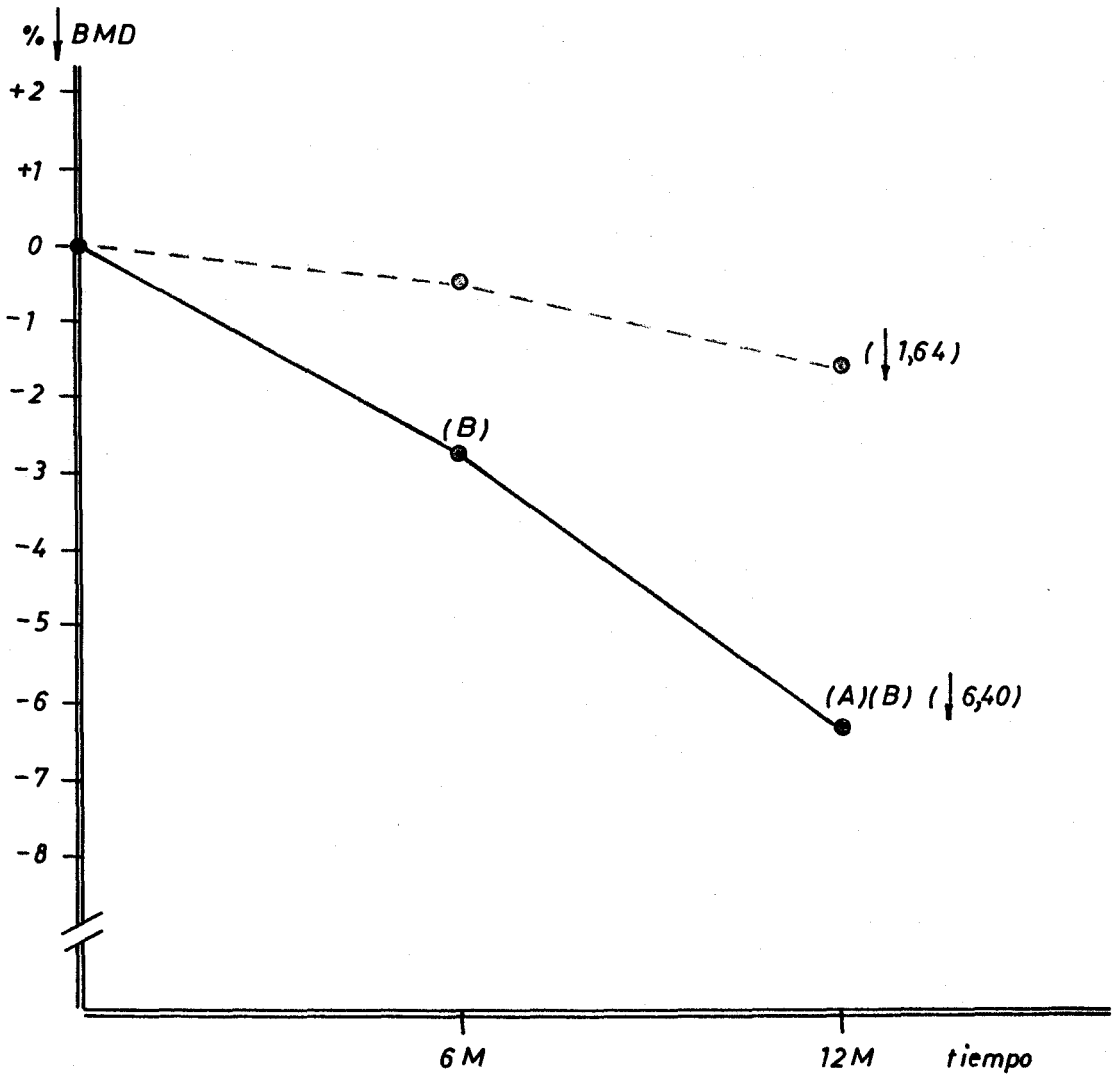
GRAFICA Nº2.-PERDIDA ANUAL DEL CONTENIDO MINERAL OSEO EN LOS
DISTINTOS GRUPOS DE ESTUDIO EN BASE AL TIPO DE
MENOPAUSIA Y AL TRATAMIENTO REALIZADO



- Menop. natural controles (N=11)
- Menop. quirurgica controles (N=19)
- Menop. natural en tratamiento (N=16)
- Menop. quirurgica en tratamiento (N=17)

A: $2p < 0,05$
 B: $2p < 0,001$
 C: $2p < 0,05$
 A y B: t-student para muestras apareadas.
 C: test U de Mann-Whitney

GRAFICA N°3.-EVOLUCION DE LA DENSIDAD OSEA A LOS 12 MESES
DE SEGUIMIENTO EN EL GRUPO CONTROL Y EN EL
SOMETIDO A TRATAMIENTO



— Grupo control (N=30)
 - - - Grupo en tratamiento (N=33)
 A: $2p = 0,005$
 B: $2p < 0,001$
 A: test U de Mann-Whitney
 B: t-student para muestra apareada

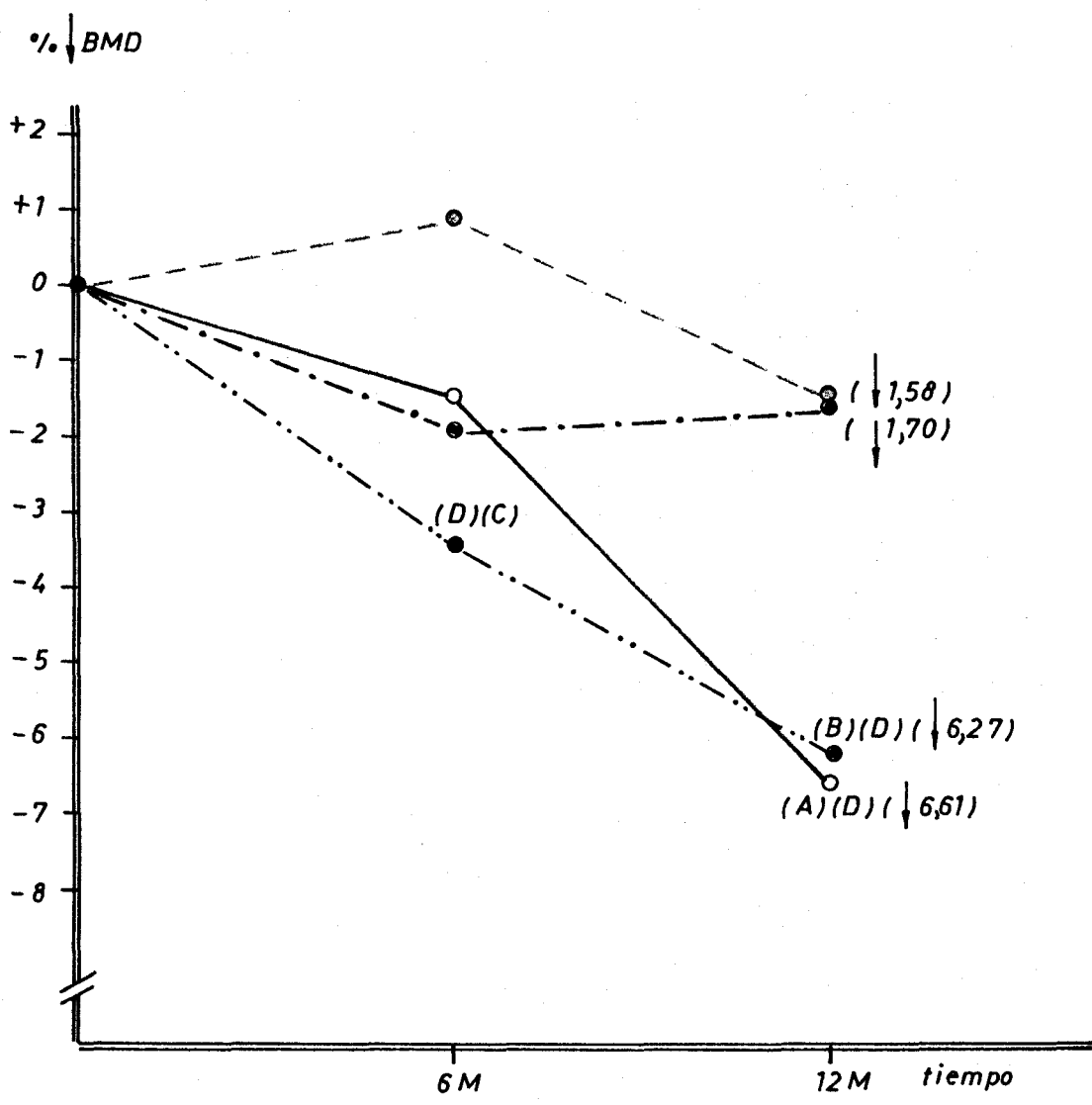
BMD a los 12 meses (6,61%, $2p < 0,001$), mientras que/ en las que realizan tratamiento no se aprecia pérdida significativa (1,70%). Por su parte las mujeres / con menopausia quirúrgica que permanecen como con- / troles experimentan una bajada de BMD que es esta- / dísticamente significativa tanto a los 6 (3,49%, / $2p < 0,001$) como a los 12 meses (6,27%, $2p < 0,001$) en contraste con las mujeres quirúrgicas sometidas a / tratamiento que no muestran pérdidas significativas/ en los valores de BMD con el tiempo (pérdida anual / de 1,58%) Gráfica nº4.

El descenso anual de BMD es significativamente/ superior en el grupo control con respecto al tratado (6,40% y 1,64% respectivamente, $2p < 0,005$). (Gráfica/ nº3).

No existen diferencias dentro de cada grupo / (control y tratado) entre las mujeres con menopausia natural y las que han sufrido una menopausia quirúr- gica.

Si agrupamos a la totalidad de las mujeres del/ estudio en menopausias naturales y quirúrgicas y / comparamos la pérdida anual de BMD en base a si per- manecen como controles o si se someten a tratamien- / to, observamos como en las mujeres con menopausia na tural existe un descenso de BMD al año estadística- / mente superior en las controles con respecto a las / tratadas (6,61% y 1,70% respectivamente, $2p < 0,02$), / así mismo se aprecia una bajada de BMD que también / es estadísticamente superior en las mujeres menopau- sicas quirúrgicas controles en relación a las quirúr- gicas tratadas, tanto a los 6 meses (pérdida de / 3,49% en las controles y ganancia de 0,78% en las / tratadas, $2p < 0,005$) como a los 12 meses (pérdida de 6,27% y 1,58% respectivamente, $2p < 0,01$).

GRAFICA N°4.-PERDIDA ANUAL DE DENSIDAD OSEA EN LOS DISTINTOS
GRUPOS DE ESTUDIO EN BASE AL TIPO DE MENOPAUSIA
Y AL TRATAMIENTO REALIZADO



————— Menop. natural controles (N=11)
 - - - - - Menop. quirurgicas controles (N=19)
 ····· Menop. natural en tratamiento (N=16)
 - - - - - Menop. quirurgica en tratamiento (N=17)

A: $2p < 0,02$
 B: $2p < 0,01$
 C: $2p < 0,005$
 A,B,C: test U de Mann-Whitney
 D: $2p < 0,001$ t-student para muestra apareada.

-RESULTADOS A LOS 18 MESES MESES:

Observamos un descenso significativo de BMC a / los 6 meses (2,88%, $2p < 0,005$), a los 12 meses / (6,18%, $2p < 0,01$) y a los 18 meses (8,42%, $2p < 0,005$). Esta bajada significativa no se apreció en el grupo/ tratado en ninguno de los períodos de tiempo estudia dos. Gráfica nº5.

Al comparar el descenso de BMC entre el grupo / control y el tratado, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($2p < 0,02$) entre ambos/ grupos, ya que las mujeres que permanecen como con-/ troles experimentan una pérdida de BMC del 8,42%, / mientras que en las tratadas existe un aumento del / 0,90%.

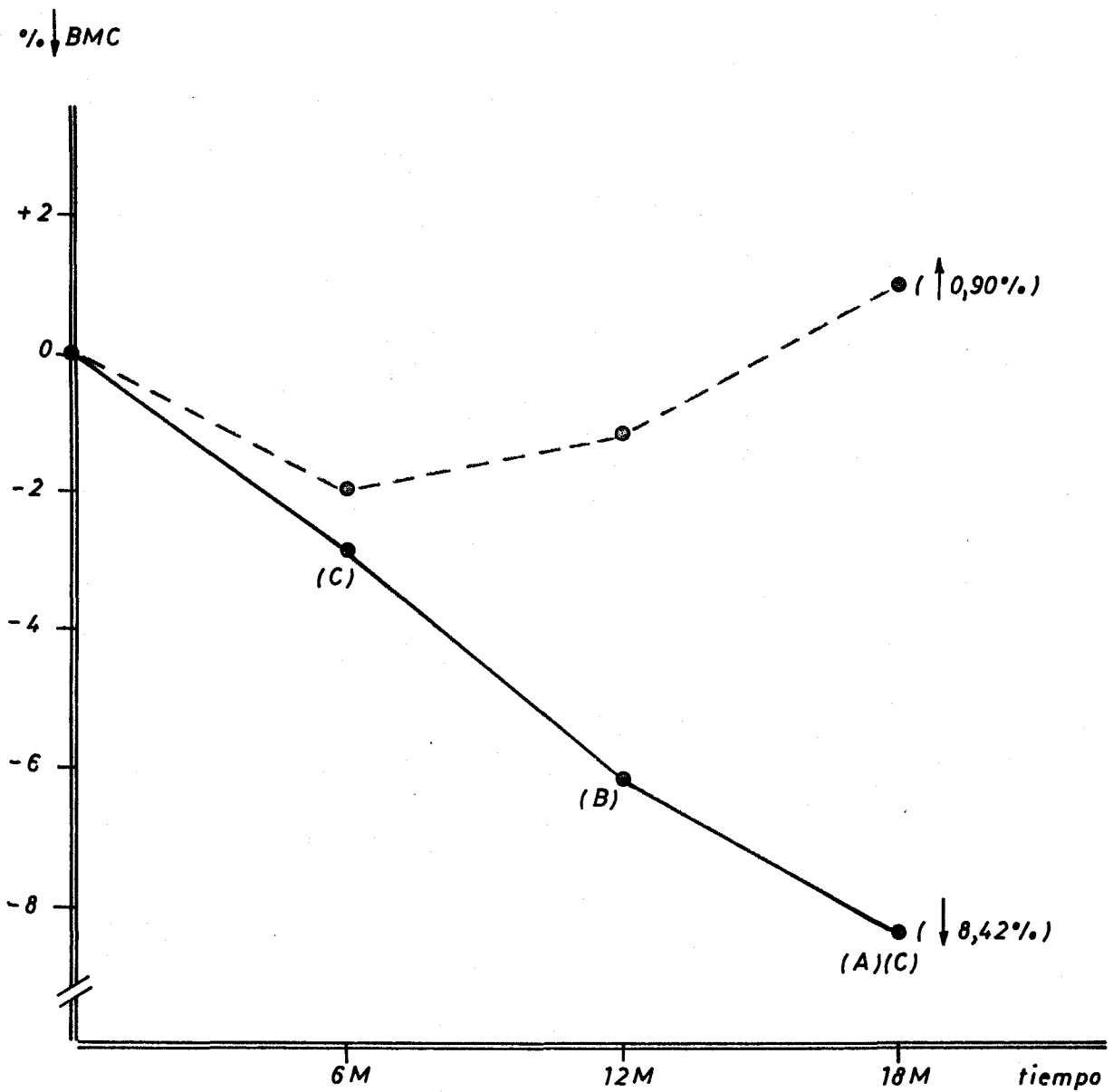
La densidad ósea (BMD) en el grupo control su-/ fre una bajada significativa a los 6 meses (2,41%, / $2p < 0,005$), a los 12 meses (4,98%, $2p < 0,001$) y a / los 18 meses (5,77%, $2p < 0,001$) en el grupo control, mientras que en el grupo en tratamiento no se obser- van cambios significativos de BMD con el tiempo. Grá fica nº6.

El descenso de BMD es significativamente supe-/ rior en el grupo control con respecto al tratado / (pérdida de 5,77% y 0,21% respectivamente, $2p < 0,005$).

-RESULTADOS A LOS 24 MESES:

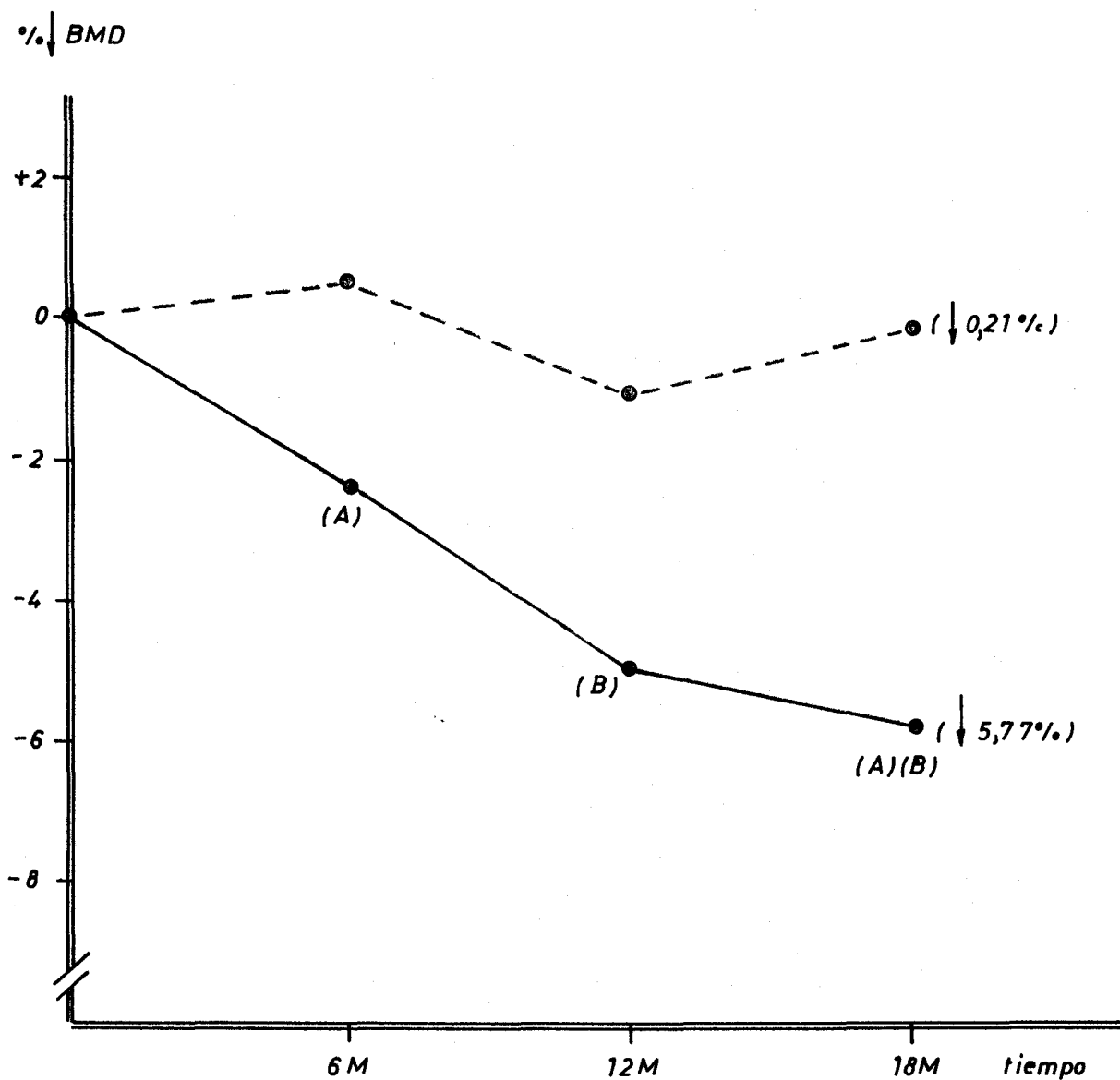
Se aprecia una disminución de BMC con el tiempo en el grupo control, que es estadísticamente signifi cativa a los 12 ,18 y 24 meses (6,24%, 9,16% y 10,76% respectivamente, $2p < 0,001$ para los tres períodos de tiempo. Por el contrario en el grupo de mujeres some tidas a tratamiento esta disminución de BMC no llega a ser significativa en ningún período de tiempo. Grá

GRAFICA N°5.-EVOLUCION DEL CONTENIDO MINERAL OSEO A LOS
18 MESES DE SEGUIMIENTO



— Grupo control (N=21)
 - - - Grupo sometido a tratamiento (N=20)
 A: $2p < 0,02$
 B: $2p < 0,01$
 C: $2p < 0,005$
 A: test U de Mann-Whitney
 B,C: t-student para muestra apareada.

GRAFICA N°6.-EVOLUCION DE LA DENSIDAD OSEA A LOS 18 MESES
DE SEGUIMIENTO



— Grupo control (N=21)

- - - Grupo sometido a tratamiento (N=20)

A: $2p < 0,005$

B: $2p < 0,001$

A: t-student para muestra apareada y U de Mann-Whitney

B: t-student para muestra apareada.

fica nº7.

Al comparar la pérdida de BMC durante los 2 / años entre las mujeres controles y las tratadas, vemos que ésta es significativamente mayor en el caso/ del grupo control ($\downarrow 10,76\%$ y $\uparrow 0,68\%$ respectivamente, $2p < 0,005$).

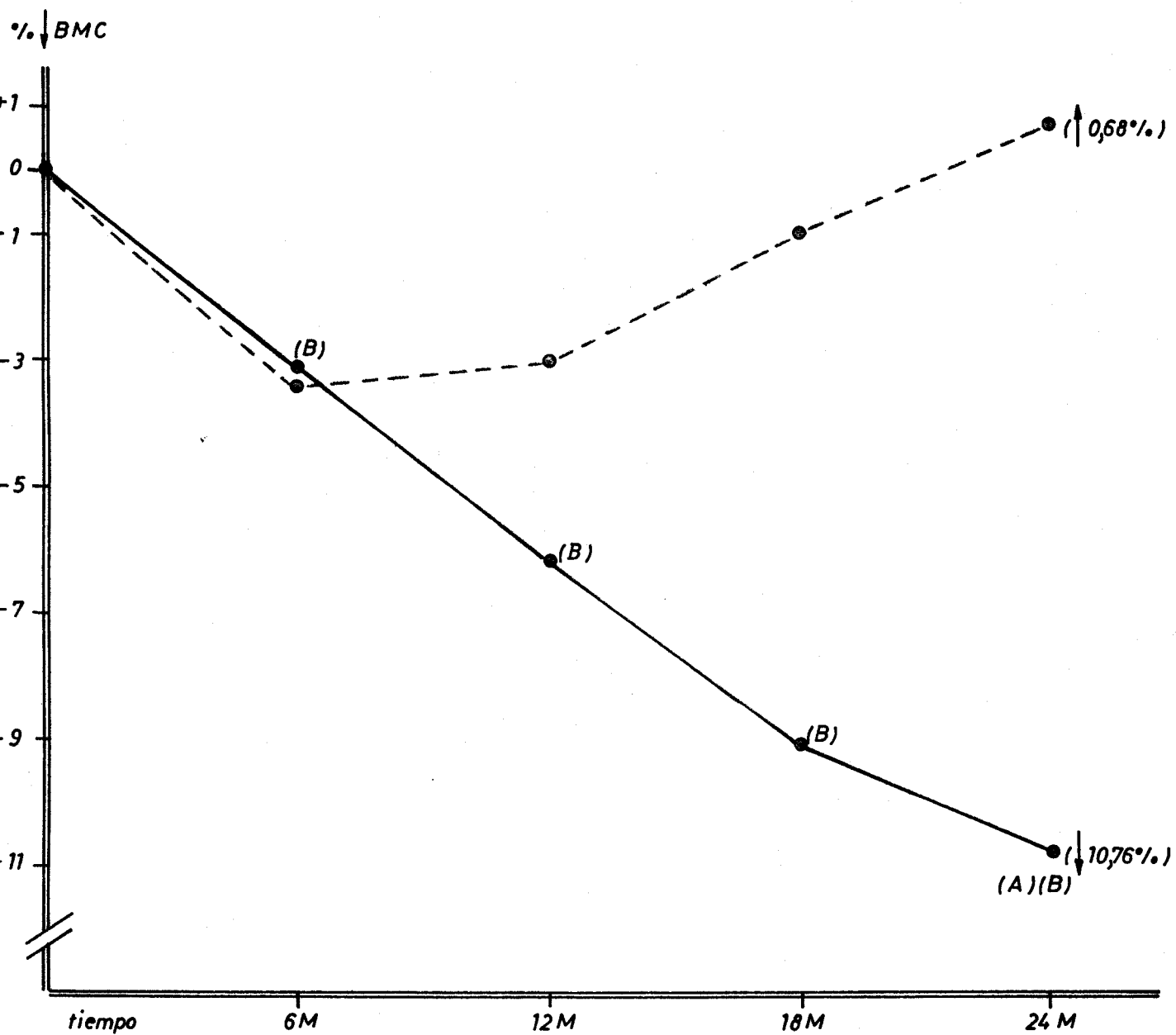
En las mujeres controles observamos un descenso de BMD con el tiempo que se hace significativo ya a/ los 6 meses ($2,58\%$, $2p < 0,005$) y permanece como tal/ a los 12 meses ($5,11\%$, $2p < 0,005$), a los 18 meses / ($5,60\%$, $2p < 0,001$) y a los 24 meses ($7,36\%$, $2p < / 0,001$). Mientras que en el grupo tratado no se obser_{van} cambios significativos a lo largo del tiempo es_{tudiado}, salvo a los 12 meses ,donde alcanza signi- / ficación estadística ($2p < 0,05$). Gráfica nº8.

La disminución de BMD durante los 2 años es sig_{nificativamente} superior en el grupo control con res_{pecto} al tratado ($\downarrow 7,36\%$ y $\downarrow 2,82\%$ respectivamente, $2p < 0,01$).

La pérdida, pues, del contenido mineral óseo / (BMC) en el grupo control a los 2 años es del / $10,76\%$, produciéndose el 58% de la misma durante el/ primer año y el 42% de ella durante el segundo año./ Así mismo se observa un descenso de la densidad ósea (BMD) a los 2 años del $7,36\%$, aconteciendo el 69% de dicho descenso durante el primer año y el 31% restan_{te} durante el segundo año.

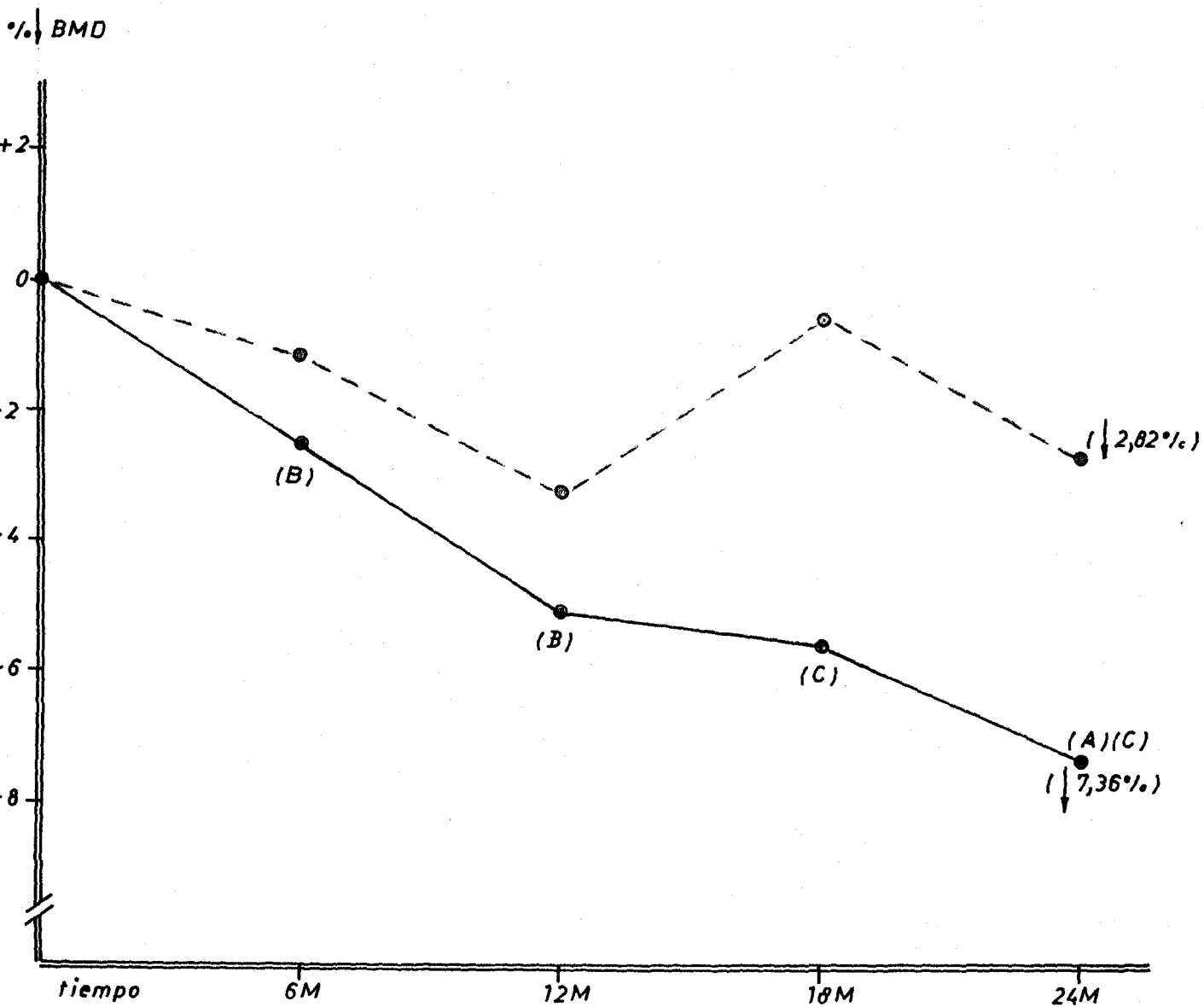
Por el contrario, en el grupo sometido a trata_{miento} durante 2 años se observa un aumento de / BMC del $0,68\%$, mientras que en BMD se aprecia un des_{censo} del $2,82\%$, pero éste se produce exclusivamente durante el primer año, ya que durante el segundo año de tratamiento, no sólo no existe una pérdida de /

GRAFICA Nº7.-EVOLUCION DEL CONTENIDO MINERAL OSEO A LOS
24 MESES DE SEGUIMIENTO



— Grupo control (N=15)
 - - - Grupo sometido a tratamiento (N=15)
 A: $2p < 0,005$
 B: $2p < 0,001$
 A: test U de Mann-Whitney
 B: t-student para muestra apareada.

GRAFICA N°8.-EVOLUCION DE LA DENSIDAD OSEA A LOS 24 MESES
DE SEGUIMIENTO



— Grupo control (N=15)
 - - - Grupo sometido a tratamiento (N=15)
 A: $2p < 0,05$
 B: $2p < 0,005$
 C: $2p < 0,001$
 A: test U de Mann-Whitney
 B,C: t-student para muestra apareada.

BMD, sino que se observa un ligero aumento de dicho/ parámetro con respecto al primer año de seguimiento/ ($\uparrow 0,79\%$), aunque sin diferencias significativas.

Al igual que ocurría al año de seguimiento, a / los 18 y 24 meses no apreciamos diferencias en la / evolución de la masa ósea dentro de cada grupo, con- / trol y tratado, en base al tipo de menopausia sufri- / da por las mujeres estudiadas.

Existe una correlación (+) entre la talla y / BMC basal ($p < 0,001, r = 0,5878$), así como con BMD / basal ($p < 0,01, r = 0,3697$).

No se ha observado correlación de la masa ósea/ con la edad ni con el peso en nuestro grupo de estu- / dio. Sin embargo, si hemos podido apreciar la exis- / tencia de una correlación (-) entre los valores ba- / sales de BMD y el tiempo de menopausia ($p < 0,01, r = / -0,3011$). Cuando dividimos a los grupos de estudio / según el tipo de menopausia esta correlación persis- / te en las mujeres que han sufrido una menopausia / quirúrgica ($p < 0,01, r = -0,4462$), mientras que no / existe en las mujeres con menopausia natural.

PARAMETROS BIOQUIMICOS

Los valores basales de los distintos parámetros bioquímicos estudiados se recogen en las tablas nº8/ y 9.

-OSTEOCALCINA:

Los niveles de osteocalcina (OC) obtenidos a lo largo del estudio se recogen en la tabla nº10.

Al comparar los valores de OC del grupo que per- / manece como control y del sometido a tratamiento, /

TABLA N°8.-VALORES BASALES DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS
EN EL GRUPO CONTROL Y EN EL QUE SERA SOMETIDO
A TRATAMIENTO

	TOTAL	GRUPO A	GRUPO B
OC (ng/ml)	3,41 ± 1,40	3,66 ± 1,39	3,09 ± 1,39
F.ácida (U/L)	3,34 ± 1,52	3,05 ± 1,54	3,61 ± 1,49
Ca iónico (nmol/l)	1,27 ± 0,08	1,28 ± 0,06	1,27 ± 0,09
PTH (ng/ml)	0,33 ± 0,11	0,33 ± 0,10	034 ± 0,13
CT (pg/ml)	60,29 ± 21,03	55,75 ± 16,54	65,42 ± 24,54
25(OH)D ₃ (ng/ml)	18,22 ± 8,67	18,35 ± 9,38	18,06 ± 7,96
1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	34,05 ± 14,59	32,00 ± 15,48	36,23 ± 13,78
Ca sérico (mg%)	9,38 ± 0,38	9,52 ± 0,32	9,26 ± 0,39
P sérico (mg%)	3,43 ± 0,49	3,42 ± 0,52	3,44 ± 0,47
F.alcal. (U/L)	73,22 ± 23,41	78,26 ± 19,34	68,64 ± 26,03
Calciuria (mg/24h.)	177,40 ± 116,13	208,52 ± 137,24	151,14 ± 88,77
Fosfatu- ria(g/24h)	0,62 ± 0,22	0,60 ± 0,21	0,64 ± 0,23
UCa/Cr	0,15 ± 0,11	0,17 ± 0,10	0,15 ± 0,12
FSH (mU/ml)	69,86 ± 23,91	72,53 ± 19,22	68,19 ± 26,43

Grupo A: Mujeres que van a permanecer como controles

Grupo B: Mujeres que seran sometidas a tratamiento ADRF

TABLA N°9.-VALORES DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS EN BASE
AL TIPO DE MENOPAUSIA Y TRATAMIENTO REALIZADO

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
OC	3,47 ± 1,51	3,76 ± 1,35	2,66 ± 1,10	3,42 ± 1,55
F.ácid.	2,01 ± 0,61	3,70 ± 1,61	3,60 ± 1,18	3,62 ± 1,73
Ca ióni- co	1,28 ± 0,07	1,29 ± 0,06	1,25 ± 0,05	1,27 ± 0,12
PTH	0,39 ± 0,11	0,31 ± 0,09	0,33 ± 0,12	0,34 ± 0,13
CT	48,63 ± 7,36	59,53 ± 18,89	69,62 ± 31,07	61,57 ± 17,1
25(OH) ₂	19,30 ± 8,92	17,86 ± 9,85	16,80 ± 6,48	19,32 ± 9,35
1,25 (OH) ₂ D ₃	25,53 ± 6,69	35,89 ± 18,16	33,62 ± 15,72	38,52 ± 12,4
Ca sé- rico	9,56 ± 0,39	9,50 ± 0,29	9,21 ± 0,25	9,30 ± 0,50
P séri- co	3,14 ± 0,51	3,59 ± 0,46	3,46 ± 0,41	3,42 ± 0,54
F.alca- lina	75,45 ± 20,50	79,89 ± 19,03	70,81 ± 25,31	66,59 ± 27,2
Cal- ciuria	215,4 ± 130,4	203,7 ± 145,7	152,0 ± 70,7	150,3 ± 104,3
Fosfa- tura	0,70 ± 0,21	0,55 ± 0,20	0,64 ± 0,20	0,63 ± 0,27
UCa/Cr	0,15 ± 0,08	0,18 ± 0,11	0,13 ± 0,08	0,16 ± 0,15
FSH	72,54 ± 19,23	-----	68,19 ± 26,43	-----

Grupo I : Mujeres menopaúsicas naturales controles

Grupo II : Mujeres menopaúsicas quirúrgicas controles

Grupo III : Mujeres menopaúsicas naturales que seran tratadas

Grupo IV : Mujeres menopaúsicas quirúrgicas que seran tratadas

TABLA N°10.-VALORES SERICOS DE OSTEOCALCINA (ng/ml)

	GRUPO CONTROL			GRUPO EN TRATAMIENTO		
	TOTAL (N=26)	M.natural (N=9)	M.quirurg. (N=17)	TOTAL (N=21)	M.natural (N=9)	M.quirurg (N=12)
BASAL	3,66 ± 1,39	3,47 ± 1,51	3,76 ± 1,35	3,09 ± 1,39	2,66 ± 1,10	3,42 ± 1,55
6 MESES	3,97 ± 1,45	3,36 ± 1,37	4,29 ± 1,43	2,76 ± 1,04	2,71 ± 1,23	2,80 ± 0,94
12 MESES	4,39 ± 1,06	4,50 ± 0,79	4,33 ± 1,19	2,93 ± 1,18	2,70 ± 1,12	3,11 ± 1,24

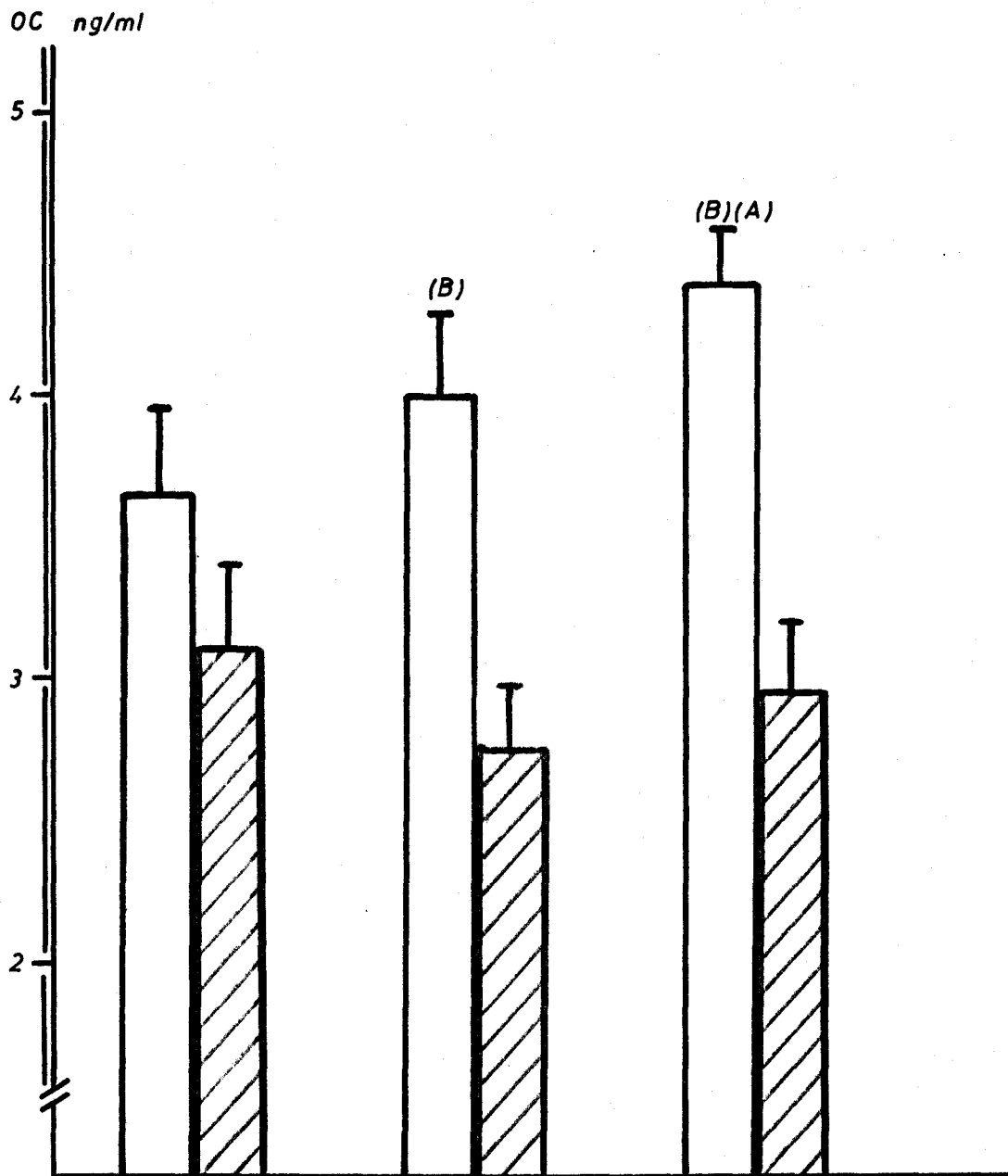
observamos que basalmente no existen diferencias / (3,66 \pm 1,39 ng/ml en el grupo control y 3,09 \pm 1,39 / ng/ml en el tratado), mientras que a los 6 y 12 me- / ses los niveles de OC del grupo control son superio- / res estadísticamente a los del grupo en tratamiento / (3,97 \pm 1,45 ng/ml y 2,76 \pm 1,04 ng/ml a los 6 meses, / y 4,39 \pm 1,06 ng/ml y 2,93 \pm 1,18 ng/ml a los 12 me- / ses, $2p < 0,001$ en ambos períodos de tiempo). Gráfica / nº9.

No encontramos diferencias dentro de cada grupo (control y tratado) en los niveles de OC ni basal- / mente ni a los 6 ni 12 meses entre las mujeres con / menopausia quirúrgica y las que tienen una menopau- / sia natural.

Si dividimos a la totalidad de las mujeres en / dos grupos según el tipo de menopausia padecida y / comparamos dentro de cada uno los valores de OC en / las mujeres que permanecen como controles y las que / se someten a tratamiento, no encontramos diferencia / estadística entre los niveles de OC de las mujeres / menopausicas naturales controles y las que realizan / tratamiento, tanto basalmente como a los 6 meses, / mientras que a los 12 meses las concentraciones de / OC son muy superiores en las controles con respecto / a las tratadas (4,50 \pm 0,79 ng/ml y 2,70 \pm 1,12 ng/ml, $2p < 0,001$).

Así mismo, dentro de las mujeres que han sufrido una menopausia quirúrgica no se observan diferencias entre los niveles basales de OC de las que permanecen como controles y de las que se someteran a / tratamiento. Sin embargo, a los 6 y 12 meses sí existe diferencia entre ambos grupos de mujeres con menopa^usia quirúrgica, presentando unos valores superiores de OC aquellas que permanecen como controles, / tanto a los 6 meses (4,29 \pm 1,43 ng/ml en las contro-

GRAFICA Nº9.-NIVELES SERICOS DE OSTEOCALCINA EN EL GRUPO
CONTROL Y EN EL SOMETIDO A TRATAMIENTO



BASAL

6 MESES

12 MESES



Grupo control (N=26)



Grupo sometido a tratamiento (N=21)

A: $2p < 0,05$ t-student para muestra apareada.

B: $2p < 0,001$ t-student para muestra no apareada.

les y $2,80 \pm 0,94$ ng/ml en las tratadas, $2p=0,002$) / como a los 12 meses ($4,33 \pm 1,19$ ng/ml y $3,11 \pm 1,24$ / ng/ml respectivamente , $2p < 0,02$). Gráfica nº10.

Cuando estudiamos la evolución de los niveles / de OC con el tiempo, observamos un aumento estadísticamente significativo de éstos al año con respecto / a los valores basales en el grupo control (subida / del 55,22%, $2p < 0,05$), que no se aprecia en el grupo sometido a tratamiento , donde incluso existe un pequeño descenso. (Gráfica nº9).

Esta diferencia de comportamiento entre las mujeres controles y tratadas en los niveles de OC con/ el tiempo, la seguimos observando cuando clasificamos a las mujeres según el tipo de menopausia, así / en las mujeres con menopausia natural existe un aumento significativo de OC al año en las que permanecen como controles ($2p < 0,05$) y no en las sometidas/ a tratamiento.(Gráfica nº10).

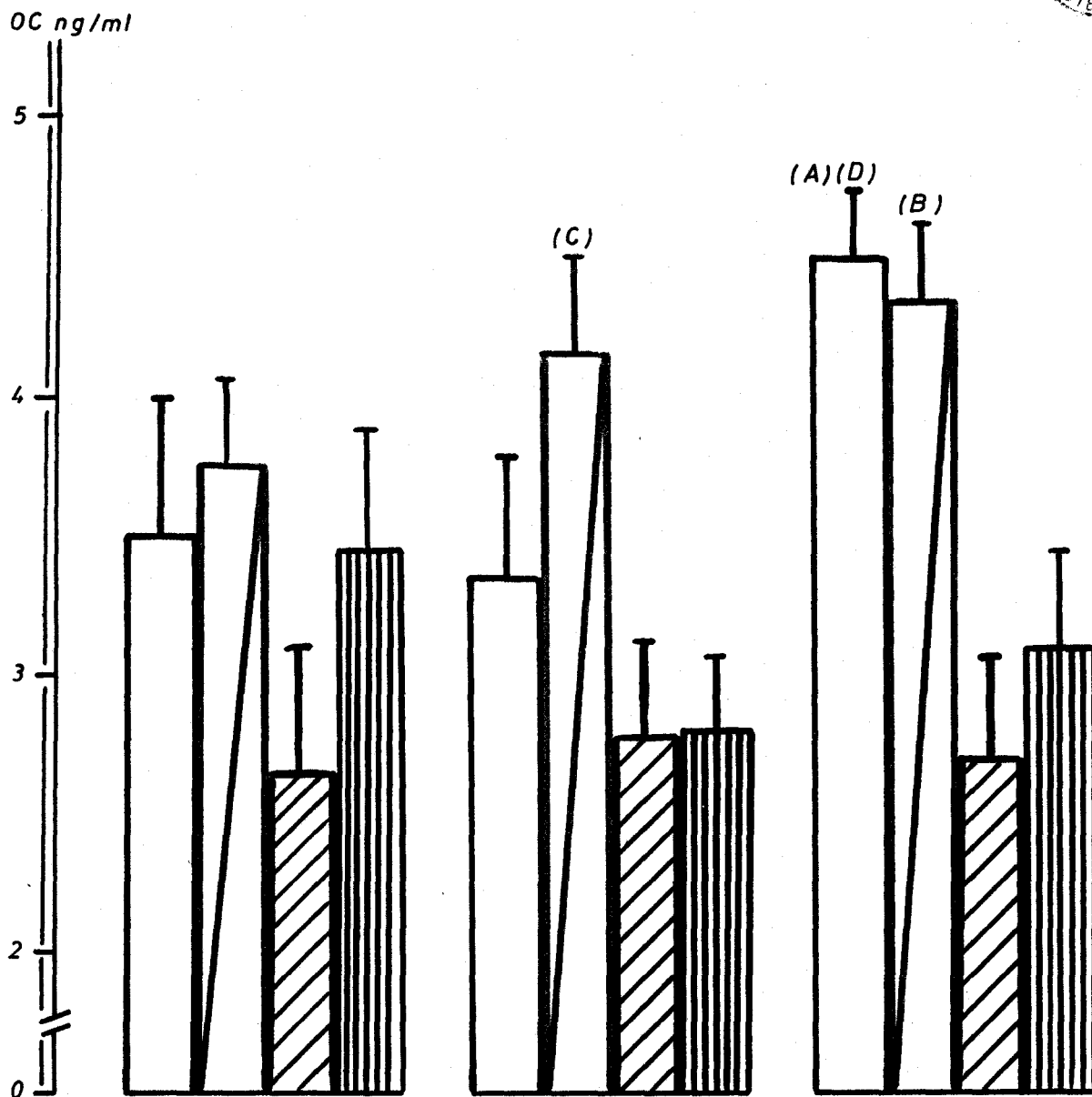
No observamos correlación entre los niveles de/ OC y los valores de masa ósea, así mismo tampoco hemos encontrado correlación entre las concentraciones de OC y el resto de los parámetros bioquímicos estudiados.

-FOSFATASA ACIDA TARTRATO RESISTENTE:

Los valores de fosfatasa ácida tartrato resistente hallados en los distintos grupos se presentan/ en la tabla nº11.

No observamos diferencias entre los niveles de/ fosfatasa ácida del grupo de mujeres controles y los de las mujeres tratadas, ni basalmente ($3,06 \pm 1,55$ / U/L y $3,61 \pm 1,49$ U/L respectivamente) ni a los 6 meses ($4,04 \pm 1,55$ U/L y $3,85 \pm 1,03$ U/L) ni a los 12 me





GRAFICA N°10.-VALORES SERICOS DE OSTEOCALCINA EN LAS MUJERES
MENOPAUSICAS NATURALES Y QUIRURGICAS CONTROLES
Y TRATADAS



BASAL

6 MESES

12 MESES

-  Menopausicas naturales controles (N=9)
-  Menopausicas quirurgicas controles (N=17)
-  Menopausicas naturales en tratamiento (N=9)
-  Menopausicas quirurgicas en tratamiento (N=12)

A: $2p < 0,05$

B: $2p < 0,02$

C: $2p = 0,002$

D: $2p < 0,001$

B,C,D: t-student para muestra no apareada.

A: t-student para muestra apareada.

TABLA N°11.-VALORES SERICOS DE FOSFATASA ACIDA TARTRATO
RESISTENTE (U/L)

	GRUPO CONTROL			GRUPO EN TRATAMIENTO		
	TOTAL (N=21)	M.natural (N=8)	M.quirurg. (N=13)	TOTAL (N=22)	M.natural (N=9)	M.quirurg. (N=13)
BASAL	3,06 ± 1,55	2,01 ± 0,61	3,70 ± 1,61	3,61 ± 1,49	3,60 ± 1,18	3,62 ± 1,73
6MESES	4,04 ± 1,55	3,70 ± 1,31	4,25 ± 1,69	3,85 ± 1,03	3,98 ± 1,27	3,75 ± 0,87
12MESES	4,16 ± 2,05	2,60 ± 0,87	5,12 ± 1,99	3,57 ± 2,22	3,52 ± 2,57	3,60 ± 2,06

ses ($4,16 \pm 2,05$ U/L en las controles y $3,57 \pm 2,22$ / U/L en las tratadas).

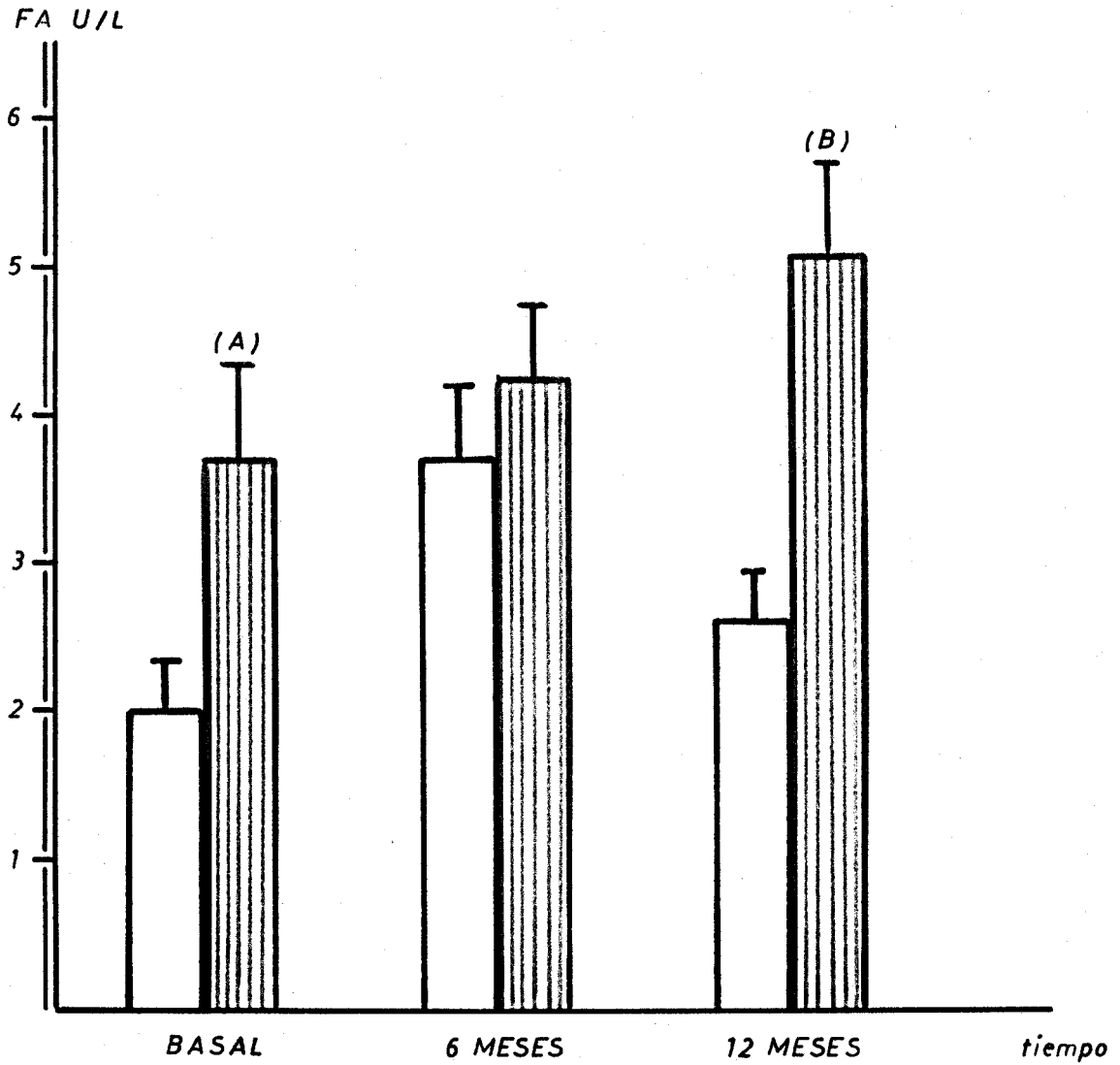
Encontramos diferencias significativas en los / niveles de fosfatasa ácida dentro del grupo control/ en función del tipo de menopausia sufrida, siendo ma yores en las mujeres con menopausia quirúrgica con / respecto a los de las mujeres con menopausia natural tanto basalmente ($3,70 \pm 1,61$ U/L y $2,01 \pm 0,61$ U/L / respectivamente, $2p < 0,005$) como a los 12 meses / ($5,12 \pm 1,99$ U/L en las quirúrgicas y $2,60 \pm 0,87$ U/L/ en las naturales, $2p=0,001$). Gráfica nº11.



En el grupo tratado no encontramos diferencias/ entre las mujeres con menopausia quirúrgica y las / que han experimentado una menopausia natural, ni ba- salmente ni con el tiempo.

Al agrupar a las mujeres según el tipo de meno- pausia y comparar los valores de fosfatasa ácida en/ base al hecho de realizar o no tratamiento, podemos/ observar dentro del grupo con menopausia natural / unos niveles basales de fosfatasa ácida mayores es- tadísticamente ($2p < 0,005$) en las que van a someter- se a tratamiento que en las que permanecen como con- troles, pero esta diferencia significativa se pierde a las 6 y 12 meses. En el grupo de mujeres con meno- pausia quirúrgica no existen diferencias entre los / niveles de fosfatasa ácida de las mujeres controles/ y de las mujeres tratadas, ni basalmente ni con el / tiempo. Gráfica nº12.

Se aprecia una subida significativa en los nive- les de fosfatasa ácida a los 6 y 12 meses con respec- to a los basales en el grupo control (aumento del / $51,73\%$, $2p=0,001$ a los 6 meses y aumento del $48,16\%$ / y $2p=0,005$ a los 12 meses) que no se observa en el / grupo sometido a tratamiento, donde existe un aumen-

GRAFICA N°11.-NIVELES SERICOS DE FOSFATASA ACIDA TARTRATO
RESISTENTE EN EL GRUPO CONTROL



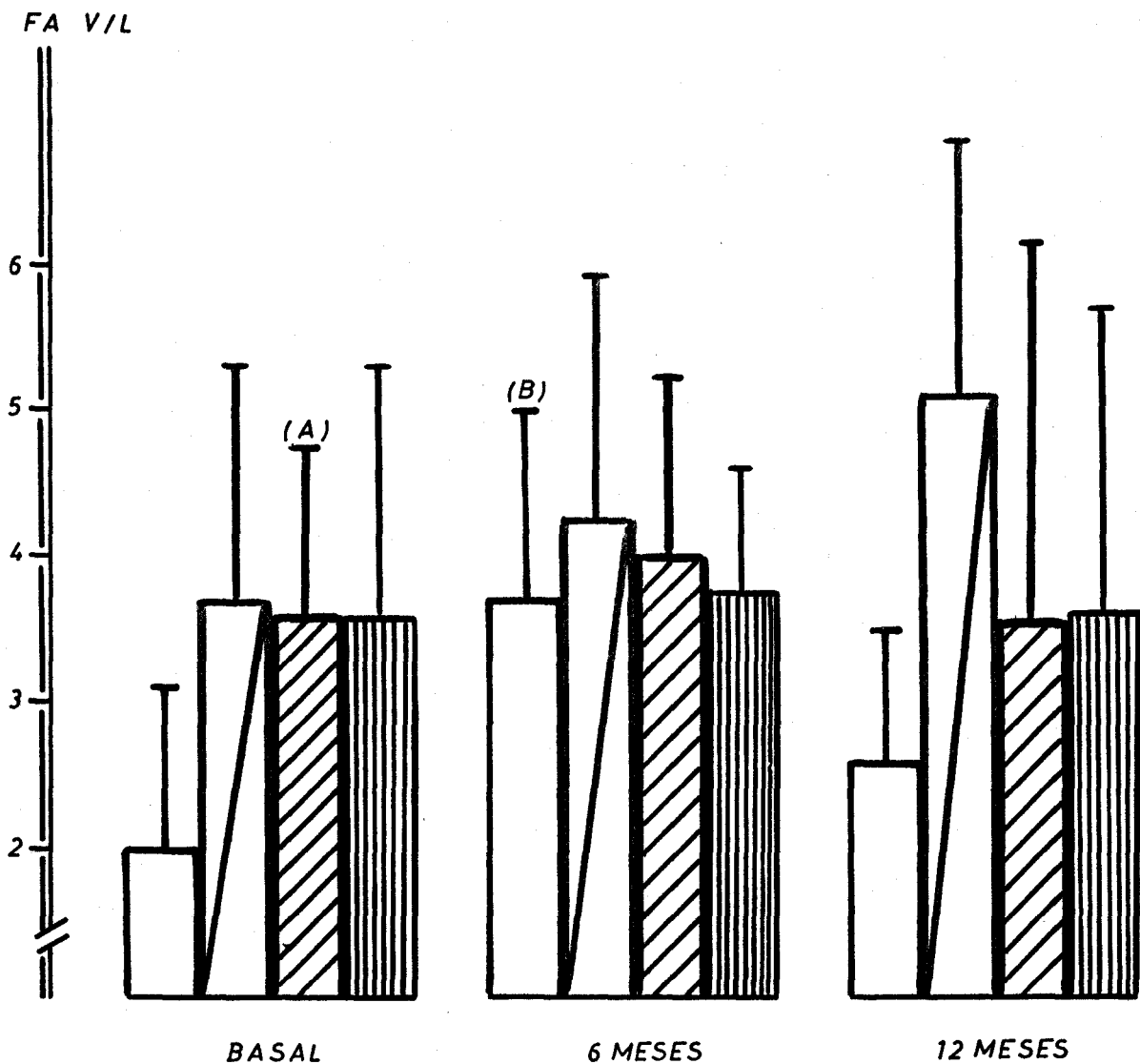
 Mujeres con menopausia natural (N=8)
 Mujeres con menopausia quirurgica (N=13)

A: $p < 0,005$





B: $p = 0,001$

t-student para muestras no apareadas.

GRAFICA Nº12.-NIVELES DE FOSFATASA ACIDA TARTRATO RESISTENTE
EN LAS MUJERES MENOPAUSICAS NATURALES Y QUIRUR-
GICAS CONTROLES Y TRATADAS



$\bar{X} \pm DS \pm$ Media aritmetica \pm desviacion standard.

-  Menopausicas naturales controles. (N=8)
-  Menopausicas quirurgicas controles. (N=13)
-  Menopausicas naturales en tratamiento. (N=9)
-  Menopausicas quirurgicas en tratamiento. (N=13)

A: $2p < 0,005$ t-student para muestras no apareadas.

B: $2p < 0,005$ t-student para muestras apareadas.

to del 25,04% a los 6 meses con respecto a los valores basales y del 1,78% a los 12 meses, pero en ningún momento estos aumentos son estadísticamente significativos. Gráfica nº13.

Cuando dividimos a las mujeres del estudio en dos grupos en base al tipo de menopausia sufrida y estudiamos dentro de ellas las variaciones de los niveles de fosfatasa ácida con el tiempo según se realice o no tratamiento, observamos que dentro de las mujeres con menopausia natural, las que permanecen como controles presentan una subida significativa a los 6 meses ($2p < 0,005$) que deja de ser significativa a los 12 meses, mientras que en las tratadas los valores de fosfatasa ácida no sufren cambios con el tiempo. Así mismo, en las mujeres con menopausia quirúrgica no observamos subida de los niveles de fosfatasa ácida con el tiempo ni en las controles ni en las tratadas. (Gráfica nº12).

Hemos observado una correlación (+) entre los niveles basales de fosfatasa ácida y los valores de $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ ($p < 0,001$, $r = 0,8109$).

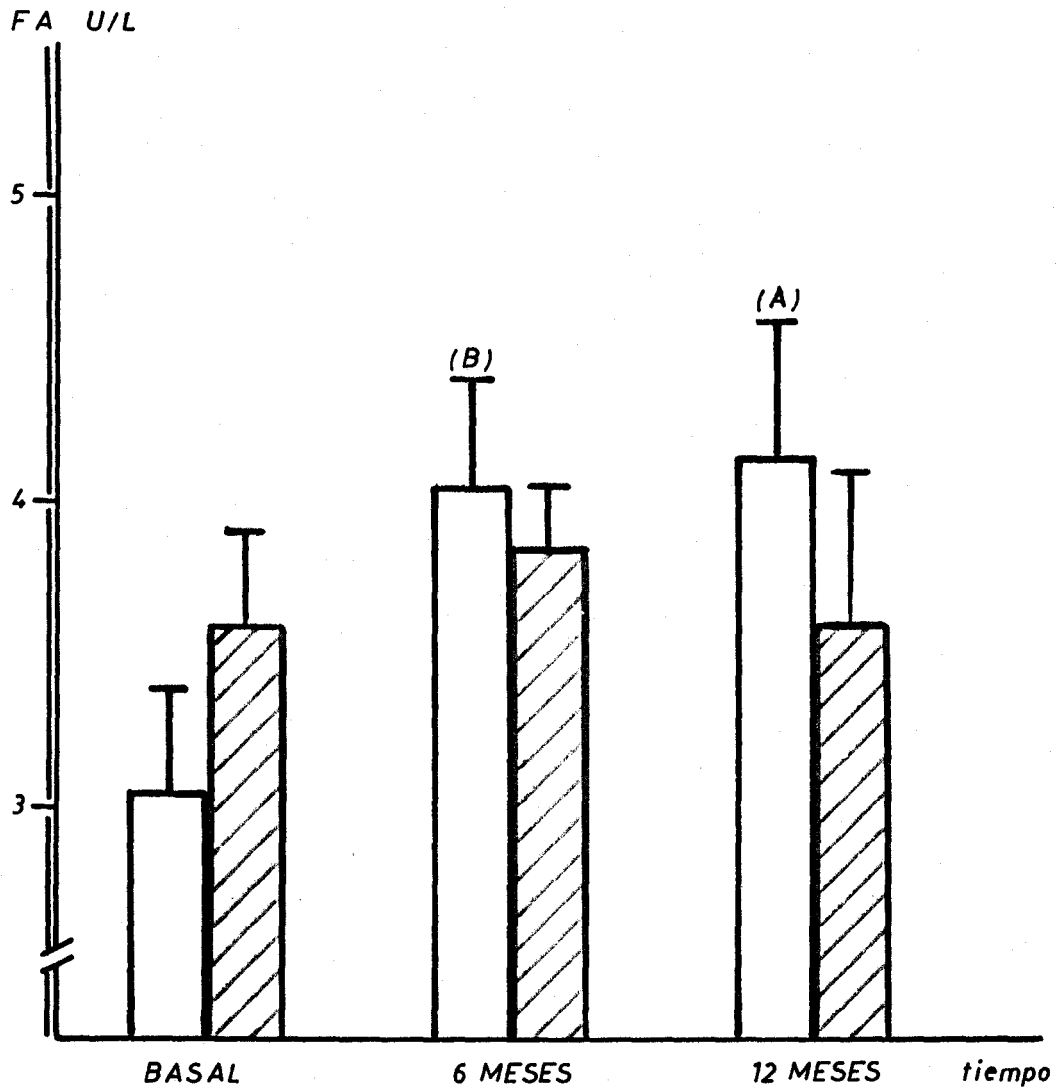
No encontramos correlación entre las cifras de fosfatasa ácida tartrato resistente y el resto de parámetros estudiados.

-CALCIO_IONICO:

Los resultados obtenidos en las mediciones de calcio iónico entre el grupo control y el sometido a tratamiento se encuentran recogidos en la tabla nº12.

No existen diferencias en los niveles de calcio iónico entre el grupo control y el sometido a tratamiento ni basalmente ($1,28 \pm 0,06 \text{ nmol/l}$ y $1,27 \pm 0,09 \text{ nmol/l}$) ni a los 6 meses ($1,27 \pm 0,08 \text{ nmol/l}$ y /

GRAFICA N°13.-EVOLUCION DE LOS NIVELES SERICOS DE FOSFATASA
ACIDA TARTRATO RESISTENTE CON EL TIEMPO



Grupo control. (N=21)
 Grupo en tratamiento. (N=22)

A: $2p=0,005$

B: $2p=0,001$

t-student para muestras apareadas.

TABLA N°12.-VALORES SERICOS DE CALCIO IONICO (nmol/l)

	GRUPO CONTROL			GRUPO EN TRATAMIENTO		
	TOTAL (N=18)	M.natural (N=7)	M.quirurg. (N=11)	TOTAL (N=20)	M.natural (N=8)	M.quirurg (N=12)
BASAL	1,28 ± 0,06	1,28 ± 0,07	1,29 ± 0,06	1,27 ± 0,09	1,25 ± 0,07	1,27 ± 0,12
6MESES	1,27 ± 0,08	1,26 ± 0,07	1,28 ± 0,08	1,29 ± 0,10	1,27 ± 0,07	1,30 ± 0,11
12MESES	1,31 ± 0,07	1,32 ± 0,10	1,30 ± 0,06	1,28 ± 0,08	1,27 ± 0,05	1,29 ± 0,09

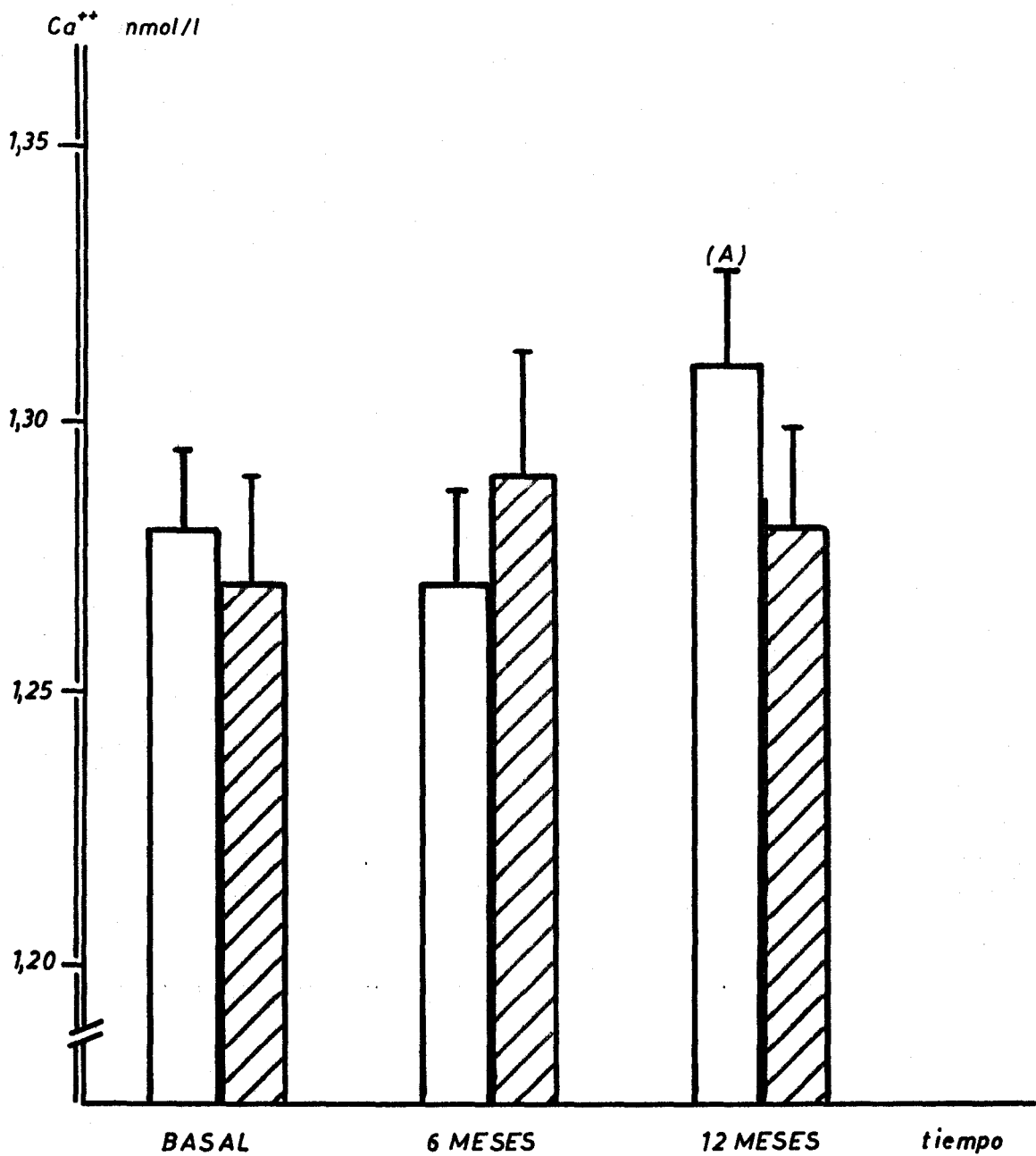
1,29 ± 0,10 nmol/l) ni a los 12 meses (1,31 ± 0,07 / nmol/l y 1,28 ± 0,08 nmol/l). Así mismo dentro de cada grupo no se aprecia diferencia en base al tipo / de menopausia de que se trate.

Al dividir a las mujeres del estudio en menopausicas naturales y quirúrgicas observamos que en el / grupo de menopausicas naturales no existen diferen- / cias entre las que permanecieron como, controles y las que se someten a tratamiento, ni basalmente ni con / el tiempo. Igualmente en el grupo de menopausicas / quirúrgicas no apreciamos diferencias significativas entre las mujeres controles y las tratadas, ni en / condiciones basales ni a los 6 meses , ni al año de / seguimiento.

Si valoramos los cambios de los niveles de calcio iónico con el tiempo, observamos la existencia / de un aumento significativo de los valores de calcio iónico al año con respecto a los basales y a los 6 / meses ($2p < 0,05$ en ambos casos) en el grupo control/ que no se aprecia en el tratado. Gráfica nº14.

Al estudiar los valores de calcio iónico cuando clasificamos a las mujeres en menopausicas naturales y quirúrgicas y analizamos en ellas el hecho de realizar o no tratamiento, encontramos que las mujeres/ con menopausia natural que permanecen como controles experimentan un aumento significativo de calcio ióni- / co a los 12 meses con respecto a los 6 meses ($2p < 0,002$) sin apreciar aumento significativo en las que se someten a tratamiento. Por su parte, en las mujeres con menopausia quirúrgica no hallamos aumento / significativo en los valores de calcio iónico con el tiempo ni en las controles ni en las tratadas. Grá- / fica nº15.

GRAFICA N°14.-VALORES DE CALCIO IONICO SERICO EN EL GRUPO
CONTROL Y EN EL SOMETIDO A TRATAMIENTO

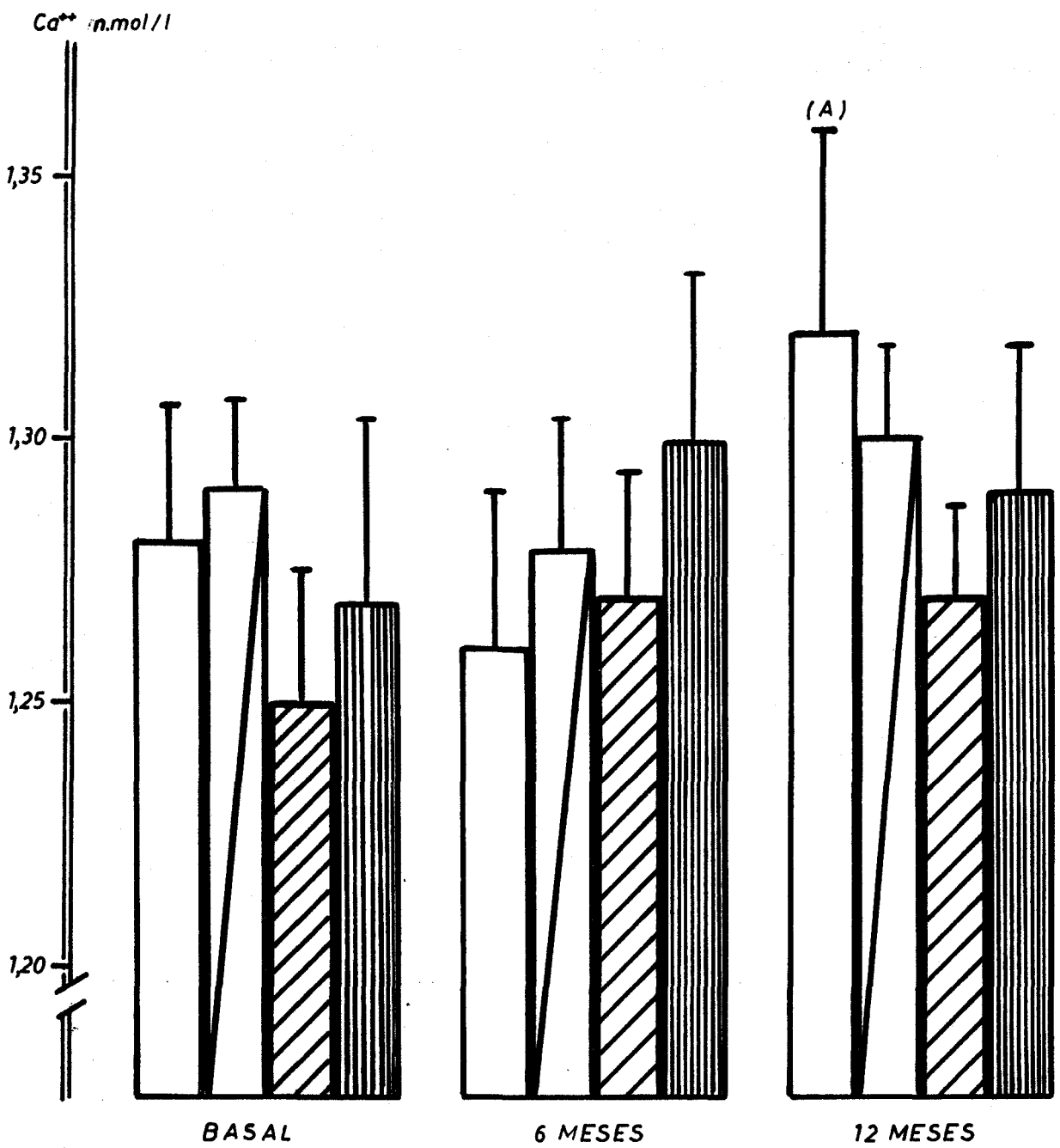






▭ Grupo control. (N=18)

▨ Grupo sometido a tratamiento (N=20)

A: $2p < 0,05$ t-student para muestra apareada.

GRAFICA N°15.-NIVELES SERICOS DE CALCIO IONICO EN LAS MUJERES
MENOPAUSICAS NATURALES Y QUIRURGICAS CONTROLES
Y TRATADAS



-  Menopausicas naturales controles (N=7)
-  Menopausicas quirurgicas controles (N=11)
-  Menopausicas naturales en tratamiento (N=8)
-  Menopausicas quirurgicas en tratamiento (N=12)

A: $2p < 0,02$ t-student para muestra apareada

-CALCITONINA:

En la tabla n°13 se recogen los niveles de calcitonina obtenidos en el estudio.

No existen diferencias entre los valores de calcitonina (CT) del grupo control y del tratado, tanto a nivel basal ($55,76 \pm 16,55$ pg/ml y $65,42 \pm 24,54$ pg/ml respectivamente) como a los 6 meses ($53,97 \pm 16,91$ pg/ml y $57,92 \pm 23,32$ pg/ml) y a los 12 meses ($52,04 \pm 17,49$ pg/ml en las controles y $60,03 \pm 19,07$ pg/ml en las tratadas). Gráfica n°16.

Tampoco encontramos diferencias dentro de cada grupo atendiendo al tipo de menopausia.

Al dividir a las mujeres según el tipo de menopausia sufrida, observamos que en las mujeres con menopausia natural, las que permanecen como controles tienen unos niveles basales de CT inferiores a las que van a someterse a tratamiento ($p < 0,05$), desapareciendo esta diferencia a los 6 y a los 12 meses. Así mismo en las mujeres con menopausia quirúrgica no existen diferencias entre los niveles de CT de las controles y de las tratadas, ni basalmente ni con el tiempo. Gráfica n°17.

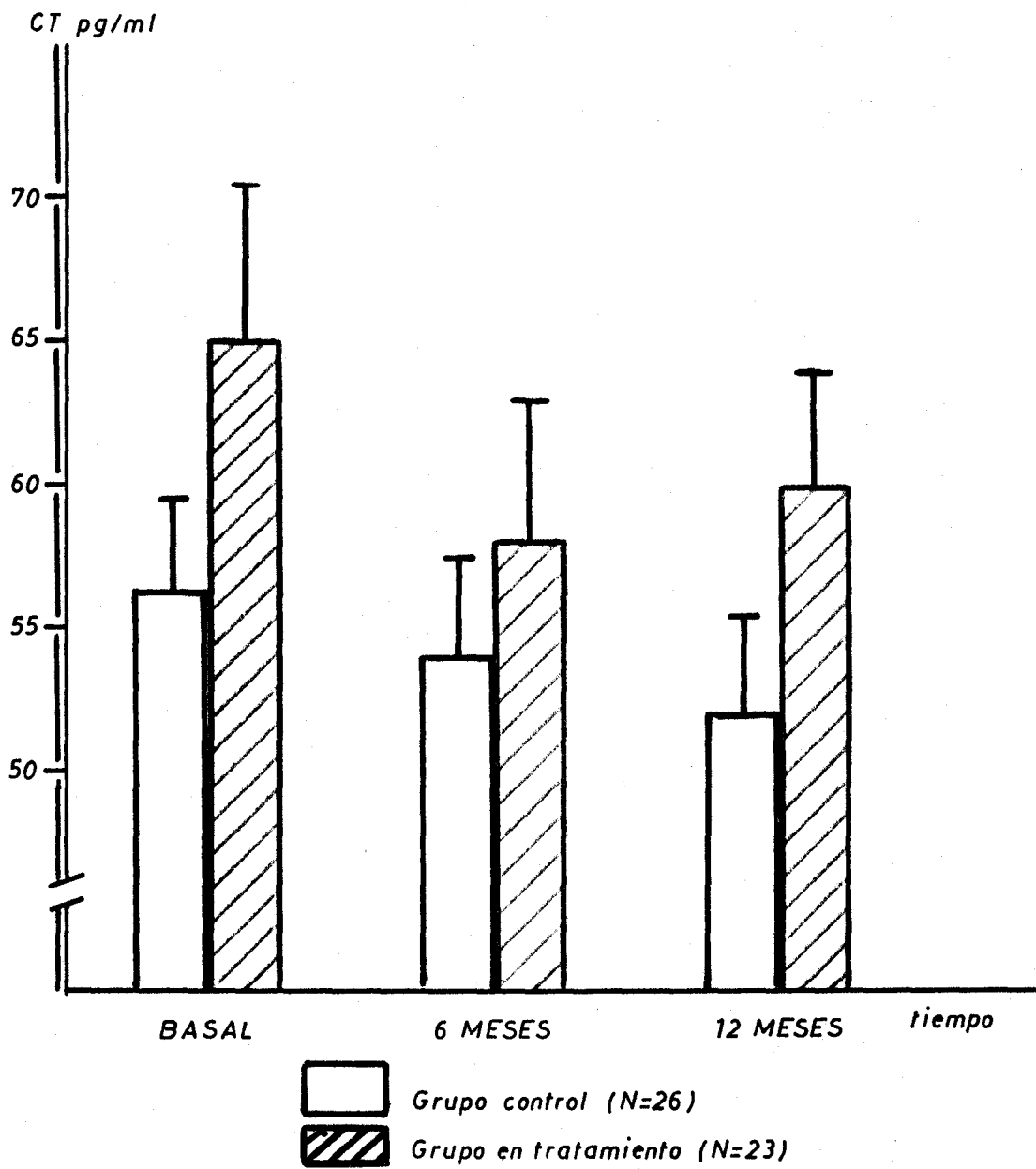
No observamos cambios en los niveles de CT con el tiempo ni en el grupo control ni en el sometido a tratamiento.

Si clasificamos a las mujeres según el tipo de menopausia y estudiamos en ellas la evolución de los valores de CT según realicen o no tratamiento, vemos que dentro de las mujeres con menopausia natural no existen cambios en los niveles de CT ni en las controles ni en las tratadas.

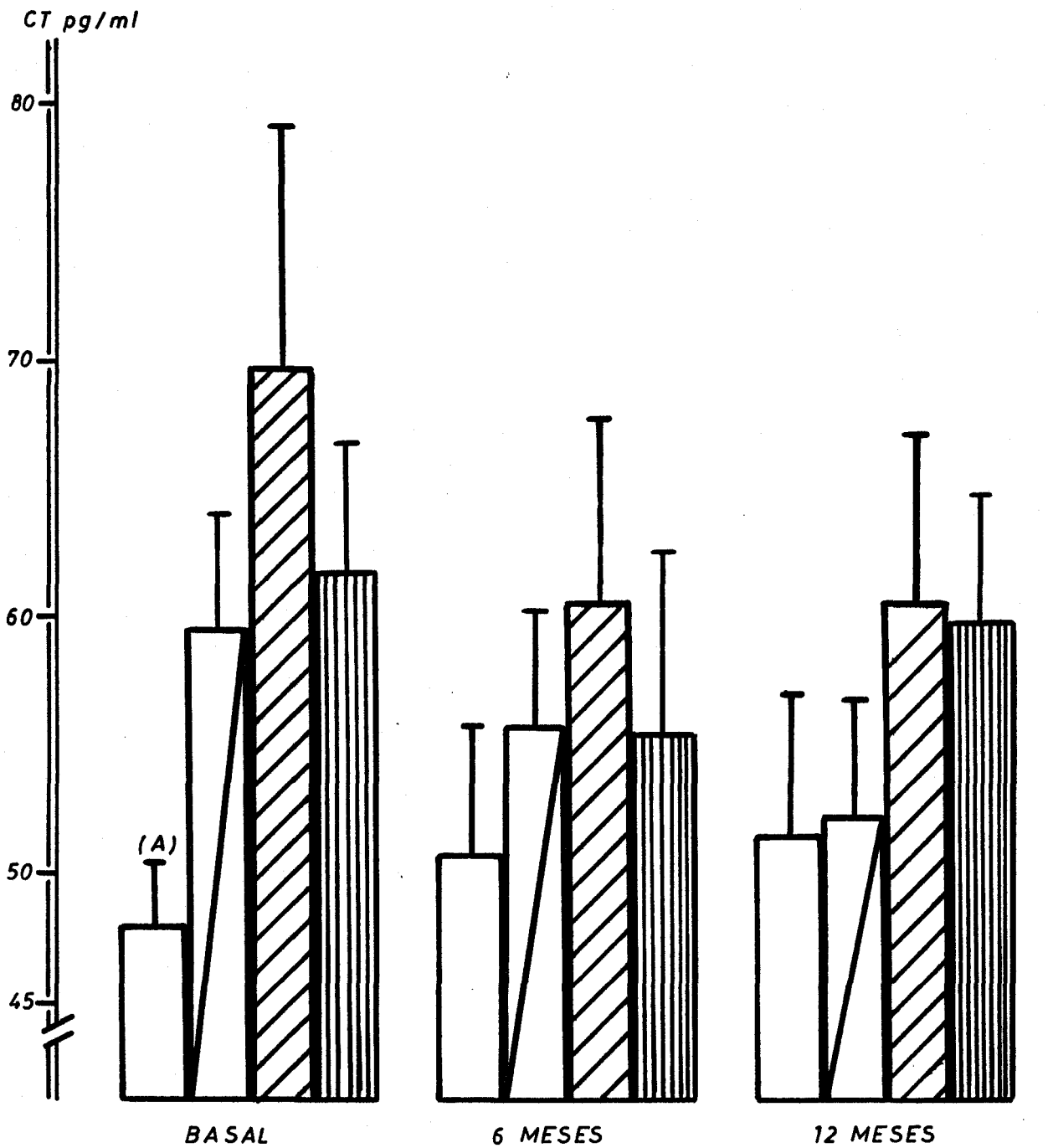
TABLA N°13.-NIVELES SERICOS DE CALCITONINA (pg/ml)





	GRUPO CONTROL			GRUPO EN TRATAMIENTO		
	TOTAL (N=26)	M.natural (N=9)	M.quirurg. (N=17)	TOTAL (N=23)	M.natural (N=11)	M.quirurg. (N=12)
BASAL	55,7 ± 16,5	48,6 ± 7,3	59,5 ± 18,8	65,4 ± 24,5	69,6 ± 31,0	61,5 ± 17,1
6MESES	53,9 ± 16,9	50,6 ± 14,8	55,7 ± 18,1	57,9 ± 23,3	60,5 ± 23,8	55,5 ± 23,6
12MESES	52,0 ± 17,4	51,8 ± 16,0	52,6 ± 18,6	60,0 ± 19,0	60,3 ± 21,6	59,7 ± 17,3

GRAFICA N°16.-NIVELES SERICOS DE CALCITONINA EN EL GRUPO
CONTROL Y EN EL SOMETIDO A TRATAMIENTO



GRAFICA Nº17.-VALORES DE CALCITONINA SERICA EN LAS MUJERES
MENOPAUSICAS NATURALES Y QUIRURGICAS CONTROLES
Y TRATADAS



-  Menopausicas naturales controles (N=9)
-  Menopausicas quirurgicas controles (N=17)
-  Menopausicas naturales en tratamiento (N=11)
-  Menopausicas quirurgicas en tratamiento (N=12)

A: $p < 0.05$ t-student para muestras no apareadas.

En cuanto a las mujeres con menopausia quirúrgica, vemos que aquellas que permanecen como controles sufren un descenso significativo de los niveles de CT a los 12 meses con respecto a los basales (bajada del 11,76%, $2p < 0,02$), descenso éste que no se aprecia en las que realizan tratamiento, donde las concentraciones de CT a los 12 meses son similares a las basales. Gráfica nº18.

No encontramos correlación entre los niveles de CT y el resto de los parámetros del estudio.

-PARATHORMONA:

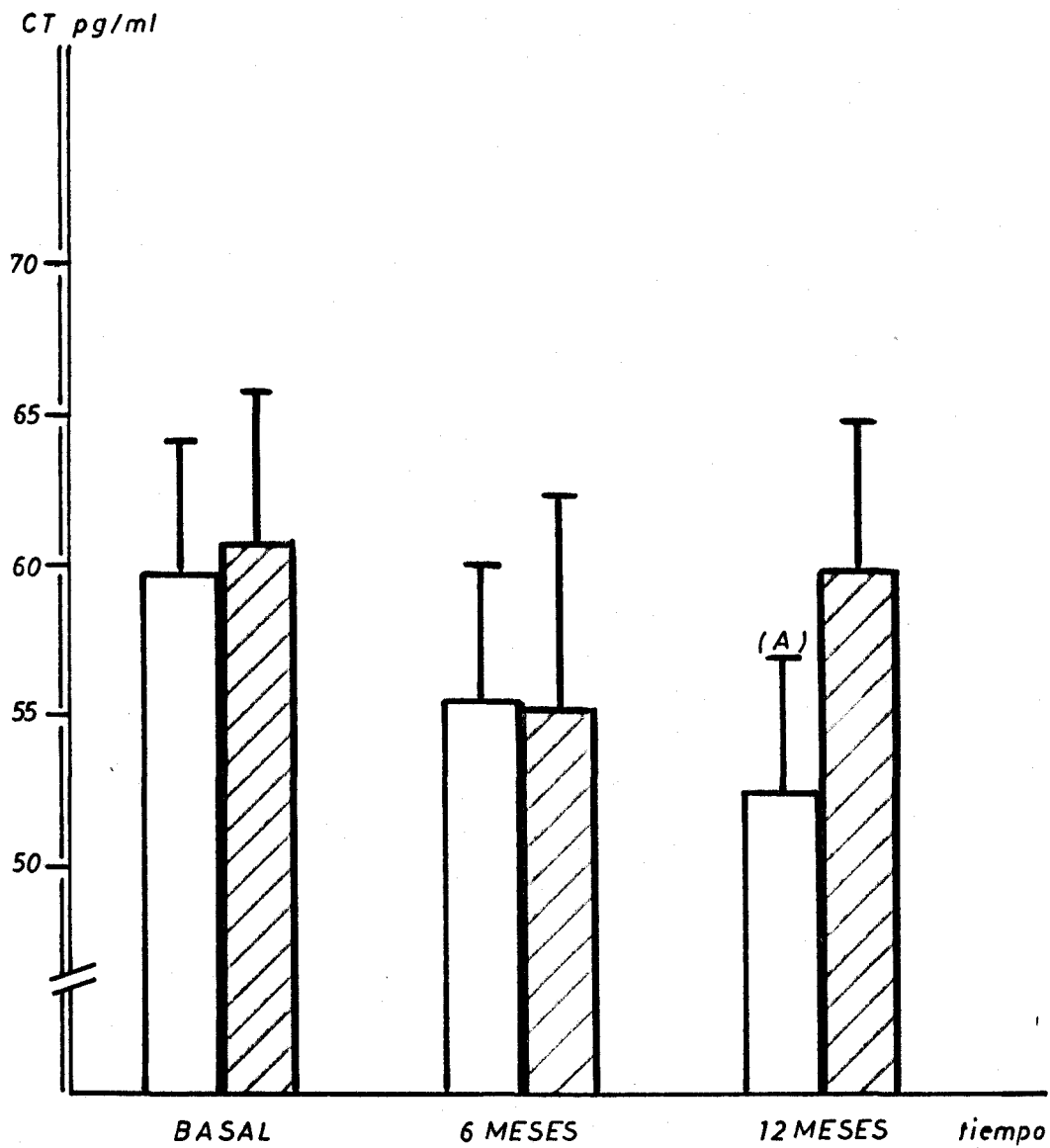
Los resultados de los niveles séricos de parathormona (PTH) se muestran en la tabla nº14.

No existen diferencias en los niveles de PTH entre el grupo control y el sometido a tratamiento, ni basalmente ($0,34 \pm 0,10$ ng/ml y $0,34 \pm 0,13$ ng/ml respectivamente) ni a los 6 meses ($0,33 \pm 0,14$ ng/ml y $0,38 \pm 0,14$ ng/ml) ni a los 12 meses ($0,32 \pm 0,12$ en las controles y $0,32 \pm 0,14$ ng/ml en las tratadas).

Cuando comparamos dentro de cada uno de estos grupos los valores de PTH de las mujeres con menopausia natural con los de las mujeres con menopausia quirúrgica, observamos que en el grupo control los niveles basales de PTH son superiores en aquellas mujeres que han tenido una menopausia natural ($p < 0,05$), desapareciendo esta diferencia entre las menopáusicas naturales y quirúrgicas controles a los 6 y a los 12 meses. Gráfica nº19.

En el grupo en tratamiento no encontramos diferencias en base al tipo de menopausia sufrida en los valores de PTH, ni basalmente ni con el tiempo.

GRAFICA Nº18.-EVOLUCION DE LOS VALORES SERICOS DE CALCITONINA
EN LAS MUJERES CON MENOPAUSIA QUIRURGICA



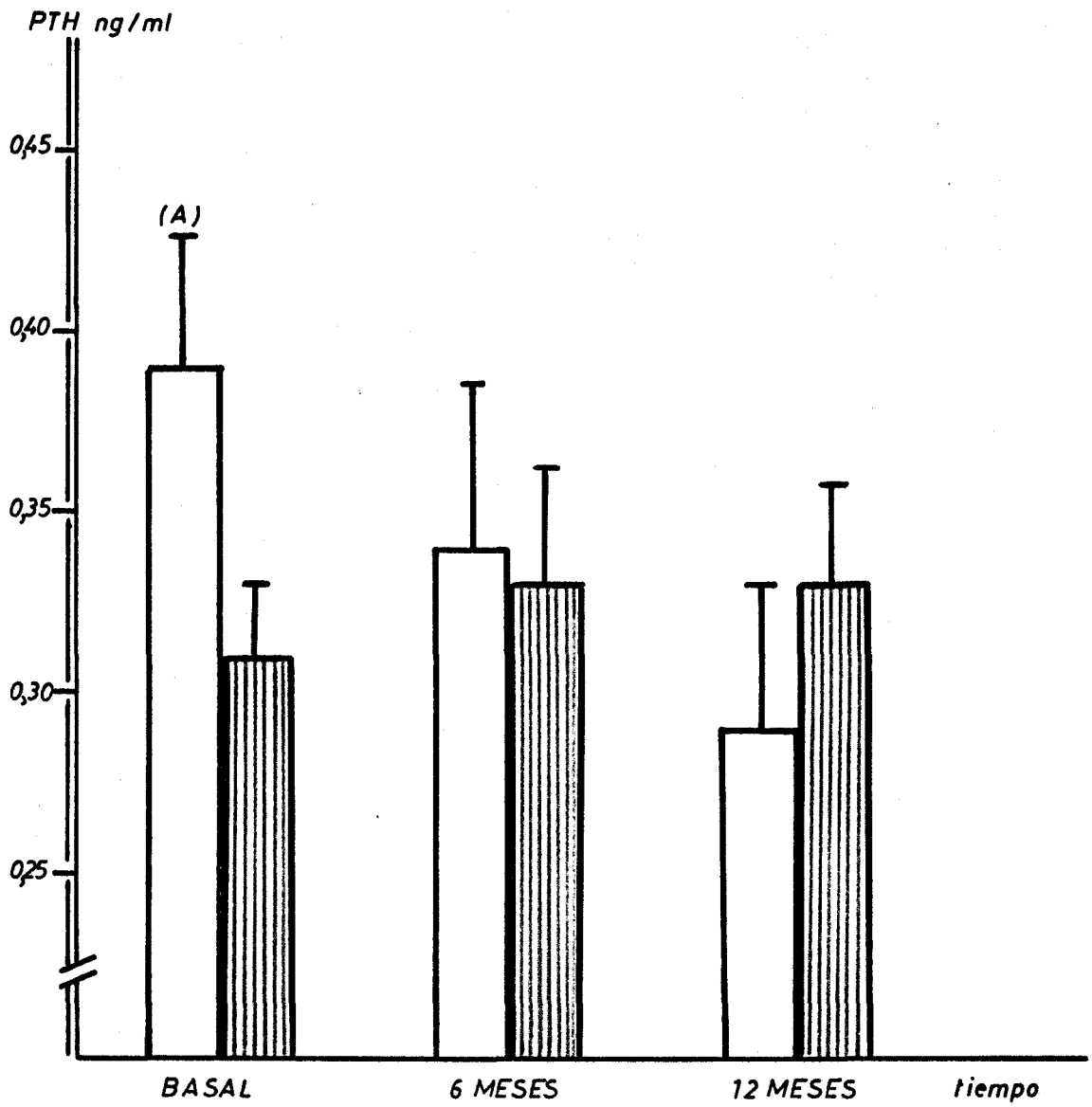
Grupo control (N=17)
 Grupo tratado (N=12)

A: $2p < 0,02$ t-student para muestras apareadas

TABLA N°14.-NIVELES SERICOS DE PARATHORMONA (ng/ml)

	GRUPO CONTROL			GRUPO EN TRATAMIENTO		
	TOTAL (N=27)	M.natural (N=9)	M.quirurg. (N=18)	TOTAL (N=24)	M.natural (N=12)	M.quirurg. (N=12)
BASAL	0,34 ± 0,10	0,39 ± 0,11	0,31 ± 0,09	0,34 ± 0,13	0,33 ± 0,12	0,34 ± 0,13
6MESES	0,33 ± 0,14	0,34 ± 0,14	0,33 ± 0,14	0,38 ± 0,14	0,39 ± 0,16	0,36 ± 0,11
12MESES	0,32 ± 0,12	0,29 ± 0,12	0,33 ± 0,12	0,32 ± 0,14	0,35 ± 0,17	0,29 ± 0,11

GRAFICA Nº19.-NIVELSER SERICOS DE PARATHORMONA EN EL GRUPO
CONTROL



Mujeres con menopausia natural (N=9)



Mujeres con menopausia quirurgica (N=18)

A: $p < 0.05$ t-student para muestras no apareadas

Cuando agrupamos a las mujeres del estudio según el tipo de menopausia y comparamos los niveles de PTH de las mujeres que permanecen como controles con los de las que realizan tratamiento, no encontramos diferencias ni basalmente, ni a los 6 ni a los 12 meses, tanto en las mujeres con menopausia quirúrgica como en las que han padecido una menopausia natural.

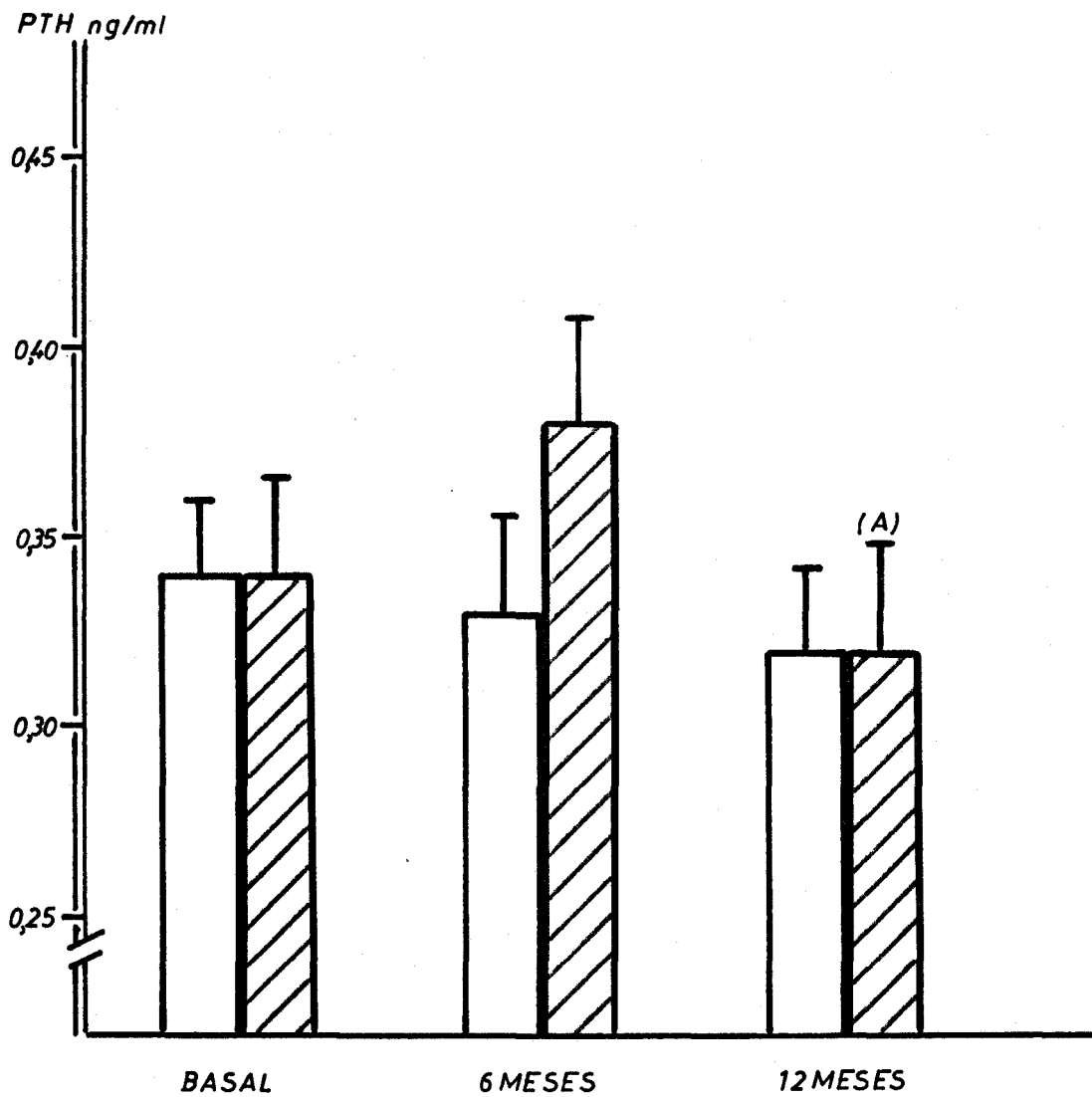
Si valoramos la evolución de las concentraciones de PTH con el tiempo, observamos que en el grupo control no existen cambios significativos ni a los 6 ni a los 12 meses. Por su parte en el grupo sometido a tratamiento tampoco apreciamos cambios significativos en los niveles de PTH a los 12 meses con respecto a los basales, aunque se observa un aumento no significativo de los valores hormonales a los 6 meses en relación a los basales y un descenso significativo ($2p < 0,05$) de los niveles de PTH al año con respecto a los de los 6 meses. Gráfica nº20.

Al estudiar los cambios de PTH en el grupo de menopáusicas naturales encontramos que aquellas que permanecen como controles sufren un descenso de PTH a los 6 y 12 meses con respecto a los niveles basales, aunque sólo es significativo a los 12 meses (bajada del 24,42%, $2p < 0,05$), mientras que en las que realizan tratamiento, no sólo no existe un descenso significativo, sino que se produce un ligero aumento de los niveles de PTH al año con respecto a los basales (subida del 10,27%). Gráfica nº21.

En el grupo de mujeres que han sufrido una menopausia quirúrgica no existen cambios significativos ni en las que permanecen como controles ni en las que se someten a tratamiento.

No encontramos correlación entre los niveles /

GRAFICA Nº20.-EVOLUCION DE LOS NIVELES SERICOS DE PARATHOR-
MONA EN EL GRUPO CONTROL Y EN EL SOMETIDO A
TRATAMIENTO



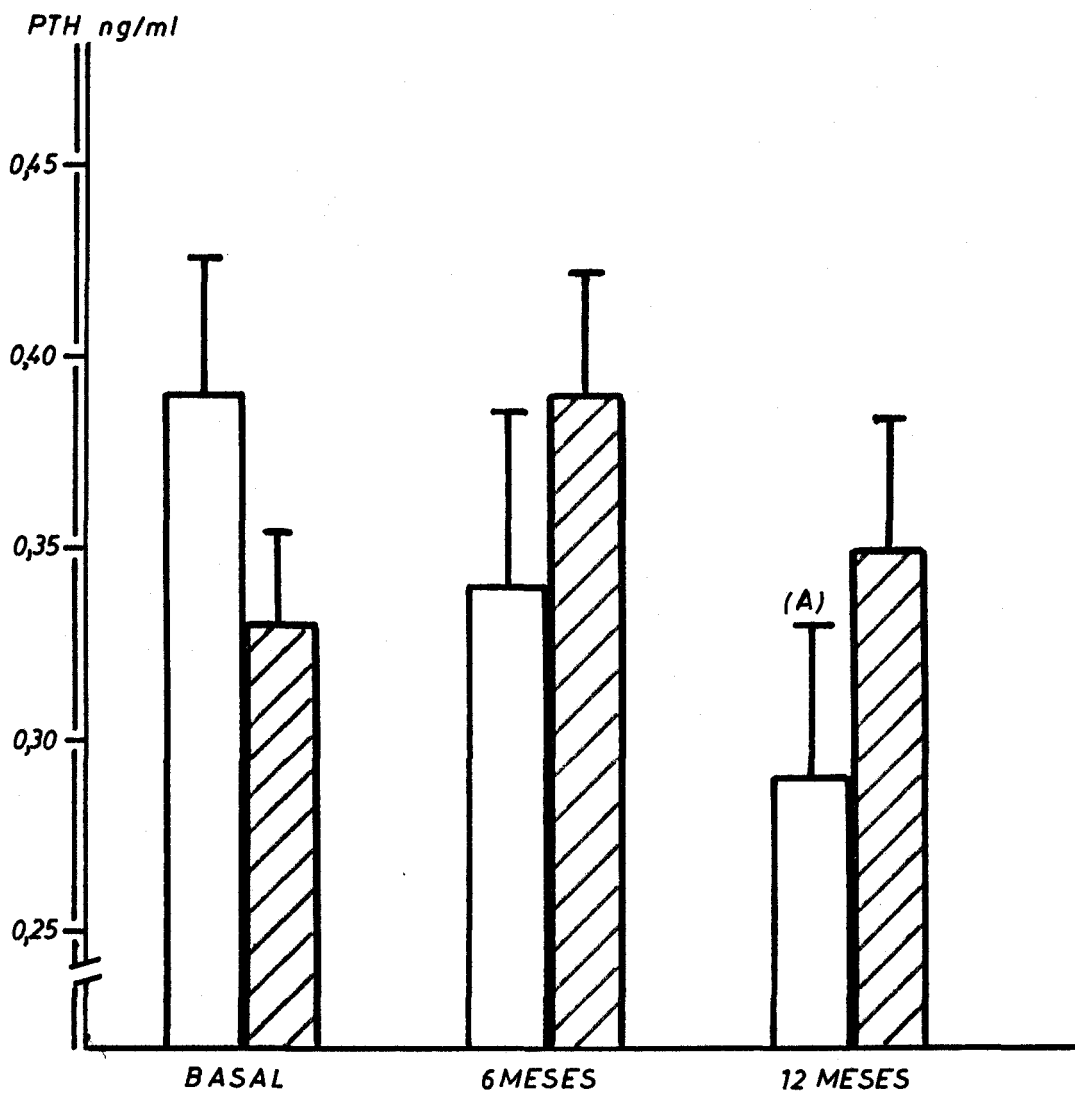
Grupo control (N=27)





Grupo sometido a tratamiento (N=24)

A: $2p < 0,05$ t-student para muestras apareadas

GRAFICA N°21.-EVOLUCION DE LOS NIVELES SERICOS DE PARATHOR-
MONA EN LAS MUJERES CON MENOPAUSIA NATURAL



 Grupo control (N=9)
 Grupo sometido a tratamiento (N=12)

A: $2p < 0,05$ t-student para muestras apareadas.

séricos de PTH y el resto de los parámetros estudiados.

-25_HIDROXICOLECALCIFEROL:

En la tabla nº15 se recogen los valores de 25-OH-D₃ obtenidos en el estudio.

No existen diferencias en los niveles de 25-OH-D₃ entre el grupo control y el sometido a tratamiento, ni basalmente (18,36 ± 9,39 ng/ml y 18,06 ± 7,96 ng/ml respectivamente) ni a los 12 meses (16,20 ± 7,29 ng/ml en las controles y 16,56 ± 8,82 ng/ml en las tratadas) Gráfica nº22.

Igualmente no encontramos diferencias dentro de cada grupo si comparamos los valores de 25-OH-D₃ de las mujeres con menopausia natural y los de las mujeres con menopausia quirúrgica, tanto en condiciones basales como con el tiempo.

Al clasificar a las mujeres del estudio en dos grupos, atendiendo al tipo de menopausia sufrida y comparar en ellas los niveles de 25-OH-D₃ de las mujeres que permanecen como controles y de las que son tratadas, apreciamos que en el grupo de mujeres con menopausia natural no existen diferencias entre las mujeres controles y las tratadas, ni basalmente ni con el tiempo. Lo mismo ocurre en las mujeres con menopausia quirúrgica. Gráfica nº23.

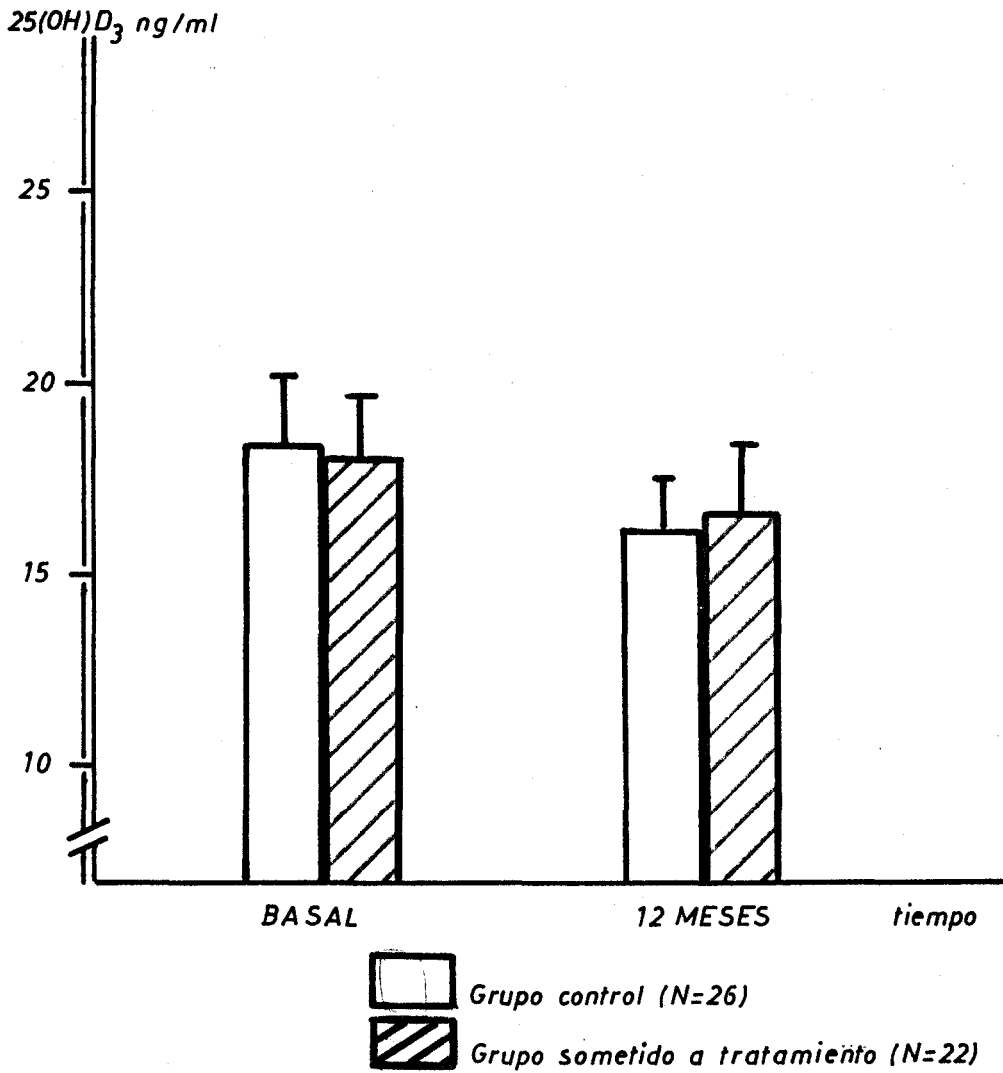
No observamos cambios significativos en las concentraciones de 25-OH-D₃ con el tiempo, ni en el grupo control ni en el tratado.

Tampoco se aprecian variaciones con significación estadística en los valores de 25-OH-D₃ con el tiempo dentro de las mujeres con menopausia natural,

TABLA N°15.-VALORES SERICOS DE 25-HIDROXICOLECALCIFEROL
(ng/ml)

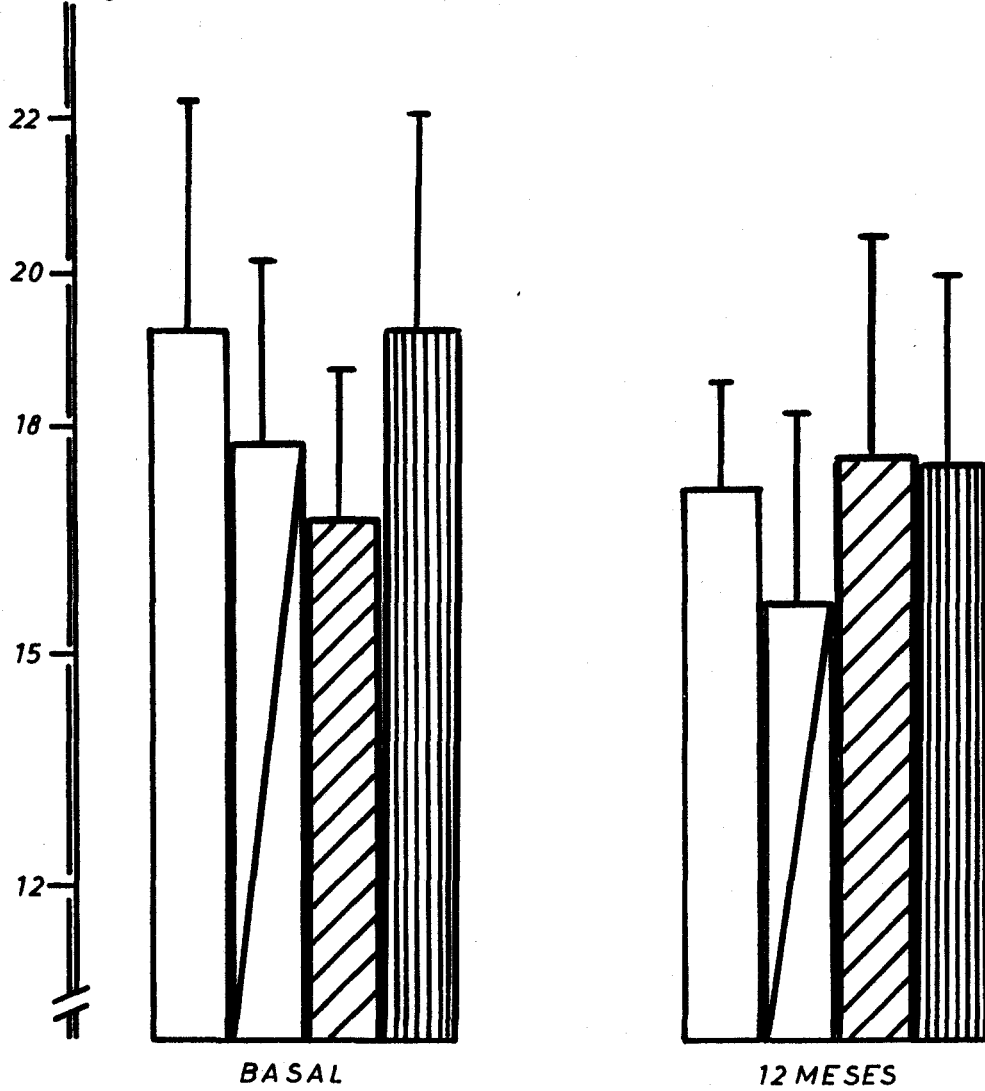
	GRUPO CONTROL			GRUPO EN TRATAMIENTO		
	TOTAL (N=26)	M.natural (N=9)	M.quirurg. (N=17)	TOTAL (N=22)	M.natural (N=11)	M.quirurg. (N=11)
BASAL	18,36 ± 9,38	19,30 ± 8,92	17,86 ± 9,85	18,06 ± 7,96	16,80 ± 6,48	19,32 ± 9,35
12MESES	16,20 ± 7,29	17,16 ± 4,28	15,69 ± 8,55	16,56 ± 8,82	16,61 ± 9,69	16,51 ± 8,35





GRAFICA Nº22.-NIVELES SERICOS DE 25-HIDROXICOLECALCIFEROL
EN EL GRUPO CONTROL Y EN EL SOMETIDO A TRA-
TAMIENTO



GRAFICA N°23.-VALORES SERICOS DE 25-HIDROXICOLECALCIFEROL
EN LAS MUJERES MENOPAUSICAS NATURALES Y
QUIRURGICAS CONTROLES Y TARTADAS

25(OH)D₃ ng/ml



-  Menopausicas naturales controles. (N=9)
-  Menopausicas quirurgicas controles. (N=17)
-  Menopausicas naturales en tratamiento. (N=11)
-  Menopausicas quirurgicas en tratamiento. (N=11)

tanto controles como tratadas.

Así mismo, al estudiar los niveles de 25-OH-D₃/ de las mujeres con menopausia quirúrgica del estudio observamos que no existen cambios significativos con el tiempo ni en las mujeres que permanecen como controles ni en las que se someten a tratamiento.

Existe una correlación (+) entre los niveles / basales de 25-OH-D₃ y las concentraciones basales de fósforo sérico ($p < 0,01$, $r = 0,3947$).

No encontramos correlación entre los valores de 25-OH-D₃ y el resto de los parámetros estudiados.

-1,25 DIHIDROXICOLECALCIFEROL:

Los valores de 1,25 (OH)₂D₃ obtenidos en el estudio se recogen en la tabla nº16.

No encontramos diferencias significativas entre el grupo control y el sometido a tratamiento, ni basalmente ($32,00 \pm 15,48$ pg/ml y $36,23 \pm 13,78$ pg/ml / respectivamente) ni al año ($34,94 \pm 15,61$ pg/ml en / las controles y $37,14 \pm 13,31$ pg/ml en las tratadas). Gráfica nº24.

Al dividir cada grupo (control y tratado) en 2/ subgrupos, atendiendo al tipo de menopausia, observamos que en el grupo control no existen diferencias / significativas en los niveles basales de 1,25(OH)₂D₃ entre las mujeres menopáusicas naturales y quirúrgicas, pero sí a los 12 meses, siendo mayores los niveles de las mujeres con menopausia quirúrgica / ($26,52 \pm 6,86$ pg/ml en las naturales y $40,00 \pm 17,44$ / pg/ml en las quirúrgicas, $p < 0,05$). Gráfica nº25.

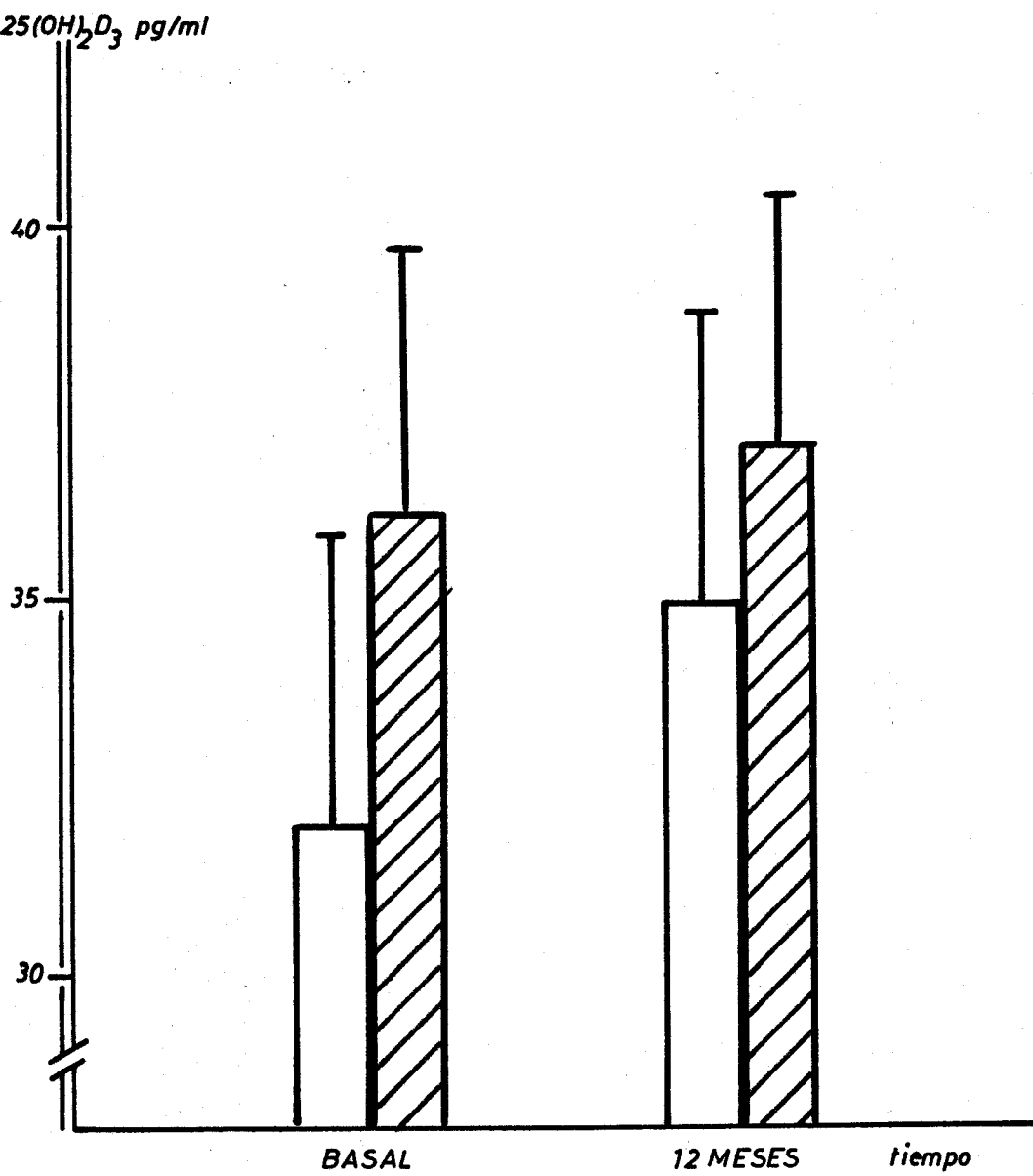
No existen diferencias entre las concentracio-

TABLA N°16.-NIVELES SERICOS DE 1,25-DIHIDROXICOLECAL-
CIFEROL (pg/ml)

	GRUPO CONTROL			GRUPO EN TRATAMIENTO		
	TOTAL (N=16)	M.natural (N=6)	M.quirurg. (N=10)	TOTAL (N=15)	M.natural (N=7)	M.quirurg.
BASAL	32,00 ± 15,48	25,53 ± 6,69	35,89 ± 18,16	36,23 ± 13,78	33,62 ± 15,72	38,52 ± 12,45
12MESES	34,94 ± 15,61	26,52 ± 6,86	40,00 ± 17,44	37,14 ± 13,31	35,34 ± 9,90	38,71 ± 16,26

GRAFICA N°24.-NIVELES SERICOS DE 1,25-DIHIDROXICOLECALCIFEROL
EN EL GRUPO CONTROL Y EN EL SOMETIDO A TRATA-
MIENTO

1,25(OH)₂D₃ pg/ml



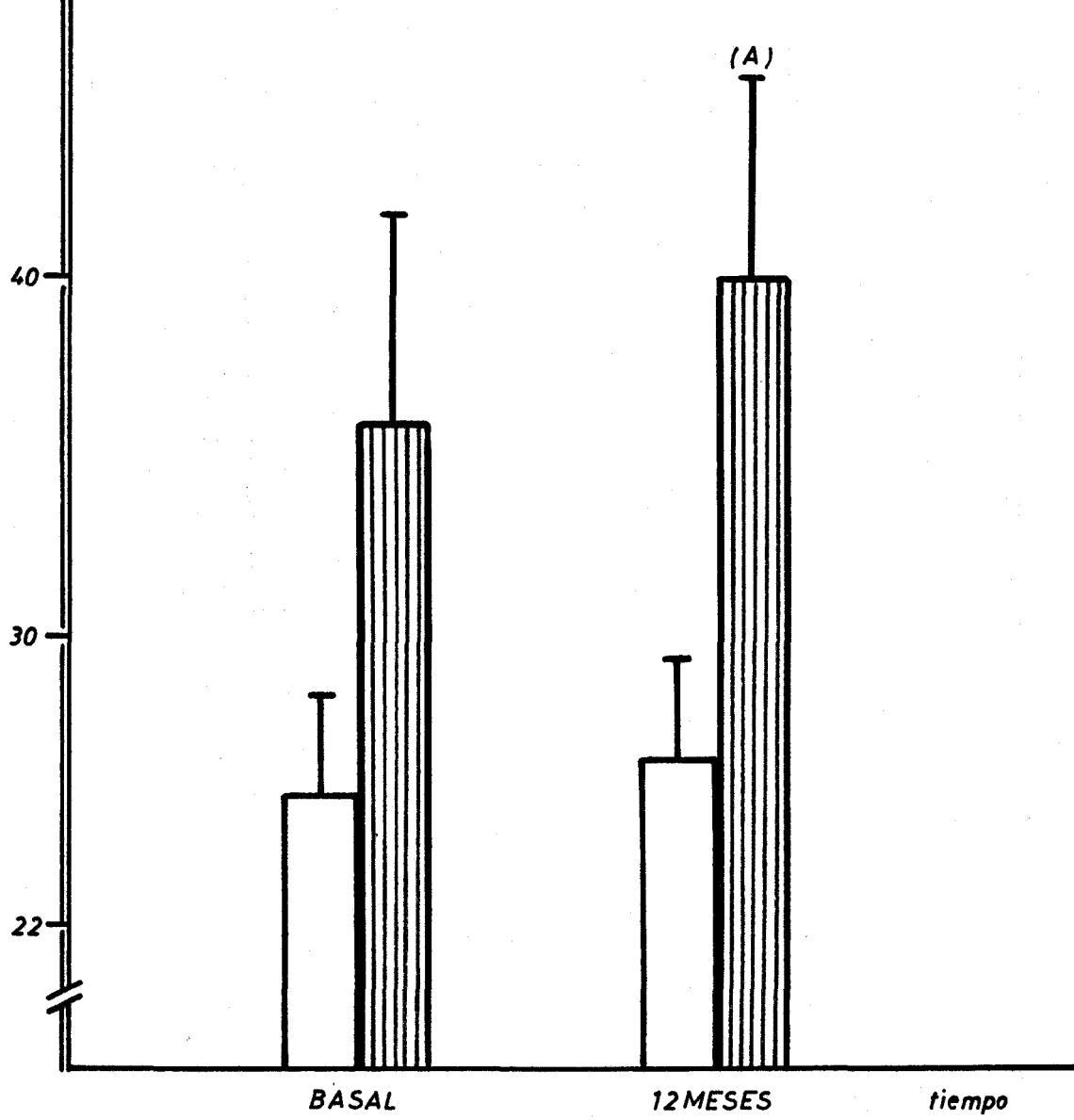
Grupo control (N=16)



Grupo sometido a tratamiento (N=15)

GRAFICA N°25.-VALORES SERICOS DE 1,25-DIHIDROXICOLECALCIFEROL
EN EL GRUPO CONTROL EN BASE AL TIPO DE MENOPAU-
SIA EXPERIMENTADA

1,25(OH)₂D₃ pg/ml



Mujeres con menopausia natural (N=6)

Mujeres con menopausia quirurgica (N=10)

A: $p < 0,05$ t-student para muestra no apareada.

nes de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ de las mujeres con menopausia natural y de las mujeres con menopausia quirúrgica del grupo en tratamiento.

Cuando agrupamos a las mujeres del estudio, atendiendo al tipo de menopausia sufrida, observamos que tanto en las mujeres menopaúsicas naturales como en las quirúrgicas, no existen diferencias entre los niveles de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ de las controles y de las que realizan tratamiento, ni basalmente ni al año.

No apreciamos cambios significativos a los 12 / meses en los niveles de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ ni en el grupo / control ni en el tratado.

En las mujeres con menopausia natural no existen cambios significativos con el tiempo en las concentraciones de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$, ni en las que permanecen como controles ni en las sometidas a tratamiento.

Dentro del grupo de mujeres con menopausia quirúrgica tampoco apreciamos variaciones en los valores de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ con el tiempo, ni en las controles ni en las tratadas.

Encontramos una correlación (-) entre los niveles basales de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ y las concentraciones / basales de fosfatasa ácida tartrato resistente / ($p < 0,001$, $r = 0,6350$). Así mismo observamos una correlación (+) entre los niveles basales de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ y los valores basales de calcio sérico. ($p < 0,01$, $r = -0,4316$).

-CALCIO SERICO:

Los valores de calcio sérico se encuentran recogidos en la tabla nº17.

TABLA N°17.-CONCENTRACIONES DE CALCIO SERICO (mg%)

	GRUPO CONTROL			GRUPO EN TRATAMIENTO		
	TOTAL (N=30)	M.natural (N=11)	M.quirurg. (N=19)	TOTAL (N=33)	M.natural (N=16)	M.quirurg. (N=17)
BASAL	9,52 ± 0,32	9,56 ± 0,39	9,50 ± 0,29	9,26 ± 0,39	9,21 ± 0,25	9,30 ± 0,50
6MESES	9,47 ± 0,56	9,23 ± 0,56	9,62 ± 0,52	9,70 ± 0,53	9,65 ± 0,56	9,74 ± 0,52
12MESES	9,59 ± 0,32	9,69 ± 0,30	9,52 ± 0,33	9,67 ± 0,50	9,60 ± 0,51	9,73 ± 0,51

Los niveles basales de calcio sérico encontrados en el grupo control son superiores estadísticamente a los del grupo sometido a tratamiento ($9,52 \pm 0,32$ mg% y $9,26 \pm 0,39$ mg% respectivamente, $2p < 0,005$). Pero al no producirse cambios en los valores de calcio sérico con el tiempo en el grupo control ($9,47 \pm 0,56$ mg% a los 6 meses y $9,59 \pm 0,32$ mg% a los 12 meses) y sí en el tratado, donde existe una subida significativa de calcio sérico tanto a los 6 como a los 12 meses ($9,70 \pm 0,53$ mg% y $9,67 \pm 0,50$ mg% respectivamente, $2p < 0,001$ en ambos casos), se pierde la diferencia estadística, existente basalmente, entre ambos grupos a los 6 y 12 meses. Gráfica nº26.

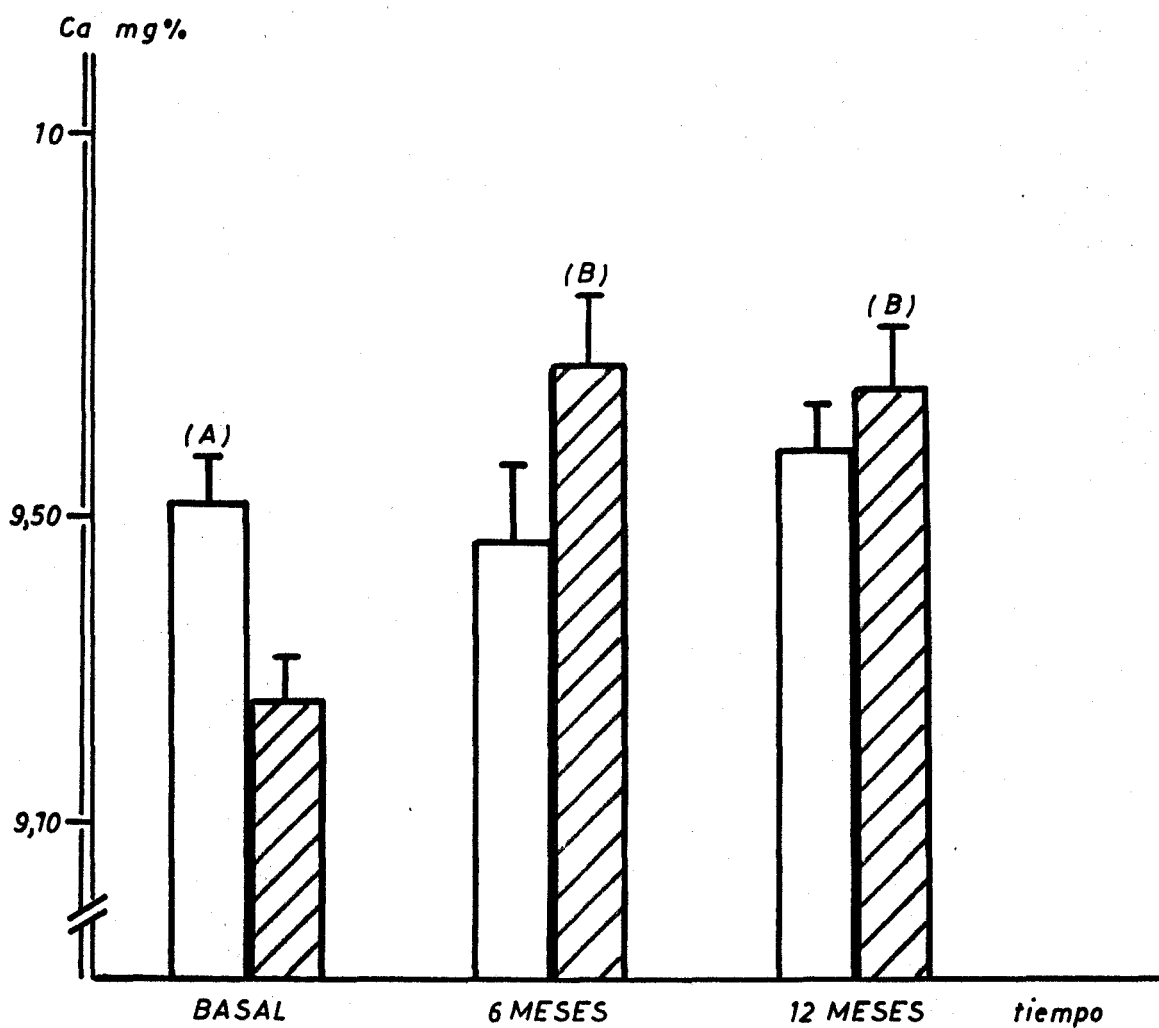
No existen diferencias dentro de cada grupo en los niveles de calcio sérico en base al tipo de menopausia, ni basalmente ni con el tiempo.

Al dividir al total de las mujeres estudiadas según el tipo de menopausia sufrida, observamos que en las mujeres con menopausia natural los niveles basales de calcio sérico en las controles son superiores estadísticamente con respecto a las tratadas ($2p < 0,05$), mientras que a los 6 meses los valores de calcio sérico son mayores en las tratadas que en las que permanecen como controles ($p < 0,05$), no existiendo diferencia entre ambos grupos a los 12 meses.

No se aprecian diferencias en los niveles de calcio sérico dentro del grupo de mujeres con menopausia quirúrgica entre las controles y las tratadas, ni basalmente ni con el tiempo.

Al estudiar las fluctuaciones que sufren los niveles de calcio sérico con el tiempo, podemos observar que tanto dentro del grupo de mujeres con menopausia natural como del de mujeres menopaúsicas/quirúrgicas, aquellas que permanecen como controles/

GRAFICA N°26.-VALORES DE CALCIO SERICO EN EL GRUPO CONTROL
Y EN EL SOMETIDO A TRATAMIENTO



□ Grupo control (N=30)

▨ Grupo sometido a tratamiento (N=33)

A: $2p < 0,005$ t-student para muestra no apareada.

B: $2p < 0,001$ t-student para muestra apareada.

no presentan cambios con el tiempo, ni a los 6 ni a los 12 meses; mientras que las mujeres sometidas a tratamiento, tanto menopaúsicas naturales como quirúrgicas, experimentan un aumento de los niveles de calcio sérico a los 6 y 12 meses ($2p < 0,05$ para ambos grupos y periodos de tiempo). Gráfica nº27.

Existe una correlación (+) entre los niveles/basales de calcio sérico y los valores basales de / contenido mineral óseo (BMC) y de densidad ósea / (BMD) ($p < 0,01$ en ambos casos, $r = 0,3287$ y $r = 0,3434$ respectivamente). Así mismo a los 12 meses encontramos igualmente esta correlación (+) entre las concentraciones de calcio sérico y los niveles de BMC/ y BMD ($p < 0,01$ en ambos casos, $r = 0,3422$ y $r = 0,3030$ respectivamente).

-OTROS PARAMETROS:

En el resto de los parámetros bioquímicos analizados no hemos observado diferencias entre los / distintos grupos según realizaran o no tratamiento, ni basalmente ni con el tiempo.

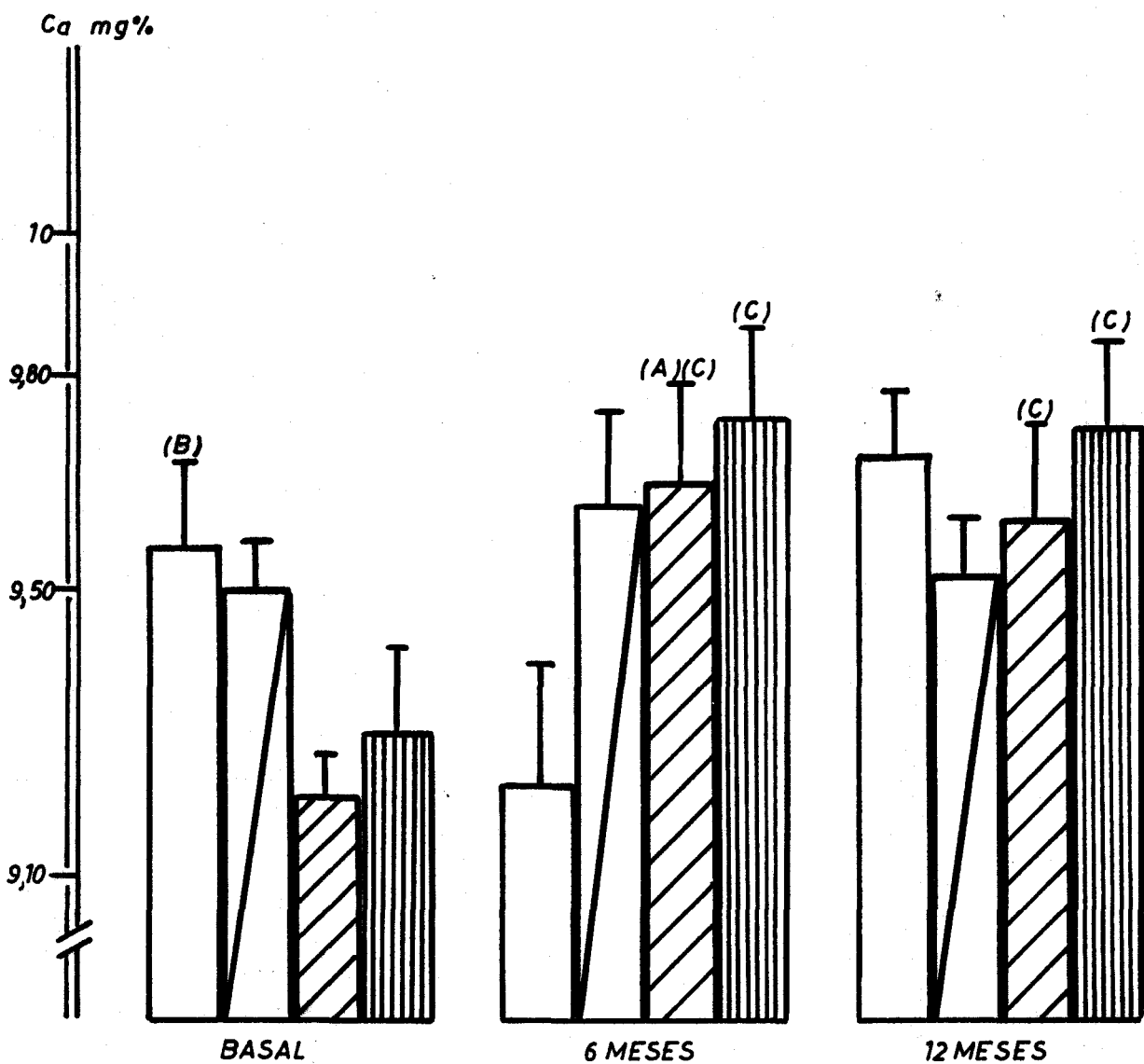
Tampoco hemos encontrado cambios en dichos parámetros con el tiempo en ninguno de los grupos estudiados.





Para asegurarnos que las mujeres del estudio / englobadas en el grupo de menopaúsicas naturales / realmente se encontraban en periodo menopaúsico se determinaron los valores séricos de FSH.

Todas las mujeres consideradas como menopaúsicas naturales mostraron unos niveles de FSH compatibles con la postmenopausia (20-100 mU/ml).

No encontramos diferencias entre las concentra

GRAFICA N°27.-NIVELES DE CALCIO SERICO EN LAS MUJERES MENO-
PAUSICAS NATURALES Y QUIRURGICAS CONTROLES Y
TARTADAS



-  Menopausicas naturales controles (N=11)
-  Menopausicas quirurgicas controles (N=19)
-  Menopausicas naturales en tratamiento (N=16)
-  Menopausicas quirurgicas en tratamiento (N=17)

A: $p < 0,05$

B: $2p < 0,05$

C: $2p < 0,05$

A,B: t-student para muestra no apareada.

C: t-student para muestra apareada.

ciones de FSH de las menopáusicas naturales contro- / les y las que iban a ser sometidas a tratamiento / (72,54 \pm 19,23 mU/ml y 68,19 \pm 26,43 mU/ml respectiva- / mente).

-EFECTO DE LA ADMINISTRACION ORAL DE FOSFORO SOBRE / LOS NIVELES DE PTH:

En la tabla nº18 se muestran los niveles medios de PTH intacta y el porcentaje de variación de los / mismos obtenidos el primer y tercer día de tratamien- / to con 1,5 g/d de fósforo.

En el primer día de tratamiento observamos un / aumento significativo de los niveles de PTH, ya en / la primera hora tras la ingesta de fósforo ($p < 0,05$), siendo mayor este aumento a las 2 y a las 4 horas / desde la administración del mismo ($2p < 0,02$ a las 2 / horas y $2p < 0,005$ a las 4 horas).

Igualmente apreciamos un ascenso, también sig- / nificativo, de las concentraciones de PTH con res- / pecto a las basales al tercer día de administrar fós- / foro en todos los períodos de tiempo estudiados ($2p < 0,005$ para la 1ª hora y $2p < 0,001$ para la 2ª y 4ª ho- / ras). Gráfica nº28.

No encontramos diferencias significativas al / comparar las cifras de PTH del primer y del tercer / día de estudio, tanto basalmente como en los distin- / tos intervalos de tiempo.

La máxima subida de los niveles de PTH se obser- / va a las 2 horas de la administración de 1,5 g de / fósforo, tanto en el primer como en el tercer día, / aunque en este último el porcentaje de variación / apreciado es mayor (33,64% y 63,13% respectivamente). Gráfica nº29.

TABLA N°18.-NIVELES SERICOS Y PORCENTAJE DE VARIACION
DE LA PARATHORMONA COMO RESPUESTA A LA
ADMINISTRACION DE FOSFORO

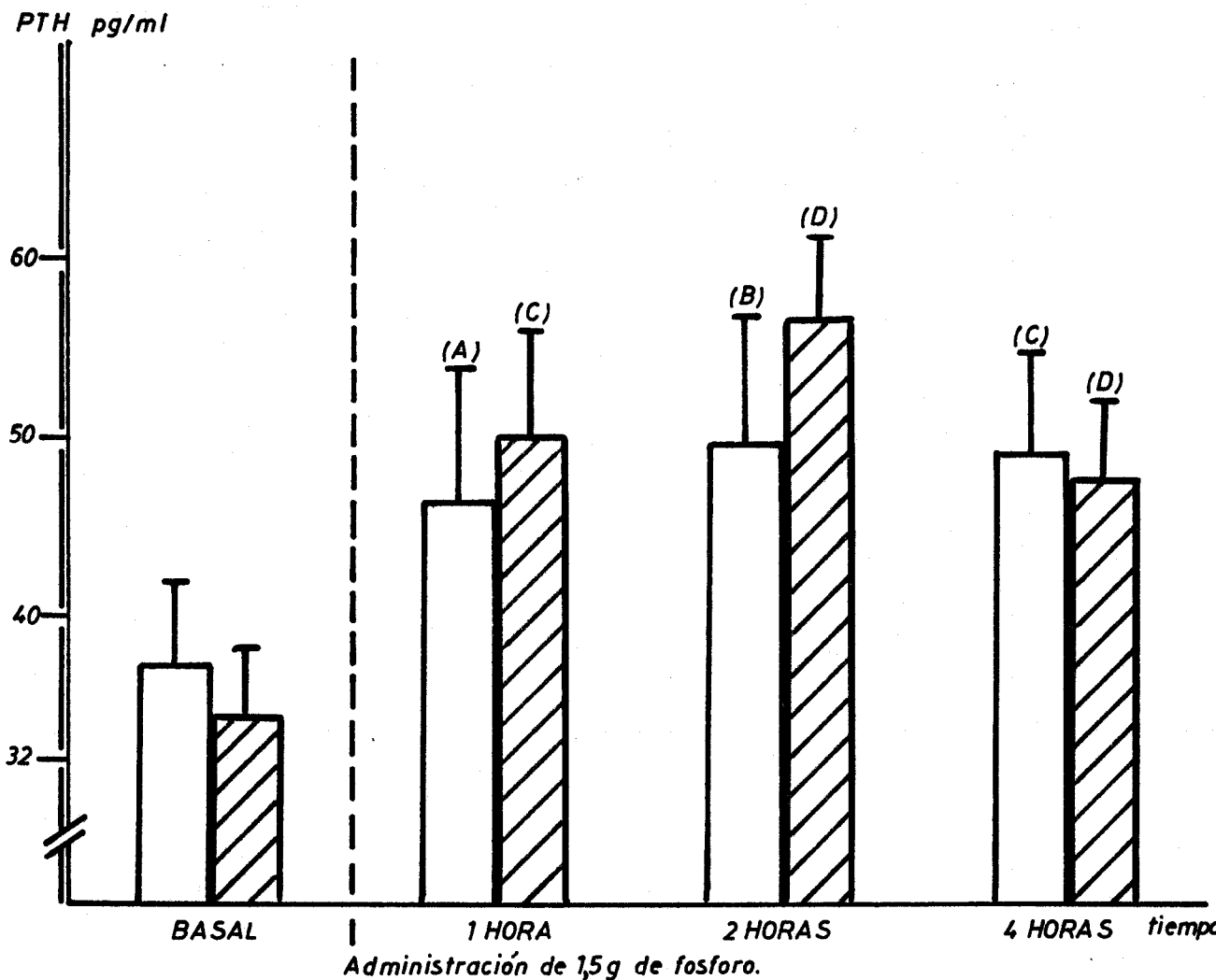
	BASAL	1 HORA	2 HORAS	4 HORAS	A	B	C
PRIMER DIA	37,18 ± 15,48	46,65 ± 23,75	49,69 ± 22,58	49,28 ± 17,83	25,47%	33,64%	32,54%
TERCER DIA	34,48 ± 11,24	50,03 ± 19,65	56,25 ± 15,78	47,84 ± 13,84	45,09%	63,13%	38,74%

A: Porcentaje de variación en los niveles de PTH a la hora de la administración de P

B: Porcentaje de variación en los niveles de PTH a las 2 horas de la administración de P

C: Porcentaje de variación en los niveles de PTH a las 4 horas de la administración de P

GRAFICA N°28.-NIVELES SERICOS DE PARATHORMONA BASALMENTE Y
TRAS LA ADMINISTRACION DE FOSFORO



□ Valores de PTH en el primer día de estudio.

▨ Valores de PTH en el tercer día de estudio.

A: $p < 0,05$

B: $2p < 0,02$

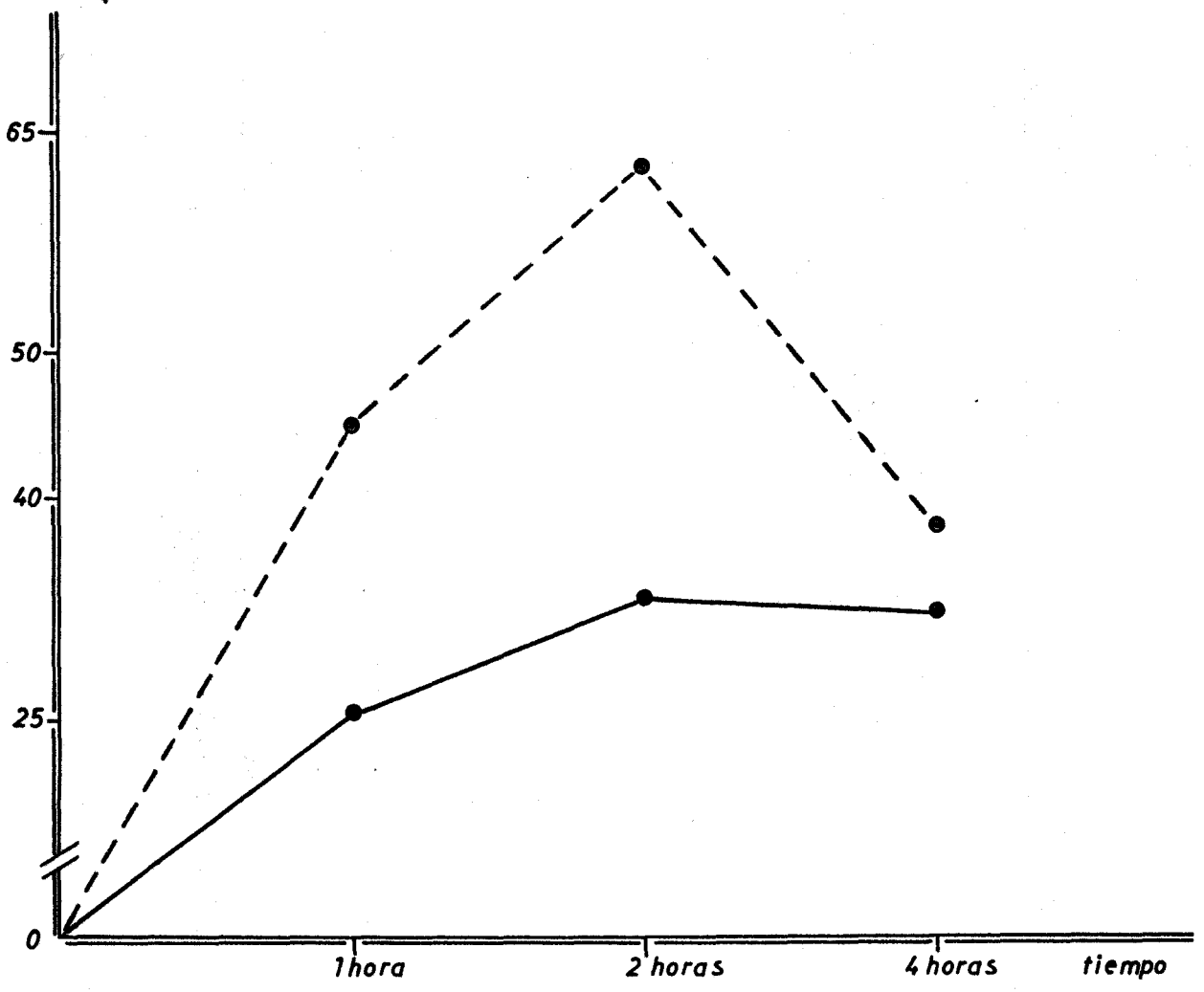
C: $2p < 0,005$

D: $2p < 0,001$

t-student para muestras apareadas.

GRAFICA N°29.-PORCENTAJE DE VARIACION DE LOS NIVELES DE
PARATHORMONA EN RESPUESTA A LA ADMINISTRA-
CION ORAL DE FOSFORO

% PTH



— Resultados del primer día del estudio.
- - - Resultados del tercer día del estudio.

DISCUSSION

Nuestros resultados demuestran que el regimen/ de tratamiento ADFR con fósforo, calcitonina y calcio es útil para frenar la pérdida acelerada de / masa ósea que acontece en los primeros años de la / menopausia. Así en nuestro grupo de mujeres contro- les la pérdida de contenido mineral óseo (BMC) y de densidad ósea (BMD) en el primer año de estudio fue del 7,17% y del 6,40% respectivamente, frente a la/ encontrada en las mujeres sometidas a tratamiento / que supuso un 2,98% para BMC y un 1,64% para BMD. / Confirmandose esta diferencia de comportamiento / entre el grupo control y el tratado tanto a los 18/ meses (\downarrow 8,42% de BMC y \downarrow 5,77% de BMD para el gru- po control y \uparrow 0,90% de BMC y \downarrow 0,21% de BMD para/ el grupo tratado) como a los 24 meses de seguimien- to (\downarrow 10,76% de BMC y \downarrow 7,36% de BMD en las mujeres / controles y \uparrow 0,68% de BMC y \downarrow 2,82% de BMD en las/ tratadas).

En un principio puede sorprender la alta pér- dida de masa ósea observada en nuestro grupo de mu- jeres controles, pero debemos recordar que se trata de mujeres postmenopaúsicas muy recientes (tiempo / medio de menopausia de 11,50 5,93 meses), período/ éste en el que sabemos existe una pérdida ósea / anual muy intensa, barajandose cifras muy dispares, segun los distintos autores, que oscilan entre un 2 a un 9% (56,58,59) para el hueso trabecular, que es el tipo de hueso que valoramos en nuestro estudio.

Aunque no hemos encontrado una ganancia en la/ densidad ósea de las mujeres en tratamiento, como / ocurre en trabajos realizados por otros autores / (59,293,303,306,315). Hemos de destacar que entre / ellos los únicos comparables con el nuestro, son / los de Balleari (306) y Reginster (303), ya que los otros que observan una ganancia en la masa ósea / usan como medida preventiva los estrógenos.

Así, por ejemplo, si nos centramos en el estudio realizado por Reginster y cols. (303) vemos que se obtiene una ganancia anual de densidad ósea de / un 1,38% en las mujeres postmenopaúsicas recientes/ tratadas con 50 UI/d de calcitonina por vía intra- / nasal durante 5 días por semana y 0,5 g/d de cal- / cio, frente a una pérdida del 3,16% en las contro- / les. Si bien este esquema terapéutico puede ser / bien tolerado por las pacientes, hay que tener en / cuenta el elevado coste que supone y como se trata / de un regimen preventivo que precisa un tiempo más / o menos prolongado de instauración, podría ocurrir / que su carestía impidiera el que se llevara a cabo / de una forma general en todas las ocasiones que se / requiriese.

Por otro lado, esta ganancia ósea no ha sido / confirmada en las investigaciones realizadas poste- / riormente por MacIntyre (307), usando tambien cal- / citonina como tratamiento preventivo de la pérdida / de masa ósea. Efectivamente MacIntyre estudia el / efecto de la calcitonina (50 UI/semana) sobre la / pérdida de densidad ósea durante 2 años en mujeres postmenopaúsicas recientes y lo compara con el de / los estrógenos, observando que la calcitonina sola / resulta tan eficaz como los estrógenos o como cuan- / do se combina con ellos para prevenir el rápido des- / censo de hueso, ya que la pérdida obtenida en cada / caso fue de un 2,75%, un 3,85% y un 3,10% respecti- / vamente, frente al descenso de un 10,20% que se pro- / dujo en las mujeres que permanecieron como contro- / les. Hemos de destacar que estos resultados usando / calcitonina durante 2 años son similares a los obte- / nidos por nosotros en el mismo período de tiempo / (↓ 2,82% de BMD en las mujeres tratadas y ↓ 7,36% de BMD en las controles).

Aunque estos trabajos demuestran, al igual que

el nuestro, la utilidad de la calcitonina para prevenir la pérdida ósea en la menopausia inmediata, / ninguno de ellos utiliza la terapia secuencial / ADFR. En este sentido son muy pocos los estudios / realizados hasta el momento actual y todos ellos se han llevado a cabo en pacientes con osteoporosis / establecida y no como medida profiláctica en las / mujeres postmenopáusicas.

Los trabajos que usan exactamente fósforo como activador de las unidades de remodelamiento y calcitonina como inhibidor de la resorción, al igual que nosotros aunque con variaciones en la dosis, son / los de Rasmussen (316) y Kuntz (317), encontrándose / en los mismos un aumento del volumen trabecular, me / dido por histomorfometría, en las pacientes osteo- / poróticas tratadas, y aunque el período de trata- / miento es corto, pues no supera los 6 meses, los / resultados obtenidos apoyan nuestra teoría del efec- / to beneficioso de la terapia ADFR sobre el hueso. / En esta misma línea se encuentran los estudios rea / lizados por Aloia y cols. (283) en los que se uti- / liza hormona de crecimiento y calcitonina como sis- / tema ADFR, donde la hormona de crecimiento juega el papel de activador de las unidades de remodelamien- / to. El trabajo se lleva a cabo en mujeres con osteo- / porosis establecida y en él se observa un aumento / de la masa ósea, medida por activación neutrónica y por fotodensitometría simple, en las mismas a los / 2 años de tratamiento.

Por último, cabe destacar los trabajos en los / que se utiliza fósforo y difosfonatos como sistema / ADFR y en los que no está muy claro el efecto bene- / ficioso del mismo, ya que aunque los primeros resul- / tados obtenidos (282) apuntaban hacia una mejoría / desde el punto de vista histomorfométrico (aumento del volumen trabecular), los realizados posterior- /

mente por Pacifici y cols. (284) no encuentran que/ éste sea útil para frenar la pérdida ósea en las mu/ jeres osteoporóticas, comparado con el tratamiento/ con estrógenos y calcio.

De todas formas, aunque el uso de los difosfo-
natos planteen actualmente una gran polémica sobre/
su utilidad o no como sistema ADFR en el tratamien-
to de la osteoporosis, sí está claro que el resto /
de los estudios realizados con la terapia ADFR que/
incluyen a la calcitonina como inhibidor de la acti/
vidad osteoclástica, son realmente efectivos en la/
osteoporosis, en cuanto a una disminución de la pér/
dida ósea y a una mejoría histológica, por lo que /
resultan muy prometedores en el camino de la preven/
ción de esta patología. Idea ésta que es corroborada
en nuestro trabajo, que representa además el /
único intento de prevención de la pérdida ósea en /
la mujer en la postmenopausia inmediata con terapia
ADFR con fósforo y calcitonina.

Un aspecto a destacar en nuestro estudio es /
que no encontramos diferencias en la pérdida de ma-
sa ósea entre las mujeres menopaúsicas quirúrgicas/
y las que han sufrido una menopausia natural, como/
ocurre en los trabajos realizados por otros autores
(59,61) que aprecian un descenso de masa ósea mayor
cuando se trata de una menopausia quirúrgica y que/
lo justifican por la brusca disminución de los níve/
les estrogénicos que sucede en la misma. Sin embar-
go, hemos de tener en cuenta que aunque en las muje/
res con menopausia natural el descenso estrogénico/
no es tan brusco, éste se inicia ya en el período /
perimenopaúsico, por lo que se puede suponer que /
cuando las mujeres que sufrieron una menopausia na-
tural comenzaron el estudio, como se les exigió un/
período de amenorrea igual o superior a 6 meses, /
sus niveles estrogénicos serían muy bajos y casi /

superponibles a los de las mujeres con menopausia / quirúrgica.

Heaney y cols. (222) observaron la existencia / de un deterioro en el balance de calcio en las muje / res postmenopaúsicas, apreciándose un aumento del / turnover óseo en las mismas que se caracteriza por / un gradual incremento de los parámetros de remode- / miento óseo que alcanza su máximo alrededor del año / de estudio (194).

En base a estos hechos podemos afirmar que el / tratamiento ADFR propuesto en nuestro estudio no só / lo conduce a una menor pérdida de masa ósea , sino / también a un descenso o freno del turnover óseo co- / mo lo demuestran los hallazgos bioquímicos que vie- / nen a reflejar tanto el estado de formación como de / resorción ósea.

Dentro de los parámetros de formación cabe des / tacar la osteocalcina, así aunque basalmente los / niveles de la misma sean similares en nuestras muje / res de estudio que permanecen como controles y en / las que se someteran a tratamiento, sin embargo a / los 6 y 12 meses de seguimiento las concentraciones / de osteocalcina son superiores en las controles en / relación a las tratadas ($2p < 0,001$ en ambos perío- / dos de tiempo), existiendo un aumento del 55,22% al / año con respecto a los niveles basales ($2p < 0,05$) / en las controles, mientras que en las que realizan / tratamiento se observa sólo un aumento del 10,76%, / sin llegar éste a ser significativo.

Estos resultados corroboran los ya encontrados / por otros autores que demuestran la existencia de / un aumento de las concentraciones de osteocalcina / en la menopausia (194,241,318). Aunque algunos de / estos estudios estan realizados sólo en mujeres /

postmenopaúsicas quirúrgicas, sin embargo sus hallazgos son perfectamente compatibles con los nuestros, sin que podamos justificar la diferencia de comportamiento de los niveles de osteocalcina del grupo control y del tratado en base al tipo de menopausia sufrida por las mujeres que constituyen cada grupo, ya que la proporción de menopausias naturales y quirúrgicas es parecida en ambos grupos y además en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias en las concentraciones de osteocalcina dependientes del tipo de menopausia que se trate.

Si bien es verdad que no apreciamos cambios en los niveles de fosfatasa alcalina, que es otro parámetro de formación ósea, es de todos conocido que los niveles de osteocalcina presentan una correlación (+) con los de fosfatasa alcalina, siendo la osteocalcina un indicador más sensible y de superior especificidad que ésta de la formación ósea y en definitiva del turnover óseo en las enfermedades óseas (4,241,319).

Esto unido al hecho de que se han encontrado concentraciones elevadas de osteocalcina en la osteoporosis de alto turnover (5,241) y que se ha demostrado recientemente que los niveles de la misma pueden ser un buen índice de pérdida de masa ósea (8,11), nos hace suponer que el aumento en las cifras de osteocalcina que apreciamos en nuestras mujeres controles se debe a un aumento del turnover óseo que no se produce en las tratadas, permaneciendo en ellas los niveles de osteocalcina sin cambios significativos.

Los parámetros más utilizados como reflejo de la resorción ósea son los niveles de hidroxiprolina y de calcio en la orina, el índice urinario Ca/Cr y las cifras en sangre de fosfatasa ácida tartrato re

sistente.

En nuestro estudio ha sido completamente imposible realizar la medición de las concentraciones de / hidroxiprolina en orina por razones técnicas.

En cuanto a los niveles de calcio y al índice / Ca/Cr en orina no hemos encontrado diferencia entre / el grupo control y el tratado, pero esta comparación sólo es factible basalmente, ya que tras el tiempo / de tratamiento los niveles de uno y otro parámetro / se ven influenciados por la ingesta de calcio que / supone la realización de la terapia ADFR.

Por ello para nosotros, como para otros auto- / res (320), la detección de los niveles de fosfatasa / ácida tartrato resistente ha adquirido en los últi- / mos tiempos una gran importancia como indicador del / estado de resorción ósea y por lo tanto del turnover óseo.

La fosfatasa ácida tartrato resistente se en- / cuentra relacionada con los osteoclastos durante la / resorción ósea y su actividad fue localizada prima- / riamente en los mismos (320).

Se han observado niveles altos de esta enzima / en enfermedades óseas de alto turnover, como es la / enfermedad de Paget y el hiperparatiroidismo, así / como una correlación (+) con la hidroxiprolina / urinaria y la PTH (241). Aunque en la osteoporosis / no existen muchos datos acerca de las concentracio- / nes de fosfatasa ácida tartrato resistente, ha sido / publicado recientemente un estudio realizado en Es- / paña (320) sobre los niveles de esta enzima en la / osteoporosis postmenopaúsica, observandose que las / pacientes osteoporóticas presentan cifras superiores a las mujeres controles de su misma edad.

Tampoco existen estudios realizados en mujeres/postmenopáusicas sanas, como es nuestro caso, pero / ante todos estos datos, es totalmente comprensible / y lógico el hecho de que en nuestro trabajo, aunque / no encontremos diferencia en los valores absolutos / de fosfatasa ácida tartrato resistente entre el grupo control y el tratado, apreciamos un aumento significativo al año en los niveles de esta enzima con respecto a los basales en las mujeres controles (aumento del 48,16%, $2p=0,005$) que no se observa en las sometidas a tratamiento (aumento del 1,78%), confirmandose así nuestra teoría de la existencia de un turnover óseo elevado en nuestras mujeres controles, mientras que en las tratadas este turnover se ve frenado.

Aunque los niveles de calcio iónico no se consideraran como un parámetro directo de la resorción ósea, sí se ha publicado el hecho de que en la menopausia existe una mayor salida de calcio del hueso (194), que coincide con nuestros hallazgos, ya que al igual que ocurre con la fosfatasa ácida tartrato/resistente, aunque no encontramos diferencias en los valores absolutos de calcio iónico entre el grupo control y el tratado, sí observamos un aumento significativo en las concentraciones de este parámetro al año con respecto a las basales ($2p < 0,05$) en las mujeres controles que no se aprecia en las tratadas.

Por lo tanto podemos afirmar que nuestros resultados están en concordancia con los ya existentes / que demuestran un aumento del turnover óseo en la menopausia (194,222) que viene reflejado en nuestro estudio por un incremento de los niveles de osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato resistente y calcio iónico al año de seguimiento, siendo la osteocalcina el más sensible de estos parámetros. Así mismo vemos como al instaurar la terapia ADFR este aumento

del turnover óseo demostrado en las mujeres que permanecen como controles no se produce.

No observamos diferencias entre los niveles de calcitonina del grupo control y del tratado, ni básicamente ni al término del estudio, lo cual es fácilmente comprensible debido a que se trata de grupos muy homogéneos donde sólo se valora el estado menopáusicos y no patologías alguna, aunque de todas formas es por todos conocido que existe una gran disparidad de resultados en cuanto a las cifras de calcitonina en la osteoporosis postmenopáusicas en relación a las mujeres postmenopáusicas sanas (149,153, / 154,155,160). A esto hay que añadir los amplios límites de normalidad con los que cuenta esta hormona que conlleva unas desviaciones standards muy altas que hacen muy difícil encontrar diferencias significativas al comparar dos grupos de mujeres postmenopáusicas sanas, a pesar de que se instaure en uno de ellos tratamiento ADFR, ya que la única terapia reconocida hasta el momento actual capaz de aumentar los niveles de calcitonina es la estrogénica (132,135, / 136,321).

Tampoco encontramos diferencias en las concentraciones de PTH entre el grupo control y el tratado, siendo este hecho compatible con la gran variedad de resultados obtenidos en la menopausia (321) y en la osteoporosis postmenopáusicas (9,70,149,166, / 167,168) que puede deberse al tipo de PTH medida y a la sensibilidad del RIA utilizado (167,168,321), aunque en definitiva no se puede afirmar, pues aun existe un gran desconocimiento del papel de la PTH en la osteoporosis postmenopáusicas.

Sin embargo, ante los resultados obtenidos que confirman un aumento del turnover óseo en las mujeres del grupo control, cabría esperar que como con-

secuencia del mismo pudiera existir un descenso en / los niveles de PTH, tal como ha sido apuntado por / otros autores (321), hecho este que aunque no lo observamos en todas las mujeres controles sí lo apreciamos en las mujeres postmenopáusicas naturales que permanecen como controles, donde existe un descenso / significativo al año con respecto a los basales / (2p 0,05).

En nuestro estudio no encontramos diferencias / en los metabolitos de la vitamina D, $25(OH)D_3$, y / $1,25(OH)_2D_3$, entre el grupo control y el tratado / ni basalmente ni tras el año de seguimiento, así mismo tampoco apreciamos diferencias en la evolución de los niveles de los mismos en cada uno de estos grupos. Resultados estos que no son sorprendentes ya / que el papel de los metabolitos de la vitamina D en / la genesis de la osteoporosis postmenopáusica y por / lo tanto en el aumento del turnover óseo que acontece en la menopausia está aun por aclarar (152,175, / 176,177,178,179,180,321).

Se ha postulado un déficit de absorción de calcio en las mujeres postmenopáusicas como consecuencia de un descenso en los niveles de $1,25(OH)_2D_3$ en las mismas en relación a las mujeres premenopáusicas (148,321), pero sin embargo estas cifras inferiores / de $1,25(OH)_2D_3$ no pueden justificar el aumento del / turnover óseo de la menopausia, pues se comprobó que no sufrían cambio alguno al instaurar tratamiento estrogénico en las mujeres postmenopáusicas del estudio (321), como cabría esperar, ya que dicho tratamiento disminuye el alto turnover observado en la / menopausia (291,295).

Además de esto hay que añadir el hecho de que / algunos autores, al igual que nuestro grupo, no encuentran diferencias en los niveles de $1,25(OH)_2D_3$ /

entre las mujeres postmenopáusicas y premenopáusicas (152). Efectivamente, aunque nuestro estudio esté / sólo constituido por mujeres postmenopáusicas, si / comparamos los resultados de 25 (OH)D_3 y $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ con los valores medios obtenidos en nuestro laboratorio para las mujeres premenopáusicas sanas, no / observamos diferencias entre ambos grupos para ninguno de los dos metabolitos de la vitamina D.

Por todo ello se piensa que es improbable que / el aumento de resorción ósea que se aprecia en la mujer postmenopáusica se deba a una alteración en la / secreción de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$, y por lo tanto era de esperar, como ha sucedido, que el hecho de instaurar / tratamiento con fósforo, calcitonina y calcio no conllevara cambios en los metabolitos de la vitamina D, aunque con esta terapia se consiga frenar el turno- / ver óseo que caracteriza al estado menopáusico, como se ha podido demostrar a lo largo del estudio, ya / que parece que los metabolitos de la vitamina D no / estan estrechamente relacionados con dicho aumento / del turnover óseo.

En cuanto a los niveles de calcio sérico hay / que destacar que a diferencia de otros trabajos en / los que encuentran un ligero aumento de los mismos / en las mujeres postmenopáusicas sanas (194,321) que / permanecen como controles, nosotros no observamos / cambios en las concentraciones de calcio sérico en / las mujeres controles de nuestro estudio, mientras / que en las que se someten a tratamiento ADFR apa- / rece un incremento de los niveles de calcio sérico / a los 6 y 12 meses ($2p < 0,05$ para ambos períodos de / tiempo) en relación a los basales. Esto podría estar justificado por la continua ingesta de calcio a la / que estan sometidas las pacientes a las que se les / instaura tratamiento, sin que tenga una relación es- / trecha con el turnover óseo, ya que es el calcio ió-

nico el que realmente está involucrado en el metabolismo óseo y no el calcio sérico total. Además no en todos los trabajos realizados en pacientes con osteoporosis postmenopáusicas se muestra un aumento de los niveles de calcio sérico en las controles con respecto a las tratadas al término del estudio (259,316).

Al igual que el calcio total sérico, el fósforo sérico no es un buen índice del estado de resorción/ósea, ya que aunque se observen ligeros aumentos de los niveles de fósforo sérico en la menopausia y en la osteoporosis postmenopáusicas (194,259,321), sin embargo cuando con el tratamiento se consigue mejorar el turnover óseo y la pérdida de masa ósea, no siempre esta mejoría se acompaña de un descenso en los niveles de fósforo sérico (284,321). Por ello no es de extrañar que, al igual que ocurre en los trabajos realizados por Rasmussen (316), nosotros no encontramos diferencias en las concentraciones de fósforo sérico entre las mujeres controles y tratadas del estudio, tanto en condiciones basales como al término del mismo.

La mayoría de los intentos preventivos de la osteoporosis realizados hasta el momento han utilizado como arma terapéutica la sustitución estrogénica, ya que es bien conocido como los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea (267,291,292), producen un balance (+) de calcio (268) y disminuyen la incidencia de fracturas vertebrales (270), de cadera y de Colles (271).

Pero ante estos resultados tan alentadores hay que señalar que esta terapéutica tiene algunos inconvenientes importantes, como es la mayor incidencia de cáncer de endometrio y de mama que puede conllevar.

Actualmente es un hecho generalmente aceptado / que la terapéutica indiscriminada con estrógenos potencia el riesgo de cancer de endometrio, manteniéndose este riesgo despues de interrumpirse el tratamiento (322). Para evitar esto se asocian gestágenos, al menos diez dias de cada mes, con lo que se / consigue disminuir la incidencia tanto de hiperplasia como de carcinoma endometrial (322).

Existe una gran controversia acerca de la utilización de estrógenos y cancer de mama, siendo la incidencia, morbilidad y mortalidad de este tipo de / cancer tan significativamente superior en comparación con el cancer de endometrio, que una relación / entre el uso estrogénico y cancer de mama podría tener consecuencias potencialmente mucho más graves. Es ta relación ha sido siempre muy dificil de demostrar (322), pero recientemente Barrett-Connor y cols. / (323), en un trabajo realizado en Suiza, estudian la / incidencia de carcinoma de mama en 23.244 de mujeres que usaban anticonceptivos y la comparan con la de / otras mujeres de la misma zona durante un período de tiempo de seis años, observando que el uso de estradiol, que es el estrógeno contraceptivo más comunmente empleado, conlleva un aumento casi del doble / del riesgo de carcinoma de mama. Además llama mucho / la atención el hecho de que estos autores aprecien / un riesgo cuadruple de padecer carcinoma de mama en / las mujeres en tratamiento con estrógenos más pro / gestágenos durante más de cuatro años.

Junto a estos problemas, el tratamiento estrogénico cuenta con una serie de contraindicaciones relativas como son el infarto de miocardio, la enfermedad tromboembólica, la hiperlipemia familiar, la hepatopatía, la hipertensión, la obesidad, etc que limitan en gran medida su utilización.

Tambien hay que tener en cuenta que los programas secuenciales de estrógenos y progestágenos producen hemorragias uterinas cíclicas hasta en el 75% de las mujeres , y aunque éstas son menores que en la menstruación normal, no son siempre aceptadas, / especialmente si se producen varios años despues / de la menopausia.

Por último, un punto muy importante que se / plantea a la hora de utilizar los estrógenos es que cuando se suspenden se produce una pérdida de masa / ósea muy importante (273), desapareciendo el efecto protector de los mismos sobre el esqueleto (268, / 272) que se destruye más rápidamente.

Todos estos hechos unidos s los resultados que hemos obtenidos en nuestro trabajo nos lleva a con siderar la terapia ADFR con fósforo, calcitonina y / calcio como una buena alternativa a los estrógenos / para prevenir el desarrollo de osteoporosis en las / mujeres postmenopaúsicas. Además el tratamiento se- cuencial con fósforo, calcitonina y calcio no cuen- ta con contraindicaciones que impidan su utiliza- / ción, ésta sólo se ve limitada en caso de que los / efectos secundarios de la calcitonina sean muy in- / tensos como para tener que suspender dicho trata- / miento, pero esto ocurre con muy poca frecuencia, / ya que la calcitonina sólo se usa 10 días de cada / 3 meses, por lo que suele ser muy bien tolerada por todas las pacientes.

Por otro lado, hay que valorar el hecho de que todas las terapias preventivas de la osteoporosis / se deben mantener durante un tiempo más o menos pro- longado, lo que conlleva un gasto económico impor- / tante que hay que tener presente a la hora de plan- tear un tratamiento profiláctico. En este sentido, / el sistema ADFR con fósforo, calcitonina y calcio /

aporta grandes ventajas, ya que la calcitonina que/ es el fármaco más caro sólo se usa durante 10 días/ de cada ciclo ADFR, mientras que el resto (El fós- / foro que se utiliza durante 3 días previos a la cal- / citonina, y el calcio 1 g/d durante 1 mes y 0,5 g/d / durante 2 meses más) es de muy bajo coste, por lo / que el sistema ADFR se convierte en un tratamiento/ preventivo bastante factible a largo plazo, no sólo / desde el punto de vista económico, sino también des- / de el punto de vista de su buena tolerancia en las/ pacientes, ya que es muy fácil de realizar y produ- / ce pocos efectos secundarios, pues la mayoría del / tiempo sólo se administra calcio.

Recientemente ha surgido una gran polémica / acerca de si el fósforo a las dosis utilizadas habi- / tualmente en las terapias ADFR es capaz de estimu- / lar o no la secreción de PTH, de lo que va a depen- / der que el tratamiento tenga o no un efecto positi- / vo sobre el hueso. En este sentido, el trabajo rea- / lizado por Ittner y cols. (314) muestra la existen- / cia de una falta de respuesta de la PTH a la admi- / nistración de fósforo en pacientes con osteoporosis / postmenopáusicas. Este hallazgo fue corroborado pos- / teriormente (284) al estudiar el efecto de la tera- / pia ADFR en mujeres osteoporóticas, en las que no se / observó ninguna acción beneficiosa de este trata- / miento sobre la pérdida ósea y que se pensó se debe- / ría a la pequeña respuesta de la PTH al fósforo ad- / ministrado que se apreció en este trabajo, ya que / en otros muchos estudios realizados con ADFR en su- / jetos osteoporóticos si se muestra la utilidad de / este tratamiento en la osteoporosis (283,316,317).

Por otra parte, en los trabajos de Silverberg/ y cols. (313) llevados a cabo en sujetos sanos, se / observa una buena respuesta de la PTH a la adminis- / tración de fósforo, apreciándose un incremento en /

los niveles de PTH del 50%. Así mismo, en nuestro estudio hemos analizado la respuesta de la PTH tras la ingesta de 1,5 g/d de fósforo en mujeres postmenopáusicas recientes, encontrando un aumento de PTH de hasta un 63% al tercer día de la administración de fósforo.

La diferencia entre estos resultados puede deberse al hecho de que los sujetos estudiados son diferentes, unos osteoporóticos y otros sanos, llegando a postular que los individuos con osteoporosis establecida presentan una respuesta alterada de la PTH a la administración de fósforo, pero esta idea resulta contradictoria con los estudios que muestran un efecto positivo de la terapia ADFR que utiliza fósforo como intermediario de la activación de las unidades de remodelamiento (316,317), ya que si no existiese una adecuada respuesta de la PTH al fósforo administrado, el tratamiento ADFR no sería útil.

También es necesario tener en cuenta que según el tipo de PTH que se mida los resultados pueden variar enormemente (9,165,167,168), así por ejemplo, se sabe que la PTH-C terminal es muy poco sensible a los estímulos agudos, por lo que puede no encontrarse cambios en las concentraciones de la misma, mientras que la PTH intacta, que es la determinada en nuestro caso, es mucho más sensible.

De una u otra forma, lo que sí es evidente es que con la terapia ADFR que hemos usado en nuestro estudio observamos una buena respuesta de la PTH, con lo que es de esperarse una activación de las unidades de remodelamiento del hueso, que es la base de este tratamiento, lo cual parece llevarse a cabo adecuadamente, ya que los resultados obtenidos sobre la masa ósea son muy positivos. Así aunque en

la osteoporosis establecida aun no esté totalmente/
aclarada la existencia o no de una alteración en la
respuesta de la PTH al fósforo, lo que sí es seguro
es que en las mujeres postmenopaúsicas recientes el
fósforo representa un buen estímulo para la secre-/
ción de PTH y , por lo tanto, el sistema ADFR con /
fósforo, calcitonina y calcio es un buen método de/
prevención de la osteoporosis, lo único que falta /
es llegar a encontrar el esquema ideal ADFR, en /
cuanto a la dosis óptima de los fármacos y duración
de cada ciclo, para conseguir el mejor resultado /
posible sobre la pérdida de masa ósea.

Un punto importante a la hora de establecer /
una terapia preventiva de la osteoporosis lo consti-
tuye la selección de las pacientes candidatas para/
la misma, ya que no todas las mujeres postmenopaúsi-
cas desarrollan osteoporosis, y además, como hemos/
podido comprobar en nuestro estudio, la evolución /
de la masa ósea en las mismas es muy variable.

En este sentido aun no existe unanimidad sobre
cuales son las pacientes de alto riesgo para desa-/
rrollar posteriormente osteoporosis y a las que, /
por lo tanto, debe ir dirigido el tratamiento profi-
láctico. En un intento de establecer esta cuestión/
se han barajado múltiples factores de riesgo y pará-
metros bioquímicos como indicadores de gran pérdida
ósea, pero ni unos ni otros por sí s6los son capa-/
ces de predecir la densidad ósea y por lo tanto el/
riesgo de osteoporosis (286), por lo que se hace /
imprescindible la realizaci6n de una medici6n de ma-
sa ósea para poder decidir si se inicia o no una /
profilaxis.

Las tendencias actuales, como se puso de mani-
fiesto en la Reuni6n de expertos en osteoporosis, /
SEIOMM celebrada en Barcelona en Octubre de 1.989, /

van encaminadas a plantear un tratamiento profiláctico en las mujeres postmenopáusicas que presenten/ algunas de estas condiciones:

-Una masa ósea basal disminuida, esto conllevaría / la instauración de tratamiento.

-Una masa ósea normal en mujeres con factores de / riesgo, tales como una menopausia temprana (71, / 219), pobre ingesta de calcio (71), escasa activi- / dad física (14,53), exceso de tabaco (235), alcoh- / olismo (220,236), ingesta de café (229) y anteceden- / tes familiares (217,218) entre otros, En este caso / el camino a seguir es anular el factor o factores / de riesgo, si es posible, y repetir la densitome- / tría a los 2 años. Si no se les puede anular los / factores de riesgo se repite la densitometría al / año, y si la pérdida ósea es alta se instaura tratam / miento.

Actualmente se puede considerar como una elevad / da pérdida anual de masa ósea aquella que es supe- / rior al 3%, que corresponde a la observada en las / mujeres denominadas como "perdedoras rápidas" por / Christiansen (89), por lo que éstas serían candida- / tas de profilaxis, y a ellas se les debería instau- / rar tratamiento estrogénico o terapia ADFR.

CONCLUSIONES

PRIMERA: Existe un descenso muy acelerado tanto de / contenido mineral como de densidad ósea en/ la menopausia reciente. Esta pérdida alcanza unos valores medios al año de 7,17% para / BMC y de 6,40% para BMD, y a los 2 años de/ 10,76% para BMC y de 7,36% para BMD.

SEGUNDA: No se aprecian cambios significativos durante el período postmenopaúsico estudiado en/ los niveles séricos de calcitonina, para- / thormona, fosfatasa alcalina y metabolitos/ de la vitamina D.

TERCERA: En la menopausia inmediata se produce un aumento significativo de las concentraciones/ séricas de osteocalcina.

CUARTA : Los niveles séricos de fosfatasa ácida tartrato resistente experimentan un incremento estadísticamente significativo en las mujeres postmenopaúsicas recientes.

QUINTA : Los valores de calcio iónico sérico aumen- / tan significativamente durante la menopau- / sia temprana.

SEXTA : La administración oral de 1,5 g/d de fósforo es capaz de elevar significativamente / los niveles de parathormona, por lo que resulta útil para conseguir la activación de/ las unidades de remodelamiento dentro del / sistema ADFR.

SEPTIMA: El tratamiento ADFR con fósforo, calcitonina y calcio conduce a una gran disminución/ de la pérdida de masa ósea observada en la/ menopausia reciente.

OCTAVA : La instauración del tratamiento ADFR en las mujeres postmenopáusicas recientes no conduce a cambios en las concentraciones séricas de calcitonina, parathormona, fosfatasa alcalina y metabolitos de la vitamina D.

NOVENA : La terapia ADFR es capaz de frenar el alto/turnover que acontece en la menopausia inmediata, produciendo una estabilización de / los niveles séricos de osteocalcina, de fosfatasa ácida tartrato resistente y de calcio iónico.

DECIMA : Todo lo anterior nos lleva a concluir que / la terapia ADFR es una alternativa útil al/ uso de los estrógenos en la prevención de / la pérdida acelerada de masa ósea en la / postmenopausia reciente.

RESUMEN

La osteoporosis postmenopáusicas representa actualmente la enfermedad metabólica ósea más frecuente, caracterizada por una gran propensión a las fracturas óseas que la convierte, junto con la forma senil, en la responsable de una elevada tasa de morbilidad y mortalidad en el último periodo de la vida / de la mujer, y de un alto coste económico, dado los / numerosos ingresos hospitalarios, las terapias quirúrgicas y los periodos de rehabilitación que precisan la mayoría de dichas fracturas.

Una vez instaurada la fractura no existe ningún tratamiento eficaz que sea capaz de revertir el proceso, por ello todas las tendencias actuales están / encaminadas a la prevención de la enfermedad.

La terapia preventiva de la osteoporosis debe / ir dirigida fundamentalmente a las mujeres postmenopáusicas recientes, ya que se sabe que la frecuente / aparición de la fractura ósea que acontece en esta / patología es el resultado de dos fenómenos alterados: masa y resistencia ósea, y aunque se produce un descenso progresivo de masa ósea con la edad en ambos sexos, éste ocurre de forma más rápida en la mujer, coincidiendo con los primeros años que siguen a la menopausia.

Se ha señalado como tratamiento primero y más / fisiológico en la prevención de la pérdida de masa / ósea tras la menopausia, la sustitución estrogénica. Pero la terapia estrogénica, aunque eficaz para disminuir la pérdida ósea de la menopausia, cuenta con / algunos inconvenientes, como el mayor riesgo de aparición de carcinoma de endometrio y de mama, así como con algunos efectos secundarios y contraindicaciones que impiden su utilización en algunos casos. / Además hoy en día existe una gran controversia en / cuanto a la duración de la misma, por lo que es ne-

cesario encontrar tratamientos profilácticos alter-
nativos.

La progresión de la pérdida ósea depende del /
imbalance entre resorción y formación existente en/
cada unidad de remodelamiento, actuando cada una de
estas unidades con independencia de las otras. Ulti-
mamente se cree que se puede obtener un efecto más/
beneficioso sobre el hueso si se consigue sincroni-
zar las unidades de remodelamiento en su activación
y posteriormente suprimir la fase de resorción de /
las mismas, esto es lo que se conoce como tratamien-
to coherente o secuencial ADFR.

Todo lo anterior nos ha llevado, en un intento
de ofrecer una medida profiláctica distinta a los /
estrógenos, a valorar la eficacia del tratamiento /
secuencial ADFR con fósforo, calcitonina y calcio pa-
ra disminuir la acelerada pérdida de masa ósea de /
la menopausia reciente. Para ello hemos estudiado la
acción de esta terapia sobre la masa ósea, medida /
por densitometría fotónica doble a nivel lumbar, y/
sobre distintos parámetros bioquímicos de formación
y resorción ósea en 2 grupos de mujeres sanas en pe-
ríodo postmenopaúsico reciente ($12,44 \pm 7,74$ meses /
de menopausia):

- A) 30 mujeres que permanecen como controles.
- B) 33 mujeres a las que se les instaura tratamiento
ADFR.

En nuestro estudio observamos un descenso de /
masa ósea en el primer año de estudio mucho mayor /
en las mujeres controles que en las sometidas a tra-
tamiento, que se confirma posteriormente con los re-
sultados obtenidos a los 18 y 24 meses. Así como un/
incremento al año de los parámetros bioquímicos in-
dicadores del estado de turnover óseo, como son la/
osteocalcina, la fósfatasa ácida tartrato resis- /

tente y el calcio iónico, en las mujeres que permanecen como controles; mientras que en las tratadas no se aprecian cambios en los mismos.

Nuestros resultados, por lo tanto, demuestran / que la terapia ADFR es útil no sólo para disminuir / la pérdida acelerada de masa ósea, sino también para frenar el alto turnover óseo que caracteriza a la menopausia inmediata, y que aunque se requieren más estudios acerca de la misma, se le puede considerar / como una buena alternativa a los estrógenos para prevenir el desarrollo de la osteoporosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Vernon-Roberts B: "Morphological and functional interrelationships of bone cells and matrix".
Aust N.Z.J. Med. 9:1-8,1976.
2. Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, Conn KM, McGarney ML, Martin GR: "Osteonectin a bone specific protein linking mineral to collagen".
Cell 26:99-105,1981.
3. Urist MR, Huo YK, Brownell AG: "Purification of bovine bone morphogenetic protein by hydroxyapatite chromatography".
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 81:371-375,1984.
4. Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ: "New biochemical marker for bone metabolism : measurement by radioimmunoassay of bone Gla protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease".
J.Clin.Invest. 66:878-883,1980.
5. Brown JP, Delmas FD, Malaval L: "Serum bone Gla protein : a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis".
Lancet i:1091-1094,1984.
6. Delmas PD, Wahner HW, Mann K, Riggs BL: "Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone Gla-protein".
J.Lab.Clin.Med. 102:470-476,1983.
7. Epstein S, Poser J, McClintock R, Johnston CC, Bryce G, Hui S: "Differences in serum bone Gla-protein with age and sex".
Lancet 1:307-310,1984.

8. Yasumura S, Aloia JF, Gumbert CM, Yeh J, /
Vaswani AN, Yuen K, LoMonte AF, Ellis K, Cohn/
SH: "Serum osteocalcin and total body calcium/
in normal pre and postmenopausal women and /
postmenopausal osteoporotic patients".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 64:681-685,1987.
9. Ismail F, Epstein S, Pacifici R, Droke D, Thomas
SB, Avioli LV: "Serum bone Gla-protein (BGP) /
and other markers of bone mineral metabolism /
in postmenopausal osteoporosis".
Calcif.Tissue Int. 39:230-233,1986.
10. Caniggia A, Nuti R, Galli M, Lore F, Turchetti
V, Righi GA: "Effect of long-term treatment /
with 1,25-dihydroxyvitamin D on osteocalcin in
postmenopausal osteoporosis".
Calcif.Tissue Int. 38:328-332,1986.
11. Siemenda CH, Hui SL, Longcope CH, Johnston CC:
"Sex steroid and bone mass".
J.Clin.Invest. 80:1261-1269,1987.
12. Price PA, Lothinger JW, Bankol SA, Reddi AM: /
"Developmental appearance of the vitamin K-de-/
pendent protein of bone during calcification".
J.Biol.Chem. 256:3781-3784,1981.
13. Katz JL, Yoon HS, Lipson S, Maharidge R, Mey-/
ner A, Christel P: "The effects of remodelling
on the elastic properties of bone".
Calcif.Tissue Int. 36:531-538,1984.
14. Notelovitz M: "Postmenopausal osteoporosis. A/
practical approach to its prevention".
Acta Obstet.Gynecol.Scand. suppl. 134:67-80, /
1984.



15. Gothlin G, Ericson JLE: "The osteoclast".
Clin.Orthop. 120:201-231,1976.
16. Owen M: "Histogenesis of bone cells".
Calcif.Tissue Res. 25:205-207,1978.
17. Owen M: "The origin of bone cells in the post-natal organism".
Arthr.Rheum 23:1073-1079,1980.
18. Testa NG, Allen TD, Lajtha LG, Onim D, Jarret/O: "Generation of osteoclast in vitro".
J.Cell.Sci. 47:127-137,1981.
19. Marshall MJ, Nisbet NW, Green PM: "Evidence / for osteoclast production in mixed bone cell / culture".
Calcif.Tissue Int. 38:268-274,1986.
20. Schevens BAA, Visser JWM, Nijewelide PJ: "In / vitro osteoclast generation from different / bone marrow fractions,including a highly en- / riched haematopoietic stem cell population".
Nature 321:79-81,1986.
21. Fuller K, Chambers TJ: "Hormonal induction of / osteoclastic phenotype from haematopoietic / precursor in vitro".
Bone 8:46,1987.
22. Reynolds JJ: "Mechanism of normal and patholo- gical demineralization". En: Nancollas GH,ed./ Biological mineralization and demineraliza- / tion.Berlin.Spinger-Verlag: 389-398, 1982.
23. Holtrop ME, King GJ: "The ultrastructure of / osteoclast and its functional implications".
Clin.Orthop. 123:177-196,1977.

24. Weiss L: "The hematopoietic microenvironment of the bone marrow : a ultrastructural study of the stroma in rats".
Anat.Res. 186:161-184,1976.
25. Parfitt AM: "The cellular basis of bone remodeling. The quantum concept re-examined in light of recent advances in cell biology of bone".
Calcif.Tissue Int. 36:537-544,1984.
26. Rasmussen H, Bordier P: "Bone cells : morphology and physiology". The physiological and cellular basis of metabolic bone disease. Williams / and Wilkins, Baltimore:8-70,1974.
27. Jande SS, Belanger LF: "The life cycle of the osteocyte".
Clin.Orthop. 94:281-305,1973.
28. Frost HM: "Bone remodeling dynamics". Springfield. Charles C Thomas, 1963.
29. Rico H, Hernandez ER, Diaz J: "Células óseas, remodelamiento óseo y factores de acoplamiento".
Med.Clin. 83:36-40,1984.
30. Eriksen EF, Mosekilde L, Melses F: "Kinetics of trabecular bone resorption and formation in hypothyroidism : evidence for a positive balance per remodeling cycle".
Bone 7:101-108,1986.
31. Parfitt AM, Chir MB: "Bone remodeling and bone loss : understanding the pathophysiology of Osteoporosis".
Clin.Obst.Gynecol. 4:789-811,1987.

32. Baron R, Neff L, Van PT, Nefussi JR, Vignery A:
"Kinetic and cytochemical identification of osteoclast precursors and their differentiation / into multinucleated osteoclasts".
Am.J.Pathol. 122:363-378,1986.
33. Otsuka K, Sodek J, Limebach H: "Synthesis of collagenase and collagenase inhibitors by osteoblast-like cell".
Biochem. 145:123-129,1984.
34. Hamilton JA, Lingelbach S, Partridge NC, Martin TJ: "Regulation of plasminogen activator production by bone-resorbing hormones in normal / and malignant osteoblasts".
Endocrinology 116:2186-2191,1985.
35. Parfitt AM: "The physiologic and clinical significance of bone histomorphometry". Techniques / and interpretations. Recker CRC (ed) Press, Boca/Raton, Florida:143,1983.
36. Jaworski ZFG, Hooper C: "Study of cell kinetics within involving secondary haversian system".
J.Anat. 131:91-102,1980.
37. McSheehy PMJ, Chambers TJ: "Osteoblast-like / cells in the presence of parathyroid hormone release soluble factor that stimulates osteoclastic bone resorption".
Endocrinology 119:1654-1659,1986.
38. Rodan GA, Martin TJ: "Role of osteoblast in / hormonal control of bone resorption : a hypothesis".
Calcif.Tissue Int. 33:349-351,1981.

39. Chambers TJ, McSeehey PMJ, Thompson BM, Fuller / K: "The effect of calcium regulating hormones / and prostaglandins on bone rerorption by osteoclast disaggregated from noenatal rabbit bones". Endocrinology 116:234-239,1985.
40. Farley JR, Tarbaux N, Murphy LA, Masuda T, Baylink DJ: "In vitro evidence that bone formation may be coupled to resorption by release of mi-/togen(s) from resorbing bone". Metabolism. 36:314-321,1987.
41. Thompson BM, Chambers TJ: "Osteoblastic cells / induce chemotaxis in osteoclast". Bone 7:157,1986.
42. Raisz LG: "Local and systemic factors in the pa thogenesis of osteoporosis". N. Engl.J.Med. 31:818-828,1988.
43. Shlossmans M, Brown M, Shapiro E, Dziak R: "Ca₁ citonin effects on isolated bone cells". Calcif.Tissue Int. 34:190-196,1982.
44. Schelling SG, Wolfe HI, Tashjian AHJR: "Role of/ the osteoclast in prostaglandin E₂ stimulated / bone resorption". Lab.Invest. 42:290-295,1980.
45. Noland RD, Partridge NC, Godfrey HM, Martin TJ: "Cyclo-oxygenase products of arachidonic acid / metabolism in rat osteoblast in culture". Calcif.Tissue Int. 35:294-297,1983.
46. Raisz LG, Martin TJ: "Prostaglandins in bone / and mineral metabolism". In:Bone and mineral / research,annual 2. Peck WA ed.Amsterdam :Excerpta Medica 286-310,1984.

47. Jee WSS, Ueno K, Deng YP, Noodbury DM: "The / effects of prostaglandin E₂ in growing rats: in- / creased metaphyseal hard tissue and cortico- / endosteal bone formation".
Calcif.Tissue Int. 37:148-157,1985.
48. Dewhrist FE, Ago JM, Peros WJ, Stashenko P: "Sy- / nergism between parathyroid hormone and inter- / leukin 1 in stimulating bone resorption in or- / gan culture".
J.Bone Mineral Res. 2:127-134,1987.
49. Malone JD, Teitelbaum SL, Griffin GL, Senior RM Kahn AS: "Recruitmen of osteoclast precursors / and purified bone matrix constituents".
J.Cell Biol. 92:227-230,1982.
50. Basset CAL: "Biological significance of piezo- / electricity".
Calcif.Tissue Res. 1:251-271,1968.
51. Smith EL, Raab DM: "Osteoporosis and physical / activity".
Acta Med.Scand. suppl. 711:149-156,1986.
52. Anliker M, Ruegsegger P: "Selective computed to- / mography".En:Osteoporosis:a multidisciplinary / problem. Dixon STJ, Russel RGG, Stamp TBC eds./ Academic Press London 137-139,1983.
53. Krolner B, Toft B: "Vertebral bone loss: an un- / heeded side effect of therapeutic bed rest".
Science 64:537-540,1983.
54. Whedon GD: "Disuse osteoporosis: physiological / aspects".
Calcif.Tissue Int. 36 (suppl):146-150,1984.

55. De Duexchoisnes C: "The pathogenesis and treatment of involutinal osteoporosis".En: Osteoporosis: a multidisciplinary problem. The Royal / Society. Dixon ASTJ, Riseel RGG, Stamp TCB / (eds).Academic Press. Londres 291,1983.
56. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordon GS: / "Quantitative computed tomography of vertebral/ spongiosa: a sensitive method for detecting / early bone loss after oophorectomy".
Ann.Int.Med. 97:699-705,1982.
57. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP, Melton III LJ: "Differential changes in bone mineral density of the appendicular and / axial skeleton with aging".
J.Clin.Invest. 67:328-335,1981.
58. Geusens P, Dequeker J, Verstraeten A, Nijs J: / "Age-, sex- and menopause-related changes of / vertebral and peripheral bone:population study/ using dual and single photon absortimetry and/ radiogrametry".
J.Nucl.Med. 27:1540-1549,1986.
59. Ettinger B, Genant HK, Cann CE: "Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with / low-dosage with calcium".
Ann.Int.Med. 106:40-45,1987.
60. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn/ WL: "Changes in bone mineral density of the / proximal femur and spine with aging".
J.Clin.Invest. 70:716-723,1982.
61. Genant HK, Ettinger B, Harris STB, Block JE, / Steiger P: "Quantitative computed tomography in assesment of osteoporosis".En: Osteoporosis: /

Etiology, Diagnosis and Management edited by B. Lawrence Riggs and L. Joseph Melton III. Raven / Press, New York: 221-250,1988.

62. Perzigian AJ: "The antiquity of age-associated/ bone desmineralization in men".
J.Am.Geriatr.Soc. 21:100-105,1973.
63. Pomer G: "Untersuchungen uber osteomalacia and/ rachita" Thomson and Frame. Leipzig,1985.
64. Albright F, Bloomberg E, Smith DN: "Postmenopausal osteoporosis".
Trans.Assoc.Am.Physicians 55:292-305,1940.
65. Avioli LV, Raisz LG: "Bone metabolism and disease". En:Metabolic control and disease. Bondy / PK, Rosemberg LE (eds).Philadelphia Saunders / 1737-1745,1980.
66. Nordin BEC, Crilly RG, Smith DA: "Osteoporosis". En:Metabolic bone and stone disease. Nordin BEC (ed).New York; Churchill Livingstone 1-70,1984.
67. Gordon GS: "Postmenopausal osteoporosis: Cause, prevention and treatment".
Clin.Obst.Gynecol. 4:169-179,1977.
68. Albright F: "Osteoporosis".
Ann.Int.Med. 27:861-862,1947.
69. Nordin BEC: "Clinical significance and pathogenesis of osteoporosis".
Br.Med.J. i:571-576,1971.
70. Riggs BL, Melton LJ: "Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis".
Am.J.Med. 75:899-901,1983.

71. Riggs BL: "Pathogenesis of osteoporosis".
Am.J.Obstet.Gynecol. 156:1342-1346,1987.
72. Melton LJ III, Riggs BL: "Epidemiology of age-/
related fractures". En: The osteoporotic syndro
me. Avioli LV (ed). New York, Grune and Stra- /
tton 54,1983.
73. Beck JS, Nordin BEC: "Histological assesment of
osteoporosis by iliac crest biopsy".
J.Pathol.Bact. 80:391-399,1960.
74. Dequeker J: "Bone loss in normal and pathologi-
cal conditions". Leuven, Leuven Univ.Press, /
1972.
75. Garn SM,Pozmansky AK, Nagy JM: "Bone measure- /
ment in the differential diagnosis of osteophe-
nia and osteoporosis".
Radiology 100:509-518,1971.
76. Melton LJ III: "Epidemiology of fracture".En: /
Osteoporosis:Etiology, Diagnosis and Management
BL Riggs and LJ Melton III (eds).Raven Press /
New York 133-154,1988.
77. Melton LJ: "Epidemiology of vertebral fractu- /
res".Proceeding of the International Symposium/
on osteoporosis, Aalborg, Denmark. September 27
-October 2, 1987.
78. Boyce NJ, Vessey MP: "Rising incidence of frac-
ture of the proximal femur".
Lancet 1:150-151,1985.
79. Lindsay R, Dempster DW, Clemens T, Herrington /
BS, Wilt S: "Incidence, cost and risk factors /
of fracture of proximal femur in USA". En:Osteo

porosis. Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL (eds). Aalborg / stiftsboytrykkeri. Denmark, 311-315, 1984.

80. Kelsy JL, Hoffman S: "Risk factors for hip fracture".
N.Engl.J.Med. 316:404-416,1987.
81. Smith R: "Osteoporosis: cause and management".
Br.Med.J. 294:329-331,1987.
82. Zain Elabdien BS, Olernd S, Karistrom G, Smedby B: "Incidence of hip fracture in Uppsala country, 1965-1980".
Acta Orthop.Scand. 55:284-289,1984.
83. Turet L, Hatton F: "Le fracture du col du femur apres 65 ans: morbidité, mortalité, letalité".
Rev.Epidem. et Santé Publ. 35:157-163,1987.
84. Miller CW: "Survival and ambulation following / hip fractures".
J.Bone Jt. Surg. 60A:930-934,1978.
85. Katz S, Heipple KG, Downs TD, Ford AB, Scott P: "Long term course of 147 patients with fracture of the hip".
Surg.Gynecol.Obstet.124:1219-1230,1967.
86. Cummings SR, Kelsey JL, Newitt MC, O'Dowd KJ: / "Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic / fractures".
Epidemiol.Rev. 7:178-208,1985.
87. Riggs BL, Melton LJ: "Involutional osteoporosis".
N.Engl.J.Med. 314:1676-1684,1986.

88. Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M: /
"News approaches to the problems of osteoporosis".
Clin.Orthop. :181-197, 1985.
89. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P: "Prediction/
of rapid bone loss in postmenopausal women".
Lancet I:1105-1108,1987.
90. Delmas PD, Brown JP, Malaval L, Edouard C, Meunier PJ: "Serum bone Gla-protein (BGP) compared to bone histomorphometry in postmenopausal osteoporosis: serum BGP can predict histological heterogeneity". En:Endocrine control of bone and calcium metabolism. Cohn DV, Fujita T, Potts JT Jr., Talamage RV (eds).Amsterdam,New York, Oxford.Excerpta Medica:73-77,1984.
91. Foster GV, Baghdiantz A, Kumar MA, Slack E, Soliman HA, MacIntyre I: "Thyroid origin of calcitonin".
Nature 202:1303-1305,1964.
92. McMillian PJ, Hooker WN, Deftos LJ: "Distributions of calcitonin containing cells in the human thyroid".
Am.J.Anat. 140:73-79,1974.
93. Allison J, Hall L, MacIntyre I, Craig RK: "The construction and partial characterization of plasmids containing complementary DNA sequence to human calcitonin precursor polyprotein".
Biochem.J. 199:725-731,1981.
94. Craig RK, Hall L, Edbroke HR, Allison J, MacIntyre I: "Partial nucleotide sequence of human calcitonin precursor mRNA identifies flanking cryptic peptides".

- Nature 295:345-347,1982.
95. Morris HR, Panico H, Etienne T, Tippins J, Girgis S, MacIntyre I: "Isolation and characterization of human calcitonin gene related peptide".
Nature 308:746-761,1984.
96. Roos BA, O'Neil JA, Muszynski M, Birbanm RS: / "Noncalcitonin secretory products of calcitonin gene expression". En: Endocrine control of bone and calcium metabolism. Cohn D, Fujita T, Potts JT Jr., Talmage RV (eds). Elseiver, Amsterdam, / 169,1984.
97. Ulivieri FM, Caraceni MP, Nencioni T, Cortellaro S: "Changes of plasma calcium and PTH after estrogens in early postmenopause". En: International Symposium on Osteoporosis. Jensen J, Riis / B, Christiansen C (eds). Glostrup Hospital. Denmark 57,1987.
98. MacIntyre I, Hillyard CJ, Murphy PK, Reynolds / JJ, Gaines RE, Craig RK: "A second plasma calcium-lowering peptide from the human calcitonin precursor".
Nature 300:460-462,1982.
99. Raulais D, Hagaman J, Ontjes DA, Lunblad RL, / Kingdon HS: "The complete amino-acid sequence / of rat thyrocalcitonin".
Eur.J.Biochem. 64:607-611,1976.
100. Deftos LJ, Roos BA, Bronzert D, Parthemore JG:/ "Immunochemical heterogeneity of calcitonin in plasma".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40:409-413,1975.

101. Deftos LJ, Weisman MH, Williams GW, Davidson /
BJ, Parthemore JG, Judd ML: "Influence of age/
and sex on plasma calcitonin in human beings".
N.Engl.J.Med. 302:1351-1353,1980.
102. Samaan NA, Anderson GD, Adam-mayne ME: "Immuno
reactive calcitonin in the mother, neonate, /
child and adult".
Am.J.Obstet.Gynecol. 12:622-626,1975.
103. Heath H III, Sizemore GW, Larson JM, Jerpak /
CM: "Immunochemical heterogeneity of calcito-/
nin in tumor, tumor venous effluent, and pe- /
ripheral blood of patients with medullary thy-
roid carcinoma".
J.Lab.Clin.Med. 93:390-396,1979.
104. Baylink SB, Wieman KC, O'Neil JA, Roos BA: /
"Multiple forms of human tumor calcitonin de-/
mostrated by denaturing polyacrylamide gel /
electrophoresis and lectin affinity chromato-/
graphy".
J.Clin.Endocrinol.Metab.53:489-492,1981.
105. Tobler PH, Jöhl A, Born W, Fischer JA:"Identy/
calcitonin extracted from normal human thyroid
glands with synthetic human calcitonin (1-32)"
Biochem.Biophys.Acta 707:59-63,1982.
106. Roos BA, Parthemore JG, Lee JC, Deftos LJ: /
"Calcitonin heterogeneity : in vivo and in vi-
tro studies".
Calcif.Tissue Res. (suppl) 22:298-303,1977.
107. Becker KL, Sinder RH, Silva OL, Moore CF: "Cal
citonin heterogeneity in lung cancer and medu-
llary thyroid cancer".
Acta Endocrinol. (Copenh) 89:89-99,1978.

108. Morimoto S, Okada Y, Onishi T, Takai SI, Miyachi A, Lees N, Kumahara Y: "Heterogeneity of plasma and urinary calcitonin in patients with medullary carcinoma of the thyroid".
Endocrinol.Jpn. 28:583-590,1981.
109. Tobler PH, Tschopp FA, Dambacher MA, Born W, / Fischer JA: "Identification on characterization of calcitonin forms in plasma and medullary / carcinoma patients".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 57:749-754,1983.
110. Becker KL, Bivins LE, Radfar RH, Snider RH, / Moore CF, Silva OL: "Study of calcitonin heterogeneity using a radioreceptor assay".
Horm.Metab.Res. 10:457-461,1978.
111. Goltzamn D, Tischler AS: "Characterization of / the immunochemical forms of calcitonin released by a medullary thyroid carcinoma in tissue culture".
J.Clin.Invest. 61:449-453,1978.
112. Tobler PH, Tschopp FA, Dambacher MA, Fischer / JA: "Salmon and human calcitonin-like peptides in man".
Clin.Endocrinol. 20:253-259,1984.
113. Kallio DM, Garant PR, Minkin C: "Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in / tissue culture".
J.Ultrastruc.Res. 39:205-216,1972.
114. Holtrop ME, Raisz LG, Simmons HA: "The effects of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity / of osteoclast in organ culture".
J.Cell Biol. 60:346-355,1974.

115. MacIntyre I, Evans IMA, Hobitz HHG, Joplin GF, /
Stevenson JC: "Chemistry, physiology and the- /
rapeutic applications of calcitonin".
Arthr,Rheum. 23:1139-1147,1980.
116. Rasmussen H, Bordier P: "The cellular basis of/
metabolic bone disease".
N.Engl.J.Med. 289:25-31,1973.
117. Munson PL: "Physiology and pharmacology of thy-
rocalcitonin". En:Handbook of physiology. Aur- /
bach (GD)(ed), Baltimore Waverley Press, vol 7,
443-464,1976.
118. Ito N, Yamazaki H, Nakazaki M, Miyahara T, Ko- /
zuka H, Sudo H: "Response of osteoblastic clo- /
nal cell line (MC3T3-E1) to (Asu 1,7). Eel cal-
citonin at specific cell density or differentia-
tion stage".
Calcif.Tissue Int. 40:200-205,1987.
119. Farley JR, Tarbaux NM, Hall SL, Linkhart TA, /
Baylink DJ: "The Anti-Bone-Resorptive agent /
calcitonin also acts in vitro to directly bone /
formation and bone cell proliferation".
Endocrinology 123, n°1:159-167,1988.
120. Ardaillov R: "Kidney and calcitonin".
Nephron 15:250-260,1975.
121. Haeger P, Jones W, Clemens TL, Hayslett JP: /
"Evidence that calcitonin stimulates 1,25-dihy-
droxyvitamin D production and intestinal ab- /
sorption of calcium in vivo".
J.Clin.Invest. 78:456-461,1986.
122. Bieberdorf FA, Gray TK, Walsk JH, Fordtran JS:
"Effect of calcitonin on meal-stimulated gas- /

- tric acid secretion and serum gastrin concentration".
Gastroenterology 66:343-346,1974.
123. Gray TK, Braman P, Juan D, Morawski SG, Ford- /
tran JS: "Ion transport changes during calcitonin-induced intestinal secretion in man".
Gastroenterology 71:392-398,1976.
124. Rico H, Hernandez R:"Calcitonina: aspectos generales".
Rev. Iberam. Invest. Clin. 2:129-143,1983.
125. Minkoff JR, Grant BF, Marcus R: "Plasma cyclic /
AMP response to calcitonin: a potential clinical marker of bone turnover".
Bone 6:285-290,1985.
126. Hansson T, Ross B: "Age changes in the bone mineral of the lumbar spine in normal women".
Calcif.Tissue Int 38:249-251,1986.
127. Shamonki IM, Frumar AH, Tataryn IV, Meldrum DR,
Davidson BJ, Parthemore JG, Judd ML, Deftos LJ:
"Age-related changes of calcitonin secretion in females".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 50:437-439,1980.
128. Topping O, Bucht E, Sjoberg HE: "Plasma calcitonin response to a calcium clamp. Influence of sex and age".
Horm.Metab.Res. 17:536-539,1985.
129. Tiegs R, Body L, Barta J, Heath H: "Secretion /
and metabolism of monomeric human calcitonin /
effects of age, sex and thyroid damage".
J.Bone Min.Res. 1:339-349,1986.

130. Mulder H, Hackeng WHL, Silderbush J: "Racial / difference in serum calcitonin".
Lancet II :154-158,1979.
131. Hillyard CJ, Stevenson JC, MacIntyre I: "Relative deficiency of plasma calcitonin in normal women".
Lancet I :961-962,1978.
132. Hillyard CJ, Cooke TJ, Coomber RC, Evans IHA, / MacIntyre I: "Normal plasma calcitonin : circa dian variation and response to stimuli".
Endocrinology 6:291-298,1977.
133. Austin LA, Heath H III: "Calcitonin physiology and pathophysiology".
N.Engl.J.Med. 304:269-278,1981.
134. Hurley DL, Tiegs RD, Heath H III: "Does estrogen treatment in postmenopausal women affect / calcitonin secretion? ".
Abstract J.Bone Min.Res. 1 (suppl 1):447,1986.
135. Stevenson JC, Abeyasekera G, Hillyard CJ, / Phang KG, MacIntyre I, Campbell S, Townsed PT, Young O, Whitehead MI: "Calcitonin and the / calcium regulating hormones in postmenopausal / women: effect of estrogens".
Lancet II:693-695,1981.
136. Greemberg C, Kukreja SC, Bowser EN, Hargis GK, Henderson WJ, Williams GA: "Effects of estro- / diol and progesterone on calcitonin secretion".
Endocrinology 118, n°6:2594-2598,1986.
137. Weaker FJ, Herbert DC, Sheridan PJ: "Do C / cells of the tyroid gland of the baboon con- / tain estrogen receptors? ".
Acta Anat. 125:213-216,1986.

138. Marton IS: "Effect of oestrogens replacement / therapy on calcium induced calcitonin secre- / tion". En:International Symposium on Osteopo- / rosis. Jensen J, Riis B, Christiansen C (eds). Denmark.Glostrup.Hospital.Abs. 201:52,1987.
139. Klein GL, Wadlington EL, Collins ED, Cather- / wood BD, Deftos LJ: "Calcitonin levels in sera of infants and children: relation to age and / periods of bone growth". Calcif.Tissue Int. 36:635-638,1984.
140. Taylor TG, Lewis PE, Bolderstone O: "Role of / calcitonin in protecting the skeleton during / pregnancy and lactation". J.Endocrinol. 66:297-298,1975.
141. Stevenson JC, Hillyard CJ, MacIntyre I, Co- / per H: "A physiological role for calcitonin / protection of maternal skeleton". Lancet II :769-770,1979.
142. McDermot MT, Didd FS, Blue P, Ghaed V, Hofeldt FD: "Reduced bone mineral content in totally / thyroidectomized patient: possible effect of / calcitonin deficiency". J.Clin.Endocrinol.Metab. 56:936-939,1983.
143. Gonzalez D, Vega E, Tamer E, Tamer S, Carneiro L, Mantalen C: "Bone mass in totally thyr- / oidectomized patients". En:International Sympo- / sium on Osteoporosis. Jensen J, Riis B, Chris- / tiansen C (eds). Denmark. Glostrup.Hospital. / Abs. 183:47,1987.
144. Hurley D, Tiegs R, Waahner W, Heath H III: / "Axial and appendicular bone mineral density / in patients with long-term deficiency or ex- /

- cess of calcitonin".
N.Engl.J.Med. 317:537-541,1987.
145. Nordin BEC, Speed R, Aaron I, Crilly RG: "Bone/formation and resorption as the determinants / of trabecular bone volume in postmenopausal/osteoporosis".
Lancet II :277-279,1981.
146. Meunier PH, Briancon D, Sellamis S, Edouard C, Chavassieux P, Arlot M: "Dynamics bone histo-/morphometry in primary osteoporosis". En: Os-/teoporosis: a multidisciplinary problem. Dixon ASJ, Russel RGG, Stamp TGB (eds). Academic / Press London :67,1983.
147. Rico H, Torrubiano J, Nuñez M: "Desviaciones / analíticas en la osteoporosis involutiva".
An.Med.Int. (Madrid) 5:183-185,1984.
148. Nuti R, Turchetti V, Rissi MG, Martini G, Ri-/ghi G, Gall M: "Early and late effects of / oophorectomy on calcium metabolism in humans".
En: International Symposium on Osteoporosis. / Jensen J, Riis B, Christiansen C (eds). Den-/mark.Glostrup Hospital. Abs. 206:53,1987.
149. Milhaud G, Benezech-Lefevre M, Moukutar S: / "Deficiency of calcitonin in age related osteo-/porosis".
Biomedicine 29:272-276,1978.
150. Lupulescu A: "Effects of calcitonin on fibro-/blasts and collagen in rabbits and ultrastruc-/tural and scanning electron microscopy study".
J.Morphol. 142:447-466,1973.

151. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, Mathews M, /
Nelp WB, Sison K, Chesnut CH III: "Long-term /
calcitonin therapy in postmenopausal osteopo- /
rosis".
Metabolic 33:295-299,1984.
152. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, /
Arnaud SB, DeLuca HF: "Intestinal calcium ab- /
sorption and serum vitamin D metabolites in /
normal subjects and osteoporotic patients".
J.Clin.Invest. 64:729-735,1979.
153. Chesnut H III, Baylink DJ, Sison K, Nelp WB, /
Roos BA: "Basal plasma immunoreactive calcito-
nin in postmenopausal osteoporosis".
Metabolism. 29:559-562,1980.
154. Tagart H, Chesnut H III, Ivey JL, Baylink DJ, /
Sison K, Huber MB, Roos BA: "Deficient calcito-
nin response to calcium stimulation in post- /
menopausal osteoporosis? ".
Lancet I :475-478,1986.
155. Tiegs RD, Body JJ, Barta J, Riggs BL, Heath H /
III: "Calcitonin secretion in postmenopausal /
osteoporosis".
N.Engl.Med. 312:1097-1100,1985.
156. Galan F, Perez Cano R, Rodriguez R, Vargas B, /
Jimenez A, Aramburu O, Garrido M: "Déficit de /
calcitonina en la osteoporosis postmenopaúsi- /
ca".
Med.Clin. 85: 221-224,1985.
157. Zséli J, Horvath CS, Szücs J, Holló I: "Effect
of intravenous calcium load on plasma calcito-
nin level in postmenopausal women".
Lancet I:1022-1023,1982.

158. Topping O, Bucht E, Sjoeborg ME: "Can a relative calcitonin deficiency contribute to the development of postmenopausal osteoporosis". En: Osteoporosis. Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL (eds). Aalborg Stitsboggtrykkeri. Denmark 393, 1984.
159. Zséli J, Szücs J, Steczec K, Szthmari M, Kollin E, Corvarth CS, Gnoth M, Holló I: "Decreased calcitonin reserve in accelerated postmenopausal osteoporosis". Horm. Metab. Res. 17:696-697, 1985.
160. Montoya MJ, Perez Cano R, Moruno R, Galan F, Garrido M: "Calcitonin reserve in healthy women and patients with postmenopausal osteoporosis". Calcif. Tissue Int. 45:203-208, 1989.
161. Fischer JA, Blunn JW, Born W, Dambacher MA, Dempster DW: "Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro and in vivo". Calcif. Tissue Int. 34:313-316, 1982.
162. Dennis VW, Stead WW, Myers JL: "Renal handling of phosphate and calcium". Ann. Rev. Physiol. 41:257-271, 1978.
163. Reeve J, Zanelli JM: "Parathyroid hormone and bone". Clin. Sci. 71:231-238, 1986.
164. Insogna KL, Lewis AM, Lipinski BA, Bryant C, Baran DT: "Effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological". J. Clin. Endocrinol. Metab. 53:1072-1075, 1981.

165. Young G, Marcus R, Minkoff JR, Kim LY, Segre /
GV: "Age -related rises in parathyroid hormone
in man: the use of intact and midmolecule an-/
tiseras to distinguish hormone secretion from /
retention".
J.Bone Mineral Res. 2:367-374,1987.
166. Brautbar N: "Osteoporosis: is $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ of/
value in treatment? ".
Nephron 44:161-166,1986.
167. Bouillon R, Geusen P, Dequeker J, De moor P: /
"Parathyroid function in primary osteoporosis".
Clin.Sci. 57:167-171,1979.
168. Gallagher JC, Riggs BL, Jerpbak CM, Arnaud CD:
"The effect of age on serum immunoreactive /
parathyroid hormone in normal and osteoporotic
women".
J.Lab.Clin.Med. 95:373-385,1980.
169. Brommage R, DeLuca HF: "Evidence that $1,25 /$
 $(\text{OH})_2\text{D}_3$ is the physiologically active metaboli
te of vitamin D_3 .
Endocrine Rev. 6:491-511,1985.
170. Holick MF: "The photobiology of vitamin D and/
its consequences for humans".
Ann.N.Y.Acad. 453:1-13,1985.
171. DeLuca HF, Schnoes HK: "Vitamin D: recents ad-
vances".
Ann.Rev.Biochem. 52:411-439,1983.
172. Mayer E, Kadowaki S, Williams G, Norman AW:"1/
alpha , 25-dihydroxyvitamin D".In:Vitamin D: /
Basic and clinicals aspects, R.Kumar (ed).Mar-
tinus Nijhoff Publishers, Hingham, Massachu- /
ssetts:259-302,1984.

173. Marie PJ, Hott M, Garba MT: "Contrasting / effects of 1,25-dihydroxyvitamin D on bone / matrix and mineral appositional rates in the / mouse".
Metabolism. 34:777-783,1985.
174. Maierhoffer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemas J: / "Bone resorption stimulated by elevated serum / 1,25(OH)₂ vitamin D concentrations in healthy / men".
Kidney Int.24:555-560,1983.
175. Riggs BL, Hamstra A, DeLuca HF: "Assesment of / 25-hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase reser- / ve in postmenopausal osteoporosis by adminis- / tration of parathyroid extract".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 53:833-835,1981.
176. Lore F, Nuti R, Vattimo A, Caniggia A: "Vita- / min D metabolites in postmenopausal osteoporo- / sis".
Horm.Metab.Res. 16:58,1984.
177. Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, Yeh JK, Ellis K: "Risk factors for postmenopausal osteoporosis".
Am.J.Med. 78:95-100,1985.
178. Slovick DM, Adams JS, Neer RM, Holick MF, / Potts JT: "Deficient production of 1,25-dihy- / droxyvitamin D in elderly osteoporotic pa- / tients".
N.Engl.J.Med. 305:372-374,1981.
179. Tsai KS, Heath H, Kumar R, Riggs BL: "Impaired vitamin D metabolism with aging in women".
J.Clin.Invest. 73:1668-1672,1984.

180. Nordin BEC, Peacock M, Crilly RG, Francis RM, /
Speed R, Barkworth S: "Summation of risk fac- /
tors in osteoporosis". In: Osteoporosis recent
advances in pathogenesis and treatment. DeLuca
HM, Frost WSS, Jee C, Johnston JR, Parfitt /
(eds). University Park Press, Baltimore:359- /
367,1981.
181. Wongsurawat N, Armbrecht HJ: "Insulin modula- /
tes the stimulation of renal 1,25-dihydroxyvi-
tamin D₃ production by parathyroid hormone".
Acta Endocrinol. 109:243-248,1985.
182. Stevenson JC, Allen PR, Abeyasekera G, Hill /
PA: "Osteoporosis with fracture: changes in /
calcium regulating hormones".
Eur.J.Clin.Invest. 16:357-360,1986.
183. Jagger P, Jones W, Clemens TL, Haylett JP: /
"Evidence that calcitonin stimulates 1,25-di- /
hydroxyvitamin D production and intestinal ab-
sorption of calcium in vivo".
J.Clin.Invest.: 78:456-461,1986.
184. Christiansen C, Rodbro P: "Serum vitamin D me-
tabolites in younger and elderly postmenopau- /
sal women".
Calcif. Tissue Int. 36:19-24,1984.
185. Foldes J, Kidroni G, Menzcel J, Steimberg R, /
Schwartz I, Frutkoff I: "Serum levels of 25 /
(OH)D, 24,25 (OH)₂ and 1,25 (OH)₂D in postme- /
nopausal osteoporosis". En: Osteoporosis.Pro- /
ceedings of the Copenhagen International Sym-
posium on Osteoporosis. Christiansen C, Arnaud
CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL /
(eds).. Aalborg Stiftsboftrykkeri. Denmark: /
825,1984.

186. Stewart PJ, Stern PH: "Vertebral bone resorption in vitro: effects of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ epidermal growth factor, prostaglandins E₂ and estrogens".
Calcif.Tissue Int. 40:21-26,1987.
187. Silberman M, Von Der Mark K, Mirsky N, Van Menxel M, Lewison D: "Effects of increased doses of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on matrix and DNA synthesis in condylar cartilage of sublinck mice".
Calcif. Tissue Int. 41:95-104,1987.
188. Crilly RG, Francis RM, Nordin BEC: "Steroid hormones aging and bone".
Clin.Endocrinol.Metab. 10:115-139,1981.
189. Frumar AM, Meldrum DR, Geoloc F, Shamonki IM, Tataryn IV, Deftos LJ, Yudd HL: "Relationship of fasting urinary calcium to circulating oestrogens and body weight in postmenopausal women".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 50:70-75,1980.
190. Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G: "Bone density of the radius and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women".
Calcif.Tissue Int. 40:310-314,1987.
191. Lindsay R, Coutts JRT, Hart DM: "The effect of endogenous oestrogens on plasma and urinary calcium and phosphate in oophorectomised women".
Clin. Endocrinol. 6:87-93,1977.

192. Gallagher JC: Biochemical effects of oestrogen and progesterone on calcium metabolism". En: Osteoporosis: recent advances in pathogenesis / and treatment. Baltimore. University Park Press :231-238,1981,
193. Heaney RP, Recker RR: "The effect of milk supplement on calcium metabolism, bone metabolism and calcium balance".
Am.J.Clin.Nutr. 41:254-263,1985.
194. Lindsay R: "The menopause: sex steroids and osteoporosis".
Clin.Obst.Gynecol. 30,4:847-859,1987.
195. Crilly RG, Jones MM, Horsman A, Nordin BEC: / "Rise in plasma alkaline phosphatase at the / menopause".
Clin.Sci. 38:341-346,1980.
196. Stock JL, Coderre JA, Mallette LE: "Effects of a short course of oestrogens on mineral metabolism in postmenopausal women".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 61:595-600,1985.
197. Montoya MJ, Perez Cano R, Moruno R, Vazquez A, Martinez E, Cabezon J y Garrido M : "Influencia de la menopausia sobre la pérdida de masa ósea".
Clin.Invest.Gin.Obst. vol6, nº15:191-194,1989.
198. Perez Cano R, Moruno Garcia R, Montoya Garcia/MJ, Cabezon Mariscal J, Galan Galan F, Garrido Peralta M: "Bone mineral content in a spanish population". In: Bone mineral measurement by / photon absorptiometry. Dequeker J, Geusens P, / Wahner HW (eds) . Leuven University Press:254-258,1988.

199. Slemenda C, Hui SL, Langcope C, Johnston CC: /
"Sex steroids and bone mass".
J.Clin.Invest. 80:1261-1269,1987.
200. Cann CE, Genant K, Ettinger B, Gordan GS: "Spi
nal mineral loss in oophorectomized women.De-/
termination by quantitative computed tomogra-/
phy".
JAMA 244:2056-2059,1980.
201. Adams PH: "Osteoporosis.
Clinics in Rheumatic Diseases 7:557-593,1981.
202. Ettinger B, Genant HK, Cann CE: "Long-term es-
trogen replacement therapy prevents bone loss/
an fractures".
Ann.Intern.Med. 102:319-324,1985.
203. Parfitt AM, Chir MB: "Trabecular bone architec-
ture in the pathogenesis and prevention of /
fracture".
Am.J.Med. 82 (spp1 1B):68-72,1987.
204. McKenna MJ, Frame B: "Hormonal influences on /
osteoporosis".
Am.J.Med. 82:61-72,1987.
205. Rico H, Charro A, De Pablos I, Bordin E, Her-/
nandez ER, Espinos D: "Lack of hormonal chan-/
ges in postmenopausal women of equal weight /
and without osteoporosis including relation to
time of menopause".
Clin.Rheumatol. 3:337-343,1984.
206. Chen TL, Feldman D: "Distinction between alpha
fetoprotein and intracellular estrogen recep-/
tors: evidence against the presence of estra-/
diol receptors in rat bone resorption in ti- /

- ssue culture".
Endocrinology 102:236-244,1978.
207. Caputo CB, Meadows D, Raisz LG: "Failure of /
oestrogens and androgens to inhibit bone re- /
sorption in tissue culture".
Endocrinology 98:1065-1068,1976.
208. Gray TK, Korach K, Nabell L, Flynn T, Gray K, /
Dood RC, Sivam G, Williams ME, Cohen MS: "Me- /
chanism of estrogens actions on bone ". En: /
International Symposium on Osteoporosis. Riis /
B, Christiansen C (eds).Denmark, Norhaven A/S.
Viborg 45,1987.
209. Eriksen EF, Berg NJ, Grahan ML, Colvard DS, /
Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL: "Multiple sex
steroid receptors in cultured human osteoblas-
-like cells". En: International Symposium on /
Osteoporosis. Jensen J, Riis B, Christiansen C
(eds).Denmark, Norhaven A/S. Viborg 17,1987.
210. Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis /
GK: "Calcium-regulating hormones during the /
menstrual cycle".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47:626-632,1978.
211. Ajayi G: "The effect of oestrogen therapy on plasma cal-
citonin and magnesium levels in menopause". En: Interna-
tional Symposium on Osteoporosis. Jensen J, Riis B, /
Christiansen C (eds).Denmark, Norhaven A/S. Viborg 47, /
1987.
212. Leggate J, Farish E, Fletcher CD, McIntosh W, Hart DM, /
Sommerville JM: "Calcitonin and postmenopausal osteopo- /
rosis".
Clin.Endocrinol. 20:85-92,1984.

213. Riggs BL, Gallagher JC, DeLuca HF: "Disordered systemic/ regulation of mineral homeostasis as a cause of osteoporosis". En: Osteoporosis : recent advances in pathogenesis and treatment. DeLuca HF, Frost HM, Jee WS, Johnston C Jr, Parfitt AM (eds). Baltimore. University Park / Press:353-358,1981.
214. Selby PL, Peacock M: "Dose dependent response of symptoms pituitary and bone to transdermal oestrogen in postmenopausal women".
Br.Med.J. 293:1337-1339,1986.
215. Rico H, Del Rico A, Diaz-Mediavilla J, Espinos D: "Edad, sexo y hueso".
Rev.Esp.Gerontol.Geriat. 13:111-120,1978.
216. Stevenson JC, Myers CH, Ajdukiewicz AB: "Racial differences in calcitonin secretion".
Metab.Bone Dis. 5:207,1984.
217. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, / Mckay J, Jerums G: "Reduced bone mass in daughters of / women with osteoporosis".
N.Engl.J.Med. 320:554-558,1989.
218. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S: "Genetic determinants of bone mass in adults". / J.Clin.Invest. 80:706-710,1987.
219. Notelovitz M: "The role of the gynecologist in osteoporosis prevention : a clinical approach".
Clin.Obst. Gynecol. 30, 4:871-882,1987.
220. Notelovitz M: "Postmenopausal osteoporosis : a practical approach to its prevention".
Acta Obstet. Gynecol. Scand (suppl) 134:67-80,1986.

221. Seeman E, Cooper ME, Hopper JL, Parkinson E, McKay J, /
Jerums G: "Effect of early menopause on bone mass in nor-
mal women and patients with osteoporosis".
Am.J.Med. 85:213-216,1988.
222. Heaney RP, Recker RR, Seville PD: "Menopausal changes in
calcium balance performance".
J.Lab.Clin.Med. 92:953-963,1978.
223. Kanders B, Lindsay R, Dempster D, Markhard L, Valiquette
G: "Determinants of bone mass in young healthy women". /
En: Osteoporosis. Proceedings of the Copenhagen Interna-
tional Symposium on Osteoporosis. Christiansen C, Ar- /
naud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL (eds)
Copenhagen. Aalborg Stitsbogtrykkeri 337,1984.
224. Matrovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec /
A, Nordin BEC: "Bone status and fracture rates in two /
regions in Yugoslavia".
Am.J.Clin.Nutr. 32:540-546,1979.
225. Albanese AA: "Calcium nutrition throughout the life cy-
cle".
Bibliotheca Nutritio et Dieta 33:80-89,1983.
226. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ III, Richelson LS, Judd /
HL, O'Fallon WM: "Dietary calcium intake and rates of /
bone loss in women".
J.Clin.Invest. 80:979-982,1987.
227. Heaney RP, Gallagher JC, Johnson CC, Neer R, Parfitt AM,
Whedon GD: "Calcium nutrition and bone healthy in the /
elderly".
Am.J.Clin.Nutr. 36:986-1013,1982.
228. Santora AC II: "Role of nutrition and exercise in osteo-
porosis".
Am.J.Med. 82:73-79,1987.

229. Heaney RP, Recker RR: "Effect of nitrogen phosphorus / and caffeine on calcium balance in women".
J.Lab.Clin.Med. 99:46-51,1982.
230. Hegsted DM, Lindswiter HN: "Long-term effect of level of protein intake on calcium metabolism in young adult wo- / men".
J.Nutr. 111:120-126,1981.
231. Aloia JF, Vaswani AN, Yeh JK, Cohn SH: "Premenopausal / bone mass is related to physical activity".
Arch.Intern.Med. 148:121-123,1988.
232. Carter DR: "Mechanical loading histories and bone remode- / ling".
Calcif.Tissue Int. 36:519-523,1984.
233. Drinkwater BL, Wilson K, Chesnut CH, Bremner WJ, Chain- / hol S, Soutworth MB: "Bone mineral content amenorrheic / and eumenorrheic athletes".
N.Engl.J.Med. 311:277-282,1984.
234. Rambant PC, Goode AW: "Skeletal changes during space / flight".
Lancet 2:1050-1052,1985.
235. Williams AR, Weiss NS, Ure CL, Ballard J, Dalling JR: / "Effect of weight, smoking and fractures in postmenopau- / sal women".
Obstet.Gynecol. 60:695-699,1982.
236. Lalar B, Counihan TB: "Metabolic bone disease in heavy / drinkers".
Clin.Sci. 63:43-49,1982.
237. Dequeker A, Rutter V, Verstraeten A, Geusens P: "Effect / of menarche, parity, lactation and use of oral contracepti- / ves on peripheral and axial bone mass".En: Internatio- /

- nal Symposium on Osteoporosis. Jensen J, Riis B, Christiansen C (eds). Glostrup Hospital, Denmark Abs.119, 30, 1987.
238. Rodin A, Fogelman I, Chapman MG: "Combined oral contraception as a determinant of bone mass". En: International Symposium on Osteoporosis". Jensen J, Riis B, Christiansen C (eds). Glostrup Hospital, Denmark Abs. 54,14, / 1987.
239. Lindsay R, Tohmé JF: "Alterations in skeletal homeostasis with age and menopause". En: Menopause: physiology / and pharmacology. Mishell R Jr (ed). Chicago. Year book / Medical Publisher:77-89,1987.
240. Morales Piga A, Sanchez Sanchez M: "Métodos de diagnóstico / tico en la osteoporosis".
Rev.Esp.Reumatol. 14:65-72,1987.
241. Delmas PD: "Biochemical markers of bone turnover". En: / Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management. Riggs / BL, Melton LJ III (eds). Raven Press. New York:297-316, / 1988.
242. Kimmel PL: "Radiologic methods to evaluate bone mineral / content".
Ann.Int.Med.100:908-911,1984.
243. Ott SM, Kilcoyne RF, Chesnut CH III: "Comparison among / methods of measuring bone mass and relationship to severity of vertebral fractures in Osteoporosis".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 66:501-507,1988.
244. Mazess RB: "Non invasive methods for quantitating trabecular bone ". En: The osteoporotic syndrome. Avioli / LV ed. New York, Grune and Stratton :85-114,1983.

245. Diaz Curiel M, Rodriguez Alonso E, Rapado A: "Valoración de la masa ósea mediante densitometría ganmagráfica en / una población de 130 sujetos normales".
Rev.Esp.Med.Nuclear 6,1:3-8, 1987.
246. Wahner HW: "Single-and dual-photon absorptiometry in osteoporosis and osteomalacia".
Seminars in Nuclear Medicine vol 17, nº4:305-315,1987.
247. Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Towsley M, Lindsay R, / Markhard L, Dempster D: "Dual photon Gd-153 absorptio- / metry of bone".
Radiology 156:203-206,1985.
248. Cann CE, Genant HK, Kolb FO, Ettinger B: "Quantitative / computed tomography for prediction of vertebral fracture risk".
Bone 6:1-7,1985.
249. Ott SM, Murano R, Lewellen TK, Nelp WB, Chesnut CH III:/ "Total body calcium by neutron activation analysis in / normals and osteoporotic populations: a discriminator / of significant bone mass loss".
J.Lab.Clin.Med. 102:637-645,1983.
250. Krolner B, Nielsen SP: "Measurement of bone mineral content (BMC) of lumbar spine.I theory and application of / a new two-dimensional dual photon attenuation method". / Scand.J.Clin.Lab.Invest. 40:653-663,1980.
251. Eastell R, Riggs BL: "New approaches to the treatment of osteoporosis".
Clin.Obst.Gynecol. vol130,nº4:860-870,1987.
252. Chesnut CH III: "Drug therapy:calcitonin, bisphosphonates,anabolic steroids and hPTH (1-34)". En:Osteoporosis: etiology,diagnosis and management. Riggs BL and Melton / LJ III (ed).Raven Press,New York:403-414,1988.

253. Canfield R, Rosner W, Skinner J, Mawhorter J, Resnick L, Feldman F, Kammerman S, Ryan K, Kunigonis M, Bohne W: / "Diphosphonate therapy of Paget's disease of bone". J.Clin.Endocrinol.Metab. 44:96-100,1977.
254. Chesnut CH: "Synthetic salmon calcitonin, diphosphona- / tes and anabolic steroids in the treatment of postmeno- / pausal osteoporosis". En: Osteoporosis.Proceeding of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. / Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck / WA, Riggs BL (eds).Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Glostrup, / Copenhagen:549-555,1984.
255. Fleish H: "Diphosphonates and osteoporosis". En:Osteoporosis: a multi-disciplinary problem. Dixon ASjtj, Russell RGG, Stamp TCB (eds).Academic Press. London,255,1983.
256. Delmas P, Chapuy M, Vignon E, Charhon S, Briancon D, / Alexander C, Edouard C, Meunier P: "Long-term effect of / dicholoromethylene diphosphonate in Paget's disease of / bone". J.Clin.Endocrinol.Metab. 54:837-844,1982.
257. Russell RGG, Smith R, Preston C, Welton RJ, Woods CG: / "Diphosphonates in Paget's disease". Lancet I:894-898,1974.
258. Agrawal R, Wallach S, Cohn S, Tessier M, Verch R, / Hussain M, Zanzi I: "Calcitonin treatment of osteoporo- / sis". In: Calcitonin 1980.Chemistry, physiology, phar- / macology and clinical aspects edited by A. Pecile.Excerpta Medica, Amsterdam:237-246,1981.
259. Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C, Minisola S, Antonelli R, Valtorta C, Palumeri E, Cervellin GF, Gonnelli S, / Francini G: "Effects of salmon calcitonin in postmenopau sal osteoporosis: a controlled double-study". Calcif.Tissue Int. 38:3-8,1986

260. Pontiroli AE, Alberetto M, Pajetta E, Calderara A, Manganelli V, Tessari L, Pozza G: "Long-term efficacy of intranasally human calcitonin in postmenopausal osteoporosis". En: Calcium regulation and bone metabolism. Cohn / DV, Martin TJ, Meunier PJ (eds). Amsterdam. Excerpta Medica:970,1987.
261. Aloia JF, Vaswani A, Kappoor A, Yeh JK, Cohn SH: "Treatment of osteoporosis with calcitonin with and without growth hormone". Metabolism. 34:124-129,1985.
262. Nordin BEC, Horsman A, Crilly RG, Marshall D, Simpson M: "Treatment of spinal osteoporosis in postmenopausal women". Br.Med.J. 280:451-454,1980.
263. Nilas L, Christiansen C, Rodbro P: "Calcium supplementation and postmenopausal bone loss". Br.Med.J. 289:1103-1106,1984.
264. Eastell R, Riggs BL: "Treatment of osteoporosis". Obstet.Gynecol.Clin.North.Am. 14:77-88,1987.
265. Need AG, Horowitz M, Philcox JC, Nordin BEC: "Biochemical effects of a calcium supplement in osteoporotic postmenopausal women with normal absorption and malabsorption of calcium". Mineral Electrolyte Metab. 13:112-116,1987.
266. Marchandise X, Pagniez D, Ythier H, Gilquin B, Duquesnoy B, Wemean JL: "Influence of accompanying anion on intestinal radiocalcium absorption". Calcif.Tissue Int. 40:179-183,1987.
267. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM: "Estrogen replacement therapy. A 10 years prospective study in relationship to osteoporosis".

- Obstet.Gynecol, 53:277-281,1979.
268. Thallasinos NC, Gutteridge DH, Joplin GF, Fraser TR: /
"Calcium balance in osteoporotic patients on long-term/
oral calcium therapy with and without sex hormones".
Clin.Sci. 62:221-226,1982.
269. Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF: "Effect of estrogen /
on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in
postmenopausal osteoporosis".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 51:1359-1364,1980.
270. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM: /
"Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral /
fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis; com-
parison with conventional therapy".
N.Engl.J.Med. 306:446-450,1982.
271. Weiss N, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling J: "De-
creased risk of fractures of the hip and lower forearm /
with postmenopausal use of estrogens".
N.Engl.J.Med. 303:1195-1198,1980.
272. Lafferty FW, Spencer GE, Pearson OH: "Effects of andro-/
gens,estrogens and high calcium intakes on bone forma- /
tion and resorption in osteoporosis".
Am.J.Med. 36: 514-528,1964.
273. Johnston CC: "Studies on prevention of age-related bone/
loss". En: Bone and mineral research/3.Peck WA, ed. /
Amsterdam Elsevier. Science Publisher:233-294,1985.
274. Hall BK: "Sodium fluoride as an initiator of osteogene-/
sis from embryonic mesenchyme in vitro".
Bone 8:111-116,1987.
275. Hausson T, Roos B: "The effect of fluoride and calcium /
on spinal bone mineral content: a controlled prospective

- (3 years) study".
Calcif Tissue Int. 40:315-317,1987.
276. Dambacher MA, Lauffenburger TH, Lammleb, Haas HG: "Long-term effects of sodium fluoride in osteoporosis". En: / Fluoride and bone. Baud CA, Courvoisier B, Donath A, / Lagier R (eds). Haus Huber Publ Bern :238-241,1978.
277. Riggs BL, Baylink DJ, Kleerekoper M, Lane JM, Melton LJ, Meunier PJ: "Incidence of hip fractures in osteoporotic/women treated with sodium fluoride".
J.Bone Mineral Res. 2:123-126,1987.
278. Orcel PH, Prier A, Crouzet J, Kaplan G: "Fissures et / fractures spontanees des membres inferieurs des osteoporotiques traites par fluorure de sodium".
Press Med. 16:571-575,1987.
279. Riggs BL: "Treatment of osteoporosis with sodium fluoride; an appraisal".
Bone Min.Res.Ann. 2:366-393,1984.
280. Frost HF: "Treatment of osteoporosis by manipulation of/coherent bone cell populations".
Clin.Orthop 143:227-244,1979.
281. Frost HF: "Coherence treatment of osteoporosis".
Orthop.Clin.N.Am. 12:649-669,1981.
282. Anderson C, Cape RDT, Crilly RG, Hodsman AB, Wolfe BM: / "Preliminary observations of a form of coherence therapy for osteoporosis".
Calcif.Tissue Int. 36:341-343,1984.
283. Aloia JF, Vaswani A, Meunier PJ, Edouard CM, Arlot ME, / Yeh JK, Cohn SH: "Coherence treatment of postmenopausal/osteoporosis with growth hormone and calcitonin".
Calcif. Tissue Int. 40:253-259,1987.

284. Pacifici R, McMentry C, Vered I, Rupids R, /
Avioli LV: "Coherence therapy does not prevent
axial bone loss in osteoporotic women:a pre- /
liminary comparative study".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 66, n°4:747-753, /
1988.
285. Gallagher JC: "Drugs therapy of osteoporosis:/
calcium,estrogens and vitamin D". En: Osteopo-
rosis: etiology, diagnosis and management. /
Riggs BL, Melton LJ III. Raven Press, New York
:389-401,1988.
286. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, /
Ganger KF: "Determinants of bone density in /
normal women: risk factors for future osteopo-
rosis? ".
Br.Med.J. 298:924-928,1989.
287. Riis B, Thomsen K, Christiansen C: "Does cal- /
cium supplementation prevent postmenopausal bo
ne loss? ".
N.Engl.J.Med. 316:173-177,1987.
288. Lanyon LE, Rubin CT, Baust G: "Modulation of /
bone loss during calcium insufficiency by /
controlled dynamics loading".
Calcif.Tissue Int. 38:209-216,1986.
289. Sutnick MR: "Nutrition: calcium,cholesterol /
and calories".
Med.Clin.North.Am. 71:123-134,1987.
290. Ettinger B, Cann L, Genant K: "Menopausal bone
loss:Effects of conjugated oestrogen and/or /
high calcium diet".
Maturitas 6 (2):108,1984.

291. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM: "Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogens".
Lancet I:1038-1041,1976.
292. Al-Azzawi F, Hart DM, Lindsay R: "Long-term / effect of oestrogen replacement therapy on bone mass as measured by dual photon absorptio- / metry".
Br.Med.J. 294:1261-1262,1987.
293. Lindsay R, Hart DM, Clark DM: "The minimum / effective dose of estrogen for prevention of / postmenopausal bone loss".
Obstet.Gynecol. 63:759-763,1984.
294. Whitehead MI: "Prevention of endometrial ab- / normalities".
Acta Obstet.Gynecol.Scand, suppl.134:81-91, / 1986.
295. Lindsay R, Hart DM, Forest C: "Prevention of / spinal osteoporosis in oophorectomized women".
Lancet II :1151-1154,1980.
296. Crilly RG, Marshall DH, Nordin BEC: "The / effect of oestradiol valerate and cyclic oes- / tradiol valerate/DL-norgestrel on calcium me- / tabolism".
Postgrad.Med.J. 54:47-49,1978.
297. Riis BJ, Nilas L, Christiansen C: "Effect of / oestrogen:Progestogen treatment on bone tur- / nover in early post-menopausal women".
Maturitas 6:169,1984.
298. Oyster N, Morton M, Linnell S: "Physical acti- / vity and osteoporosis in postmenopausal women".

- Med.Sci.Sports Exerc. 16:44-50,1984.
299. Aloia JF, Cohn SH, Ostuni JA, Cane R, Ellis K: "Prevention of involutinal bone loss by exercise".
Ann.Imt.Med 89:356-358,1978.
300. Lane NE, Bloch DA, Jones HH, Marshall WH, Wood PD, Fries JF: "Long-distance running, bone density and osteoarthritis".
JAMA 255:1147-1151,1986.
301. Smith EL, Smith FE, Eusing CJ, Shea MM: "Bone/involution decrease in exercising middle-aged/women".
Calcif.Tissue Int 36 (suppl):129-138,1984.
302. Lobo RA: "Prevention of postmenopausal osteoporosis".En: Menopause:physiology and pharmacology. Daniel R, Mishell J (eds).Year Book Medical Publisher Inc. Chicago:165-185,1987.
303. Reginster JY, Denis D, Albert A, Deroisy R, / Lecart MP, Fontaine MA, Lambelin P, Francjimon P: "1-year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by / intranasal calcitonin".
Lancet 26:1481-1483,1987.
304. Nencioni T, Ciammella M, Grassini E, Palorali/ L, Buzzi F, Barbieri M, Penotti M: "Calcitonin in the prevention of postmenopausal osteoporosis". En: Calciotropic hormones and calcium / metabolism. Cecchetti M, Segre G (eds). Amsterdam.Excerpta Medica:153-164,1986.
305. MacIntyre I, Banks LM, Stevenson JC, Herp R, / Eudacott JA, Padwick ML, Whitehead MI: "Pre- /

vention of postmenopausal bone loss by oestrogens and calcitonin: a comparison of axial and peripheral bone measurements".

Bone 8:54,1987.

306. Balleari E, Cutalo M, Accardo S, Rovetta G, Bianchi G, Grossi E, Maresca V, Marcuni A: "Osteoporosis prophylaxis with human calcitonin in high risk patients. An evidence of restoration in bone mass after 6-12 months therapy". En: Calcium regulation and bone metabolism. Cohn DV, Martin TJ, Meunier PJ (eds). Amsterdam.Excerpta Medica:955,1987.

307. MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJR: "Calcitonina para la prevención de las pérdidas óseas postmenopáusicas"
Lancet 13:3143-3145,1988.

308. Andresen J, Nielsen HE: "Assesment of bone mineral content and bone mass by non-invasive radiologic methods".
Acta Radiologica 27(6):609-617,1986.

309. Kleerekoper M: "Pruebas de laboratorio útiles para el estudio de los transtornos de la homeostasis ósea y mineral".En:Medicina Interna. Stein JH. Salvat editores S.A. Barcelona:1921-1928,1983.

310. Reinhard TA, Horst RL, Orf HW, Hollis BW: "A microassay for 1,25-dihydroxyvitamin D not requiring high performance liquid chromatography: application to clinical studies".
J.Clin.Endocrinol.Metab. 58:91-98,1984.

311. Hollis BW: "Assay of circulating 1,25-Dihydroxyvitamin D involving a novel single-cartridge extraction and purification procedure".
Clin.Chem.32:2060-2063,1986.
312. Pardell Alenta H, Lobo Valeri E, Canela Soler / J: "Manual de Bioestadística". Masson S.A. editores.Barcelona 1986.
313. Silverberg SJ, Shane E, Clemens TL, Dempster / DW, Segre GV, Lindsay R, Bilezikian JP: "The / effect of oral phosphate administration on major indices of skeletal metabolism in normal / subjects".
J.Bone Mineral Res. vol 1,nº4:383-388,1986.
314. Ittner J, Dambacher MA, Muff R, Rüeegsegger P, / Trechsel U, Fisher JA: "Reduced parathyroid / hormone response to peroral phosphate in osteoporotic patients".
Mineral Electrolyte Metab. 12:199-203,1986.
315. Munk-Jeusen N; Pors Nielsen S, Obel EB, Bonne / P, Eriksen: "Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestagen: a double blind placebo controlled study".
Br.Med.J. vol296:1150-1152,1988.
316. Rasmussen H, Bordier P, Marie P, Auquier L, / Eisinger JB, Kuntz D, Caulin F, Argemi B, Gueris J, Julien A: "Efecto de la terapia combinada de fosfato y calcitonina sobre el volumen / óseo en la osteoporosis".
Metab. Bone Dis.Rel.Res. 2:107-111,1980.
317. Kuntz D, Marie P, Berthel M, Caulin F: "Treatment of post-menopausal osteoporosis with / phosphate and intermittent calcitonin".

- Int.J.Clin.Pharm.Res. 2:157-162,1986.
318. Fogelman I, Poser JW, Smith ML, Hart DM, Bevan IA: "Alterations in skeletal metabolism following oophorectomy". In: Osteoporosis. Christiansen C, Arnaud CC, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL (eds). Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Glostrup Hospital, Denmark:519-522,1984.
319. Montoya MJ, Perez Cano R, Moruno R, Murillo C, Venero J: "Niveles de osteocalcina en pacientes con osteoporosis postmenopáusica y respuesta a la terapia estrogénica". An.Med.Int. suppl 3:58, 1986.
320. De la Piedra C, Torres R, Rapado A, Diaz Curiel M, Castro N: "Serum tartrate-resistant acid phosphate and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis". Calcif.Tissue Int.45:58-60,1989.
321. Stevenson JC, Abeyasekera G, Hillyard CJ, Phang KG, MacIntyre I, Campbell S, Lane G, Townsend PT, Young O, Whitehead MI: "Regulation of calcium-regulating hormones by exogenous sex steroids in early postmenopause". Eur.J.Clin.Invest. 13:481-487,1983.
322. Lindsay R: "Esteroides sexuales en la patogenesis y prevención de la osteoporosis". En: Osteoporosis:etiología, diagnóstico y tratamiento. Riggs Bl, Melton LJ III (eds).Raven Press, New York:361-388,1988.
323. Barrett-Connor E: "Postmenopausal estrogen replacement and breast cancer". N.Engl.J.Med. vol321,nº5:319-320,1989.

ROSA MARIA MORUNO GARCIA
PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS
EN LOS AÑOS SIGUIENTES A LA MENOPAUSIA
CON TRATAMIENTO CICLICO DE FOSFORO Y CALCITONINA
Apto Casa Laurede

10

Julio

90

