



PRINCIPALES INFLUENCIAS
HORMONALES SOBRE LA
EXCRECION DE CALCIO
ENDOGENO.



T11/
106



DEPARTAMENTO INTERFACULTATIVO
DE FISILOGIA ANIMAL
MARIANO MAÑAS ALMENDROS.

BIBLIOTECA
FACULTAD DE CIENCIAS
GRANADA
Estante 112
Tabla 3
Núm. 116

FACULTAD DE CIENCIAS
BIBLIOTECA
GRANADA

13/57

T
11
106

DEPARTAMENTO INTERFACULTATIVO DE FISIOLOGIA

ANIMAL DE LA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

R. 21334

PRINCIPALES INFLUENCIAS HORMONALES SOBRE LA
EXCRECION DE CALCIO ENDOGENO

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA

GRANADA

Nº Documento 619595220

Nº Copia 121174969

**"PRINCIPALES INFLUENCIAS
HORMONALES SOBRE LA EX-
CRECION DE CALCIO ENDO-
GENO".**

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias

Fecha 24-Feb-1978

ENTRADA NUM. 133

**MEMORIA presentada para aspirar
al Grado de Doctor en Ciencias
Biológicas por el Licenciado -
Mariano Mañas Almendros.**

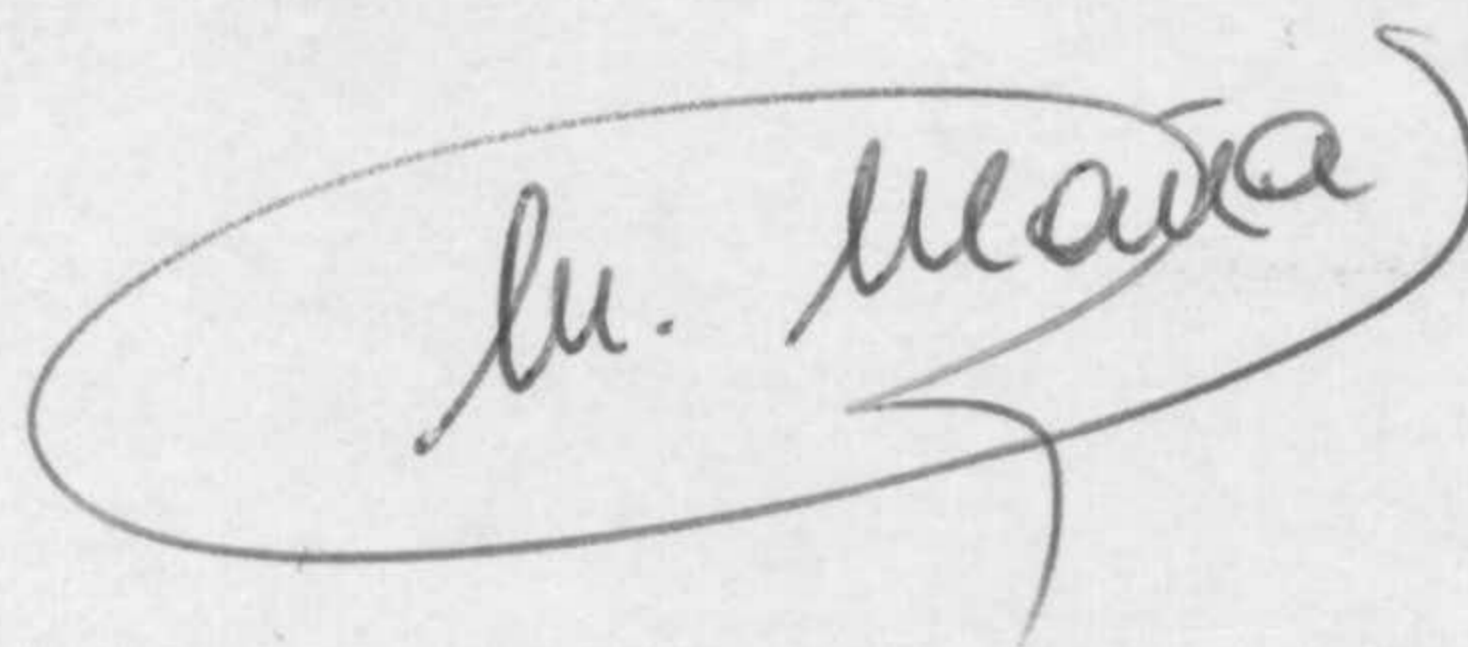
Esta Tesis ha sido realizada bajo la dirección de:

Prof. Dr. D^a María A. López Rodríguez.

Dra. D^a Antonia Valverde Rincón.



**Licenciado D. Mariano Mañas Al-
mendros aspirante al Grado de
Doctor en Ciencias Biológicas.**



Granada, Febrero, 1978.

A la memoria del Prof. Dr. D. Aurelio Murillo Taravillo. Director de mis primeros trabajos de investigación.

Deseo expresar mi agradecimiento al Prof. Dr. D^a María A. López Rodríguez y a la Dra. D^a Antonia Valverde Rincón, Directores de esta Tesis, cuya ayuda en todo momento es difícil de expresar con palabras.

Al Prof. Dr. D. Francisco Escobar del Rey que siempre tuvo un momento libre para ayudarnos.

A M^a José y M^a Carmen por su desinteresada ayuda.

Al Ministerio de Educación y Ciencia que me concedió una Beca del Plan de Formación del Personal Investigador.

Y a todos mis compañeros que en uno u otro momento me ayudaron con su amistad.

SUMARIO

	<u>Páginas</u>
1.- OBJETO	1
2.- INFORMACION BIBLIOGRAFICA	5
2.1.- Homeostasis del calcio	6
2.2.- Paratiroides	11
2.3.- Tiroides	20
2.3.1.- Hormonas tiroideas yodadas	20
2.3.2.- Calcitonina	27
2.4.- Hipofisis	36
2.5.- Otros factores hormonales	42
2.6.- Papel de la vitamina D y su relación con con la parathormona y calcitonina	46
3.- METODO	51
3.1.- Diseño experimental	52
3.2.- Animales	54
3.3.- Jaulas y cámara metabólica	54
3.4.- Dieta empleada	54
3.5.- Preparación quirúrgica	56
3.6.- Mecánica de los experimentos	57
3.7.- Técnicas analíticas	58
3.8.- Productos hormonales empleados	59
4.- RESULTADOS	60
5.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS	103
5.1.- Sobre la excreción de calcio endógeno en los animales control	106
5.2.- Sobre la influencia del paratiroides	107
5.3.- Sobre la influencia del tiroides	111
5.4.- Sobre la influencia de la hipofisis	117

Páginas

6.- CONCLUSIONES	121
7.- BIBLIOGRAFIA	125

1.- OBJETO

La regulación hormonal de la dinámica metabólica del calcio y los fosfatos constituye uno de los capítulos más atrayentes y al mismo tiempo más conflictivo dentro del amplio campo de la Endocrinología moderna. La prueba irrefutable de este aserto radica en el hecho de que continuamente se están publicando trabajos sobre el tema; en dichas publicaciones se estudian aspectos más o menos parciales, incluyendo, para ambos iones, contenido óseo, niveles hemáticos, eliminación urinaria y fecal, todo ello en diferentes condiciones de ingesta global, y de relación calcio-fosfato en la dieta, así como en distintas especies animales, con un componente importante de datos clínicos. En cuanto a las hormonas implicadas, la información bibliográfica abarca, no sólo la clásica parathormona, la más moderna calcitonina y la polémica vitamina-hormona D, sino también la tiroxina, hormona de crecimiento, cortisol, estrógenos, andrógenos, glucagón, hormonas gastrointestinales etc.

Por otra parte, dentro del problema del balance de calcio, se ha dedicado una atención muy escasa a la excreción de calcio endógeno, a pesar de que se sabe que es cuantitativamente importante; esta falta de atención puede excusarse en virtud de las dificultades técnicas para su determinación experimental. La influencia de diversos factores nutritivos y fisiológicos sobre la excreción fecal y urinaria de calcio endógeno ha constituido, desde hace varios años, una de las líneas de investigación de nuestro Departamento.

Partiendo de las dos premisas antes citadas, hemos -- planteado el presente trabajo, en el cual se ha pretendido -- establecer el efecto de las principales hormonas, implica-- das de manera indudable en la dinámica del calcio, sobre la excreción, tanto fecal como urinaria, de calcio endógeno. -- Entendemos como excreción de calcio endógeno, la elimina--- ción del mismo medida en animales que ingieren una dieta -- carente en absoluto de calcio, de acuerdo con lo indicado -- en anteriores trabajos. Nuestro interés se ha centrado -- primordialmente en la excreción de calcio endógeno por vía digestiva y por vía renal, pero hemos controlado al mismo -- tiempo el contenido en calcio del fémur y la calcemia; pa-- ralelamente se han medido la eliminación de fosfato por am-- bas vías, el balance de fosfato y su contenido en el fémur.

Entre los diferentes factores hormonales que podrían -- afectar los parámetros estudiados hemos elegido la parathor-- mona y la calcitonina por razones obvias, y la tiroxina y -- la hormona de crecimiento por su probada relación con el -- crecimiento óseo; hemos dejado para porteriores trabajos -- el estudio en este sentido de las hormonas sexuales, así -- como de otros factores cuya relación con el balance de cal-- cio aun no está definitivamente establecida. No hemos ana-- lizado el papel de la vitamina-hormona D, o más bien de sus metabolitos activos, porque la bibliografía en este campo -- es más abundante y concluyente.

Los efectos de cada una de las hormonas se han inves-- tigado mediante una metodología que combina la administra-- ción de las mismas con la extirpación de las glándulas de --

origen. Lamentablemente no nos ha sido posible determinar los niveles hormonales, por lo que, en algunos casos, nuestros resultados son de difícil interpretación.

La presente Tesis Doctoral debe considerarse, no como una meta, sino como un punto de partida, dentro de un campo, cuyo desarrollo futuro no dudamos de que será fructífero.

2.- INFORMACION BIBLIOGRAFICA

2.1.- Homeostasis del calcio

Para comprender las acciones de las hormonas que intervienen en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y fósforo, es imprescindible poseer algunos conocimientos -- sobre el metabolismo de estos iones.

El calcio es un elemento necesario para muchas funciones del organismo: para la formación de huesos y dientes, coagulación de la sangre, contractibilidad normal del músculo estriado, liso y cardíaco, funcionalismo normal del sistema nervioso y posiblemente para otras funciones todavía -- no bien conocidas.

La concentración plasmática de calcio, se mantiene dentro de límites estrechos de unos 9 a 11 mg./100 ml. cifras superiores o inferiores provocan trastornos en muchas de -- las funciones indicadas anteriormente. Ahora bien, no todo el calcio del plasma es importante; alrededor del 45 al -- 55 % del calcio plasmático está fijado o formando un complejo y sólo alrededor de 5 mg./100 ml. es calcio libre -- ionizado que es el fisiológicamente activo. El resto se -- halla en su mayor parte unido a albúmina.

En la figura A se esboza el balance diario de calcio -- en el hombre y el contenido en los distintos compartimentos del organismo. La figura muestra claramente que son muchos los factores que intervienen en el metabolismo total del -- calcio. El calcio sérico puede sufrir numerosas influen---cias siendo las de las hormonas las más importantes.

El total de calcio absorbido del intestino es de unos 100 mg./día y, cuando el balance está equilibrado el calcio de la orina y el sudor debería equivaler al valor neto de --

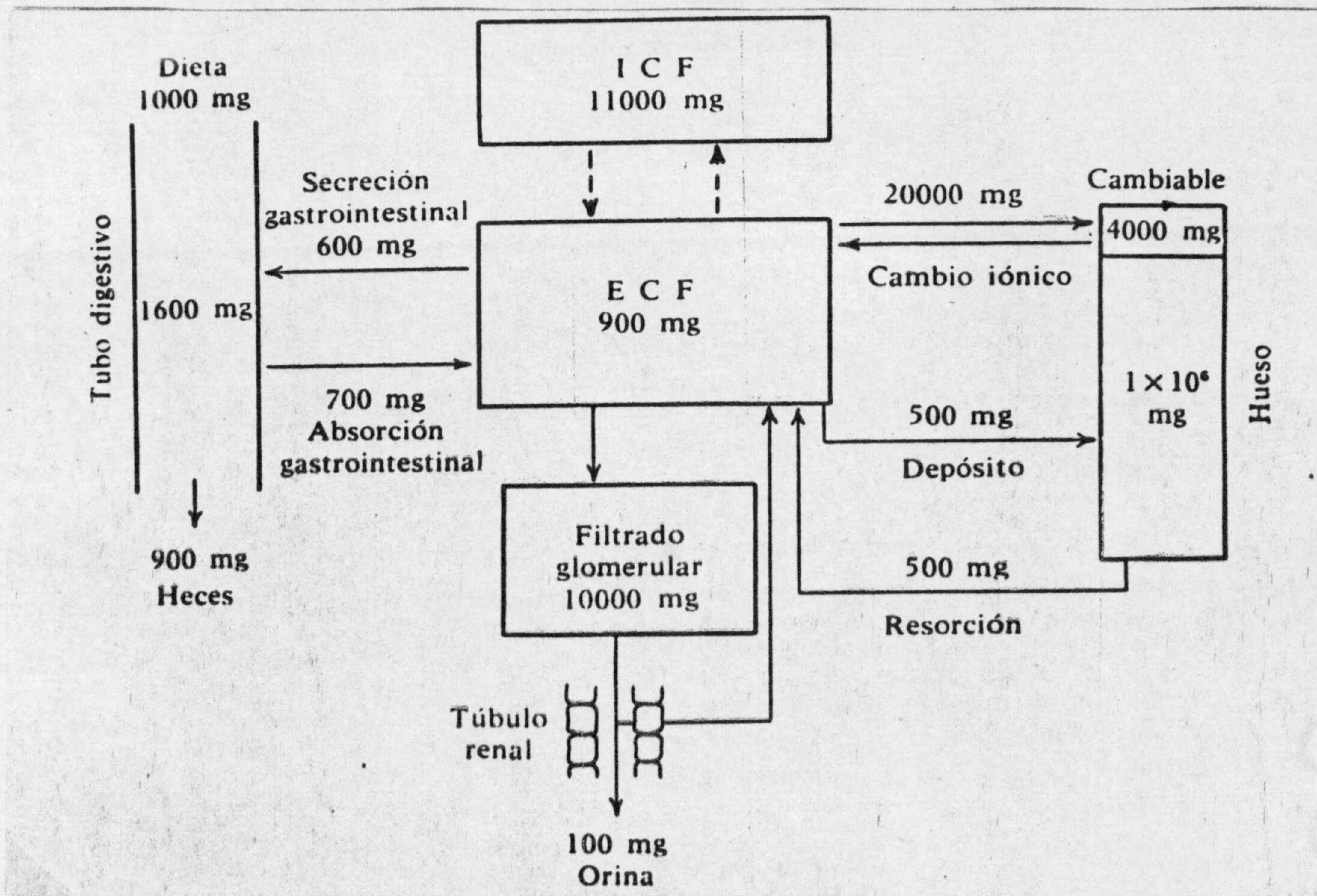


Fig. A

la absorción intestinal. El hueso es un reservorio de calcio cuyo turnover en total, es relativamente lento.

En cuanto al fósforo, el 80 % del total se encuentra en el hueso, en su mayor parte en forma de cristales óseos. El plasma contiene unos 3 a 4'5 mg./100 ml. de fósforo inorgánico, la mayor parte en forma de fosfatos. Una parte del mismo se encuentra unido a proteínas, mientras otra está -- formando complejos o circula en forma de sales de fosfato -- sin disociar. El fosfato ionizado circula bajo dos formas principales: PO_4H^- y $PO_4H_2^-$ con predominio de la primera.

De los 900 mg. aproximadamente, que proceden de la -- dieta, alrededor del 70 % se absorbe por el intestino y el resto se elimina por las heces. Cuando el balance fosfórico está equilibrado, deben encontrarse en la orina de 600 a 700 mg. por día.

Aunque sabemos bastante sobre la regulación de la ab-- sorción de calcio, es escasa la información que poseemos -- respecto a la regulación de la excreción de calcio endógeno. Si alimentamos animales con dietas privadas de calcio, todo el calcio fecal será de origen endógeno. En estas circunstancias, la presencia de calcio en heces indica que la exor-- ción de calcio endógeno superó la absorción, es decir que -- hubo enterosorción neta de calcio endógeno. Es evidente -- que el movimiento de calcio endógeno en estas condiciones -- no tiene por qué ser cuantitativamente el mismo que en animales que ingieren calcio, pero este dispositivo proporciona un modelo sencillo que es sensible a los diversos factores que modifican la dinámica del calcio endógeno.

Cuando un animal adulto ingiere calcio suficiente con la dieta, el riñón ajusta la excreción de calcio para compensar el ingreso neto digestivo de este ión y mantener el balance de calcio en equilibrio. Si este mismo animal no ingiere calcio, las pérdidas urinarias de este metal son mínimas, puesto que el balance de calcio es negativo. Sin embargo, aún en estas condiciones, la excreción urinaria del mismo es considerable y a este calcio lo denominamos convencionalmente calcio urinario endógeno.

2.1.1.- Excreción fecal de calcio endógeno.

El calcio procedente del organismo es secretado dentro del intestino como una vía normal de excreción; una vez en el tubo digestivo, este calcio endógeno, junto con el alimenticio, se somete al proceso de absorción; en parte es reabsorbido y en parte eliminado por las heces constituyendo el calcio fecal endógeno. Este calcio endógeno llegaría al intestino por los jugos digestivos así como por secreción directa de la sangre al lumen intestinal (145). Sin embargo, la contribución de estas secreciones no sería suficiente para alcanzar los elevados niveles de las pérdidas fecales endógenas de calcio. Los trabajos realizados por WALLING y KIMBERG (224) en intestino evertido de rata, demuestran una secreción activa de calcio en ileon y yeyuno. Esta secreción es de tal magnitud que podría considerarse como fuente principal de calcio fecal endógeno.

De una forma general podemos admitir que todos aquellos factores que modifican la absorción intestinal de cal-

cio, pueden modificar en más o menos grado, su excreción fecal endógena. A parte de los factores endógenos, como los hormonales, y alimenticios, como el nivel de calcio y la composición de la dieta, debemos considerar diferentes estados fisiológicos que suponen una mayor movilización de calcio (edad y gestación).

Como hemos dicho la absorción de calcio puede modificarse por el estado endocrino del organismo. La parathormona aumenta la absorción de calcio, éste efecto se atribuye a que activa la adenilciclase con lo que estimula la síntesis de 3' 5' AMP-C; si esto es así, cabe esperar que la parathormona aumente también la secreción de calcio endógeno, que igualmente requiere paso de calcio a través de membranas. En efecto NELSON y col. (151) encuentran que la tiroparatiroidectomía en ovejas de 6 meses produce una disminución del calcio endógeno fecal. Por el contrario cabras paratiroidectomizadas no muestran ningún cambio en la excreción fecal endógena de calcio (163).

La vitamina D que favorece la absorción de este ión también incrementa ligeramente el calcio fecal endógeno (133) probablemente porque aumenta la permeabilidad del intestino delgado para el calcio.

2.1.2.- Excreción urinaria de calcio endógeno.

El calcio, contrariamente a otros elementos minerales, es excretado mayormente por vía digestiva y relativamente en menor proporción por orina. Quizás por esto la eliminación urinaria de calcio endógeno ha recibido poca atención.

Hemos de resaltar que es muy difícil distinguir entre calcio urinario que procede del calcio recién absorbido y - calcio urinario endógeno independiente del aporte exógeno - inmediatamente precedente. Hay que tener en cuenta que el calcio está sometido a un equilibrio dinámico muy activo -- y una vez absorbido e incorporado al medio interno comienza su movimiento del líquido extracelular al líquido intracelular y viceversa, pasa del líquido extracelular al hueso y a continuación recorre el camino inverso. Es la calcemia - lo que va a condicionar la filtración glomerular del calcio y como la calcemia es muy constante, incluso con ingesta -- nula de calcio, el calcio urinario es en cierto sentido, -- siempre endógeno y en otro sentido siempre exógeno.

2.2.- Paratiroides

Como ya hemos visto, para la buena función de muchos - tejidos del organismo, se requiere una concentración cons-- tante de ión calcio en el líquido extracelular. La hormona paratiroidea, que regula la homeostasis del calcio en los - líquidos corporales, desempeña una función vital en la inte-- gración general. La importancia del paratiroides en la -- economía del animal entero, y su relación con el calcio, se conocen desde hace algunos años.

La hormona paratiroidea desempeña un papel fundamental en la regulación del nivel de calcio en equilibrio; actúa-- sobre los tres tejidos que intervienen fundamentalmente en el mantenimiento de la calcemia: hueso, riñón e intestino.

En estas tres estructuras hay intercambios del ión -- calcio aún faltando la hormona paratiroidea, lo que indica--

que el sistema bioquímico que corresponde a estos intercambios se encuentra presente y está en función; la velocidad con la que se produce el intercambio, absorción y secreción del calcio sí dependen de la hormona paratiroidea.

2.2.1.- Efectos sobre el intestino.

La relación entre la hormona paratiroidea y la absorción de calcio y fósforo ha sido objeto de diversas investigaciones en los últimos años. La interpretación de los resultados ha dado respuestas dispares posiblemente como causa de diferentes condiciones experimentales.

Repasando la no muy numerosa bibliografía que existe sobre este apartado encontramos diversos autores que están de acuerdo en que la parathormona incrementa la absorción intestinal del calcio en hombres normales e hipoparatiroides (231), así como en animales (190).

SABOL y col. (190) observan que aunque el niño hipoparatiroideo disminuye la absorción de calcio, este hecho se ve compensado, por una serie de mecanismos adaptativos.

Otros investigadores (81), (232) estudian la disminución en la absorción intestinal de calcio producida por paratiroidectomía y la vuelta a una absorción similar a la de los animales control previa administración de parathormona (81), (86). El aumento producido por la hormona paratiroidea en la absorción intestinal de calcio podría ser debido a un aumento en el transporte activo (185) realizándose el incremento a través de las proteínas de transporte de la mucosa intestinal (81).

En estudios realizados "in vitro" mediante una técnica

de sacos intestinales LIFSHITZ y col. (131) observan que el transporte activo está inhibido por paratiroidectomía, sin embargo CLARK y R. CORDERO (36) minimizan este fenómeno sobre el transporte activo argumentando que la difusión pasiva de calcio a través de la pared intestinal es cuantitativamente más importante que el efecto de la hormona paratiroidica.

En contra de lo expuesto hasta ahora encontramos trabajos en los que la administración de parathormona a ratas intactas no alteró la absorción eficaz de calcio (86), o la paratiroidectomía no afectó la absorción aparente intestinal ni el balance (11). Más aún la administración de grandes dosis de extractos de paratiroides disminuyó la absorción y el balance de calcio a pesar de que incrementó el calcio sérico (11).

Para algunos autores la influencia de la parathormona sobre el intestino está muy afectada por el nivel de calcio de la dieta estando esta hormona involucrada en la adaptación a ingestas con bajo contenido en calcio (195).

Así cuando la dieta sea pobre en calcio, las ratas intactas absorben mayor cantidad de este ión que las privadas de paratiroides (37). Diversos autores encuentran que la paratiroidectomía sólo disminuye la absorción de calcio cuando la ingesta del mismo es muy elevada (191), (195), pero no cuando es baja (191), más aún en experimentos con ratas sin paratiroides y ratas controles AHLGREN y LARSSON (5) encuentran un aumento de la absorción intestinal a favor de las operadas cuando ingieren una dieta standard, siendo aún más significativo cuando la dieta es pobre en

calcio.

Por último para RAMBERG y col. (178) la parathormona no tendría ninguna influencia sobre la absorción gastrointestinal de calcio en los rumiantes, sino que ésta estaría regulada por mecanismo no paratiroideos que responden al nivel de calcio en la dieta.

En cuanto a la absorción de fósforo no se han encontrado diferencias significativas entre las ratas control y las paratiroidectomizadas sea cual sea el nivel de calcio en la dieta (137).

2.2.2.- Efectos sobre el riñón.

Considerables pruebas indican que la parathormona aumenta la reabsorción tubular de calcio produciendo como consecuencia una disminución en la excreción urinaria (135) y un aumento del nivel de calcio en suero (176). El clearance de calcio se incrementa durante las primeras horas después de extirpar las paratiroides en ratas (208) y en perros (115) y desciende el calcio sérico (5).

En los animales paratiroidectomizados la excreción de calcio urinario está incrementada y reducida la concentración de calcio sérico en comparación con los animales control (37), (121), (176). La administración de parathormona corrige este aumento de la excreción urinaria y el descenso en los niveles de calcio plasmático, aunque los animales quedan ligeramente hipocalcémicos (78); estos mismos resultados los han obtenido BIDDULPH y GALLIMORE (25) en hamster sin paratiroides a los que se les administró dosis progre-

sivas de parathormona.

Los efectos producidos por esta hormona, restaurando el calcio sérico y la progresiva y rápida hipercalciuria típica de ratas paratiroidectomizadas sin parathormona de reemplazamiento, se dan simultáneamente y son de corta duración (24).

En hombres y en perros hipoparatiroides también aumenta la excreción de calcio reduciéndose este efecto con la administración de extractos de la glándula (22), (136), -- además existe un alto clearance de calcio que decrece tras administración de parathormona (223). BORLE (30) ha obtenido resultados semejantes mediante cultivos de células de riñón. In vitro la hormona paratiroidea estimula la captación de calcio incrementando la concentración intracelular de este ión y por tanto la reabsorción; el transporte estimulado debe ser pasivo, ya que la adición de dinitrofenol al medio de cultivo no inhibe dicha acción.

Todos estos resultados han llevado a investigadores -- como BIDDULPH y col. (27) a concluir que el riñón tiene un papel muy importante en los marcados y rápidos cambios de la concentración de calcio en suero que se dan después de tiroparatiroidectomía o inyección de parathormona. Otros autores piensan que la calcemia, se mantiene mediante cambios en el clearance de calcio (178) e incluso que el calcio sérico inhibe tanto in vitro como in vivo la acción renal de la parathormona (20).

No obstante hay investigadores (106) que opinan que el hueso tiene mayor importancia que el riñón en el mantenimiento de la calcemia, sobre todo cuando la dieta es pobre-

La administración aguda de parathormona, ya hemos visto que causa un descenso de la excreción de calcio, sin embargo diversos autores observan aumentos (16), (59) o no encuentran cambios (76), (170), (212). Todos estos resultados variables pueden ser relacionados con un incremento del calcio plasmático y una subida de la tasa de filtración glomerular (135).

AGUS y col. (3) mediante técnicas de micropunción descubren un decremento en la reabsorción de calcio y fósforo en el túbulo proximal, mientras que la excreción urinaria de calcio estaba disminuida y la de fósforo incrementada. Para interpretar estos resultados sugieren que la hormona paratiroidea puede tener un doble efecto sobre el transporte de calcio en el nefrón inhibiendo la reabsorción de este ión en el túbulo proximal e incrementándola en el distal.

Debido a la relación existente en el organismo entre calcio y fósforo los efectos de la parathormona sobre el metabolismo del calcio darán lugar por tanto a modificaciones en la homeostasia del fósforo.

De las acciones de la hormona paratiroidea sobre el metabolismo del fósforo, una de las más estudiadas ha sido la que ejerce sobre la excreción de fosfato. En un principio se pensó que la hormona paratiroidea controlaba el metabolismo del calcio a través del efecto fosfático renal (6), (15). Hoy día parece establecido que el papel del riñón como efector de la acción del paratiroides es debida a la influencia sobre el calcio y no a su efecto sobre la excreción de fosfato (15); además la acción de la parathormo-

na sobre este ión es incrementar su excreción urinaria tanto en hombres (67), (132) como en animales (137).

Este rápido y gran incremento en la excreción de fosfato (23) puede ser reproducido por inyección directa sobre una arteria renal (170); incluso en los pollos se ha observado fosfaturia al inyectar la hormona en el sistema porta-renal (129), sugiriendo la posibilidad de que la hormona -- afecte la secreción. Sin embargo SAMIY y col. (192) en perros sin paratiroides encuentran un marcado incremento en la excreción de fosfato y un descenso en su reabsorción, -- sin que haya un aumento en la filtración; sugieren que el efecto debe de estar localizado a nivel de los segmentos -- proximal y distal de la nefrona.

En recientes estudios, con técnicas de micropunción, -- de la influencia de la parathormona sobre el fosfato tubu- lar (4), (9) se considera que el efecto primario de la hormona paratiroidea es la inhibición de la reabsorción en el túbulo proximal. Información aún más reciente (5) sugiere que la inhibición se produciría tanto a nivel del túbulo -- proximal como del distal.

Finalmente es importante considerar que la función de transporte influenciada por la hormona paratiroidea en el riñón no está representada por un efecto sobre el transporte del fosfato "per se" (15).

2.2.3.- Efectos sobre el hueso.

Desde hace tiempo se sabe que la hormona paratiroidea -- tiene efectos osteolíticos sobre el hueso (59), (138), (198)



y que también es importante para el crecimiento del mismo y su remodelado (172).

La administración de grandes dosis de parathormona inhiben inicialmente la síntesis de colágeno (53), (61), (62) (100). Sin embargo una administración repetida de la hormona llega a incrementar la síntesis del mismo (104).

LARSSON y AHLGREN (5), (124) en experimentos con ratas sin paratiroides de un año encuentran que los animales han perdido la capacidad de pasar el calcio del hueso a la sangre, así como la de adaptarse a una ingesta pobre en este catión. Así mismo (177) en vacas, la paratiroidectomía -- disminuye al 50 % el calcio cambiante, el transporte y la deposición en el hueso. Mientras que en ratas jóvenes privadas de paratiroides el calcio del fémur no cambia; estos cambios revierten con administración de parathormona (110).

En pacientes con hiperparatiroidismo, el aumento encontrado en la formación del hueso, presentaba una elevación en suero de la fosfatasa alcalina (77) y un incremento de la excreción urinaria de hidroxiprolina (80). Aunque el efecto primario de la hormona paratiroidea sobre las células formadoras del hueso es inhibitorio, se puede dar un subsiguiente incremento en la acreción ósea debido a que los procesos de formación y resorción están acoplados y al incrementar la resorción se estimula también, por compensación, la formación (232). Además, la hormona paratiroidea induce aumentos de la concentración de calcio intracelular (30), pudiendo actuar como un estímulo inespecífico de la división y crecimiento celular (228).

La mayoría de los trabajos recientes sobre parathormo-

na y hueso sugieren que esta hormona puede promover también la formación del mismo. Estos, aparentemente paradójicos - efectos ocurren con administración crónica de la hormona y parecen depender, al menos en parte, de la dosis usada y de la edad del receptor (104), (222).

La respuesta osteolítica y osteogénica a extractos paratiroideos fué observada por primera vez por HELLER y col. (88). Más tarde se ha demostrado que esta acumulación en el hueso, por estímulo crónico de extractos paratiroideos - se debe a un aumento en la velocidad de formación de la matriz ósea (134) y no requiere la presencia de calcitonina - endógena o exógena (105). Este efecto, directo y positivo, de la parathormona sobre el hueso está corroborado, como ya mencionamos, por la alta incidencia de cambios osteocleróticos en pacientes con hiperparatiroidismo (57), (212).

De hecho, tras la inyección intravenosa de parathormona, en el hombre y animales, la concentración de calcio en el plasma decrece transitoriamente antes de incrementar; - este efecto podría achacarse a contaminación de calcitonina (162). Nuevas investigaciones en ratas con hormona libre - de impurezas mostraron que la hipocalcemia transitoria era producida por la parathormona y se debía a la existencia de un rápido flujo de calcio hacia el esqueleto (162). Estos - resultados sugieren que la entrada de calcio en las células óseas ocurre rápidamente como respuesta a la parathormona - y puede representar su acción primaria.

2.3.- Tiroides.

El descubrimiento relativamente reciente de la calcitonina, hormona hipocalcemiante secretada por las células parafoliculares, relanzó el estudio de los trastornos del metabolismo cálcico producidos por afecciones tiroideas.

Se tiene la costumbre de reservar los nombres de hiper e hipotiroidismo para las alteraciones en la secreción de hormonas tiroideas yodadas: triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), sin perjuicio del funcionamiento de las células parafoliculares. Por otra parte no se ha probado que las dos líneas celulares puedan ser afectadas por un proceso patológico común, excepto naturalmente la tiroidectomía.

Las perturbaciones óseas y cálcicas producidas en procesos hipertiroideos han sido señaladas desde hace tiempo pero se puede decir que hay una gran confusión y que los diferentes trabajos publicados son a menudo contradictorios. Esta es la razón de que tanto el hiper como el hipotiroidismo figuren en las listas de las causas de hipercalcemia.

Aunque la mayor parte de los autores admiten la tendencia a la hipercalcemia en el hipertiroidismo y a la hipocalcemia durante el hipotiroidismo, otros estudios, menos numerosos, dan resultados, de hecho, opuestos. Todas estas conclusiones, no son explicables por errores de dosis ni por medias falsas por algunas cifras aberrantes. Sería necesario admitir y tratar de resolver estas contradicciones.

2.3.1.- Hormonas tiroideas yodadas.

Los efectos fisiológicos de las hormona yodadas se --

conocen a través de los trabajos experimentales en hombres y animales. Los tres órganos implicados son el hueso, el riñón y el intestino (21).

2.3.1.1.- Efectos sobre el hueso.

La tiroxina y la triyodotironina son esenciales para el normal crecimiento del esqueleto en los niños (221). Esto puede estar relacionado con el mantenimiento de los niveles de hormona de crecimiento ya que el hipotiroidismo, está asociado con descensos en la síntesis y liberación de somatotropina (35). La presencia de las hormonas tiroideas es también requerida para el turnover óseo (101), (117).

La extirpación del tiroides, reduce tanto la formación como la resorción ósea y bloquea las respuestas a la hormona paratiroidea y a la calcitonina (101); la administración de tiroxina hace retornar estos procesos a la normalidad. En la tirotoxicosis, puede ocurrir una resorción excesiva, produciéndose hipercalcemia y reducción de la masa del hueso (99), así mismo en trabajos in vitro con huesos largos de rata fetal se observó que tratamientos prolongados con tiroxina o triyodotironina podían incrementar directamente la resorción ósea (148). Sin embargo, hay autores que experimentando con cultivo de tejidos no encuentran efecto, de ninguna de las hormona mencionadas anteriormente, sobre la reabsorción del hueso (58).

CHERNY y col. (49) observan que los tratamientos crónicos de tiroxina a ratas en crecimiento tienen un significativo efecto anabólico sobre el metabolismo del calcio del

esqueleto y pueden promover una captación de este ión por ciertos tejidos blandos; en este caso se reduce el efecto de la calcitonina exógena. Así mismo otros investigadores (161) opinan que existe una acción directa de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo óseo cuyo efecto sería una inhibición de la función paratiroidea; mientras que para otros (101) estas hormonas tendrían un papel no específico, manteniendo el metabolismo de las células óseas mediante un aumento de la sensibilidad de estas células a otros agentes tales como la parathormona.

BENICHOU y MERY (21) en una revisión sobre las hormonas tiroideas yodadas y el metabolismo fosfocálcico, opinan que en la actualidad se admite que la tiroxina estimula a la vez los osteoblastos y los osteoclastos, es decir la osteogénesis y la osteolisis, estando sin embargo esta última más influenciada que la primera, lo que daría lugar a un aumento de la calcemia y una posible inhibición de las paratiroides.

Los trabajos de ADANS y JOWSEY (2) tratan de aclarar un poco este problema; utilizan perros normales y paratiroidectomizados a los que inducen un hipertiroidismo. En los animales intactos la fosfatemia y la calcemia aumenta. En el otro grupo la paratiroidectomía había disminuido la calcemia y aumentado la fosfatemia; el hipertiroidismo inducido incrementó la calcemia pero no tuvo efecto sobre el nivel de fósforo en sangre. Las modificaciones óseas son poco diferentes en los dos grupos lo que nos lleva a asociar un aumento de la resorción ósea y de la formación del tejido osteoide. La ausencia de efecto de la tiroxina so-

bre la fosfatemia del animal paratiroidectomizado nos sugiere que la tiroxina actúa en el animal intacto frenando las paratiroides.

BLAHOS y col. (28) también explican la inalterabilidad de la calcemia de las ratas sometidas a un tratamiento prolongado de tiroxina a través de una inhibición de las paratiroides, inducida por una resorción ósea acrecentada.

2.3.1.2.- Efectos sobre el intestino.

No existen muchos conocimientos acerca de la manera de actuar de las hormonas tiroideas sobre el mecanismo de absorción intestinal de calcio. Parece ser que la tiroxina disminuye la absorción de calcio por una acción directa -- (21), (66), mientras que la del fósforo no cambiaría por -- absorberse pasivamente (21), (128). Esta acción inhibidora sobre la absorción de calcio, dá lugar a un incremento de la excreción fecal que explica, en parte, el balance negativo de los hipertiroideos (175). Así mismo, las investigaciones en pacientes hipertiroideos (143), (203) y en animales intactos tratados con hormonas yodadas (160), (206), -- indican un efecto negativo sobre la absorción intestinal de calcio. Sin embargo, no todos los investigadores obtienen estos resultados ADAMS y JOWSEY (2) no encuentran ninguna reducción de la absorción intestinal de calcio en perros -- hipertiroideos y sugieren que las pérdidas fecales podrían ser el resultado de un aumento de la excreción endógena.

Por otra parte los experimentos con animales tiroidectomizados muestran que la depleción de hormonas tiroideas -- dá también como resultado una disminución en la absorción --

de calcio (232) y un incremento de la excreción (153). No obstante COEN y col. (40) no observan diferencia alguna en la absorción de este metal entre sujetos normales y tiroi--dectomizados.

HEHRMANN y col. (86) muestran en sus experimentos que la presencia de hormonas tiroideas es necesaria para el mantenimiento de una absorción intestinal de calcio normal. - En ratas tiroparatiroidectomizadas, la baja absorción eficaz de calcio incrementa cuando se les administra hormonas ti--roideas de sustitución; sin embargo no parece haber una --acción directa de estas hormonas ya que no existe correla--ción dosis respuesta.

Experimentos adicionales con ratas tiroparatiroidecto--mizadas (86) demuestran que los tratamientos con hormonas - tiroideas, no incrementan la baja absorción de calcio exis--tente. En ratas paratiroidectomizadas, las hormonas yodadas endógenas no mantienen la absorción eficaz normal de calcio. Por otra parte, la parathormona sin hormonas tiroideas tam--bién era ineficaz.

En ratas tiroidectomizadas (86) la presencia de míni--mas cantidades de hormonas tiroideas hace que la parathor--mona tenga verdadera acción sobre la absorción. Los auto--res sugieren que las hormonas yodadas actúan indirectamente como un agente permisivo que hace posible que la parathor--mona tenga un efecto estimulante sobre la absorción intes--tinal de calcio.



2.3.1.3.- Efectos sobre el riñón.

La teoría más aceptada es que las hormonas tiroideas aumentan la calciuria, pero no se puede todavía afirmar si se trata de una acción directa sobre el riñón o si la hiper calciuria no es el resultado pasivo de la hiperosteolisis (21).

RALL y col. (175) observaron también este aumento del calcio urinario, que junto con el de la excreción fecal, explicaría en parte el balance negativo característico de los hipertiroideos. Así mismo se ha encontrado que el grado de filtración glomerular disminuye en pacientes tiroidec tomizados y por tanto con deficiencia de tiroxina (128).

En el hombre siempre que hay alteración en la función tiroidea ocurren cambios en la excreción urinaria de calcio (135). La hiper calciuria acompaña al hipertiroidismo mientras que una reducción en el calcio urinario excretado está ligada al hipotiroidismo (43), (114), (117). Estos efectos de las hormonas yodadas se deben probablemente a su acción sobre el metabolismo óseo.

El balance de calcio negativo, típico de los hipertiroideos, así como la reducción del calcio óseo y el incremento de la excreción urinaria de dicho ión, no siempre se acompaña de hiper calcemia (43).

El mecanismo por el cual la presencia o ausencia de hormona tiroidea afecta el transporte tubular de calcio es desconocida (135).

MICHAEL y col. (140) y KATZ y LINDHEIMER (108) descubrieron recientemente un descenso en la reabsorción tubular de sodio en ratas hipotiroideas; sugieren que las hormonas

yodadas podrían tener efectos opuestos sobre el transporte renal de calcio y sodio.

En contra de lo expuesto anteriormente COLLIGNON y col. (41) encuentran que ratas tratadas con tiroxina, tienen, en comparación con las normales, reducida la excreción de calcio urinario por día, mientras que el calcio endógeno fecal permanece inalterable.

En cuanto al fósforo, los efectos de la tiroxina sobre el riñón parecían que eran opuestos a los de la hormona del crecimiento y cortisol; es decir producía una disminución de la reabsorción tubular de fósforo como la parathormona; de hecho los datos clínicos y ciertos experimentos parecen probar lo contrario. Se supone entonces que el hipertiroidismo da lugar a un hipoparatiroidismo funcional que enmascararía el efecto sobre el túbulo renal (21).

2.3.2.- Calcitonina.

Basándose en los resultados de una serie de ingeniosos experimentos de circulación cruzada COPP y col. (1962) llegaron a la conclusión de que existía otra hormona involucrada, además de la parathormona, en la homeostasia del calcio sérico; esta hormona, la calcitonina, disminuye la calcemia, el estímulo para su liberación parece ser el aumento de la concentración sérica de este ión.

En un principio se pensó que la calcitonina era producida por la glándula paratiroides, hasta que en 1964 se encontró que la actividad hipocalcemiante sólo la tenían los extractos de tejido tiroideo. En la actualidad nadie duda de que esta hormona tiene un papel fundamental en la homeostasis del calcio siendo su efecto global hipocalcemiante, y por tanto antagónico al de la parathormona.

2.3.2.1.- Efectos sobre el riñón.

La administración aguda de calcitonina causa un incremento en el calcio urinario de la rata (7), así como en sujetos normales y pacientes con hipoparatiroidismo (12), (39), (158). Tanto en el hombre como en la rata se ha observado que el aumento en la excreción urinaria de calcio va acompañado de un aumento en la excreción de fósforo (7), (12), (112). Estos incrementos en la excreción urinaria de calcio y fósforo parece que se debe a una inhibición de la reabsorción tubular de estos iones. Así PAILLARD y col. (158) ponen de manifiesto que los incrementos en la excreción urinaria de sodio, producidos por calcitonina, se de-

ben a una disminución de la reabsorción a nivel del túbulo proximal y que es probable que los incrementos en la excreción de calcio sean debidos a una inhibición similar sobre la reabsorción en el túbulo proximal. Las cantidades de calcitonina requeridas para producir estos efectos son generalmente grandes. Más aún, la acción sobre la calciuria no persiste más que unas pocas horas durante una infusión prolongada.

En perros normales y tiroidectomizados PAK y col. (159) encuentran que la administración de calcitonina disminuye la reabsorción tubular de fósforo en los control pero no produce cambios apreciables en los tiroidectomizados. Estos autores piensan que la calcitonina no influye directamente sobre el transporte tubular de fósforo sino que lo hacen indirectamente por estimulación de las glándulas paratiroides. Sin embargo en la rata se ha comprobado que la calcitonina no sólo inhibe la reabsorción de fósforo en las control sino también en las paratiroidectomizadas (74) lo que invalida la explicación anterior. Además hay autores, (38) que en el perro no han encontrado cambios en la excreción de electrolitos como consecuencia de la administración de calcitonina.

WILLIAMS y col. (229) al estudiar los efectos de la calcitonina del salmón, sobre la excreción de electrolitos en rata, obtienen resultados diferentes a los hasta el momento expuestos; esta calcitonina tiene mayores efectos sobre la excreción de electrolitos que la calcitonina porcina (7).

En cuanto a la calcemia, dosis pequeñas (10 ng) produ-

cen un significativo descenso del calcio y fosfatos plasmáticos; al aumentar la dosis el efecto hipocalcemiante es mayor. Sin embargo esta relación dosis efecto no se observa en la acción renal, ya que pequeñas dosis (50 ng) de calcitonina disminuyen la excreción urinaria de calcio y al ir aumentando la cantidad de hormona administrada, la excreción de este ión aumenta, tendiendo a alcanzar los valores encontrados en las ratas control. En cuanto a la excreción de fosfato no encuentran ninguna alteración significativa, lo que está de acuerdo con los trabajos de KEELER y col. (109).

El hecho de que la excreción de fosfato no disminuya como resultado del decremento de fosfato en plasma, implica un efecto de la hormona sobre su clearance.

El descenso en la excreción urinaria de calcio, cuando la dosis es baja, es el resultado de la acción inmediata de la hormona sobre el hueso; la inhibición de la resorción ósea disminuye la concentración de calcio en plasma y por tanto la filtración. Al incrementar la dosis de calcitonina aumenta de forma progresiva la calciuria y disminuye la calcemia, lo que indica que la calcitonina, cuando la dosis es alta, actúa sobre el riñón incrementando la excreción de calcio. No se sabe si es una acción específica de la hormona o si depende del aumento en la excreción del sodio. De todas formas los efectos sobre el riñón son mucho menos duraderos que los efectos sobre el hueso y parece ser que ni el riñón ni el intestino tienen un papel directo en la respuesta hipocalcémica típica de la calcitonina (112).-

2.3.2.2.- Efectos sobre el intestino.

En varios estudios KENNY y HEISKELL (112) y HIRSCH -- y col. (94) demostraron que la acción hipocalcemiante de la calcitonina es independiente del intestino. Posteriormente otros investigadores (46), (119) no descubrieron tampoco -- ningún cambio en la absorción de calcio después de una sola inyección de calcitonina por vía intravenosa. Sin embargo-- CARE (34) observa que la administración prolongada de calci-- tonina es capaz de inhibir la absorción intestinal de cal-- cio en la oveja; este descubrimiento está apoyado por los-- trabajos de OLSON y col. (155) usando técnicas "in vitro" de-- perfusión intestinal en ratas.

Sin embargo KRAMER (47) encuentra que la calcitonina -- de salmón a dosis fisiológicas o farmacológicas no modifica la absorción "in vivo" de ^{45}Ca en ratas deficientes en cal-- citonina, en calcitonina y tiroxina o incluso en calcitoni-- na, tiroxina y parathormona.

SWAMINATHAN y col. (207) estudian ampliamente el efec-- to de la calcitonina sobre la absorción intestinal de cal-- cio en ovejas y cerdos usando asas intestinales aisladas. -- De los resultados obtenidos deducen que infusiones prolon-- gadas de calcitonina tienen un efecto inhibitor sobre la -- absorción intestinal de calcio, que aparece después de un -- período de latencia de 2 a 4 días; además cuando las dosis -- son altas, se presenta un efecto facilitador sobre la absor-- ción del ión, el cual es especialmente marcado.

Este efecto inhibitor retrasado de la calcitonina pue-- de ser relacionado con la ausencia de un efecto agudo de la

calcitonina sobre la absorción intestinal de calcio descubierto por varios grupos de investigadores, directa o indirectamente en ratas y perros (46), (94), (112), (189) y -- confirmado por SWAMINATHAN y col. (207) usando una medida -- directa de la velocidad de absorción de calcio en cerdos. -- En todos estos estudios, una inyección simple de calcitonina o un tratamiento a corto plazo con la hormona, se usaban para examinar los efectos iniciales sobre la absorción de -- calcio.

Otro descubrimiento significativo en los experimentos -- de SWAMINATHAN y col. (207) es el incremento observado en -- la absorción neta de calcio durante la infusión de calcitonina. Este efecto es especialmente importante cuando la -- dosis de calcitonina es alta y la hipocalcemia marcada. La hipocalcemia tiende a incrementar los gradientes químicos en -- tre el lumen intestinal y la sangre favoreciendo el incre-- mento de la absorción de calcio y reduciendo su secreción -- como demostraron MOSELEY y AXFORD (147), usando en ovejas -- la técnica de triple luz. El incremento en la absorción de calcio probablemente sería debido a la hipocalcemia. Así -- mismo la hipercalcemia postprandial estaría regulada por la calcitonina actuando a la inversa (26), (92), aunque para -- algunos autores la prevención de la hipercalcemia postprandial se debe más a un efecto de la calcitonina sobre el hueso que sobre el intestino (79), (111).

Por otra parte, la inyección a largo plazo en ratas y hombres ha producido diferentes resultados. Hay autores -- (225) que observan que la inyección de calcitonina a ratas--

intactas durante 5 días mejora el balance de calcio. Así mismo la inyección diaria de 0'5 mg. de calcitonina humana en sujetos con la enfermedad de Paget está asociada con un incremento en la absorción de calcio y una mejora del balance (233). Similares descubrimientos han sido aportados por CANNIGGIA y col. (33) y por SHAI y col. (197).

Se ha sugerido que este incremento en la absorción de calcio es debido al aumento en la secreción de parathormona (233) y de hecho JOWSEY y col. (102) descubrieron una elevación en los niveles de esta hormona en sujetos osteoporóticos tras un tratamiento prolongado con calcitonina.

Por el contrario BARLET (17) obtiene en conejillos un incremento en la excreción fecal de calcio y fósforo con infusiones de calcitonina a largo plazo, tanto en los animales intactos como en los paratiroidectomizados. Según esto, la calcitonina tendría un papel importante reduciendo la absorción de calcio cuando la dieta es rica en este ión.

El efecto inhibitor de la calcitonina sobre la absorción intestinal de calcio podría ser explicado por un efecto no específico de esta hormona sobre las células de la mucosa duodenal, aunque parece improbable que la reducción en la absorción esté mediada por un decremento del número de células activas (207).

2.3.2.3.- Efectos sobre el hueso.

De los numerosos estudios realizados, tanto "in vivo" como "in vitro", sobre la influencia de la calcitonina sobre el metabolismo del hueso se desprende el papel inhibitor de

esta hormona sobre el proceso de resorción ósea (62), (93), (152), (184).

Para SINGH y col. (200) probablemente la acción hipocalcemiante de la calcitonina sea la consecuencia de esta disminución de la resorción del hueso. Estos autores trabajando con perros observan además que la calcitonina inhibe la actividad metabólica de las células ósea, e incluso piensan que su actuación podría darse deprimiendo la actividad mitocondrial.

Diversos autores (91), (157), (165), trabajando en ratas concluyen que el principal papel de la calcitonina es inhibir la resorción del hueso, aunque podría tener además una acción menos importante sobre la acreción del mismo.

Esta acción positiva sobre el hueso ha sido observada en ratas paratiroidectomizadas (63) e intactas (95), (139)-(226), tras una administración repetida de calcitonina.

ZICHNER (234) en un estudio histológico de huesos de ratas jóvenes tratadas 2 veces al día y durante un período de 4 semanas con calcitonina, observa que los osteoclastos muestran inactivación de las células de superficie, no tienen borde en cepillo y no hay un contacto cerrado con la pared del hueso. Por el contrario las células formadoras del hueso muestran un aumento en la diferenciación, por la aceleración del tiempo mitótico y acortamiento del tiempo de vida, es decir un incremento en el número y en la función. Los osteoblastos y los osteocitos sintetizan fibras de colágeno más numerosas y rápidamente; la velocidad de aposición del hueso está incrementada y algunos osteocitos,

totalmente englobados en el hueso, muestran signos de actividad osteoclástica.

Según MILHAUD (141) la calcitonina inhibe la resorción ósea pero la acreción continua gracias a la movilización de calcio del plasma y de los compartimentos extracelulares.

En ratas tiroparatiroidectomizadas, tratamientos crónicos con calcitonina producen una inhibición de la formación de la matriz ósea y de la resorción; sin embargo la inhibición de la resorción ósea es mayor (18). Así mismo otros autores (70) observan incrementos en el número de osteoblastos tras administración de calcitonina, pero la hormona no aumenta la síntesis de colágeno en ninguna situación (62), (103).

Estos resultados están en desacuerdo con los obtenidos por HINDBERG y SORENSEN (90) los cuales examinan el efecto a largo plazo de tratamientos con calcitonina en ratas intactas, paratiroidectomizadas y tiroparatiroidectomizadas, no pudiendo demostrar ningún efecto sobre el hueso tras hacer un estudio radiológico del contenido en calcio de los huesos aislados.

En trabajos posteriores estos mismos autores (202) estudian el efecto de la calcitonina sobre la hidroxiprolina y el contenido mineral del hueso en ratas intactas, paratiroidectomizadas y tiroparatiroidectomizadas. Los animales tratados con grandes dosis de calcitonina a pequeños intervalos de tiempo se les comparaba con un grupo similar de ratas control. En estos experimentos tampoco detectan ninguna influencia de la calcitonina sobre la hidroxiprolina y

el calcio óseo lo que coincide con los trabajos de KALU y -
col. (104).

Se podría concluir diciendo que hasta ahora los trata-
mientos a largo plazo con calcitonina han producido resul-
tados variables en los animales de experimentación, esto --
puede deberse a que hay factores como la edad, que tienen -
gran importancia en la respuesta a la calcitonina, ya que -
los animales jóvenes son mucho más sensibles a la hormona -
que los viejos (44), (201).

2.4.- Hipófisis

Teniendo en cuenta que la hormona del crecimiento es -- necesaria para un crecimiento y un desarrollo normal del -- esqueleto, no es de sorprender que intervenga sobre los -- procesos específicos del metabolismo fosfocálcico.

Esta no es la más importante de sus acciones metabólicas ya que también interviene en los metabolismos glucídico, lipídico, protéico y nucleoproteico: en cuanto a estos dos últimos, la hormona del crecimiento se comporta como un poderoso agente anabólico.

El efecto de la somatotropina sobre el crecimiento es consecuencia, en gran parte, de su acción sobre el anabolismo protéico. Casi todos los tejidos del organismo responden a su acción; el cartílago y el hueso son particularmente sensibles. Sin embargo, la hormona está desprovista de acción sobre las células cartilaginosa u óseas "in vitro".-- Desde hace varios años se sabe que, en el organismo, el mayor de sus efectos se ejerce a través de un factor intermedio, la somatomedina; polipéptido producido por el hígado bajo los efectos de la hormona somatotropa (50), (73). La somatotropina no actúa siempre por medio de la somatomedina, así, vemos que esta última tiene una acción de tipo -- insulínico y antilipolítico, mientras que la hormona produce efectos opuestos (113).

La acción de la hormona del crecimiento es particularmente evidente en los animales en crecimiento: estimula la proliferación de los cartílagos, la actividad osteogénica --

del periostio y como consecuencia el crecimiento del hueso en longitud y grosor (13).

En cuanto a la acción de la hormona sobre el metabolismo fosfo-cálcico ASCH (13) explica que todos los conocimientos que se poseen se han obtenido de la experimentación animal y, sobre todo, de los estudios realizados en enfermos de acromegalia.

Los estudios isotópicos, en los casos de acromegalia, ponen en evidencia un aumento del "pool" cálcico y de las tasas de renovación del calcio (205), hechos que indican claramente que la hipersecreción de hormona del crecimiento tiene una resonancia importante sobre el metabolismo fosfo-cálcico. para comprender mejor su modo de acción vamos a analizar los efectos de su hipersecreción y de su supresión por hipofisectomía sobre el riñón, intestino y hueso.

2.4.1.- Acción sobre el riñón.

La calciuria está aumentada en hombres y animales que reciben hormona del crecimiento (82), (89), (168), (188) así como en pacientes acromegálicos (64). La hormona tendría por tanto un efecto opuesto al de la parathormona en cuanto a la excreción renal de calcio (135). Este efecto se debe según BECK y col. (19) a un aumento de la filtración glomerular.

DURAND y PRELOT (55) trabajando con ratas hipofisectomizadas a las que también se les ha extirpado el tiroides y el paratiroides, observan que la administración de somatotropina tendría un efecto hipocalciúrico, ya que mejora la

hipercalciuria existente. Estos mismos autores (168) estudian también el efecto de la hormona del crecimiento en ratas tiroparatiroidectomizadas, observando resultados similares a los obtenidos en los experimentos anteriores. Por el contrario, en ratas normales a las que se les administró una inyección única de hormona del crecimiento, DURAND y col. (56), no encontraron ningún efecto sobre la calciuria.

En cuanto a los efectos de la hormona del crecimiento sobre la excreción urinaria de fosfato los conocimientos son más conflictivos, pues la somatotropina aumenta simultáneamente la filtración glomerular y la reabsorción tubular de fosfato (45), (54) dando lugar, según la mayor parte de los autores a una disminución de la excreción urinaria de fosfato (56), (168).

DURAND y col. (56) encuentran que hay una relación directa entre el grado de hipofosfaturia y el nivel de hormona de crecimiento en sangre. Estos mismos autores en experimentos en los cuales administran a ratas intactas una sola inyección de somatotropina (efecto precoz) observan que la fosfaturia persiste a pesar de que la fosfatemia haya vuelto a los valores normales.

En un trabajo adicional DURAND y PRELOT (55) comprueban que el efecto hipofosfatúrico de esta hormona se da también en ausencia de calcitonina y parathormona, para lo cual utilizan ratas hipofisectomizadas y tiroparatiroidectomizadas a las que se les administra dosis de reemplazamiento de hormona del crecimiento y tiroxina.

De los descubrimientos obtenidos con la experimentación animal se desprende que la acción de la hormona del crecimiento sobre la eliminación urinaria de fosfato persiste en ausencia de las paratiroides (168), mientras que en el caso de la calciuria se necesita la presencia de estas glándulas (65). Así, el efecto hipercalcémico de la somatotropina desaparece en enfermos hipoparatiroides (164).

2.4.2.- Acción sobre el intestino.

En general se ha observado que la absorción intestinal de calcio y fósforo está aumentada en la acromegalia (199), (144) y en animales a los que se les administra la hormona del crecimiento (83).

Estos resultados están en contra de los obtenidos por KRAWITT y col. (120) al estudiar el transporte de calcio a través del duodeno de ratas hipofisectomizadas. En estos animales, carentes de hormona de crecimiento, se observa un aumento en la absorción de calcio como consecuencia del incremento del flujo lumen plasma.

Con respecto al calcio fecal endógeno existen pocos datos en la bibliografía. SIGURDSSON y col. (199) encuentran que en enfermos con acromegalia dicho parámetro es de ordinario normal; otros autores (85), (142) observan sin embargo aumentos en el calcio endógeno fecal y los explican a través del aumento de volumen de las secreciones digestivas producido en los acromegálicos.

Por otra parte HARRIS y HEANEY (83), en el perro obtienen resultados totalmente opuestos ya que la administración

de somatotropina conduce por el contrario a una neta disminución del calcio fecal endógeno.

2.4.3.- Acción sobre el hueso y peso corporal.

La hormona somatotropa interviene activamente sobre el remanente óseo como lo demuestran los estudios cinéticos -- realizados en acromegálicos con la ayuda de estroncio y calcio marcados. En efecto, la mayoría de los autores encuentran un aumento simultáneo de los fenómenos de acreción y osteolisis (8), (150), apareciendo como consecuencia hiperhidroxiprolinuria (123) y aumento de la fosfatasa alcalina.

No obstante (83), en perros tratados durante tres meses con hormona del crecimiento se observa un gran incremento de la masa del esqueleto debida a la estimulación de la neoformación ósea a nivel subperióstico.

Las investigaciones llevadas a cabo con ratas hipofisectomizadas no revelan resultados que concuerden con lo -- hasta ahora expuesto. Así, en los trabajos realizados por ANDERSON y Mc KEAN (10) con ^{85}Sr sobre el efecto de la somatotropina en el turnover mineral de las ratas normales e hipofisectomizadas, no hay diferencia entre los resultados obtenidos en los animales control y en los hipofisectomizados estén o no tratados con hormona del crecimiento. Dichos autores (10) observan que la ganancia neta de peso -- corporal es diferente entre las ratas hipofisectomizadas -- con o sin tratamiento hormonal, que la hormona no afecta el turnover mineral del hueso y que tiene pequeños efectos sobre su crecimiento; concluyen que el incremento de peso en

las ratas hipofisectomizadas inyectadas con hormona del crecimiento se produce a costa de los tejidos no óseos.

Otros autores (217) trabajando igualmente con ratas -- hipofisectomizadas y distintas dosis de somatotropina, concluyen que los efectos sobre el crecimiento del hueso y sobre el peso corporal dependen de la edad de las ratas y de la dosis empleada y que ambos aumentan con el tiempo de tratamiento. De hecho los efectos de la hormona sobre el hueso cesan a los pocos días de terminar la administración de esta (216).

Cuando a las ratas hipofisectomizadas se les administra además de somatotropina, L-tiroxina se observa un sinergismo sobre los efectos mencionados (215). Cuando sólo se les inyecta L-tiroxina el peso corporal decrece, restaurándose esta disminución al tratarlas con la hormona del crecimiento.

Las acciones descritas de la somatotropina sobre los -- distintos órganos, producen cambios en los niveles plasmáticos de calcio y fósforo. Numerosos autores han observado la hiperfosfatemia producida por un tratamiento con hormona del crecimiento, tanto en el hombre (89), como en el animal (167), así como la desaparición de la hipofosfatemia, producida por hipofisectomía, al administrar la hormona (103). -- En ningún caso se encontraron modificaciones de la calcemia. Este efecto se da independientemente del funcionamiento de las glándulas paratiroides (167) y desaparece al extirpar -- el tiroides (168).

Se ha investigado también la acción de las hormonas --

yodadas en el efecto hiperfosfatemiante debido a varias -- razones: la somatotropina suele estar contaminada por hormona tirotrópica (TSH) y la tiroxina segregada bajo su efecto tiene acción hiperfosfatemiante en ratas normales, tiropara tiroidectomizadas (169) o hipofisectomizadas (166). Sin -- embargo la hormona tirotrópica ensayada a dosis superiores a las contaminantes es inactiva sobre la fosfatemia de la rata normal (168).

Los efectos sobre la calcemia son aún más confusos. -- Hay autores que no encuentran modificaciones de la misma -- (55), (56), (135), mientras que otros describen una hiper-- calcemia transitoria que inactiva a las glándulas paratiroi-- des y como consecuencia se vuelven a recuperar los valores-- normales de calcio en plasma.

Ambos resultados están en desacuerdo con la hipercal-- cemia existente descrita en enfermos de acromegalia (125) -- (199) y con descenso de la calcemia observado en ratas sin hipófisis y tiroparatiroidectomizadas tratadas durante siete días con hormona del crecimiento (75).

2.5.- Otros factores hormonales.

En animales hipofisectomizados los efectos sobre el me-- tabolismo del calcio no se deben sólo a la falta de so-- matotropina, sino también a la falta parcial de tiroxina, -- cortisol y hormonas sexuales como consecuencia indirecta de la extirpación de la hipófisis. Se ha visto por ejemplo -- que en ratas sin hipófisis el tiroides segrega el 10-15 % -- de tiroxina en comparación con los animales control (179).

2.5.1.- Cortisol.

Según FUCIK y col. (69) el cortisol tiene un efecto hipocalcemiante tanto en hombre como en rata; este efecto causa una estimulación de la glándula paratiroides, con el consiguiente incremento en la secreción de parathormona, la cual corrige la hipocalcemia. Así mismo, las pérdidas en hueso debidas a los glucocorticoides podrían ser parcialmente causadas por el incremento en la secreción de parathormona (69), (173); sin embargo, hay autores (171), (204) -- que opinan que los glucocorticoides inhiben la resorción en cultivo de tejidos.

En la rata WILLIAMS y col. (230) encuentran que la adrenalectomía no produce cambios en el nivel de calcio plasmático lo que coincide con los resultados de TALMAGE y KENNEDY (211); pero sí elimina la hipocalcemia de ratas tiroparatiroidectomizadas. También observa (230) que el cortisol administrado a ratas normales no produce efecto, -- que la parathormona causa menor incremento sobre el calcio plasmático en las ratas control que en las adrenalectomizadas y que la hipercalcemia causada por la parathormona incrementa la secreción adrenocortical. A la vista de todos estos resultados sugiere una actuación en conjunto y de forma compensatoria, de adrenes y paratiroides para mantener la concentración de calcio en plasma.

En cuanto a los efectos sobre el riñón hay autores (42), (122) que han comprobado un aumento de la excreción urinaria de calcio en animales (42) y en humanos (122) con tratamientos prolongados de glucocorticoides. Sin embargo,

en humanos normales LEMANN y col. (127) no encuentran cambios en la excreción urinaria de este ión tras la administración de cortisol.

2.5.2.- Hormonas sexuales.

En el hombre y mediante técnicas "in vitro" se ha observado que los estrógenos y andrógenos inhiben la resorción del hueso producida por la parathormona (14). Este efecto viene indicado por el descenso de los niveles de hidroxiprolina urinaria (107). La inhibición de la resorción sólo puede ser obtenida con altas dosis de esteroides (204).

La castración en ratas produce una deficiencia en la masa del esqueleto en relación con el peso corporal (193). Es posible que los andrógenos puedan incrementar el crecimiento del hueso por un aumento del desarrollo muscular.

En ratas castradas los estrógenos tienen un efecto sinérgico con la calcitonina manteniendo el calcio en el hueso ya que producen un incremento en la actividad de esta hormona (116) y es más, parece ser que su presencia es necesaria para que el efecto hipocalcémico de la calcitonina se lleve a cabo (97), (154).

Estos resultados están en desacuerdo con las observaciones de SHAI y WALLACH (196), estos autores encuentran que el estradiol, administrado a ratas normales, reduce significativamente el calcio plasmático; si además se les inyecta calcitonina, el efecto hipocalcémico de esta hormona era atenuado parcial o totalmente por el estrógeno. En ratas tiroparatiroidectomizadas (196) tratadas con dosis de

mantenimiento de parathormona y tiroxina, el efecto sobre la resorción ósea producido por el estradiol podía ser abolido por administración de calcitonina. Estos resultados les llevan a concluir que los estrógenos antagonizan los efectos sobre el hueso producidos por la calcitonina, por inhibición directa del turnover mineral del esqueleto, estimulación directa de la secreción endógena de calcitonina o potenciación de la acción de resorción del hueso de la parathormona, lo que produciría una estimulación secundaria de la calcitonina.

En cuanto a posibles efectos sobre el riñón, los estrógenos reducen la excreción de calcio (1), mientras que los andrógenos unos la reducen y otros no tienen efecto (60).

En ratas gonadectomizadas se ha observado un aumento significativo de la excreción urinaria de este metal (186).

2.6.- Papel de la vitamina D y su relación con -
la parathormona y calcitonina.

La vitamina D junto con parathormona y calcitonina son los tres agentes que juegan el papel más importante en la homeostasis del calcio. Es de gran interés para los fisiólogos conocer como interactúan para mantener el control del calcio y fósforo en el plasma.

Una de las funciones de la parathormona es inducir la movilización del calcio, y por tanto la del fósforo del hueso; este proceso requiere la presencia de vitamina D; es decir trabajan en concierto para llevar a cabo la movilización mineral del hueso. Este proceso está aparentemente -- inhibido por la calcitonina secretada por las células C de la glándula tiroides. Además de este mecanismo la hormona paratiroidea, de acuerdo con su función de mantener una relación calcio-fósforo normal, en el plasma actúa también -- sobre la excreción de fosfato por orina, produciendo según parece una inhibición de la reabsorción de fosfato en el -- túbulo renal. Según CHASE y AURBACH (48) y WELLS y LLOYD - (227) el mecanismo de acción sería a través del AMP-C. -- Esta acción no requiere la presencia de la vitamina D.

La hormona paratiroidea incrementa también la reabsorción tubular de calcio, siendo hasta ahora desconocido si este proceso es dependiente de la vitamina D.

HARRISON y col. (84) ponen de manifiesto que estas hormonas tienen también una actuación muy significativa sobre el transporte de calcio por el intestino.

Cuando el nivel de calcio desciende la parathormona es secretada por las paratiroides en respuesta a las condiciones fisiológicas, produciéndose un incremento de la movilización del mineral del hueso y un aumento en la diuresis -- del fosfato. Por otra parte, cuando el calcio aumenta se segrega calcitonina dando lugar a una inhibición de la resorción ósea y a un descenso de la concentración de fosfato y calcio en plasma. DE LUCA (52) sugiere que los efectos de la parathormona sobre el transporte de calcio son dependientes de la vitamina D, mientras que sobre el transporte de fosfato son vitamina D independientes. Esto nos indica que la resorción ósea, inducida por la parathormona, puede ser dependiente de vitamina D, mientras que la respuesta -- fosfática no lo es; lo que está de acuerdo con los resultados de RASMUSSEN y col. (181).

Experimentos posteriores de RASMUSSEN y col. (182) -- sugieren que la respuesta fosfática sí es dependiente de la vitamina D, aunque menos dependiente que la respuesta de movilización mineral del hueso.

Usando animales deficientes en vitamina D MORII y DE LUCA (146) y DE LUCA (51) estudian la interrelación de los tres agentes; la inyección de calcitonina a ratas hipocalcémicas y deficientes en vitamina D da como resultado un aumento de la hipocalcemia volviendo a los niveles que tenía al principio a las cuatro horas. Cuando la calcitonina se inyecta a animales paratiroidectomizados la hipocalcemia -- aumenta y persiste este incremento a lo largo del experimento. Si la parathormona es inyectada al mismo tiempo que la

calcitonina el efecto hipocalcémico de esta última es eliminado. Experimentos control demuestran que en los animales tratados con vitamina D, la parathormona y la calcitonina producen los cambios esperados en la concentración de calcio en plasma. Por tanto, es evidente que la calcitonina podría actuar en estados de deficiencia en vitamina D, en contraste con la acción de la parathormona sobre la resorción ósea. Cuando un animal es fuertemente hipocalcémico debido a una deficiencia en vitamina D y a la calcitonina exógena, la administración de hormona paratiroidea podría inducir un aumento en el calcio plasmático pero sólo hasta los niveles observados en los animales deficientes en vitamina D; una elevación mayor del calcio plasmático no se consigue aunque se administren grandes dosis de hormona paratiroidea.

Teniendo en cuenta estos resultados DE LUCA (52) considera que la vitamina D induce la formación de una sustancia la cual está involucrada en el transporte de calcio desde el medio extracelular al interior de las células óseas, osteoblastos y quizás osteocitos. La parathormona y la calcitonina compiten tendiendo la primera a aumentar la permeabilidad de la membrana basal y la segunda a disminuirla, actuando probablemente como mediador el AMP-C.

Es evidente que en los estados de deficiencia de vitamina D la velocidad de paso límite en el transporte total de calcio desde el fluido óseo a la sangre, viene dada por la entrada de calcio a través de la membrana del hueso. En este estado el incremento de la permeabilidad de la mem-

brana plasmática al calcio podría no afectar a la velocidad total.

TALMAGE (209) ha sugerido un mecanismo alternativo; -- la parathormona y la calcitonina actúan también en la entrada a la superficie del hueso. Por tanto los mecanismos inducidos por la vitamina D pueden tener un sitio diferente -- para la hormona paratiroidea y la calcitonina.

La vitamina D se metaboliza primeramente en el hígado, dando lugar a 25-hidroxicolecalciferol (29), (98) que posteriormente es convertido en el riñón a 1-25-dihidroxicolecalciferol (96), (126), forma metabólicamente activa de la vitamina D, la cual induce la absorción intestinal de calcio (68), (156) y la movilización del calcio óseo (174), -- (213). La síntesis de 1-25-dihidroxicolecalciferol está -- regulada por un mecanismo de retroalimentación negativo en el cual estaría involucrada la hormona paratiroidea (72). -- Por tanto, la parathormona puede considerarse esencial en el funcionamiento de cantidades fisiológicas de vitamina D, ya que animales paratiroidectomizados requieren cantidades masivas de esta vitamina.

Parece que la glándula paratiroides actúa como un órgano sensitivo de la concentración de calcio en plasma para mantener su homeostasis. Esta glándula en respuesta a la hipocalcemia, segrega hormona paratiroidea la cual es transferida al hueso, riñón y posiblemente a otros tejidos. Está bien establecido que la parathormona tiene una acción -- directa en la movilización de calcio del hueso y que su -- único efecto sobre el riñón es incrementar la fosfaturia. --

Actualmente hay evidencias de que esta hormona tiene otra acción importante, que consiste en estimular la producción de 1-25-dihidroxicolecalciferol. Esta forma hormonal de la vitamina D actúa a nivel sanguíneo, intestinal y óseo movilizándolo el calcio.

Hay autores (71) que sugieren que es la calcitonina la que aumenta la producción de 1-25-dihidroxicolecalciferol por el riñón, mientras que los extractos paratiroideos tienen un efecto opuesto.

RASMUSSEN y col. (183) encuentran que en túbulos renales aislados de pollos deficientes en vitamina D, la parathormona estimula el paso de 25-hidroxicolecalciferol a 1-25-dihidroxicolecalciferol mientras que la calcitonina lo inhibe. Además cuando se administraban juntas las dos hormonas la calcitonina no bloqueaba el efecto de la parathormona.

3.- M E T O D O



3.1.- Diseño experimental

3.1.1.- Ratas normales.

- Experimento N-1: Lote N-1. 9 ratas normales de la raza Nestle (4 ♂ y 5 ♀). Peso medio 186 g. Lote control.
- Experimento N-2: Lote N-2. 10 ratas (5 ♂ y 5 ♀). Peso medio - 194 g. Inyectadas diariamente con Parathormona.
- Experimento N-3: Lote N-3. 9 ratas (4 ♂ y 5 ♀). Peso medio - 184'8 g. Inyectadas diariamente con Calcitonina.
- Experimento N-4: Lote N-4. 10 ratas (5 ♂ y 5 ♀). Peso medio - 187'6 g. Inyectadas diariamente con Tiroxina.

3.1.2.- Ratas Paratiroidectomizadas.

- Experimento P-1: Lote P-1. 10 ratas (5 ♂ y 5 ♀). Peso medio - 166'8 g.
- Experimento P-2: Lote P-2. 8 ratas (4 ♂ y 4 ♀). Peso medio - 174'4 g. Inyectadas diariamente con Parathormona.

3.1.3.- Ratas Tiroidectomizadas.

- Experimento T-1: Lote T-1. 9 ratas (4 ♂ y 5 ♀). Peso medio - 174'2 g.
- Experimento T-2: Lote T-2. 9 ratas (4 ♂ y 5 ♀). Peso medio - 181'4 g. Inyectadas diariamente con Tiroxina.
- Experimento T-3: Lote T-3. 9 ratas (4 ♂ y 5 ♀). Peso medio - 174 g. Inyectadas diariamente con Calcitonina.

Experimento T-4: Lote T-4. 8 ratas (4 ♂ y 4 ♀). Peso medio - 196 g. Inyectadas diariamente con Tiroxina y Calcitonina.

3.1.4.- Ratas Tiroparatiroidectomizadas.

Experimento Tp-1: Lote Tp-1. 9 ratas (5 ♂ y 4 ♀). Peso medio- 174'6 g.

Experimento Tp-2: Lote Tp-2. 7 ratas (4 ♂ y 3 ♀). Peso medio- 148'1 g. Inyectadas diariamente con Parathormona.

3.1.5.- Ratas Hipofisectomizadas.

Para la realización de este grupo de experimentos se utilizaron ratas Wistar, lo que obligó a hacer un nuevo experimento- (Nw) con un lote control formado por 10 ratas normales (5 ♂ y - 5 ♀) de peso medio 126 g.

Experimento H-1: Lote H-1. 9 ratas (5 ♂ y 4 ♀). Peso medio - 107 g.

Experimento H-2: Lote H-2. 8 ratas (4 ♂ y 4 ♀). Peso medio - 106 g. Inyectadas diariamente con Tiroxina.

Experimento H-3: Lote H-3. 7 ratas (4 ♂ y 3 ♀). Peso medio - 109 g. Inyectadas diariamente con Somatotro--pina.

Experimento H-4: Lote H-4. 9 ratas (4 ♂ y 5 ♀). Peso medio - 102 g. Inyectadas diariamente con Somatotro--pina, Tiroxina y Cortisol.

En todos los experimentos se utilizó un mismo tipo de dieta

carente de calcio. La duración del período experimental fue siempre de 7 días con 3 días previos de adaptación.

3.2.- Animales.

Como animales de experimentación se han utilizado ratas de ambos sexos, adultas o en período de crecimiento.

Para los grupos de experimentos N, P, T, y Tp se emplearon ratas adultas de la raza Nestle, de la cepa del Laboratorio, tipificada a través de numerosas generaciones.

Los experimentos de hipofisectomía se realizaron con ratas Wistar en período de crecimiento, procedentes del Servicio de Animales de Laboratorio de la Universidad de Granada.

3.3.- Jaulas y cámara metabólica.

Los animales se alojaban en jaulas individuales del modelo en plástico propuesto por K. Schiller para determinación de balance metabólico. Las jaulas con comedero y bebedero externos, y un sistema original de separación de heces y orina, aseguran un perfecto control de ingesta y una adecuada recogida de excretas.

Los experimentos se han realizado en una cámara termorregulada a $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y convenientemente ventilada mediante un sistema de renovación de aire, con objeto de conseguir un ambiente adecuado a este tipo de estudios.

3.4.- Dieta empleada.

Teniendo presentes las necesidades en los distintos nutrien

tes señalados en la bibliografía para la rata, hemos ajustado la dieta con la siguiente composición en sustancia seca.

Proteína	12 %
Grasa	4 %
Fibra	8 %
M.E.L.N.	76 %

Como fuente proteica hemos empleado hígado de vacuno, lavado, cocido y vuelto a lavar con agua destilada, picado, desecado a 60°C y pulverizado. Esta fuente de proteína ha sido elegida por ser nulo su contenido en calcio.

La grasa aportada por el polvo de hígado se complementa hasta el 4 % con aceite de oliva. La fibra es polvo de celulosa y las M.E.L.N. (materias extractivas libres de nitrógeno) son azúcar y almidón a partes iguales.

La dieta está complementada con un corrector mineral, en este caso carente de calcio, que se añade al 6 % a la dieta y un complejo vitamínico. El ajuste para vitaminas hidrosolubles del complejo B se hace por adición de un 5 %. El ajuste para vitaminas liposolubles se lleva a cabo por adición de 30 mg. de vitamina A/Kg. y 3'6 mg. de vitamina D/Kg.

El control de los componentes de la dieta ha consistido en la determinación de humedad para la celulosa y almidón, determinación de proteína, grasa, cenizas y humedad para el hígado y para todos, la comprobación de la ausencia de calcio.

No se ha analizado la fibra porque la adición de polvo de celulosa puro nos permite un control bastante exacto de su nivel en la dieta y una mayor precisión no es necesaria ya que no hay constancia de que la fibra influya en la absorción de calcio.

En cuanto a la composición de la dieta expresada en su stancia seca es según análisis:

Proteína	12'10
Grasa	3'82
Fibra	8'00
Cenizas	5'80
M.E.L.N.	70'28
Total	100'00

3.5.- Preparación quirúrgica

La técnica seguida para la extirpación del tiroides y/o paratiroides fue la siguiente: los animales, una vez anestesiados con éter se les practicó una incisión longitudinal - media en la zona del cuello llegando a la zona traqueal a través de la piel y del plano muscular (esternohioideo).

Antes de extirpar las glándulas, se procede a la disección de los músculos esternotiroideos. Esta maniobra es -- esencial para no dañar los nervios recurrentes laríngeos -- que discurren a cada lado de la tráquea hasta la parte inferior de los lóbulos tiroideos; la estimulación mecánica de estos nervios, induce en el animal complicaciones respiratorias graves. Tras la disección de dichos músculos se realiza la extirpación de las glándulas (tiroides y/o paratiroides) suturando la herida según la técnica habitual.

En la tiroidectomía hay que extirpar previamente las paratiroides implantándolas en las glándulas salivares.

La hipofisectomía se realizó por vía auricular perforan

do el tímpano y el hueso temporal hasta llegar a la silla - turca, extrayéndola por succión y examinando su integridad - anatómica.

3.6.- Mecánica de los experimentos

Los animales estaban alojados en jaulas individuales - del modelo en plástico propuesto por K. Schiller para deter - minaciones de balance metabólico, adaptadas en sus dimensio - nes a ratas adultas.

La duración de cada experimento es de 10 días, los 3 - primeros son de adaptación del animal al alimento y la jau - la, en los otros 7 se controla ingesta y excretas.

Durante el período experimental los animales comen -- "ad libitum" y beben agua destilada sin limitación. El con - trol del peso se hace por pesada de cada rata en ayunas de - 12 horas al comienzo y al final del período principal de 7 días.

Durante el período control las heces se recogen en dí - as alternos y se desecan a 60 °C. El total de las heces, - ya secadas, se pesa y pulveriza, este polvo sirve de mues - tra para los posteriores análisis.

La orina se recoge sobre una solución de ClH al 5 % - para asegurar un pH ácido que impida la precipitación del - calcio.

Al final de cada ensayo se obtuvieron muestras de san - gre en cada animal para la determinación de la calcemia. - En un ensayo adicional se administró parathormona y calcito - nina a 2 lotes de ratas intactas de la raza Nestle para la - determinación de la calcemia a intervalos de una hora.

3.7.- Técnicas analíticas

3.7.1.- Para el alimento.

Proteína: determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl, con selenio como catalizador y empleando 6'25 como factor de conversión en proteínas.

Grasa: extracción en Soxhlet con éter sulfúrico.

Humedad: en estufa de desecación a $103 \pm 2^{\circ}\text{C}$ hasta peso constante.

Cenizas: calcinación de la muestra a 500°C y pesada -- posterior de la misma.

Calcio: en todos los componentes de la dieta así como en la misma, se ha comprobado la ausencia de calcio.

3.7.2.- Para calcio.

En todos los ensayos se determinó el calcio en hueso, orina, heces y sangre por espectrofotometría de absorción atómica utilizando un modelo PYE UNICAN SP-90.

3.7.3.- Para el fósforo.

Hemos usado una técnica fotocolorimétrica cuyo fundamento reside en que el fósforo en presencia de molibdeno (6+) y en medio ácido forma un compuesto fósfomolibdico -- de fórmula variable, en el que fósforo y molibdeno están en relación 1 a 12, este compuesto en presencia de almidón da una coloración azul por paso del molibdeno (6 +) a molibdeno (5 +).

Este color se lee en el fotocolorímetro a 820 nm. con-

filtro rojo.

3.8.- Productos hormonales empleados

Tiroxina: de los Laboratorios Calbiochem en forma de - L-tiroxina B-grade; se administró a dosis de 4 ug./rata/día por vía intraperitoneal.

Calcitonina: de los laboratorios Armour; se administró por vía subcutánea a dosis de 0'6 U. M.R.C./rata/día.

Parathormona: de los laboratorios Calbiochem de procedencia bovina y B-grade; se administró por vía subcutánea - a dosis de 0'2 U./rata/día.

Somatotropina: de procedencia porcina, servida por los laboratorios Sigma; se administró por vía subcutánea a dosis de 0'24 U.I./rata/día.

Acetato de hidrocortisona: de los laboratorios Sigma se administró por vía intramuscular a dosis de 30 ug./rata/día.

3.9.- Tratamiento estadístico.

Los resultados fueron sometidos a un análisis de varianza simple según la distribución "t" de Student.

4. - RESULTADOS

TABLA I.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS NORMALES DE LA CEPA NESTLE

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	203	207	205	11,9	1,22	0,10	1,07	3,65	0,324	0,175	173,8	321,8
2	202	204	203	12,2	1,91	0,15	1,07	3,69	0,325	0,180	192,5	346,5
3	218	218	218	12,4	1,86	0,14	1,07	3,44	0,362	0,201	207,1	327,4
4	202	204	203	11,2	1,68	0,14	0,89	3,07	0,327	0,181	210,6	380,3
5	165	163	164	10,2	1,80	0,17	0,95	4,02	0,333	0,198	206,5	347,7
6	172	167	169	6,3	1,35	0,21	1,13	4,67	0,333	0,193	225,6	388,4
7	177	171	174	9,9	2,80	0,28	1,07	4,33	0,375	0,218	213,2	367,5
8	166	161	163	9,8	1,51	0,15	1,07	4,60	0,327	0,190	191,4	328,3
9	177	174	175	10,0	1,66	0,16	1,13	4,51	0,355	0,203	211,3	370,0
MEDIA	186,9	185,4	186,0 [±] 6,16	10,3 [±] 0,59	1,75 [±] 0,14	0,17 [±] 0,02 0,02	1,05 [±] 0,02	4,00 [±] 0,18	0,340 [±] 0,01	0,193 [±] 0,003	203,6 [±] 4,80	358,1 [±] 7,28

T A B L A I.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por 1g de fémur</u>	<u>mg de P por 1g de cenizas</u>
1	71,4	6,05	52,8	180,4	12,6	107,2	198,5
2	73,2	8,80	54,9	189,2	9,5	112,6	202,6
3	74,4	8,34	53,8	172,8	12,7	116,0	208,5
4	67,2	6,45	52,3	180,4	8,5	111,9	202,2
5	61,2	5,65	43,7	186,5	11,9	115,2	194,0
6	37,8	4,77	43,7	181,0	-10,7	118,2	203,5
7	59,4	6,21	44,7	179,8	8,5	121,8	209,9
8	58,8	8,62	39,1	168,0	11,1	111,9	192,0
9	60,0	8,53	41,1	164,6	10,4	121,0	211,9
<u>MEDIA</u>	<u>62,6[±]3,51</u>	<u>7,05[±]0,48</u>	<u>47,4[±]1,90</u>	<u>178,1[±]2,47</u>	<u>8,30[±]2,29</u>	<u>115,1[±]1,50</u>	<u>202,6[±]9,67</u>

TABLA II.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS INTACTAS TRATADAS CON TIROXINA

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	Peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	210	209	209	10,4	1,68	0,16	1,61	5,38	0,370	0,204	185,9	337,7
2	212	207	209	10,4	2,23	0,21	1,61	5,38	0,355	0,198	211,3	378,6
3	212	210	211	11,0	2,18	0,19	1,61	5,33	0,363	0,202	206,4	370,0
4	206	214	210	13,2	1,80	0,16	1,55	5,15	0,336	0,188	204,9	366,3
5	184	185	184	10,0	2,85	0,28	1,73	6,54	0,309	0,173	202,1	361,9
6	171	176	173	12,3	2,98	0,24	1,19	4,81	0,349	0,197	197,1	349,0
7	166	165	165	10,0	2,17	0,21	1,25	5,30	0,312	0,181	200,5	345,0
8	175	170	172	6,7	1,82	0,27	1,61	6,54	0,359	0,211	209,0	355,8
9	180	185	182	11,9	2,80	0,23	1,66	6,40	0,379	0,217	197,8	345,0
10	164	158	161	9,9	2,32	0,23	1,31	5,69	0,369	0,213	203,4	352,1
MEDIA	188,0	187,9	187,6 [±] 6,07	10,6 [±] 0,52	2,28 [±] 0,14	0,22 [±] 0,01	1,51 [±] 0,06	5,65 [±] 0,19	0,350 [±] 0,007	0,198 [±] 0,004	201,8 [±] 2,16	356,3 [±] 3,86

T A B L A II.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	62,4	5,27	52,0	174,3	5,1	100,9	183,2
2	62,4	6,57	50,8	170,1	5,0	115,1	206,2
3	66,0	6,85	54,6	181,2	4,6	95,4	171,2
4	79,2	8,10	66,0	220,1	5,1	103,2	184,6
5	60,0	8,35	44,4	169,0	7,3	109,1	218,6
6	73,8	8,74	57,1	231,2	8,0	101,9	180,5
7	60,0	7,72	45,7	193,9	6,6	114,1	196,7
8	40,2	4,26	35,5	144,6	0,4	108,9	185,5
9	71,4	7,28	53,3	205,1	10,8	107,8	187,9
10	59,4	5,54	36,2	157,3	17,7	113,9	197,2
<u>MEDIA</u>	<u>63,5⁺_{-3,17}</u>	<u>6,87⁺_{-0,44}</u>	<u>49,6⁺_{-2,82}</u>	<u>184,7⁺_{-8,28}</u>	<u>7,1⁺_{-1,38}</u>	<u>107,0⁺_{-1,96}</u>	<u>191,2⁺_{-4,13}</u>

TABLA III.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS INTACTAS TRATADAS CON CALCITONINA

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	202	196	199	10,1	2,60	0,25	1,55	5,44	0,319	0,175	176,3	320,7
2	209	200	204	10,3	2,08	0,20	1,43	4,90	0,329	0,189	208,8	363,9
3	211	209	210	11,5	1,57	0,14	1,61	5,36	0,351	0,197	178,3	317,3
4	217	214	215	11,7	2,24	0,19	1,73	5,62	0,354	0,197	176,5	317,9
5	167	159	163	9,4	1,69	0,17	1,61	6,90	0,317	0,182	216,9	377,9
6	182	170	176	8,2	2,74	0,33	1,43	5,68	0,371	0,216	201,9	346,6
7	171	167	169	9,4	1,88	0,20	1,49	6,16	0,319	0,188	196,0	332,3
8	170	156	163	7,3	2,35	0,32	1,61	6,90	0,335	0,194	223,9	386,0
9	170	159	164	7,5	2,07	0,27	1,31	5,59	0,311	0,170	201,3	367,6
MEDIA	188,8	181,1	184,8 ^{+6,68}	9,5 ^{+0,50}	2,14 ^{+0,12}	0,23 ^{+0,02}	1,53 ^{+0,04}	5,84 ^{+0,22}	0,334 ^{+0,01}	0,190 ^{+0,004}	198,8 ^{+5,55}	347,8 ^{+347,8} 1847

T A B L A III.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	60,6	6,76	45,7	160,8	8,1	108,8	197,8
2	61,8	6,31	49,5	169,9	6,0	116,5	203,0
3	69,0	5,43	53,3	177,7	10,3	109,4	194,7
4	70,2	7,14	53,3	173,6	9,8	113,5	204,5
5	56,4	5,94	39,4	169,0	11,1	115,3	200,9
6	49,2	6,68	39,4	156,5	3,1	118,1	202,6
7	56,4	7,04	39,4	163,0	10,0	120,3	203,9
8	43,8	4,85	36,8	158,1	2,2	120,0	206,9
9	45,0	6,21	35,5	151,7	3,3	114,7	209,4
<u>MEDIA</u>	<u>56,9⁺_{-3,01}</u>	<u>6,26⁺_{-0,24}</u>	<u>43,5⁺_{-2,20}</u>	<u>164,5⁺_{-2,70}</u>	<u>7,1⁺_{-1,10}</u>	<u>115,2⁺_{-1,30}</u>	<u>202,6⁺_{-1,40}</u>

TABLA IV.- EXCRECIÓN ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FÉMUR EN RATAS INTACTAS TRATADAS CON PARATHORMONA

RATA	P E S O S		mg S.S. Inge- rida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	Peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Medio	Final									
1	232	230	11,2	1,60	0,14	1,25	3,78	0,396	0,213	173,7	322,9
2	217	216	9,3	1,21	0,13	1,19	3,85	0,382	0,224	196,1	334,4
3	228	231	13,2	2,72	0,20	1,84	5,64	0,397	0,218	---	---
4	207	203	10,6	1,30	0,12	1,61	5,48	0,343	0,185	182,0	357,1
5	204	202	11,4	2,48	0,21	1,61	5,54	0,350	0,197	178,4	317,7
6	177	180	11,1	1,56	0,14	1,78	7,02	0,356	0,206	193,3	333,1
7	148	166	12,7	3,28	0,25	1,37	6,10	0,346	0,210	216,5	357,5
8	173	175	11,4	1,78	0,15	1,31	5,26	0,337	0,194	185,5	321,7
9	184	193	12,0	2,94	0,24	1,31	4,87	0,303	0,150	---	---
10	164	162	9,3	1,44	0,15	1,43	6,13	0,329	0,192	208,9	358,3
MEDIA	193,4	195,8	11,2±0,38	2,03±0,23	0,17±0,01	1,47±0,07	5,37±0,30	0,354±0,008	0,199±0,006	191,8±4,95	335,4±5,16

T A B L A IV.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	67,2	6,24	53,3	161,6	7,7	107,7	200,3
2	55,8	4,98	49,5	160,4	1,3	111,5	190,2
3	79,2	8,10	59,7	182,4	11,4	--	--
4	63,6	5,58	52,0	177,7	6,0	108,6	201,2
5	68,4	7,07	53,3	183,9	8,0	109,0	194,2
6	66,6	6,69	53,3	209,7	6,6	109,9	189,4
7	76,2	8,65	54,6	243,5	13,0	112,9	186,4
8	68,4	8,87	50,8	204,3	8,7	110,7	192,0
9	72,0	7,60	53,3	198,5	11,1	140,8	285,1
10	55,8	4,21	43,2	185,4	8,4	118,8	204,1
<u>MEDIA</u>	<u>67,3[±]2,29</u>	<u>6,80[±]0,47</u>	<u>52,3[±]1,25</u>	<u>190,7[±]7,40</u>	<u>8,2[±]0,99</u>	<u>114,4[±]3,27</u>	<u>204,8[±]9,65</u>

TABLA V.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS PARATIROIDECTOMIZADAS

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	Peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1 g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	173	181	177	8,6	1,58	0,18	1,31	5,20	0,394	0,213	203,3	375,6
2	173	188	180	10,7	1,22	0,11	1,31	5,11	0,373	0,212	201,0	353,6
3	220	226	223	11,2	2,05	0,18	0,95	3,00	0,450	0,258	202,9	353,4
4	192	215	203	11,1	1,66	0,15	2,74	9,46	0,453	0,269	212,6	357,4
5	163	181	172	10,7	2,53	0,23	1,07	4,36	0,312	0,171	200,6	365,9
6	135	158	146	9,6	1,65	0,17	1,18	5,68	0,329	0,191	209,1	359,6
7	138	146	142	8,6	1,68	0,19	1,07	5,28	0,348	0,200	215,6	374,6
8	152	160	156	7,9	1,04	0,13	1,25	5,64	0,302	0,173	227,6	397,9
9	117	136	126	8,6	1,58	0,18	1,18	6,58	0,279	0,151	201,9	373,5
10	132	155	143	11,6	1,66	0,14	1,18	5,80	0,313	0,165	199,5	379,9
MEDIA	159,5	174,6	166,8 [±] 9,04	9,9 [±] 0,40	1,67 [±] 0,12	0,17 [±] 0,01	1,32 [±] 0,15	5,61 [±] 0,50	0,355 [±] 0,02	0,200 [±] 0,01	207,4 [±] 2,64	369,1 [±] 4,20

T A B L A V.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por 1g de fémur</u>	<u>mg de P por 1g de cenizas</u>
1	51,6	6,27	48,3	190,8	-3,0	108,4	200,2
22	64,2	6,71	57,1	222,2	0,4	107,2	188,6
3	67,2	8,12	59,7	187,3	-0,6	110,6	192,7
4	66,6	10,30	55,9	192,6	0,4	117,7	197,9
5	64,2	9,61	57,1	232,6	-2,5	108,3	197,6
6	57,6	7,80	48,3	231,3	1,5	113,4	195,1
7	51,6	8,14	47,0	231,5	-3,5	107,2	186,3
8	47,4	6,44	44,4	196,4	-3,4	114,7	200,5
9	51,6	7,96	44,4	246,8	-0,8	108,4	200,5
10	69,6	9,64	54,6	267,3	5,4	102,1	194,5
<u>MEDIA</u>	<u>59,2[±]2,43</u>	<u>8,10[±]0,42</u>	<u>51,7[±]1,78</u>	<u>219,9[±]8,13</u>	<u>-0,6[±]0,83</u>	<u>109,8[±]1,34</u>	<u>195,4[±]1,49</u>

TABLA VI.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS PARATIROIDECTOMIZADAS TRATADAS CON PARATHORMONA.

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	Peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	165	159	162	5,9	0,88	0,15	1,61	6,98	0,379	0,218	165,0	286,8
2	215	216	215	9,5	1,36	0,14	1,42	4,65	0,429	0,247	175,0	304,3
3	170	182	176	10,0	1,27	0,13	1,48	5,91	0,360	0,208	173,8	300,8
4	228	234	231	10,3	1,05	0,10	1,54	4,68	0,499	0,291	170,5	291,0
5	152	167	159	10,3	1,22	0,12	1,54	6,79	0,332	0,197	188,5	317,0
6	143	154	148	8,9	1,09	0,12	2,14	10,14	0,300	0,177	187,5	317,1
7	135	147	141	8,4	1,01	0,12	1,84	9,15	0,322	0,187	174,5	300,8
8	158	168	163	10,3	1,50	0,14	2,14	9,20	0,344	0,198	181,8	315,0
MEDIA	170,8	178,4	174,4 [±] 10,60	9,2 [±] 0,50	1,17 [±] 0,07	0,13 [±] 0,004	1,71 [±] 0,10	7,19 [±] 0,70	0,371 [±] 0,02	0,215 [±] 0,01	177,1 [±] 2,72	304,3 [±] 3,85

T A B L A VI.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por 1g de fémur</u>	<u>mg de P por 1g de cenizas</u>
1	35,4	6,51	34,9	150,8	-6,0	100,9	176,0
2	57,0	6,55	50,8	165,3	-0,4	107,8	187,4
3	60,0	8,62	49,5	196,9	1,9	108,7	188,2
4	61,8	5,76	50,8	153,9	5,2	106,9	183,0
5	61,8	7,34	48,3	212,4	6,2	112,5	189,7
6	53,4	7,74	47,0	222,1	-1,3	112,5	190,3
7	50,4	6,60	44,4	220,6	-0,6	104,7	180,5
8	61,8	8,62	53,3	229,0	-0,1	108,5	188,0
<u>MEDIA</u>	<u>55,2[±]2,10</u>	<u>7,22[±]0,35</u>	<u>47,4[±]1,89</u>	<u>193,9[±]10,73</u>	<u>0,6[±]1,28</u>	<u>107,8[±]1,27</u>	<u>185,4[±]1,67</u>

TABLA VII.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS TIROIDECTOMIZADAS.

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	Peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	193	195	194	8,9	2,09	0,23	1,19	4,29	0,379	0,242	194,7	304,5
2	195	216	205	10,8	2,44	0,22	1,42	4,87	0,368	0,233	210,8	332,5
3	147	160	153	9,3	1,47	0,15	1,25	5,71	0,257	0,162	204,5	324,1
4	219	226	222	11,4	2,89	0,25	0,95	3,00	0,389	0,250	208,9	324,5
5	154	171	162	10,4	3,55	0,34	1,08	4,67	--	--	--	--
6	144	154	149	8,2	2,46	0,30	1,42	6,71	0,304	0,200	214,0	324,5
7	178	189	183	10,2	3,74	0,36	1,25	4,78	0,367	0,252	221,2	322,5
8	153	165	159	9,0	2,37	0,26	1,19	5,23	0,315	0,200	218,2	343,2
9	137	145	141	6,2	2,23	0,35	1,08	5,37	0,321	0,213	229,7	345,8
MEDIA	168,9	180,1	174,2 [±] 8,8	9,4 [±] 0,49	2,58 [±] 0,22	0,27 [±] 0,02	1,20 [±] 0,05	4,96 [±] 0,32	0,338 [±] 0,01	0,219 [±] 0,01	221,8 [±] 3,54	327,7 [±] 4,31

T A B L A VII.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	53,4	6,62	47,0	169,5	-0,2	107,9	168,7
2	64,8	9,15	50,8	173,4	4,9	111,1	175,2
3	55,8	8,39	43,2	197,6	4,2	114,1	180,9
4	68,4	10,57	53,3	168,1	4,5	114,3	177,5
5	62,4	10,61	48,3	208,5	3,5	--	--
6	49,2	6,68	43,2	202,9	-0,7	114,1	173,0
7	61,2	9,80	45,7	174,9	5,7	111,2	162,2
8	54,0	12,34	38,1	167,6	3,6	110,0	173,0
9	37,2	6,95	29,2	144,9	1,1	113,4	170,7
<u>MEDIA</u>	<u>56,3[±]2,96</u>	<u>9,01[±]0,63</u>	<u>44,3[±]2,27</u>	<u>178,6[±]6,43</u>	<u>3,0[±]0,73</u>	<u>112,0[±]0,78</u>	<u>172,6[±]1,88</u>

TABLA VIII.- EXCRECIÓN ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS TIROIDECTOMIZADAS TRATADAS CON TIROXINA

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	214	227	220	12,9	3,97	0,30	1,42	4,54	0,372	0,234	208,6	331,5
2	196	207	201	11,5	2,74	0,24	1,25	4,35	0,407	0,265	208,8	320,5
3	185	180	182	6,7	3,68	0,54	1,54	5,95	0,364	0,232	202,5	318,4
4	185	190	187	10,2	3,05	0,29	1,35	5,08	0,381	0,248	213,5	328,3
5	163	160	161	6,9	5,53	0,80	0,95	4,13	0,385	0,255	211,1	318,4
6	171	185	178	12,0	3,48	0,29	1,42	5,61	0,323	0,208	201,5	312,2
7	183	185	184	9,5	3,49	0,36	1,35	5,16	0,367	0,232	201,1	318,3
8	169	175	172	8,9	4,01	0,45	1,42	5,81	0,371	0,233	209,1	332,9
9	150	147	148	5,6	2,01	0,35	1,35	6,41	0,346	0,226	213,0	326,2
MEDIA	179,6	184,0	181,4 [±] 6,61	9,4 [±] 0,80	3,55 [±] 0,31	0,40 [±] 0,06	1,34 [±] 0,05	5,23 [±] 0,25	0,368 [±] 0,007	0,237 [±] 0,005	207,7 [±] 1,52	323,0 [±] 2,22

T A B L A VIII.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

RATA	mg P ingeridos por día	mg P fecal por día	mg P urinario por día	mg P urinario por 100g peso	Balance	mg de P por lg de fémur	mg de P por lg de cenizas
1	77,4	11,33	63,5	202,0	2,6	107,6	171,1
2	69,0	10,16	55,9	194,5	2,9	113,5	174,2
3	40,2	8,45	34,3	131,9	-2,6	107,4	168,8
4	61,2	11,62	40,6	152,0	9,0	116,8	179,6
5	41,4	9,50	36,8	160,1	-4,9	115,5	174,2
6	72,0	14,45	53,3	209,7	4,3	110,2	170,8
7	57,0	8,21	45,7	173,9	3,1	106,6	168,8
8	53,4	11,41	39,4	160,2	2,6	112,7	179,3
9	33,6	6,45	25,4	120,1	1,8	118,0	180,7
MEDIA	56,1 ⁺ 4,82	10,17 ⁺ 0,74	43,9 ⁺ 3,74	167,2 ⁺ 9,68	2,2 ⁺ 1,25	112,0 ⁺ 1,35	174,2 ⁺ 1,48

TABLA IX.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS TIROIDECTOMIZADAS TRATADAS CON
CALCITONINA

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	228	206	217	12,8	2,74	0,21	1,72	5,56	0,450	0,292	200,0	308,5
2	192	193	192	11,4	2,22	0,19	1,54	5,62	0,361	0,233	225,4	349,2
3	176	175	175	10,2	2,03	0,20	1,08	4,33	0,314	0,201	218,9	342,4
4	178	190	184	7,9	1,45	0,18	1,08	4,11	0,408	0,262	220,8	344,2
5	148	162	155	6,1	1,52	0,24	1,35	6,12	0,323	0,211	228,7	349,4
6	150	148	149	7,8	2,23	0,28	1,60	7,55	0,301	0,197	228,5	349,5
7	173	167	170	9,8	2,63	0,26	1,42	5,88	0,342	0,222	215,5	332,5
8	180	185	182	7,8	3,10	0,39	1,54	5,93	0,368	0,241	220,5	336,7
9	149	147	148	7,4	2,03	0,27	1,25	5,91	0,322	0,209	213,7	329,7
MEDIA	174,9	174,8	174,7 [±] 7,04	9,0 [±] 0,68	2,22 [±] 0,17	0,25 [±] 0,02	1,40 [±] 0,07	5,67 [±] 0,32	0,354 [±] 0,02	0,230 [±] 0,01	219,1 [±] 2,79	338,0 [±] 4,18

T A B L A IX.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	76,8	9,96	62,2	200,7	4,6	110,6	170,6
2	68,4	8,74	57,1	208,3	2,6	118,3	183,3
3	61,2	8,02	49,5	198,0	3,7	113,2	177,0
4	47,4	6,87	38,1	174,8	2,4	115,5	180,1
5	36,6	7,43	29,2	131,8	0,0	121,2	185,2
6	46,8	13,05	39,4	184,9	-5,7	112,2	171,6
7	58,8	16,11	29,2	122,3	13,5	114,3	176,3
8	46,8	13,53	30,5	115,3	-2,8	106,1	162,0
9	42,4	10,50	35,5	169,2	-3,6	110,5	170,5
<u>MEDIA</u>	<u>53,9⁺_{-4,14}</u>	<u>10,47⁺_{-0,99}</u>	<u>41,2⁺_{-3,87}</u>	<u>163,9⁺_{-11,36}</u>	<u>2,3⁺_{-1,71}</u>	<u>113,5⁺_{-1,41}</u>	<u>175,2⁺_{-2,29}</u>

TABLA X.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS TIROIDECTOMIZADAS TRATADAS CON TIROXINA Y CALCITONINA

RATA	Inicial	Final	Medio	g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
1	235	234	234	10,6	7,07	0,68	1,19	3,56	0,422	0,270	236,8	370,6
2	223	232	227	13,9	7,75	0,56	1,31	4,04	0,443	0,273	225,0	365,9
3	219	215	217	12,0	6,44	0,53	1,43	4,61	0,403	0,261	232,4	359,1
4	186	184	185	9,7	4,79	0,50	1,25	4,73	0,373	0,231	228,2	368,1
5	175	170	172	11,8	4,90	0,42	1,19	4,84	0,355	0,223	225,5	358,9
6	186	184	185	10,7	5,16	0,48	1,31	4,96	0,396	0,257	252,3	388,7
7	167	157	162	7,9	4,82	0,61	1,07	4,62	0,355	0,235	250,4	378,1
8	193	181	187	9,4	8,31	0,88	1,19	4,90	0,426	0,279	258,5	394,6
MEDIA	198,0	194,6	196,1 [±] 8,75	10,8 [±] 0,61	6,16 [±] 0,47	0,58 [±] 0,05	1,24 [±] 0,04	4,53 [±] 0,16	0,396 [±] 0,01	0,254 [±] 0,006	238,8 [±] 4,34	373,0 [±] 4,35

T A B L A X.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	63,6	18,35	50,7	151,7	-5,5	105,3	164,8
2	83,4	14,91	73,5	226,7	-5,0	104,4	169,1
3	72,0	12,64	60,9	196,5	-1,5	108,0	166,8
4	58,2	10,22	48,1	182,2	-0,1	105,0	169,3
5	70,8	10,42	48,1	195,9	12,3	107,7	171,4
6	64,2	13,53	50,7	191,9	0,0	109,9	169,3
7	47,4	10,12	32,9	142,3	4,4	115,3	174,1
8	56,4	10,26	48,1	180,2	-2,0	110,7	168,9
<u>MEDIA</u>	<u>64,5⁺_{-3,65}</u>	<u>12,7⁺_{-0,93}</u>	<u>51,6⁺_{-3,86}</u>	<u>183,4⁺_{-8,82}</u>	<u>+0,3⁺_{-1,90}</u>	<u>108,3⁺_{-1,20}</u>	<u>169,2⁺_{-0,92}</u>

TABLA XI.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS TIROPARATIROIDECTOMIZADAS.

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	250	240	245	7,1	3,32	0,46	1,09	3,13	0,524	0,334	243,8	382,3
2	165	155	160	7,1	1,97	0,28	1,21	5,31	0,365	0,238	244,3	375,8
3	143	140	141	6,2	1,95	0,31	0,98	4,84	0,317	0,201	262,2	412,3
4	131	144	137	8,5	3,56	0,42	1,74	8,88	0,327	0,209	254,1	396,9
5	184	165	174	5,9	1,65	0,28	0,95	3,83	0,416	0,272	251,2	384,9
6	180	168	174	7,7	1,97	0,26	0,88	3,55	0,379	0,247	246,8	378,5
7	156	141	148	5,2	1,79	0,35	0,95	4,51	0,341	0,229	249,9	372,9
8	213	209	211	9,7	2,72	0,28	1,02	3,40	0,429	0,291	256,5	378,4
9	181	181	181	9,4	3,32	0,35	1,05	4,05	0,340	0,226	259,0	389,2
MEDIA	178,8	171,4	174,6 [±] 10,99	7,4 [±] 0,49	2,47 [±] 0,24	0,33 [±] 0,02	1,09 [±] 0,08	4,61 [±] 0,55	0,382 [±] 0,02	0,250 [±] 0,01	252,0 [±] 2,04	385,7 [±] 3,89

T A B L A XI.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	43,2	10,40	30,4	86,9	2,4	111,9	175,5
2	43,2	6,46	30,4	133,1	6,3	119,2	183,4
3	37,2	5,44	--	--	--	117,8	185,3
4	51,0	8,85	35,5	181,4	6,7	108,9	170,0
5	35,4	4,67	34,0	136,8	-3,3	118,6	181,8
6	46,2	9,61	31,5	126,6	5,1	116,3	178,3
7	31,2	6,00	26,4	125,0	+1,2	118,9	177,4
8	58,2	12,37	47,9	158,8	-2,1	119,2	175,8
9	56,4	7,81	51,6	199,7	-3,0	114,0	171,4
<u>MEDIA</u>	<u>44,7⁺_{-3,28}</u>	<u>7,96⁺_{-0,80}</u>	<u>36,0⁺_{-2,97}</u>	<u>143,5⁺_{-11,78}</u>	<u>1,4⁺_{-1,41}</u>	<u>116,1⁺_{-1,26}</u>	<u>177,7⁺_{-1,69}</u>

TABLA XII.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS TIROPARATIROIDECTOMIZADAS TRATADAS CON PARATHORMONA.

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1 g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	155	141	148	5,3	1,19	0,23	1,10	5,18	0,340	0,215	226,7	358,3
2	152	133	142	5,7	1,04	0,18	1,10	5,40	0,304	0,190	225,9	362,2
3	149	134	141	5,3	1,24	0,23	1,17	7,79	0,325	0,205	220,1	349,5
4	165	161	163	6,9	1,04	0,15	1,02	4,40	0,382	0,250	230,4	352,7
5	138	136	137	7,3	0,95	0,13	1,10	5,60	0,290	0,189	237,5	363,2
6	158	151	154	7,5	1,91	0,25	1,24	5,63	0,356	0,229	231,7	364,9
7	160	145	152	5,3	0,97	0,18	1,24	5,70	0,349	0,231	236,7	357,5
MEDIA	153,8	143,0	148,1 [±] 3,14	6,2 [±] 0,35	1,19 [±] 0,12	0,19 [±] 0,02	1,14 [±] 0,03	5,67 [±] 0,36	0,335 [±] 0,01	0,215 [±] 0,01	229,9 [±] 2,17	358,3 [±] 1,99

T A B L A XII.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	31,8	4,78	30,2	142,9	-3,2	119,4	188,7
2	34,2	4,59	32,8	161,4	-3,2	110,1	176,5
3	31,8	4,59	22,6	112,4	4,6	108,5	172,3
4	41,4	5,36	36,5	156,8	-0,5	115,3	176,6
5	43,8	5,63	36,5	186,5	1,7	121,8	186,2
6	45,0	4,26	37,8	171,8	2,9	108,8	169,4
7	31,8	3,86	26,4	121,7	1,5	116,3	175,7
<u>MEDIA</u>	<u>37,1⁺_{-2,12}</u>	<u>4,69⁺_{-0,22}</u>	<u>31,8⁺_{-2,03}</u>	<u>150,5⁺_{-9,32}</u>	<u>0,6⁺_{-1,04}</u>	<u>114,3⁺_{-1,89}</u>	<u>177,9⁺_{-2,51}</u>

TABLA XIII.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS NORMALES DE LA RAZA WISTAR.

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	114	137	125	12,0	1,49	0,12	0,83	4,66	0,166	0,085	210,6	410,3
2	113	135	124	12,0	1,58	0,13	0,77	4,37	0,182	0,101	220,1	394,4
3	123	144	133	12,3	1,41	0,11	0,89	4,70	0,193	0,103	206,8	388,0
4	125	139	132	11,3	1,43	0,13	0,77	4,11	--	--	--	--
5	95	122	108	11,9	1,09	0,09	0,71	4,63	0,164	0,077	182,9	387,0
6	132	155	143	12,8	2,04	0,16	0,71	3,50	0,202	0,104	197,7	384,2
7	129	147	138	13,2	1,69	0,13	0,65	3,32	0,202	0,115	217,0	381,8
8	111	125	118	11,1	1,31	0,12	0,53	3,18	0,211	0,116	207,3	376,2
9	109	141	125	13,7	1,28	0,09	0,59	3,34	0,194	0,092	155,0	325,4
10	107	126	116	11,5	1,38	0,12	0,53	3,23	0,194	0,107	205,9	372,8
MEDIA	115,8	137,1	126,2 [±] 3,13	12,2 [±] 0,25	1,47 [±] 0,08	0,12 [±] 0,005	0,70 [±] 0,04	3,90 [±] 0,19	0,190 [±] 0,006	0,100 [±] 0,003	200,4 [±] 6,35	380,3 [±] 7,35

T A B L A XIII.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por 1g de cenizas</u>
1	72,0	9,02	58,3	326,4	4,7	96,3	187,6
2	72,0	12,95	53,2	300,4	5,9	107,6	193,8
3	73,8	12,06	50,7	266,9	11,0	101,1	189,6
4	67,2	13,20	50,7	268,9	3,3	--	--
5	71,4	7,77	58,3	377,8	5,3	97,6	206,7
6	76,8	19,74	45,6	223,4	11,5	96,6	187,8
7	79,2	18,59	55,8	283,0	4,8	110,1	193,7
8	66,6	12,15	53,2	315,7	1,3	101,0	183,2
9	82,2	19,44	44,4	248,4	18,4	91,7	192,5
10	69,0	13,96	48,1	290,5	6,9	114,2	206,9
<u>MEDIA</u>	<u>73,0[±]1,53</u>	<u>13,89[±]1,25</u>	<u>51,8[±]1,46</u>	<u>290,1[±]13,04</u>	<u>7,3[±]1,50</u>	<u>101,8[±]2,32</u>	<u>193,6[±]2,59</u>

TABLA XIV.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS HIPOFISECTOMIZADAS

RATA	Inicial	Final	Medio	g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
1	88	96	92	8,6	1,34	0,15	0,93	7,06	0,123	0,059	201,7	422,4
2	87	111	99	9,9	1,82	0,18	0,98	6,90	0,162	0,077	171,0	361,3
3	146	140	143	6,6	4,35	0,66	1,07	5,24	0,265	0,151	209,3	368,5
4	110	121	115	9,0	2,41	0,27	1,23	7,53	0,215	0,115	201,2	376,7
5	116	99	107	4,4	2,50	0,57	1,31	8,56	0,257	0,146	216,1	380,9
6	91	97	94	7,9	2,03	0,26	0,93	6,91	0,125	0,064	222,5	435,0
7	129	122	125	4,9	4,44	0,91	0,93	5,20	0,241	0,147	242,4	398,8
8	87	100	93	6,6	2,50	0,38	0,86	6,45	0,135	0,068	206,2	410,5
9	93	98	95	6,7	2,24	0,33	0,78	5,78	0,158	0,079	214,0	429,9
MEDIA	105,2	109,3	107,0 [±] 5,54	7,2 [±] 0,58	2,62 [±] 0,34	0,41 [±] 0,08	1,00 [±] 0,05	6,62 [±] 0,34	0,187 [±] 0,02	0,101 [±] 0,01	209,4 [±] 6,02	398,2 [±] 8,68

T A B L A XIV.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	51,6	5,58	48,1	366,3	-2,1	101,1	211,6
2	59,4	9,66	44,4	313,6	5,3	98,6	208,3
3	39,6	12,94	30,4	218,9	-3,7	100,5	177,0
4	54,0	9,82	40,6	247,0	3,6	103,3	193,4
5	26,4	6,76	25,4	165,9	-5,8	103,8	182,9
6	47,4	8,20	30,4	226,6	8,8	113,9	222,6
7	29,4	8,64	27,9	156,0	-7,1	117,7	193,6
8	39,6	7,14	30,4	229,0	2,1	105,5	210,1
9	40,2	7,62	32,9	242,6	-0,3	101,5	203,8
<u>MEDIA</u>	<u>43,1⁺_{-3,47}</u>	<u>8,48⁺_{-0,68}</u>	<u>34,5⁺_{-2,48}</u>	<u>240,7⁺_{-20,70}</u>	<u>0,1⁺_{-1,66}</u>	<u>105,1⁺_{-2,03}</u>	<u>200,4⁺_{-4,63}</u>

TABLA XV.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS HIPOFISECTOMIZADAS TRATADAS CON TIROXINA

RATA	Inicial	Final	Medio	g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
1	105	110	107	8,6	2,10	0,24	1,23	8,09	0,160	0,082	211,3	412,6
2	130	139	134	9,9	3,87	0,39	1,38	7,21	0,221	0,120	209,1	384,1
3	106	96	101	5,9	2,96	0,50	1,07	7,42	0,165	0,080	186,7	386,8
4	80	93	86	7,1	0,94	0,13	1,09	8,90	0,135	0,059	183,5	420,2
5	116	124	120	7,3	4,01	0,55	1,66	9,72	0,216	0,121	214,5	381,3
6	88	93	90	4,5	3,04	0,68	1,71	13,33	0,181	0,098	220,9	406,5
7	85	95	90	7,1	1,81	0,25	1,59	12,40	0,161	0,083	209,8	409,1
8	117	120	118	7,9	1,38	0,17	1,38	8,19	0,180	0,093	198,4	383,2
MEDIA*	103,4	108,7	106,0 ^{+5,68}	7,3 ^{+0,54}	2,51 ^{+0,37}	0,36 ^{+0,07}	1,39 ^{+0,08}	9,40 ^{+0,76}	0,177 ^{+0,01}	0,092 ^{+0,007}	204,3 ^{+4,44}	398,0 ^{+5,18}

T A B L A XV.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	61,6	8,29	43,1	281,8	0,2	111,2	217,0
2	59,4	11,99	43,1	225,0	4,3	104,4	191,9
3	35,4	6,41	32,9	228,2	-3,9	97,2	201,3
4	42,6	--	35,5	289,0	--	91,9	210,5
5	43,8	9,27	35,5	207,1	-1,0	94,6	168,2
6	27,0	7,71	20,3	157,8	-1,0	98,0	180,4
7	42,6	7,46	32,9	256,1	2,2	99,4	193,9
8	47,4	9,35	39,3	233,1	-1,3	98,5	190,3
<u>MEDIA</u>	<u>43,7⁺_{-3,25}</u>	<u>8,64⁺_{-0,64}</u>	<u>35,3⁺_{-2,42}</u>	<u>234,8⁺_{-13,94}</u>	<u>-0,1⁺_{-0,92}</u>	<u>99,4⁺_{-1,97}</u>	<u>194,2⁺_{-5,19}</u>

TABLA XVI.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS HIPOFISECTOMIZADAS TRATADAS CON SOMATOTROPINA.

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	77	86	81	5,7	2,19	0,38	1,36	11,72	0,172	0,090	200,8	382,5
2	114	135	124	10,2	4,39	0,43	1,36	7,66	0,272	0,144	211,2	398,5
3	126	132	129	7,9	3,49	0,44	1,57	8,53	0,268	0,144	214,3	399,0
4	88	90	89	5,7	3,13	0,55	1,14	8,99	0,168	0,088	205,1	394,3
5	103	91	97	1,7	1,86	1,09	1,00	7,22	0,163	0,088	211,3	394,3
6	123	135	129	6,6	3,23	0,49	1,50	8,14	0,267	0,148	215,4	389,3
7	116	117	116	6,6	1,94	0,24	1,19	7,18	0,184	0,099	187,9	349,9
MEDIA	106,7	112,3	109,3 ^{+7,00}	6,3 ^{+0,90}	2,89 ^{+0,33}	0,52 ^{+0,09}	1,30 ^{+0,07}	8,49 ^{+0,55}	0,214 ^{+0,02}	0,114 ^{+0,01}	206,6 ^{+3,40}	386,8 ^{+6,04}

T A B L A XVI.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	34,2	6,56	20,3	175,3	7,3	82,7	157,4
2	61,2	11,65	43,2	243,8	6,4	84,7	159,7
3	47,4	9,67	36,8	199,4	0,9	85,9	160,0
4	34,2	8,02	24,1	189,3	2,1	84,4	162,3
5	10,2	2,90	--	--	--	98,0	182,9
6	39,6	6,96	30,5	165,3	2,1	93,1	168,3
7	39,6	5,98	33,0	199,1	0,6	154,7	288,0
<u>MEDIA</u>	<u>38,1[±]5,42</u>	<u>7,39[±]0,97</u>	<u>31,3[±]3,13</u>	<u>195,4[±]10,22</u>	<u>3,2[±]1,07</u>	<u>97,6[±]9,03</u>	<u>182,7[±]16,57</u>

TABLA XVII.- EXCRECION ENDOGENA DE CALCIO Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR EN RATAS HIPOFISECTOMIZADAS TRATADAS CON CORTISOL, TIROXINA Y SOMATOTROPINA.

RATA	P E S O S			g S.S. ingerida por día	mg Ca fecal por día	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por día	mg Ca urinario por 100 g peso	peso fémur (g)	Peso cenizas del fémur (g)	mg de Ca por 1 g de fémur	mg Ca por 1g de cenizas
	Inicial	Final	Medio									
1	128	129	128	8,9	2,38	0,27	1,19	6,51	0,182	0,098	222,3	415,4
2	89	93	91	7,3	3,10	0,42	1,28	9,89	0,157	0,087	219,2	397,9
3	81	86	83	7,5	4,82	0,64	1,43	12,04	0,146	0,078	236,0	441,2
4	91	90	90	7,0	2,84	0,41	1,14	8,89	0,168	0,090	240,9	452,5
5	108	107	107	7,0	3,56	0,51	1,14	7,48	0,179	0,101	226,6	403,0
6	80	90	85	8,6	2,74	0,32	1,14	9,41	0,161	0,087	215,0	397,9
7	116	118	117	7,7	3,53	0,46	1,28	7,69	0,205	0,115	224,6	398,6
8	116	111	113	7,7	3,65	0,47	1,36	8,41	0,200	0,104	229,5	442,3
9	101	104	102	7,9	2,89	0,37	1,28	8,82	0,165	0,087	245,2	467,1
MEDIA	101,1	103,1	101,7 [±] 4,92	7,7 [±] 0,21	3,28 [±] 0,23	0,43 [±] 0,03	1,25 [±] 0,03	8,79 [±] 0,50	0,194 [±] 0,005	0,094 [±] 0,003	228,8 [±] 3,17	424,0 [±] 8,48

T A B L A XVII.- Continuación.

EXCRECION Y BALANCE DE FOSFORO Y CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

<u>RATA</u>	<u>mg P ingeridos por día</u>	<u>mg P fecal por día</u>	<u>mg P urinario por día</u>	<u>mg P urinario por 100g peso</u>	<u>Balance</u>	<u>mg de P por lg de fémur</u>	<u>mg de P por lg de cenizas</u>
1	53,4	6,84	39,4	215,2	7,2	97,4	182,1
2	43,8	4,83	34,3	263,7	4,7	90,2	163,8
3	45,0	8,27	35,5	299,7	1,2	84,8	158,6
4	42,0	5,83	35,5	276,4	0,7	84,5	158,6
5	42,0	6,29	33,0	215,9	2,7	89,5	159,2
6	51,6	9,84	30,5	250,9	11,3	88,5	163,8
7	46,2	5,50	31,8	190,0	8,9	138,7	246,1
8	46,2	8,66	34,3	212,4	3,2	88,6	170,7
9	47,4	9,65	35,5	243,9	2,3	96,9	184,5
<u>MEDIA</u>	<u>46,4[±]1,24</u>	<u>7,30[±]0,58</u>	<u>34,4[±]0,81</u>	<u>240,9[±]11,13</u>	<u>4,7[±]1,15</u>	<u>95,5[±]4,87</u>	<u>176,4[±]8,79</u>

TABLA XVIII.- VALORES MEDIOS DE CALCEMIA AL FINAL DE LOS EXPERIMENTOS

<u>EXPERIMENTOS</u>		<u>CALCEMIA</u> (mg/100ml)
N-1	Normales Nestlé	11,50
N-2	Normales + Parathormona	10,80
N-3	Normales + Calcitonina	11,00
N-4	Normales + Tiroxina	---
P-1	Paratiroidectomizadas	9,85
P-2	Paratiroidectomizadas + Parathormona	9,78
T-1	Tiroidectomizadas	9,86
T-2	Tiroidectomizadas + Tiroxina	8,75
T-3	Tiroidectomizadas + Calcitonina	8,00
T-4	Tiroidectomizadas + Tiroxina y Calcitonina	10,50
Tp-1	Tiroparatiroidectomizadas	10,27
Tp-2	Tiroparatiroidectomizadas + Parathormona	7,53
N-W	Normales Wistar	10,35
H-1	Hipofisectomizadas	18,35
H-2	Hipofisectomizadas + Tiroxina	21,43
H-3	Hipofisectomizadas + STH	12,79
H-4	Hipofisectomizadas + Tiroxina, STH y Cortisol	13,23

FIG. 4 EXCRECION DE CALCIO ENDOGENO : INFLUENCIA DEL PARATIROIDES.

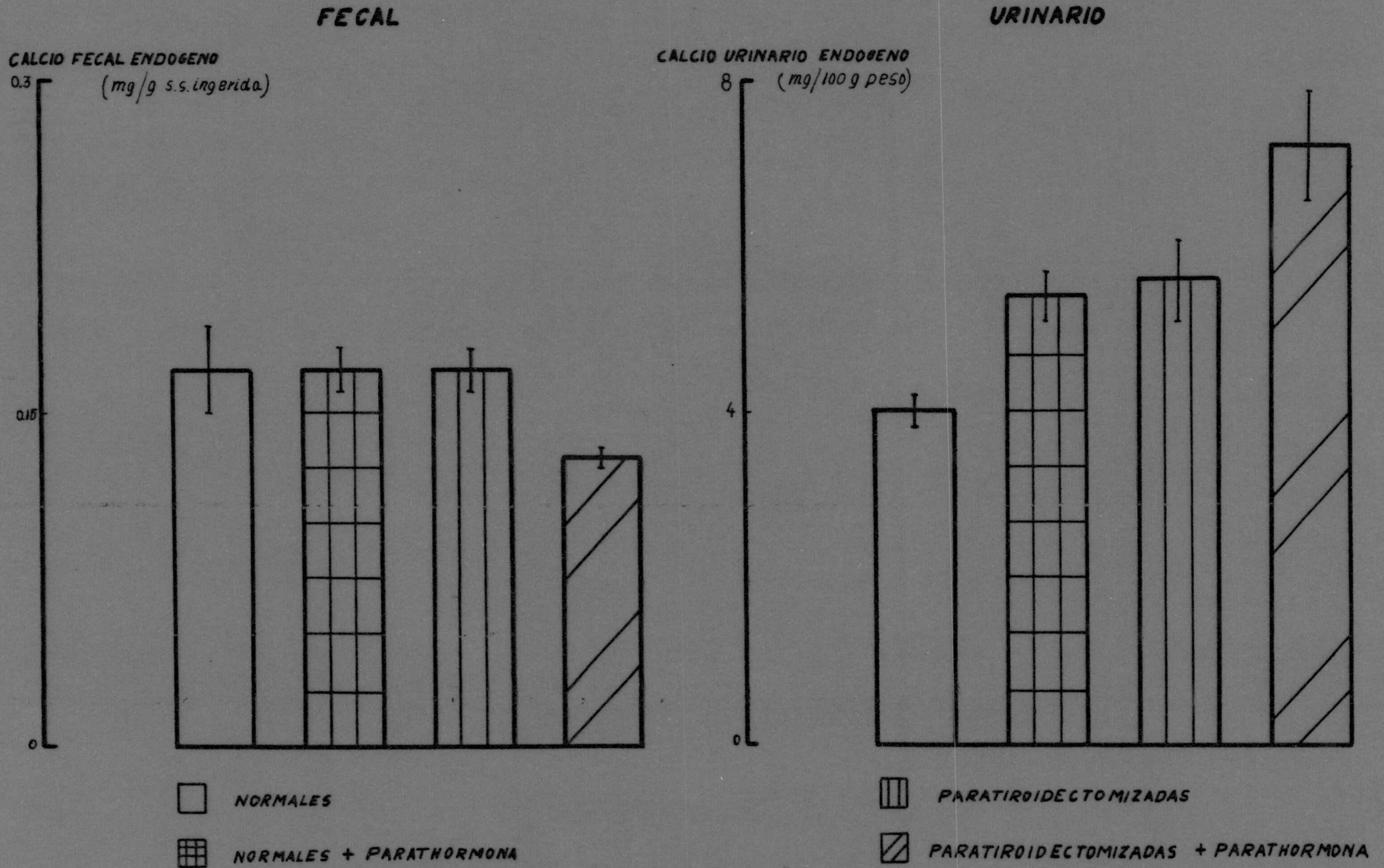
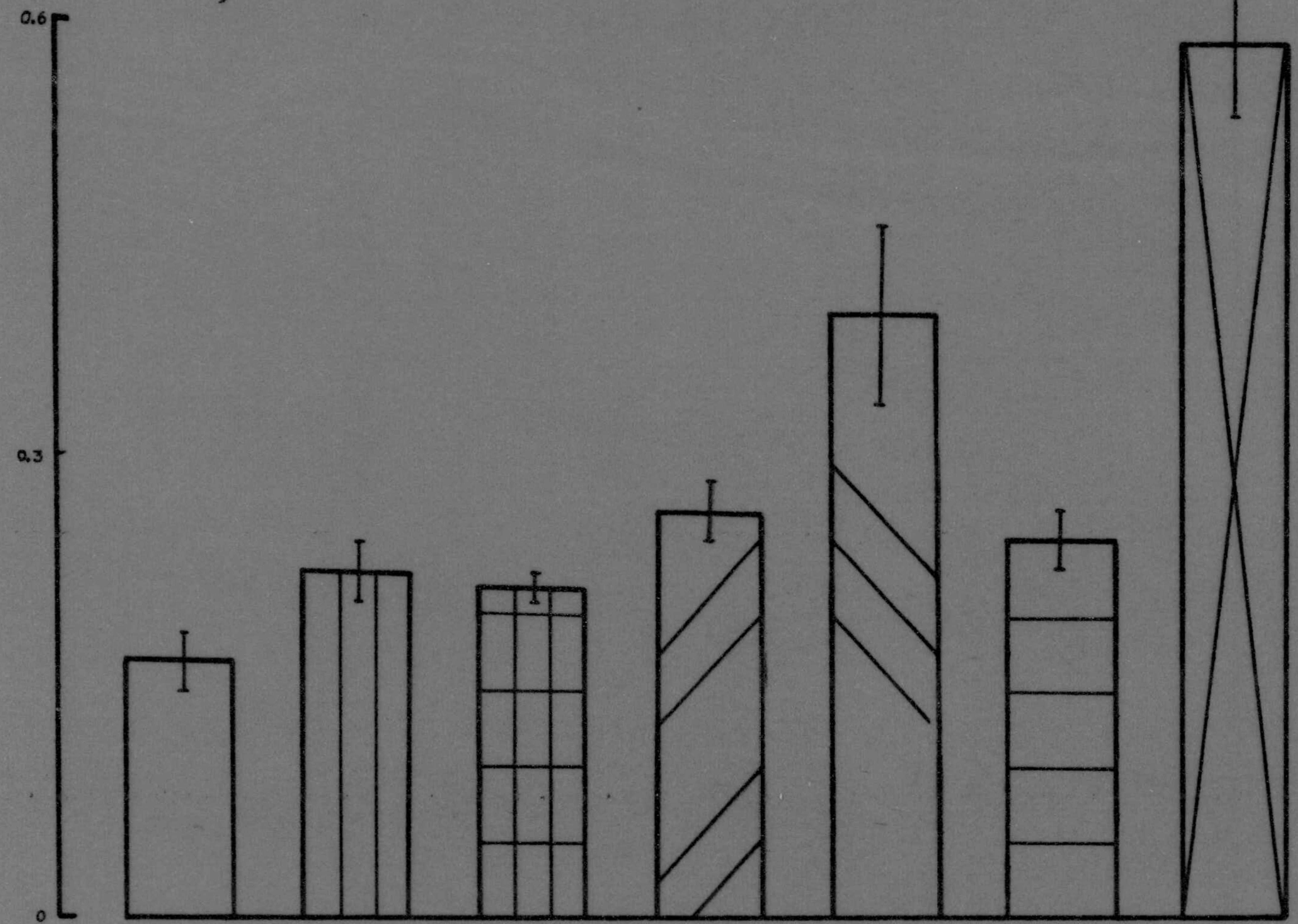


FIG. 2 EXCRECION DE CALCIO FECAL ENDOGENO. INFLUENCIA DEL TIROIDES.

(mg/g. s.s. ingerida)



- NORMALES
- ▤ NORMALES + CALCITONINA
- ▥ NORMALES + TIROXINA
- ▧ TIROIDECTOMIZADAS
- ▨ TIROIDECTOMIZADAS + TIROXINA
- ▩ TIROIDECTOMIZADAS + CALCITONINA
- ⊠ TIROIDECTOMIZADAS + TIROXINA Y CALCITONINA

FIG. 3 EXCRECION DE CALCIO URINARIO ENDOGENO. INFLUENCIA DEL TIROIDES.

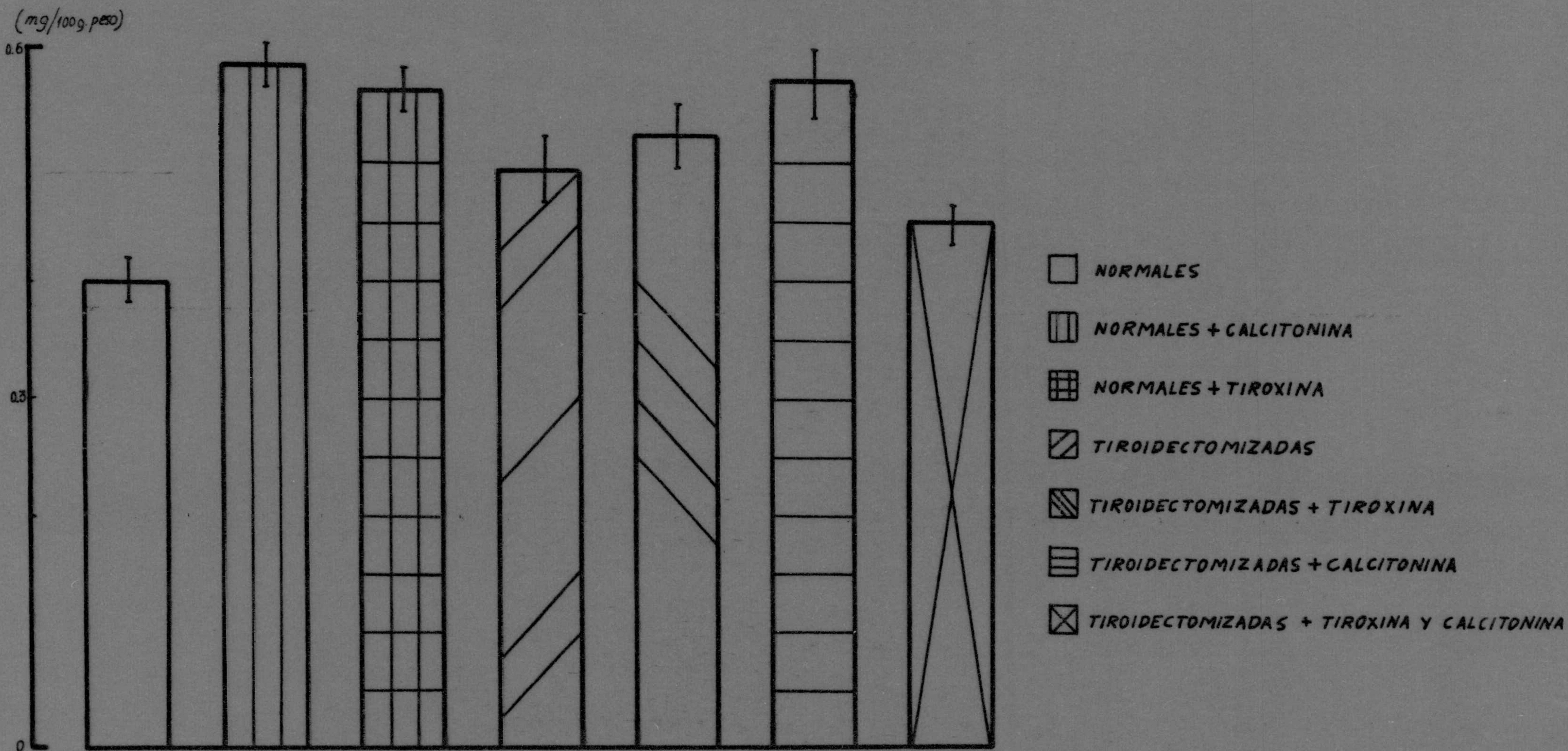
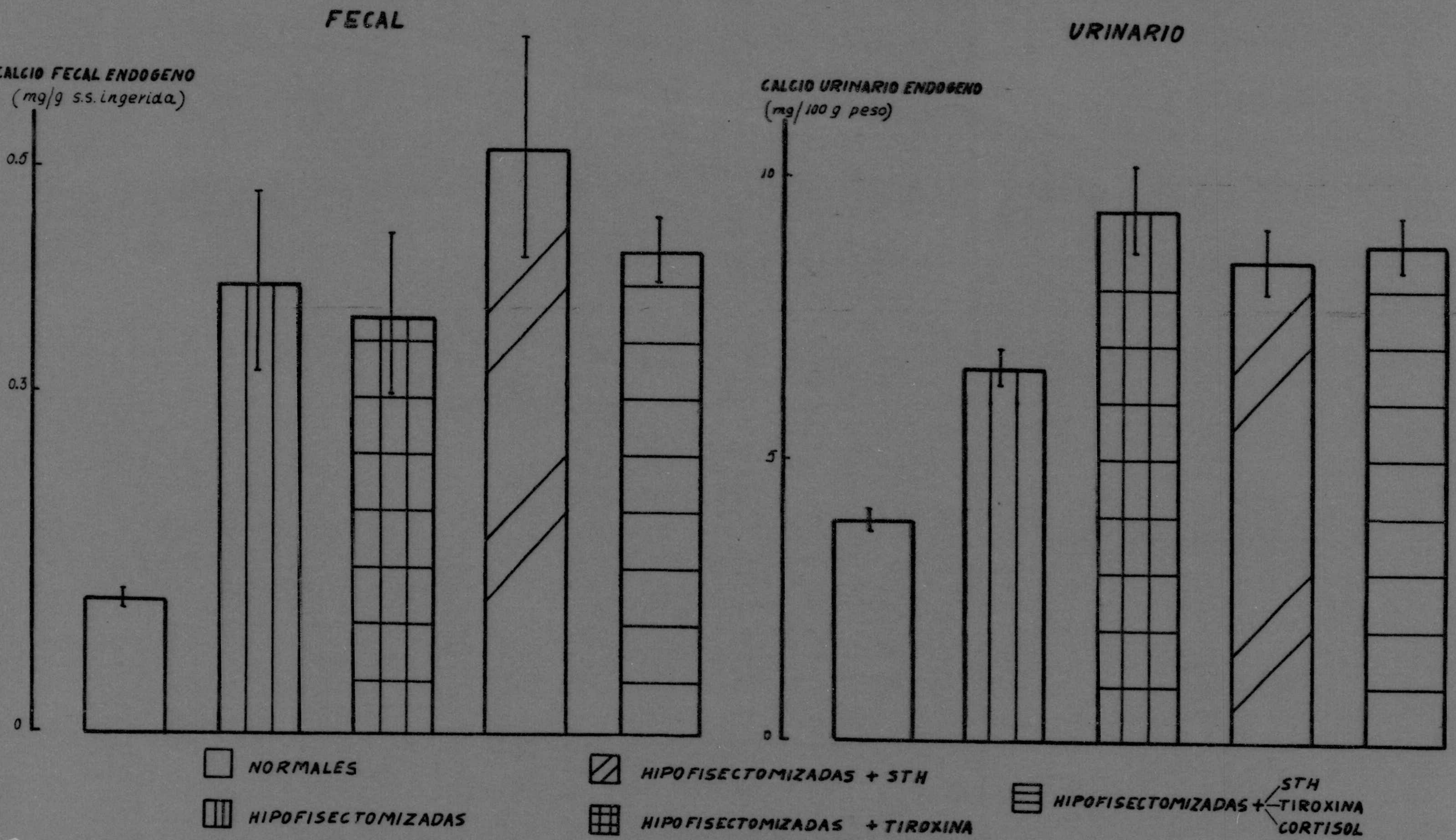


FIG. 4 EXCRECION DE CALCIO ENDOGENO. INFLUENCIA DE LA HIPOFISIS.



**FIG. 5 VALORES MEDIOS DE CALCEMIA AL FINAL DE LOS EXPERIMENTOS:
INFLUENCIA DE LA HIPOFISIS.**

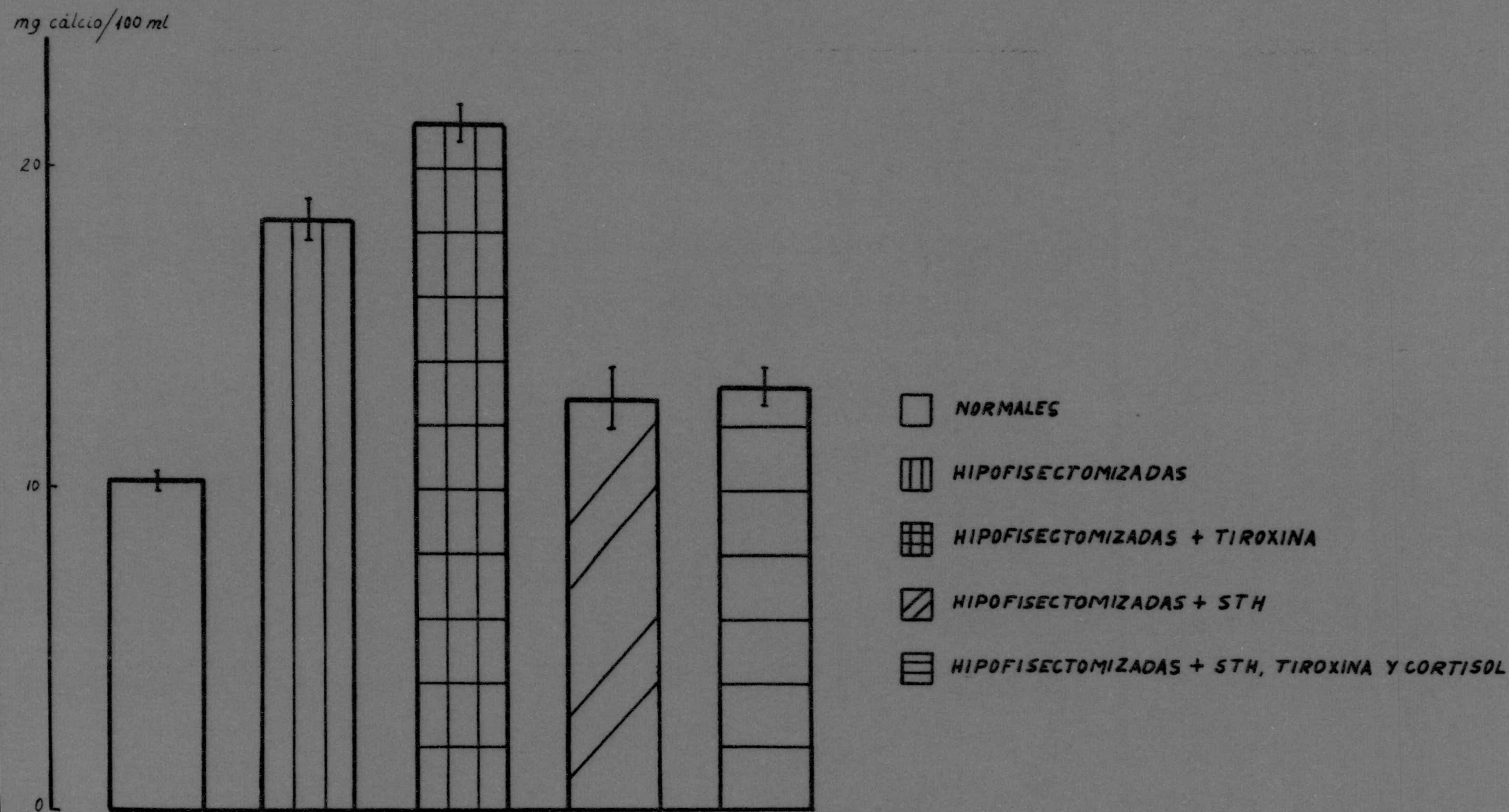
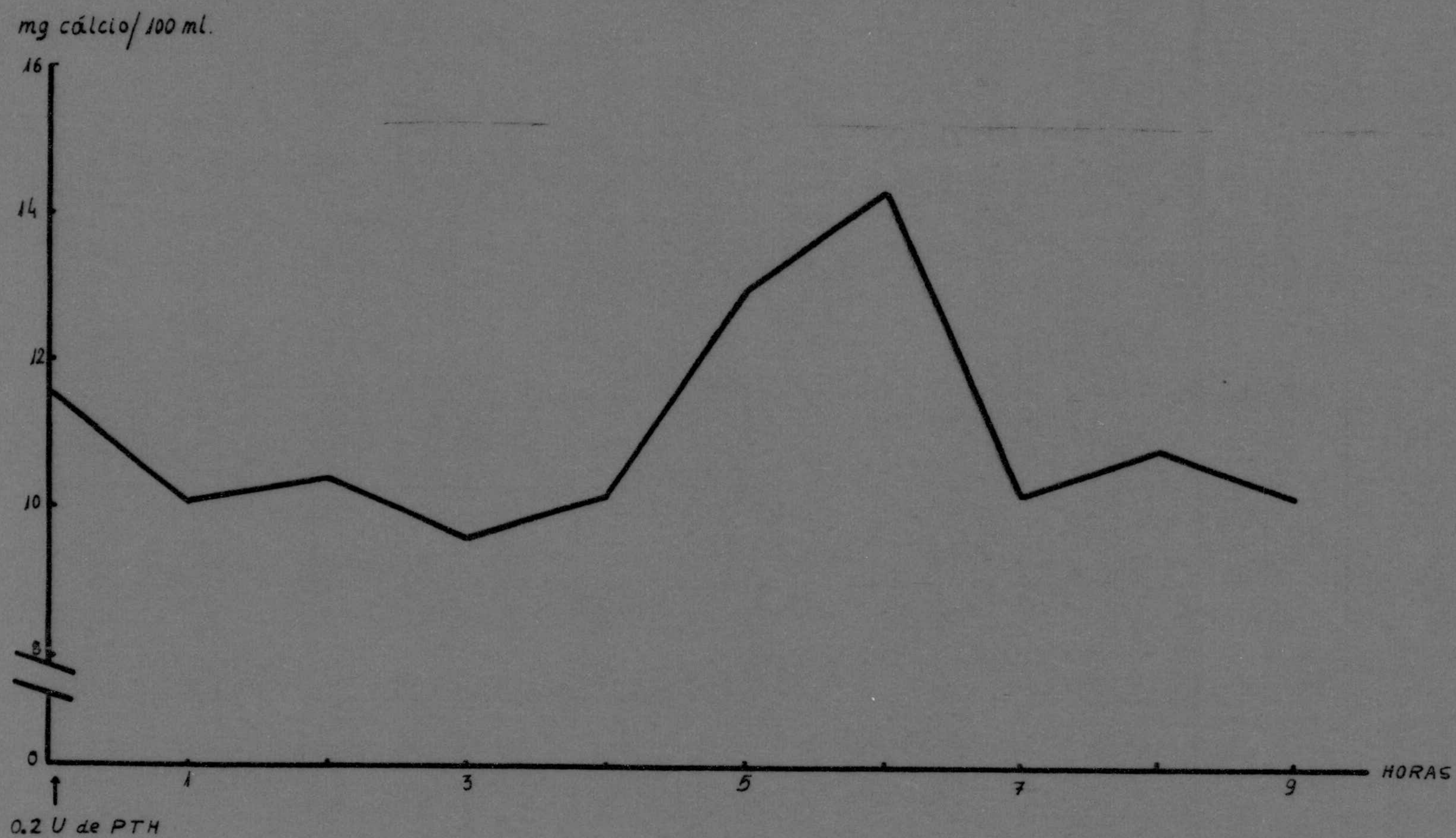
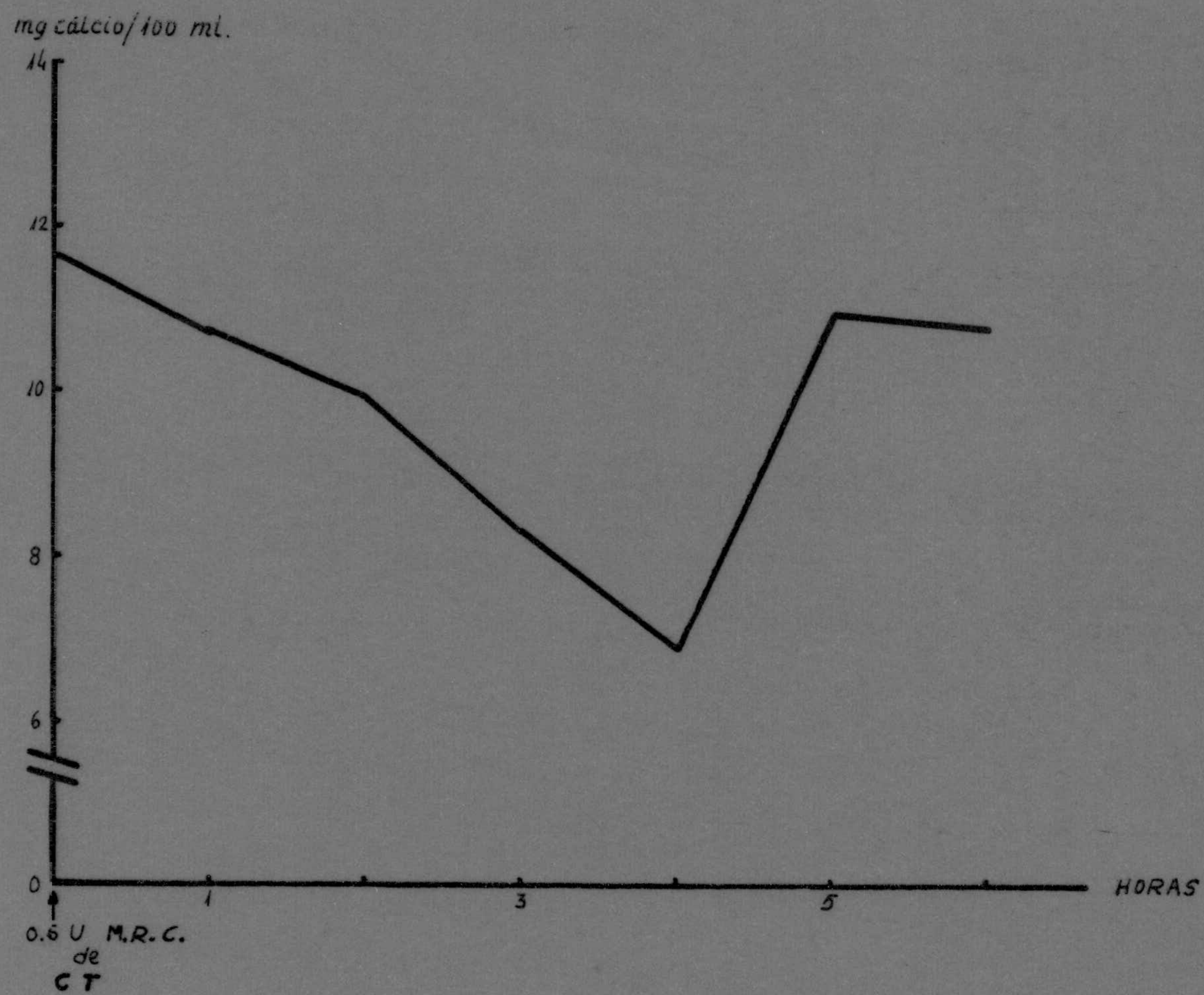


FIG. 6 EVOLUCION DE LA CALCEMIA EN RATAS INTACTAS TRATADAS CON PARATHORMONA



**FIG. 7 EVOLUCION DE LA CALCEMIA EN RATAS INTACTAS TRATADAS CON
CALCITONINA**



5.- DISCUSION DE RESULTADOS

En anteriores trabajos de nuestro Departamento (218) - se han discutido extensamente los conceptos de calcio endógeno fecal y urinario, y el método empleado por nosotros -- para su determinación. En resumen podemos decir que el calcio fecal endógeno, obtenido midiendo la excreción de calcio por heces, cuando el animal ingiere una dieta carente de calcio, es un valor realmente indicativo de la excreción endógena por vía digestiva, si bien cuantitativamente dicha excreción puede ser distinta a la que ocurre, cuando el animal ingiere una dieta con el contenido en calcio normal. Por lo que se refiere al calcio urinario endógeno, los valores dados por nosotros, son meramente convencionales, pero proporcionan un modelo experimental útil para conocer -- el papel de los distintos factores estudiados sobre la excreción de calcio en estas condiciones.

Establecido de esta forma lo que nosotros denominamos calcio endógeno fecal y urinario, hemos tratado de dilucidar la influencia sobre ambos parámetros de las diferentes hormonas implicadas en el metabolismo del calcio y el fósforo, determinando paralelamente la excreción de fosfato. Hemos intentado abordar el problema de la forma más completa posible, y así, para las principales hormonas, se han -- realizado tres tipos de ensayos: 1º administración de la hormona a animales intactos; 2º extirpación de la glándula productora de la hormona y 3º tratamiento de sustitución. En el caso de glándulas que segregan dos hormonas, se ha -- completado este esquema administrando una, otra o las dos. Las dosis hormonales utilizadas, se han tomado de la biblio

grafía, procurando elegir la dosis mínima de mantenimiento para evitar la interferencia de efectos más farmacológicos que fisiológicos.

Globalmente considerados nuestros resultados son de -- muy difícil interpretación, ya que, en muchos casos nos encontramos con que la extirpación de la glándula y la administración de la hormona inciden de la misma forma sobre -- los parámetros estudiados. Estos hechos sorprendentes nos hablan del complejo equilibrio hormonal, y de la dificultad de analizar por separado la acción de cada una de las hormonas; en efecto, la ausencia de una hormona repercute inevitablemente sobre los niveles de otras, incluso de las que aparentemente no guardan relación con la que se está estudiando; cuando se administra una hormona, sobre todo a un animal intacto, la alteración del equilibrio hormonal es -- todavía más profunda; por otra parte el efecto de una hormona puede ser muy distinto según se administre a animales normales o carente de la misma, como ha sido sugerido por -- otros autores (210). Por todo ello, un estudio del tipo -- del que hemos emprendido, para ser perfecto, debería incluir la determinación de los niveles en sangre y en la glándula para cada una de las hormonas posiblemente implicadas en el control del metabolismo del calcio. Al no haber podido -- realizar tales determinaciones nos vemos forzados a plantear una discusión que, en algunos aspectos, no podrá ser lo -- profunda que sería de desear. Trataremos en lo posible de discutir nuestros resultados sobre cada hormona, comparándolos con los bibliográficos, entre los cuales, por otra --

parte, existe una considerable discrepancia, y de interpretarlos a la luz de los conocimientos actuales sobre el tema.

5.1.- Sobre la excreción de calcio endógeno en los animales control.

Como ya se ha indicado en Método, parte de los experimentos se llevaron a cabo en ratas de la cepa Nestle, y otros en ratas de la cepa Wistar, por lo que se realizaron ensayos control en ambos tipos de animales. Los resultados de calcio fecal endógeno para la rata Nestle (tabla I) coinciden con los encontrados por MURILLO (149) en el mismo tipo de ratas y utilizando la misma dieta; en cambio nuestros datos son superiores a los dados por VALVERDE (218) empleando una dieta con distinta fuente protéica, lo que confirma lo ya indicado por otros autores (220) acerca de la influencia de la calidad de la proteína de la dieta sobre el balance de calcio. Respecto al calcio urinario endógeno (tabla I) nuestros resultados son similares a los de VALVERDE y MURILLO (219) para animales de peso semejante. En las ratas Wistar (tabla XIII) obtenemos valores de calcio fecal endógeno ligeramente inferiores, mientras que los de calcio urinario endógeno, cuando se expresan por 100 g. de peso, son sensiblemente iguales. Se ha elegido como forma de expresión para la excreción fecal los mg. de calcio por g. de sustancia seca ingerida y para la excreción urinaria mg. por 100 g. de peso, en base a lo establecido en anteriores trabajos. (218)

La exacta coincidencia entre nuestros resultados y los anteriormente obtenidos en nuestro Departamento nos hacen pensar que el método empleado por nosotros es idóneo para estudiar la influencia de diversos factores.

5.2.- Sobre la influencia del paratiroides.

En nuestros ensayos la paratiroidectomía no modifica la excreción fecal de calcio endógeno (tabla V, fig. 1). Hay que tener en cuenta que la excreción fecal de calcio endógeno es el resultado neto de un proceso de secreción de calcio hacia la luz del intestino, por medio de las secreciones digestivas y a través de la pared intestinal, y de otro proceso de reabsorción parcial del calcio segregado. En este sentido, si la parathormona afecta la absorción intestinal de calcio, cabe esperar que la excreción fecal esté igualmente afectada. No hay acuerdo en la bibliografía acerca de las acciones digestivas de la parathormona; así, mientras clásicamente se admitía que esta hormona incrementa el transporte activo de calcio (190), (231), algunos trabajos posteriores están en contra de esta afirmación (86) e incluso hay quien defiende un efecto contrario (11). Recientemente RIZZOLI y col. (187) analizan a fondo este problema, y concluyen que la única actuación de la parathormona a nivel digestivo es una acción indirecta a través de la formación de 1-25-dihidroxicolecalciferol a partir de la vitamina D. Nuestros resultados con ratas paratiroidectomizadas parecen apoyar las hipótesis que minimizan la actuación de la parathormona a nivel intestinal. Sin embargo, -

cuando a los animales sin paratiroides se les administra parathormona se reduce la excreción fecal de calcio endógeno (tabla VI, fig. 1), y esta reducción es significativa, tanto cuando se comparan con los controles intactos ($P < 0.001$) como con los paratiroidectomizados ($P < 0.001$); otro tanto ocurre al administrar parathormona a ratas tiroparatiroidectomizadas (tablas XI y XII) ($P < 0.001$). Es decir que la parathormona parece ejercer un efecto real sobre la absorción intestinal de calcio, efecto que en nuestro caso, consistiría en un aumento de la reabsorción del calcio segregado, y por tanto en una menor excreción; otra posibilidad sería que la hormona modificase directamente la secreción digestiva de calcio como parecen sugerir los resultados de HEIDBREder y col. (87). No estamos en condiciones de opinar sobre si estos efectos son directos o indirectos a través de los metabolitos de la vitamina D (187). Por otra parte, la administración de parathormona a ratas intactas (tabla IV) no cambia la excreción fecal de calcio endógeno lo que aparentemente está en contradicción con los resultados que acabamos de discutir; pero es evidente que el exceso de parathormona circulante puede modificar la secreción de otras hormonas, y concretamente aumentar la de calcitonina, y así podrían compensarse las acciones de ambas, ya que la calcitonina, como luego veremos, aumenta la excreción endógena fecal.

La actuación de la parathormona a nivel renal es un problema especialmente conflictivo, ya que dicha hormona, por una parte, aumenta la reabsorción tubular de calcio, --

con lo que bajaría la excreción urinaria del ión, y por -- otra, al elevar la calcemia da lugar a que la cantidad de -- calcio filtrada sea mayor, de forma que si se sobrepasa la capacidad máxima de transporte tubular, el efecto neto es -- una hipercalciuria. Así, no es de extrañar que diversos -- investigadores, usando distintos modelos experimentales, -- encuentren resultados contradictorios: aumento de la excreción urinaria de calcio (16), (59), disminución de la misma (135) o ausencia de cambios (76), (170), (212).

En nuestros ensayos la paratiroidectomía ocasiona los siguientes efectos: un incremento significativo ($P < 0.001$) de la excreción urinaria de calcio endógeno (fig. 1), un -- pequeño incremento no significativo del contenido de calcio del hueso y un marcado descenso de la calcemia (tablas V y XVIII). A la vista de estos hechos la única explicación -- posible es que la mayor eliminación urinaria se debe a una reducción drástica de la reabsorción tubular de calcio. En los animales tiroparatiroidectomizados la situación es si-- milar (tablas XI y XVIII), excepto que en este caso el au-- mento de la excreción urinaria no es significativo. Además ambos grupos de ratas se encuentran en balance negativo de fósforo, (tablas V y XI) balance que no puede atribuirse de forma clara a cambios en la excreción fecal o urinaria, y -- que no guarda una correlación con el contenido en fósforo -- del hueso; no encontramos una explicación fisiológica a -- este hecho, en base a las acciones conocidas de la parathor-- mona, si bien el hecho no es nuevo, ya que un efecto simi-- lar ha sido descrito por SAMIY y col. (192) en perros para-

La administración de parathormona a animales paratiroidectomizados o tiroparatiroidectomizados (tablas VI y XII) no consigue revertir los efectos de dichas maniobras quirúrgicas sobre la excreción urinaria de calcio endógeno (fig.1); de hecho la excreción urinaria está aumentada por la administración de la hormona, aunque las diferencias, por la gran dispersión de los resultados, carecen de significación estadística; tampoco la administración de parathormona es capaz de normalizar la calcemia medida al final de los experimentos (tabla XVIII) lo que corrobora las observaciones de GOULDING y MALTHUS (78). Sin embargo el efecto de la parathormona se hace patente en el hueso por un descenso significativo ($P < 0'001$) del contenido en calcio del fémur, cuando los animales tratados se comparan con sus controles operados y no tratados. Otra manifestación clara de la acción hormonal es la desaparición del balance negativo de fósforo (tablas VI y XII).

A la vista de nuestros resultados parece lógico suponer que la parathormona actúa desviando el calcio desde el esqueleto hasta la orina, o bien movilizándolo los depósitos intracelulares de calcio de los tejidos blandos y esto sólo puede explicarse a través de una elevación de la calcemia y un incremento consiguiente en la cantidad de calcio filtrado. Esta interpretación parece contradecir los datos sobre calcemia discutidos hasta el momento, que se refieren a determinaciones realizadas al final del período experimental 16 horas después de la última inyección de la hormona; Da-

da la información disponible sobre la vida media de la parathormona (194), cabe pensar que su administración inducirá cambios en la calcemia que no se harían patentes al determinar dicho parámetro en nuestras condiciones experimentales. En efecto, cuando hemos tratado ratas normales con la misma dosis de parathormona (fig. 6) encontramos que después de una hipocalcemia leve y pasajera, que ha sido descrita por varios autores (162), (32), la calcemia se eleva considerablemente, después de la cuarta hora, y vuelve a niveles próximos a los basales a las siete horas de la inyección. Este modelo de respuesta a la hormona explica, a nuestro entender, que la excreción urinaria de calcio, no sólo no se reduzca sino que aumente, y también hace posible comprender la amplia dispersión de los resultados obtenidos en estos lotes de animales;

La administración de parathormona a ratas intactas produce, sobre la excreción urinaria de calcio endógeno y sobre el contenido en calcio del fémur, los mismos efectos que en las ratas paratiroidectomizadas, aunque menos marcados (tabla IV, fig. 1), y su posible interpretación sería la misma que acabamos de indicar.

5.3.- Sobre la influencia del tiroides.

Dado que, además de las conocidas acciones de la calcitonina sobre el balance de calcio, se han descrito igualmente efectos sobre el mismo de las hormona tiroideas yodadas, discutiremos conjuntamente todas las influencias del tiroides sobre los parámetros estudiados por nosotros. --

Además, cabe la posibilidad de que la asociación anatómica -- entre tejido folicular e interfolicular en los mamíferos -- sea menos casual de lo que pudiera parecer, y de que la -- calcitonina y las hormonas yodadas guarde una cierta rela-- ción al menos por lo que se refiere a sus actuaciones sobre el metabolismo del calcio. (41).

Nuestros resultados indican que la tiroidectomía incre^umenta significativamente ($P < 0'001$) la excreción fecal de calcio endógeno (tabla VII, fig. 2). Atribuimos este incre^umento a la falta de hormonas tiroideas yodadas, ya que, -- cuando los animales tiroidectomizados se tratan con calci-- tonina dicho parámetro no se modifica (tabla IX, fig. 2). -- Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que la calcitoni-- na carece de efectos a nivel digestivo (46), (94), (112) -- (119). No obstante, las ratas normales tratadas con la -- hormona (tabla III, fig. 2) presenta una excreción fecal de calcio endógena ligera, pero significativamente aumentada -- ($P < 0'01$). Por tanto, en este sentido estamos de acuerdo -- con OLSON y col. (125) y con CARE (34), quienes sostienen -- que la calcitonina inhibe la absorción intestinal de calcio. Según nuestros resultados, la calcitonina actuaría sobre el movimiento intestinal de calcio sólo cuando existe un exceso de hormona circulante.

Respecto al efecto de la tiroidectomía pensamos que la mayor excreción se debe a que en ausencia de hormonas tiroi^udeas yodadas, los procesos activos de reabsorción del cal-- cio segregado están deprimidos. Sorprendentemente la admi-

nistración de tiroxina a los animales tiroidectomizados --
aumenta más aun la excreción fecal de calcio endógeno ---
(tabla VIII), y el aumento es significativo ($P < 0'001$) --
frente a ratas normales y ($P < 0'05$) frente a las tiroidec-
tomizadas. Por otra parte también la administración de ti-
roxina a ratas normales (tabla II) ocasiona un incremento -
significativo ($P < 0'001$) de este parámetro. Estos hechos-
son de difícil interpretación; se ha sugerido (21) que las
hormonas tiroideas disminuyen la absorción de calcio por --
una acción directa y también que un efecto análogo se obtie-
ne como consecuencia de la depleción de las mismas (153); -
no obstante es igualmente posible que la elevación general-
del metabolismo energético, inducida por estas hormonas, --
tenga como consecuencia que los procesos de secreción de --
calcio hacia la luz del intestino estén exagerados. La --
administración simultánea de tiroxina y calcitonina (tabla-
X) no es eficaz para revertir el aumento de la excreción --
fecal de calcio endógeno.

En todos los lotes de animales tiroidectomizados, con-
independencia de que estén sometidos o no a tratamiento --
hormonal se ha observado una excreción fecal de fósforo ne-
tamente aumentada, a pesar de que la ingesta del mismo era
normal o estaba reducida; en consecuencia el balance de --
fósforo es menor que en los animales intactos. No hemos --
encontrado en la bibliografía ninguna indicación a este --
respecto, y carecemos de bases para sugerir una posible ex-
plicación fisiológica de estos hechos.

La administración de tiroxina (tabla II) o de calcito-

nina (tabla III) a ratas normales, produce una elevación -- significativa ($P < 0'001$) de la excreción urinaria de calcio endógeno, sin que se aprecie ningún indicio de descalcificación del hueso. Puesto que los animales no ingieren calcio y la excreción fecal está así mismo aumentada, se -- plantea el problema del origen del calcio excretado. En -- nuestra opinión podría proceder de los depósitos mitocondriales de calcio en los tejidos blandos los cuales, de -- acuerdo con BORLE (31) están en equilibrio con el calcio -- extracelular. Esta hipótesis es coherente en cuanto a la acción de la parathormona, la cual para RASMUSSEN (180) según ya hemos indicado, facilita los movimientos del calcio entre los compartimentos intra y extracelulares. Sin embargo, la calcitonina (31), (32) parece actuar favoreciendo el depósito de calcio en las mitocondrias por lo que el calcio excretado bajo el efecto de esta hormona difícilmente podría proceder de dicho compartimento intracelular. Por lo que se refiere al efecto de la tiroxina observado por nosotros no hemos encontrado información sobre su posible relación con los depósitos intracelulares de calcio, aunque, -- dada la influencia de esta hormona sobre las mitocondrias, una acción de este tipo no resultaría extraña. En todo caso es conocida la hipercalciuria ocasionada por el exceso de hormonas tiroideas, que para varios autores (21), (175) se debería a una acción directa a nivel renal. Por otra parte, también ha sido descrito que la administración de calcitonina produce hipercalciuria, posiblemente por inhibición de la reabsorción tubular de calcio (7), (12), (112).

incluso algunos autores opinan que el efecto hipocalcemiante de esta hormona se debe al menos en parte a su acción directa a nivel renal (112), (229). Aunque esta teoría es muy discutida, y no disponemos de datos para apoyarla o refutarla definitivamente; los resultados obtenidos por nosotros al administrar calcitonina a ratas intactas (fig. 7) nos hablan de un rápido descenso de la calcemia, que difícilmente podría interpretarse a través de mecanismos extrarrenales.

La tiroidectomía (tabla VII) da lugar a un aumento significativo ($P < 0.02$) de la excreción urinaria de calcio endógeno (fig. 3); en cuanto al hueso, se observa que el contenido en calcio, expresado por gramo de fémur no varía significativamente, mientras que, cuando se expresa por gramo de cenizas, se aprecia un descenso altamente significativo ($P < 0.001$). Creemos que esta segunda forma de expresión es la más indicada, ya que en estos animales ha aumentado el porcentaje de cenizas del hueso (de 56.8 a 65.0 %), y este incremento se debe probablemente a cambios en el componente orgánico; por lo tanto la reducción del contenido en calcio por gramo de cenizas pensamos que corresponde a una auténtica descalcificación del hueso. Esta descalcificación podría deberse a la ausencia de hormonas tiroideas yodadas y/o de calcitonina; en cuanto a las primeras, los datos bibliográficos son polémicos, y así para JOWSEY y DETENBECK (101) la tiroidectomía reduce tanto la formación como la resorción del hueso; por lo que se refiere a la falta de calcitonina, nuestros resultados confirman lo encontrado por la mayor parte de los autores (91), (157), (165). Sin embargo, la

administración por separado de tiroxina (tabla VIII) o de calcitonina (tabla IX) no consiguen evitar los efectos de la tiroidectomía sobre la excreción urinaria de calcio endógeno (fig. 3), ni sobre el contenido en calcio del hueso. La calcemia (tabla XVIII), que en los animales tiroidectomizados era casi normal, se encuentra reducida con la administración de calcitonina, como era de esperar, pero también por la de tiroxina; esto último quizás sea debido al descenso de la absorción intestinal de calcio (21), lo que estaría de acuerdo con la mayor excreción fecal que ya hemos expuesto anteriormente.

Cuando la tiroxina y la calcitonina se administran simultáneamente (tabla X) la excreción urinaria de calcio endógeno se acerca a los valores normales, aunque siguen existiendo diferencias escasamente significativas ($P < 0.05$). El contenido óseo de calcio llega a hacerse superior al normal, tanto si se expresa por gramo de fémur como por gramo de cenizas. Por otra parte la calcemia alcanza valores normales (tabla XVIII). Todo ello indica, en nuestra opinión, que la calcitonina necesita, para su óptima actuación sobre el metabolismo del calcio, la presencia de tiroxina; este hecho ha sido sugerido por COLLIGNON y col. (41), y en general se puede incluir dentro del amplio espectro de acciones permisivas atribuidas a las hormonas tiroideas yodadas.

La excreción urinaria de fósforo no varía significativamente en las ratas tiroidectomizadas, tratadas o no con las correspondientes hormonas (tablas VII, VIII, IX y X); el contenido en fósforo por gramo de fémur tampoco se alte-

ra, pero si se reduce la cantidad de fósforo por gramo de cenizas ($P < 0'001$), lo que está de acuerdo con nuestra interpretación anterior en el sentido de que ha habido una -- real descalcificación del hueso. Curiosamente el contenido en fósforo del fémur no se normaliza por la administración simultánea de tiroxina y calcitonina (tabla X); pensamos -- que ello puede deberse al gran incremento de la excreción -- de fósforo por vía fecal.

5.4.- Sobre la influencia de la hipófisis.

Como punto final de nuestro trabajo hemos analizado -- brevemente algunos aspectos de la influencia de la hipófi-- sis sobre los parámetros estudiados. El problema es natu-- ralmente más complejo que con otras glándulas, dada la re-- percusión de la hipofisectomía sobre la casi totalidad del sistema endocrino. Nuestro objetivo ha sido diferenciar -- que efectos de la hipofisectomía se deben a la carencia de hormona somatotropa y cuales al hipofuncionalismo tiroideo; en un experimento se administró cortisol, a dosis muy bajas (30 $\mu\text{g.}/\text{rata}/\text{día}$) para asegurarnos de no estar contemplando alguna interferencia de la hipofunción adrenal. En ningún caso se ha estudiado la posible intervención de las hormonas sexuales, por lo que este tema queda simplemente iniciado -- para posteriores trabajos.

En nuestros ensayos la hipofisectomía produjo una es--

pectacular elevación de la calcemia (tabla XVIII); dicho incremento se observa igualmente en los animales hipofisectomizados y tratados con tiroxina, pero se reduce mucho a consecuencia de la administración de STH (fig. 5). No hemos encontrado ningún trabajo en la bibliografía acerca de la influencia de la hipofisectomía sobre el balance de calcio; DURAND y col. (56) observan tras una inyección simple de STH, a dosis semejantes a las usadas por nosotros, en ratas normales, un descenso de la calcemia leve y pasajero; por otra parte DURAND y PRELOT (55) en ratas hipofisectomizadas y tiroparatiroidectomizadas, encuentran que la administración diaria de hormona del crecimiento durante siete días reduce significativamente la calcemia. Lamentablemente estos autores no dan datos sobre los niveles de calcio en sangre en ratas hipofisectomizadas frente a controles intactos, por lo que carecemos de un elemento de referencia para contrastar nuestros propios resultados. No estamos en condiciones de improvisar una explicación fisiológica de los mismos pero en todo caso no ofrece duda el hecho de que la hipofisectomía cursa con hipercalcemia, y que esta hipercalcemia se debe directa y exclusivamente, a la falta de STH.

En los animales hipofisectomizados la excreción de calcio endógeno tanto fecal como urinario (tabla XIV) está netamente aumentada ($P < 0'001$). El incremento de la eliminación urinaria puede explicarse por la hipercalcemia, y el consiguiente aumento en la cantidad de calcio filtrado. La administración de tiroxina (tabla XV) no modifica significa

tivamente la excreción fecal de calcio endógeno, pero eleva la excreción urinaria; esto último es congruente con los efectos ya comentados de la tiroxina en ratas normales o tiroidectomizadas, en cambio en los animales hipofisectomizados no se manifiesta la actuación de la tiroxina incrementando la excreción fecal. En las ratas hipofisectomizadas y tratadas con STH, a pesar de que la calcemia es normal (tabla XVIII), la excreción urinaria de calcio endógeno continua aumentada (tabla XVI, fig. 4); se ha descrito (65), (168), (188) un efecto de la STH aumentando la calciuria en animales con paratiroides intacto, como es el caso en nuestros experimentos; en este sentido sería lógico esperar que la ausencia de STH indujera un efecto contrario, y esto no ocurre; pensamos que además de la acción directa de la hipercalcemia sobre la excreción urinaria de calcio, el hecho puede explicarse por una hipofunción paratiroidea inducida por la propia hipercalcemia. En cuanto a los cambios en la excreción fecal de calcio endógeno la información bibliográfica es particularmente contradictoria, existiendo autores que no encuentran cambios (199), otros que observan un aumento (85), (142) y otros que encuentran una neta reducción (83).

La hipofisectomía (tabla XIV) no produce en nuestros ensayos una descalcificación del hueso, descalcificación que sería de esperar dada la hipercalcemia; la administración de tiroxina (tabla XV) o de STH (tabla XVI) no modificaron el contenido en calcio del fémur.

Cuando los animales hipofisectomizados se tratan con tiroxina, STH y cortisol (tabla XVII) la excreción fecal y urinaria de calcio endógeno (fig. 4) continúan aumentadas, el efecto más patente es la mayor mineralización del hueso; el contenido en calcio del fémur es más elevado que en las ratas control ($P < 0'001$). Este hecho se explica fácilmente dado el conocido sinergismo entre tiroxina y STH en cuanto a la formación del hueso; cabe destacar que el efecto se produce incluso en presencia de cortisol que tendría una acción opuesta.

La hipofisectomía y los distintos tratamientos hormonales modifican muy poco el contenido en fósforo del fémur, y la excreción urinaria de fósforo. Únicamente en los animales tratados con STH (tabla XVI) se observa una hipofosfaturia clara, que ya había sido descrita como efecto de la hormona (168). La excreción fecal de fósforo está reducida en todos los lotes de animales hipofisectomizados (tablas XIV a XVII) pero estos hechos son escasamente representativos, ya que la ingesta está así mismo disminuida. La influencia de la hipofisectomía se hace patente en el balance de fósforo; dicho balance es claramente positivo en las ratas intactas (tabla XIII) y se hace cercano a cero en los lotes hipofisectomizados, tratados o no con tiroxina (tablas XIV y XV). El tratamiento con STH acerca el balance de fósforo a la normalidad, y este efecto es aún más patente cuando los animales hipofisectomizados se tratan con tiroxina, STH y cortisol. En nuestra opinión ello indica la existencia real de una influencia hipofisaria sobre la dinámica metabólica del fósforo.

*Per
Schumann*

6.- CONCLUSIONES

*Per
Schumann*

CONCLUSION 1^a .- La excreción fecal y urinaria de calcio endógeno, determinadas midiendo la eliminación por ambas vías en animales que ingieren una dieta carente de calcio, son parámetros muy sensibles a las modificaciones en la situación hormonal del organismo, no sólo por lo que se refiere a parathormona y calcitonina, sino también en relación con las hormonas tiroideas yodadas y la hormona de crecimiento.

CONCLUSION 2^a .- En nuestras condiciones experimentales, la parathormona actúa realmente sobre el transporte intestinal de calcio, lo que se manifiesta por un descenso de la excreción fecal endógena cuando la hormona se administra a ratas sin paratiroides; sin embargo dicho parámetro no se afecta por paratiroidectomía ni por administración de parathormona a ratas intactas.

CONCLUSION 3^a .- La paratiroidectomía aumenta la excreción urinaria de calcio endógeno, probablemente a través de una disminución en la reabsorción tubular; la descalcificación ósea y la consiguiente hipercalcemia son causa de que la administración de parathormona incremente igualmente la excreción urinaria de calcio.

CONCLUSION 4^a .- La calcitonina únicamente actúa sobre la excreción fecal de calcio, en nuestras condiciones experimentales, cuando existe un exceso de hormona circulante.

CONCLUSION 5^a .- Los cambios en los niveles de hormonas tiroideas yodadas pueden afectar la dinámica del calcio a nivel digestivo tanto en un sentido como en otro.

CONCLUSION 6^a .- En ausencia de calcitonina y de hormonas tiroideas yodadas, se produce una descalcificación -- del hueso y un incremento de la excreción urinaria de calcio endógeno.

CONCLUSION 7^a .- La calcitonina necesita de la presencia de hormonas tiroideas yodadas para ejercer sus acciones sobre la mineralización ósea y sobre la eliminación urinaria de calcio.

CONCLUSION 8^a .- El efecto más patente de la tiroxina consiste en una elevación de la excreción urinaria de calcio endógeno, que aparece en ratas intactas, tiroidectomizadas e hipofisectomizadas.

CONCLUSION 9^a .- En nuestras condiciones experimentales, en ratas con ingesta nula de calcio, la hormona de crecimiento es uno de los factores que intervienen en el mantenimiento fisiológico de la calcemia, ya que dicho parámetro aumenta considerablemente tras hipofisectomía, y vuelve a valores casi normales por administración de la hormona.

CONCLUSION 10^a .- El contenido óseo en calcio, que se reduce por hipofisectomía, se restablece por la administra-

ción conjunta de hormona de crecimiento, tiroxina y cortisol, a dosis de mantenimiento.

CONCLUSION 11^a .- Los parámetros estudiados son más sensibles a la administración de las diferentes hormonas, en los animales a los que se han extirpado las glándulas productoras de las mismas, que en los animales intactos.

7.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- ACKERMAN, P.G., TORO, D.G., KOUNTZ, W.B. y KHEIM, T.;
J. Geront. 9, - 450, 1954.
- 2.- ADAMS, P., y JOWSEY, J., Endocrinology 81, 735, 1967.
- 3.- AGUS, Z. S., GARDNER, L.B. y GOLDBERG, M.; Proc. Amer.
Soc. Nephrol. 5, -1-1.971.
- 4.- AGUS, Z.S., PUSCHETT, J.B., SENESKY, D. y GOLDBERG, M.;
J. Clin. Invest. 50, 617, 1971.
- 5.- AHLGREN, O. y LARSSON, S.G.; Acta Pathol. Microbiol.
Scand. 83A, 13-1975.
- 6.- ALBRIGHT, F. y REIFENSTEIN, E.C. (jr.); "The parathyroid
glands and metabolic bone diseases" Bal-
timore, The Williams, and Wilkins Compa-
ny, 1948. Tomado de: AURBACH, G.D. y HE-
ATH, D.A.; Kidney Int. 6, 331, 1974.
- 7.- ALDRED, J.P., KLESZYNSKI, K.R. y BASTIAN, J. W.; Proc.
Soc. exp. Biol. Med. 134, 1175, 1970.
- 8.- ABIA, J.F., ROGINSKY, M.S., JOWSEY, J., DEMBROWSKY.
C.S., SHUKLA, K.K. y COHN, S.H.; J. Clin.
Endocr. 35, 543, 1972.
- 9.- AMIEL, C., KUNTZINGER, H. y RICHET, G.; Pflügers Arch.
317, 93, 1970.
- 10.- ANDERSON, J.J.B. y McKEAN, J.D., ; Fed. Proc. 28, 373
1969.
- 11.- ANONIMO; Nutr. Rew. 29, 257, 1971.
- 12.- ARDAILLOU, R. FILLASTRE, J.T., MILHAUD, G. RONSSELET,
F., DELAUNAY, F. y RICHET, G.; Proc.
Soc. exp. Biol. Med. 131, 56 - 1969.
- 13.- ASCH, L.; Rev. Rhum. Malad. Osteo-Artic. 43, 149, 1976.
- 14.- ATKINS, D. y PEACOCK, M; J. Endocrinol. 55, XIX, 1972.
- 15.- AURBACH, G.D. y HEATH, D.A.; Kidney Int. 6, 331 - 1974.

- 16.- BACON, J.A., PATRICK, H. y HANSARD, S.L.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 93, 349, 1956.
- 17.- BARLET, J.P.; Proc. of the 9th. Eur. Symp. on calcified Tissue, BADEN 1973.
- 18.- BAYLINK, D., MOREY, E. y RICH, C.; Endocrinology, 84, 261, 1969.
- 19.- BECK, J.C., GONDA, A., HAMID, M.A., MORGEN, R.O. y RUBINSTEIN D. y MCGARRY, E.E.; Metabolism, 13, 1.108, 1964.
- 20.- BECK, N., SINGH, H., REED, S.W. y DAVIS. B.B.; J. Clin. Invest. 53, 717, 1974.
- 21.- BENICHOU, C. y MERY, C.; Sem. Hôp. Paris, 47, 1625, - 1971.
- 22.- BETHUNE, J.E., TURPIN, R.A. y INOUE, H.; J. Clin. Endocrin. metab. 28, 673, 1968.
- 23.- BUTNER, E.H. y MUNSON, P.L.; Endocrinology, 66, 610, 1960.
- 24.- BIDDULPH, D.M. y GALLIMORE, L.B. (jr.); J. Endocrinol. 55, 377, 1972.
- 25.- BIDDULPH, D.M. y GALLIMORE, L.B. (jr.); Endocrinology 94, 1241, 1974.
- 26.- BIDDULPH, D.M. y HIRSCH, P.F.; Endocrinology, 92, 1328, 1973.
- 27.- BIDDULPH; D.M. HIRSCH, P.F., COOPER, C.N. y MUNSON, P.L.; Endocrinology, 87, 1346, 1971.
- 28.- BLAHOS, J., DELORME, M.L., BLAHOSOVA, A. y KLOTZ, H.P.; Ann. Endocr. 31, 193, 1970.
- 29.- BLUNT, J.W., DELUCA, H.F. y SCHNOES, H.K.; Biochemistry, 7, 3317, 1968.

- 30.- BORLE, A.B.; *Endocrinology*, 83, 1316, 1968.
- 31.- BORLE, A.B.; "Les Hormones et le calcium". Ed. L'expansion, 1971, pag. 5.
- 32.- BORLE, A.B.; Symposium International sur le phosphate inorganique. Physiologie et physiopatologie. Tomado de: BORLE, A.B. "Les hormones et le calcium". Ed. L'expansion, 1971, pag. 5.
- 33.- CANNIGGIA, A., GENNARI, C., BENCINI, M., CESARI, L. y BORRELLO, G.; *Clin. Sci.*, 38, 397, 1970.
- 34.- CARE, A.D.; *Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. exp. Biol.*, 29, 253, 1970.
- 35.- CATT, K.J.; *Lancet*, 1, 933, 1970.
- 36.- CLARK, J. y RIVERA-CORDERO, F.; *Endocrinology*, 88, 302, 1971.
- 37.- CLARK, J. y RIVERA-CORDERO, F.; *Endocrinology*, 92, 62, 1973.
- 38.- CLARK^m J.D., ZATZMAN, M.L. y KENNY, A.D.; *Biochem. J.*, 108, 25P, 1968.
- 39.- COCHRAN, M., PEACOCK, M., SACKS, G. y NORDIN, B. E.C.; *Brit. Med. J.*, i, 135, 1970.
- 40.- COEN, G., MAZZUOLI, G.F., ANTONOZZI, I. y SCARDA, A; *Metabolism*, 23, 709, 1974.
- 41.- COLLIGNON, M.M.G., BAGHDIAANTZ, A., BARET, A., MOURA, A.M. y BLANQUET, P.; *C.R. Acad. Sc. Paris*, 271, 1552, 1970.
- 42.- COLLINS, E.J., GARRET, E.R. y JOHNSTON, R.L.; *Metabolism*, 11, 716, 1962.
- 43.- COOK, P.B., NASSIN, J.R. y COLLINS, J.; *Quart. J. Med.*, 28, 505, 1959.
- 44.- COPP, D.H. y KUCZERPA, A.V.; *Proceeding of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C cells*, W.Heineman Medical Books Ltd. London, 1968, pag. 18.

- 45.- CORVILAIN, J. y ABRAMOV, M.; J. Clin. Endocri., 34, 425, 1972.
- 46.- CRAMER, C.G., PARKES, C.O. y COPP, D.H.; Can. J. Physiol. Pharmacol., 47, 181, 1969.
- 47.- CRAMER, C.F.; Calc. Tiss. Res., 13, 169, 1973.
- 48.- CHASE, L.R. y AURBACH, G.D.; Science, 159, 545, 1968.
- 49.- CHERNY, S.N., CHAUSMER, A.B., BALLAVIA, J.V. y WALLACH, S.; Endocrinology, 86, 1337, 1970.
- 50.- DAUGHADAY, W.H.; Am. J. Med., 50, 277, 1971.
- 51.- DeLUCA, H.F.; Vitams. Horm., 25, 315, 1967.
- 52.- DeLUCA, H.F.; Recent. Prog. Horm. Res., 27, 479, 1971.
- 53.- DIETRICH, J.W., CANALIS, E.M., MAINA, D.M. y RAISZ, L.G.; Endocrinology, 98, 943, 1976.
- 54.- DRICAIRE, H., STRAUCH, S. y MONCUIT, M.; Rein et Foie, Maladies de la Nutrition, 13, 205, 1970.
- 55.- DURAND, D. y PRELOT, M.; J. Physiol. (Paris), 72, 545, 1976.
- 56.- DURAND, D., PRELOT, M. y RAOUL, Y.; Experientia, 32, 120, 1976.
- 57.- EUGENIDIS, N., OLAH, A.J. y HAAS, H.G.; Radiology, 105, 265, 1972.
- 58.- FEINBLATT, J.D. y RAISZ, L.G.; Endocrinology, ~~888~~ 797, 1971.
- 59.- FEINBLATT, J., BELANGER, L.F. y RASMUSSEN, H.; Am. J. - Physiol., 218, 1624, 1970.
- 60.- FISCHER, F. y HASTRUP, B.; Acta Endocr., 16, 141, 1964.
- 61.- FLANAGAN, B. y NICHOLS, G.; Endocrinology, 74, 180, 1964.
- 62.- FEANAGAN, B. y NICHOLS, G. (jr.); J. Clin. Invest., 48, 595, 1969.



- 63.- FOSTER, G.V., DOYLE, F.H., BORDIER, P. y MATRAJT, H.;
Lancet., 2, 1428, 1966.
- 64.- FOURMAN, P. y ROYER, P.; Calcium et tissu osseux. 1 vol.
pg. 589 Paris, Flammarion, 1970.
- 65.- FRASER, R., y HARRISON, M.; Ciba Found. Colloquia on Endo-
crinology., 13, 135, 1960.
- 66.- FRIEDLAND, J., WILLIAMS, G., BOWSER, E. y HENDERSON, W.;
Proc. Soc. exp. Biol., 20, 120, 1965.
- 67.- FROELING, P.G.A.M. y BIJVOET, O.L.M.; Neth. J. Med., 17,
174, 1974.
- 68.- FROLIK, C.A. y DELUCA, H.F.; Arch. Biochem. Biophys., 147,
143, 1971.
- 69.- FUCIK, R.F., KUKREJA, S.C., HARGIS, G.K., BOWSER, E.N.,
HENDERSON, W.J. y WILLIAMS, G.A.; J. Clin.
Endocrinol. Metab., 40, 152, 1975.
- 70.- GAILLARD, P.J. y THESINGH, C.W.; Calcitonin: Proceeding
of the Symposium on Thyrocalcitonin and
the "C" cells, ed. S. TAYLOR, 238, 1968.
- 71.- GALANTE, L., MACAULEY, S.J., COLSTON, K.W. y MACINTYRE, I.;
Lancet., i, 985, 1972.
- 72.- GARABEDIAN, M., HOLICK, M.F., DELUCA, H.F. y BOYLE, I.T.,
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 69, 1673, -
1972.
- 73.- GARLAND, J.T., LOTTES, M.E., KOZACK, S. y DAUGHADAY, W.H.;
Endocrinology, 90, 1086, 1972.
- 74.- GEKLE, D.; Klin. Wocheuscher., 50, 527, 1972.
- 75.- GESCHWIND, I.I., LI, C.H. y EVANS, H.M.; Arch. Biochem.
Biophys., 31, 168, 1951.
- 76.- GILL, J.R. (jr.), BELL, N.H. y BARTTER, F.C.; J. appl.
Physiol., 22, 136, 1967.
- 77.- GOLDSMITH, R.S.; N. Engl. J. Med., 281, 367, 1969.

- 78.- GOULDING, A. y MALTHUS, R.S.; *J. Endocrinol.*, 49, 29, 1971.
- 79.- GRAY, T.K. y MUNSON, P.L.; *Fed. proc.*, 29, 254, 1970.
- 80.- HADDAD, J.G., COURANZ, S. y AVIOLI, L.V.; *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30, 282, 1970.
- 81.- HAMMERMAN, M. y AVIOLI, L.V.; *Clin. Res.*, 17, 522, 1969.
- 82.- HANNA, S. y HARRISON, M.T.; MACINTYRE, I. y FRASER, R.; *Brit. med. j.* ii, 12, 1961.
- 83.- HARRIS, W.H. y HEANEY, R.P.; *Nature.*, 223, 403, 1969.
- 84.- HARRISON, H.E., HARRISON, H.C. y LIFSHITZ, F.; "Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin" (R.V. TALMAGE and L.F. BELANGER, eds) pg. 458. *Excerpta Med. Found. Amsterdam*, 1968.
- 85.- HEANEY, R.P. y SKILLMAN, T.G.; *J. Lab. and Clin. Med.*, 64, 29, 1964.
- 86.- HEHRMANN, R., HAGEMANN, J., MONTZ, R. y JENTSCH, E.; *Acta Endocrinol.*, 73, 489, 1973.
- 87.- HEIDBREDER, E., KAPPEL, W. y HEIDLAND, A.; *Res. Exp. Med.* 165, 93, 1975.
- 88.- HELLER, M., McLEAN, F.C. y BLOOM, W.; *Am. J. Anat.*, 87 315, 1950.
- 89.- HENNEMAN, P.H., FORBES, A.P., MOLDANER, M., DEMPSEY, E.F. y CAROLL, E.L.; *J. Clin. Invest.*, 39, - 1223, 1960.
- 90.- HINDBERG, I. y SORENSEN, O.H.; *Acta Endocr.*, 66, 137, 1971.
- 91.- HIRSCH, P.F.; *Endocrinology*, 80, 539, 1967.
- 92.- HIRSCH, P.F.; *J. Exp. Zool.*, 178, 139, 1971.
- 93.- HIRSCH, P.F. y MUNSON, P.L.; *Physiol. Rev.*, 49, 601, 1969.
- 94.- HIRSCH, P.F., VOELKEL, E.F. y MUNSON, P.L.; *Science*, 146, 412, 1964.

- 95.- HIRSCH, P.F., ORIMO, H. y SLIWOWSKI, A.; Fed. Proc., 28
383, 1969.
- 96.- HOLICK, M.F., SCHNOES, H.K. y DeLUCA, H.F.; Proc. Nat.
Acad. Sci., 68, 803, 1971.
- 97.- HOLLO, I., BOROSS, M. y SZUCS, S.; Akt. Gerontol., 8, -
609, 1975.
- 98.- HORSTING, M. y DeLUCA, H.F.; Biochem. Biophys. Res. Co-
mmun. 36, 251, 1969.
- 99.- INGBAR, S.H. y WOEBER, K:A.; "Textbook of Endocrinology"
Ed. R.H. Willians, 192. Philadelphia: W.
B. SAUNDERS, pg. 1248, 1968.
- 100.- JOHNSTON, C.C., DEISS, W.P. y MINER, E.B.; J. Biol. Chem.,
237, 3560, 1962.
- 101.- JOWSEY, J. y DETENBECK, L.C.; Endocrinology, 85, 87, 1969.
- 102.- JOWSEY, J., RIGGS, B.L., GOLDSMITH, R.S., KELLY, P.J. y
ARNAUD, C.D.; J. Clin. Endocr. Metab., 33
752, 1971.
- 103.- KALU, D.N. y FOSTER, G.U.; J. Endocrinol., 49, 233, 1971.
- 104.- KALU, D.N., PENNOCK, J., DOYLE, F.H. y FOSTER, G.U.; Lan-
cet, 1, 1363, 1970.
- 105.- KALU, D.N., DOYLE, F.H., PENNOCK, J., DENYS-MATRAJT, H. y
FOSTER, G.U.; Calc. Tiss. Res., 4, 76,
1970.
- 106.- KALU, D.N., HADJI-GEORGOPOULOS, A. y FOSTER, G.U.; J. En-
docrinol., 64, 299, 1975.
- 107.- KATZ, F.H. y KAPPAS, A.; Lap. Clin. Med., 71, 65, 1968.
- 108.- KATZ, A.I. y LINDHEIMER, M.D.; J. Clin. Invest., 51, 49,
1972.
- 109.- KEELER, R., WALKER, U. y COPP, D.H.; J. Physiol. Pharmacol.
48, 838, 1970.

- 110.- KEIL, L.C., EVANS, J.W. y PRINZ, J.A.; *Growth*, 38, 519, 1974.
- 111.- KENNEY, G.T. y MUNSON, P.L.; *Science*, 166, 512, 1969.
- 112.- KENNE, A.D. y HEISKELL, C.A.; *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 120, 269, 1965.
- 113.- KERSTIN, H.; *Acta Endocr.*, 70, 163, 1972.
- 114.- KLEEMAN, C.R., TUTTLE, S. y BASSET, S.H.; *J. Clin. Endocr. Metab.*, 18, 477, 1958.
- 115.- KLEEMAN, C.R., BERNSTEIN, D., ROCKNEY, R., DOWLING, J.T. y MAXWELL, M.H.; *J. Biol. Med.*, 34, 1, 1961.
- 116.- KLOTZ, H.P., DELORME, M.L., OCHOA, E. y AUSSENARD, C.; *Sem. Hop.*, 51, 1333, 1975.
- 117.- KRANE, S.M., BROWNELL, G.L., STANBURY, J.B. y CORRIGAN, H.; *J. Clin. Invest.*, 35, 874, 1956.
- 118.- KRANE, S.M., MUÑOZ, A.J. y HARRIS, E.D.; *J. Clin. Invest.*; 49, 716, 1970.
- 119.- KRAWITT, E.L.; *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*; 125, 1084, -- 1967.
- 120.- KRAWITT, E.L., KUNIW, A.S., SAMPSON, H.W. y BACON, B.F.; *Am. J. Physiol.*, 232, 229, 1977.
- 121.- KUNTZIGER, H., AMIEL, C., ROINEL, N. y MOREL, E.; *Am. J. Physiol.*, 227, 905, 1974.
- 122.- LAAKE, H.; *Acta Endocrin. Kbh.*, 34, 60, 1960.
- 123.- LAITINEN, O.; *Acta Med. Scand.*, 179, 275, 1966.
- 124.- LARSSON, S.E. y AHLGREN, O.; *Acta Pathol. Microbiol. -- Scand.*, 83, 1, 1975.
- 125.- LANCER, S.R., BOWSER, E.N., HARGIS, G.K. y WILLIAMS, G.A.; *Endocrinology*, 98, 1289, 1976.

- 126.- LAWSON, D.E.M., FRASER, D.R., KODICEK, E., MORRIS, H.R.
y WILLIAMS, D.H.; *Nature*, 230, 228, 1971.
- 127.- LEMANN, J. (jr.), PIERING, W.F. y LENNON, E.J.; *Nephron*,
7, 117, 1970.
- 128.- LEKKERKERKER, J.F.F. y DOOREMBOS, H.; *Acta Endocrinol.*,
73, 672, 1973.
- 129.- LEVINSKY, N.G. y DAVIDSON, D.G.; *Am. J. Physiol.*, 191,
530, 1957.
- 130.- LI, C.H., GESCHWIND, I.I. y EVANS, H.M.; *Endocrinology*,
44, 67, 1949. Citado por: DURAND, D. y
PRELOT, M.; *J. Physiol., Paris*, 72, 545,
1976.
- 131.- LIFSHITZ, F., HARRISON, H.C. y HARRISON, H.E.; *Endocrino-*
logy, 84, 912, 1969.
- 132.- MADSEN, S., OLGAARD, K. y LADEFOGED, J.; *Acta Med. Scand.*
200, 7, 1976.
- 133.- MANSTON, R.; *Brit. Vet. J.*, 120, 365, 1964.
- 134.- MARKS, S.C. (jr.); *J. Bone Joint Surg.*, 51, 875, 1969.
- 135.- MASSRY, S.G. y COBURN, J.W.; *Nephron*, 10, 66, 1973.
- 136.- MASSRY, S.G., COBURN, J.W., CHAPMAN, L.W. y KLEEMAN, C.R.
J. Physiol., 214, 1403, 1968.
- 137.- MAYER, G.P., MARSHAK, R.R. y KRONFELD, D.S.; *Am. J. Phy-*
siol., 211, 1366, 1966.
- 138.- MCGUIRE, J.L. y MARKS, S.C. (jr.); *Clin. Orthop. Relat.*
Res., 100, 392, 1974.
- 139.- MESSER, H.H. y COPP, D.H.; *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*,
146, 643, 1974.
- 140.- MICHAEL, O.F., BARENBERG, R.L., CHAVEZ, R., VAAMONDE, C.A.
y PAPPER, S.; *J. Clin. Invest.*, 51, 1405,
1972.

- 141.- MILHAUD, G.; Ann. Endocrinol., 29, 563, 1968.
- 142.- MILHAUD, G., AUBERT, J.P. y BOURICHOU, J.; Path. et Biol. 9, 1761, 1966.
- 143.- MINDROIU, T. y ESANU, C.; Rev. Rom. Med., 12, 119, 1974.
- 144.- MIRAVET, L. y HIOCO, D.; Third European Symposium on Calcified tissues. Berlin, 1966. Citado por: - ASCH, L.; Rev. Rhum. Malad. osteo-Artic. 43, 2, 1976.
- 145.- MITCHELL, H.H.; "Comparative Nutrition of man and domestic animals". Academic Press; New York, 1964, Vol. II, pag. 403.
- 146.- MORII, H. y DeLUCA, H.F.; Am. J. Physiol., 213, 358, -- 1967.
- 147.- MOSELEY, G. y AXFORD, R.F.E.; Proc. Nutr. Soc.; 31, 42A, 1972.
- 148.- MUNDY, G.R., SHAPIRO, J.L., BANDELIN, J.G., CANALIS, E.M. y RAISZ, L.G.; J. Clin. Invest., 58, 529, 1976.
- 149.- MURILLO, A.; Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 1966.
- 150.- NADARAJAH, A., HARTOJ, M., REDFERN, B., THALASSINOS, N., WRIGHT, A.D., JOPLIN, G.F. y RUSSELFRAZER, T.; Brit. Med. J., 4, 797, 1968.
- 151.- NELSON, T.E., TAVERNOR, W.D., JONES, E.W. y TILLMAN, A.D. J. Nutr., 97, 359, 1969.
- 152.- NISBET, J. y NORDIN, B.E.C.; "Proceeding of the symposium on Thyrocalcitonin and the C cells, W. - HEINEMANN medical Books Ltd. London, 1968 pg. 230.
- 153.- NOBLE, H.N. y MATTY, A.J.; J. Endocrinol. 37, 1117, 1967.

- 154.- OGATA, E., SHIMAZAWA, E., SUZUKI, H., YOSHITOSHI, Y.,
ASANO, H. y ANDO, H.; *Endocrinology*, 87,
421, 1970.
- 155.- OLSON, E.B. (jr.), DeLUCA, H.F. y POTTS, J.T. (jr.); *En-*
docrinology, 90, 151, 1972.
- 156.- ONDAHL, J., HOLICK, M.; SUDA, T., TANAKA, Y. y DeLUCA, H.
F.; *Biochemistry*, 10, 2935, 1971.
- 157.- O'RIORDAN, J.L.H. y AURBACH, G.D.; *Endocrinology*, 82, --
377, 1968.
- 158.- PAILLARD, F., ARDAILLOU, R., MALEDIN, H., FILLASTRE, J.,
P. y PRIER, S.; *J. Lab. Clin. Med.*, 80,
200, 1972.
- 159.- PAK, C.Y.C., RUSKIN, B. y CASPER, A.; *Endocrinology*, 87
262, 1970.
- 160.- PARFITT, A.M. y DENT, C.E.; *Quart. J. Med.*, 39, 1, 1970.
- 161.- PARFITT, A.M. y DENT, C.E.; *Quart. J. Med.*, 39, 171, 1970
- 162.- PARSONS, J.A. y ROBINSON, C.J.; *Nature*, 230, 581, 1971.
- 163.- PAYNE, J.M. y SANSOM, B.F.; *J. Physiol.*, 184, 433, 1966.
- 164.- PECHET, M.M.; "Proceeding of the sixth Pan American Con-
gress of Endocrinology, Excerpta Medica,
Amsterdam, 1965.
- 165.- PECHET, M.M., BOBADILLA, E., CARROLL, E.L. y HESSE, R.H.;
Amer. J. Med., 43, 696, 1967.
- 166.- PERAULT-STaub, A.N. y STaub, J.F.; *Endocrinology*, 90, 558
1972.
- 167.- PRELOT, M. y LeBAS, E.; *C.R. Soc. Biol.*, 161, 1258, 1967.
- 168.- PRELOT, M., DURAND, D. y BELDON, H.; *J. Physiol. (Paris)*,
63, 705, 1971.
- 169.- PRELOT, M., DURAND, D. y BELDON, H.; *J. Physiol. (Paris)*,
65, 482A, 1972.

- 170.- PULLMAN, T.N., LAVENDER, A.R., AHO, I. y RASMUSSEN, H.;
Endocrinology, 67, 570, 1960.
- 171.- RAISZ, L.G.; J. Clin. Invest., 44, 103, 1965.
- 172.- RAISZ, L.G.; N. Engl. J. Med.; 282, 909, 1970.
- 173.- RAISZ, L.G. y BINGHAM, P.J.; Ann. Rev. Pharmacol., 12,
337, 1972.
- 174.- RAISZ, L.G., TRUMMEL, C.L., HOLICK, M.F. y DeLUCA, H.F.;
Science, 175, 768, 1972.
- 175.- RALL, J., PEARSON, O., LIPSETT, M. y RAWSON, R.; J. Clin.
Endocr., 16, 1299, 1956.
- 176.- RAMAN, A.; Horm. Metab. Res., 4, 104, 1972.
- 177.- RAMBERG, C.F. (jr.), MAYER, G.P. y KRONFELD, D.S.; Fed.
Proc., 31, 226, 1972.
- 178.- RAMBERG, C.F. (jr.), MAYER, G.P., KRONFELD, D.S. y POTTS,
J.T. (jr.); J. Nutr., 106, 671, 1976.
- 179.- RANDAL, R.V., LORENZ, N. y ALBERT, A.; Endocrinology, 48,
339, 1951.
- 180.- RASMUSSEN, H.; Amer. J. Med., 50, 567, 1971.
- 181.- RASMUSSEN, H., DeLUCA, H., ARNAUD, C., HAWKER, C. y von
STEDINGK, M.; J. Clin. Invest., 42, 1940,
1963.
- 182.- RASMUSSEN, H., ANAST, C. y ARNAUD, C.; J. Clin. Invest.,
46, 746, 1967.
- 183.- RASMUSSEN, H., WONG, M., BIKLE, D. y GOODMAN, D.B.P.; J.
Clin. Invest., 51, 2502, 1972.
- 184.- REYNOLDS, J.J. y DINGLE, J.T.; Nature, 218, 1178, 1967.
- 185.- RIBOVICH, M.L. y DeLUCA, H.F.; Arch. Biochem. Biophys.,
175, 256, 1976.

- 186.- RICE, B.F., POUTHIER, R. y MILLER, M.C.; *Endocrinology*, 83, 1375, 1968.
- 187.- RIZZOLI, R., FLEISCH, H. y BONJOUR, J.P.; *Am. J. Physiol.* 233, 160, 1977.
- 188.- ROAS HERNANDEZ, G., BALSAN, S. y ROYER, P.; *Sem. Hop. Paris*, 43, 1058, 1967.
- 189.- ROBINSON, C.J., MATTHEWS, E.W. y MacINTYRE, I.; "Calcified tissues Proc. 5th European Symp. Bordeaux Citado por: SWAMINATHAN, R., KER, J. y -- CARE, A.D.; *J. Endocrinol.*, 61, 83, 1974.
- 190.- SABOL, J.J., SODE, J. y CANARY, J.J.; *Clin. Res.*, 17, 24, 1969.
- 191.- SAMMON, P.J., STACEY, R.E. y BRONNER, F.; *Am. J. Physiol.* 218, 479, 1970.
- 192.- SAMIY, A.H., HIRSCH, P.F. y RAMSAY, A.G.; *Am. J. Physiol.* 208, 73, 1965.
- 193.- SAVILLE, P.D.; *J. Am. Geriatric. Soc.*, 17, 155, 1969.
- 194.- SAWIN, C.T.; "Las Hormonas". Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1971. pag. 122.
- 195.- SHAH, B.G. y DRAPER, H.H.; *Am. J. Physiol.*, 211, 963, -- 1966.
- 196.- SHAI, F. y WALLACH, S.; *Endocrinology*, 93, 1044, 1973.
- 197.- SHAI, F., BAKER, R.K. y WALLACH, S.; *J. Clin. Invest.*, 50, 1927, 1971.
- 198.- SIE, T.L., DRAPER, H.H. y BELL, R.R.; *J. Nutr.*, 104, 1195, 1974.
- 199.- SIGURDSSON, G., NUNZIATA, V., REINER, M., NADARAJAH, A. y JOPLIN, G.F.; *Clin. Endocrinol.*, 2, 187, 1973.
- 200.- SINGH, M., LIN, C. y POST, M.; *Endocrinology*, 96, 1468, 1975.

- 201.- SORENSEN, O.H., HELLESEN, C. y HINDBERG, N.; Acta Endocrinol., 65, 316, 1970.
- 202.- SORENSEN, O.H., HINDBERG, I. y BANK-MIKKELSEN, O.; Acta Endocrinol., 68, 203, 1971.
- 203.- SPENCER, H.; Folia Endocrinol., 19, 515, 1966.
- 204.- STERN, P.H.; J. Pharmacol. exp. Ther., 168, 211, 1969.
- 205.- STERN, P.H.; Fed. Proc., 30, 418, 1971.
- 206.- SWAMINATHAN, R. y CARE, A.D.; Calc. Tiss. Res., 17, 257, 1975.
- 207.- SWAMINATHAN, R., KER, J. y CARE, A.D.; J. Endocrinol., 61, 83, 1974.
- 208.- TALMAGE, R.V.; Acad. Sci., 64, 326, 1956.
- 209.- TALMAGE, R.V.; Clin. Orthop., 67, 210, 1969.
- 210.- TALMAGE, R.V. y KENNEDY, J.W.; Endocrinology, 84, 1026, 1969.
- 211.- TALMAGE, R.V. y KENNEDY, J.W.; Endocrinology, 86, 1075, 1970.
- 212.- TALMAGE, R.V. y KRAINTZ, F.W.; Proc. Soc. exp. Biol., 87, 263, 1954.
- 213.- TANAKA, Y. y DeLUCA, H.F.; Arch. Biochem. Biophys., 146, 574, 1971.
- 214.- TEMPLETON, A.W., JACONETTE, J.R. y ORMOND, R.S.; Radiology, 78, 955, 1962.
- 215.- THORNGREN, K.G. y HANSSON, L.I.; Acta Endocrinol., 74, 24, 1973.
- 216.- THORNGREN, K.G. y HANSSON, L.I.; Acta Endocrinol., 75, 11, 1974.
- 217.- THORNGREN, K.G., HANSSON, L.I., MENANDER-SELLMAN, K. y STENSTROM, A.; Acta Endocrinol., 74, 1, 1973.

- 218.- VALVERDE, A.; Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 1974.
- 219.- VALVERDE, A. y MURILLO, A.; Ars Pharmaceutica. (En prensa)
- 220.- VARELA, G. y MURILLO, A.; Rev. Esp. Fisiol., 27, 73, 1971.
- 221.- VAUGHAN, J.M.; "Physiology of bone" Oxford: Clarendon -- Press, 1970, pag. 212.
- 222.- WALKER, D.G.; Endocrinology, 89, 1389, 1971.
- 223.- WALSER, M.; En "Mineral Metabolism". Ed. C.L. COMAR y F. BRONNER. Academic Press. New York. Vol. 3. pag. 236.
- 224.- WALLING, M.W. y KIMBERG, D.V.; Am. J. Physiol., 225, 414, 1973.
- 225.- WASE, A.W., PETERSON, A., RICKES, E. y SOLEWSKI, J.; En Endocrinology, 79, 687, 1966.
- 226.- WASE, A.W., SOLEWSKI, J., RICKES, E. y SEIDENBERG, J.; Nature, 214, 388, 1967.
- 227.- WELLS, H. y LLOYD, W.; Endocrinology, 81, 139, 1967.
- 228.- WHITFIELD, J.F., PERRIS, A.D. y YOUNG, T.; J. Cell. Physiol., 73, 203, 1969.
- 229.- WILLIAMS, C.C., MATTHEWS, E.W., MOSELEY, J.M. y MacINTYRE I.; Clin. Sci., 42, 129, 1972.
- 230.- WILLIAMS, G.A., PETERSON, W.C., BOWSER, E.N., HENDERSON, W.J., HARGIS, G.K. y MARINEZ, N.J.; Endocrinology, 95, 707, 1974.
- 231.- WILLS, M.R., WORISMAN, J., PAK, C.Y.C. y BARTTER, F.C.; Clin. Sci., 39, 89, 1970.
- 232.- WINTER, M., MORAVA, E., SIMON, C. y SOS, J.; J. Endocrinol. 47, 65, 1970.

- 233.- WOODHOUSE, W.J.Y., BORDIER, P.H., FISHER, M., JOPLIN, G.
F., REINER, M., KALU, D.N., FOSTER, G.V.
y MacINTYRE, I.; Lancet, i, 1139, 1971.
- 234.- ZICHNER, L.; Exp. Pathol., 9, 27, 1974.