UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

EFECTOS DE LA INGESTION DE ALCOHOL SOBRE LA CALCIURIA Y EL METABOLISMO MINERAL

ANTONIO GARCIA SANCHEZ

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 19 89 a 19 90 Folio 83 vto. Número 166

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Antonio García Sánchez, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Efectos de la ingestión de alcohol sobre la calciuria y el metabolismo mineral"

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de "Apto cum laude"

Granada 25 de Mayo de 1990

EL PRESIDENTE,

Fdo.: D. Salvatierra

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: Manuel Muñoz

EL VOCAL,

Fdo.: E. Collantes

EL VOCAL,

Fdo.: E. Rodríguez

EL VOCAL,

Fdo.: F. Alcaide Fuentes

FIRMA DEL GRADUANDO,

FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE REUMATOLOGIA
Prof. Dr. SALVATIERRA RIOS
GRANADA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

EFECTOS DE LA INGESTION DE ALCOHOL SOBRE LA CALCIURIA Y EL METABOLISMO MINERAL

CATEDRA DE REUMATOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ANTONIO GARCIA SANCHEZ

GRANADA 1990

FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE REUMATOLOGIA
Prof. Dr. SALVATIERRA RIOS
GRANADA

JORGE LUIS GONZALEZ CALVIN, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA, DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Don ANTONIO GARCIA SANCHEZ, sobre el tema: EFECTOS DE LA INGESTION DE ALCOHOL SOBRE LA CALCIURIA Y EL METABOLISMO MINERAL ha sido realizada bajo mi dirección durante los años 1987, 1988 y 1989, siendo expresión de la capacidad tecnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que lo hacen acreedor al titulo de Doctor, siempre que asi lo considere el citado tribunal.

Fdo: Prof. Dr. D. Jorge Luis GONZALEZ CALVIN.

FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE REUMATOLOGIA
Prof. Dr. SALVATIERRA RIOS
GRANADA

MANUEL R. MEJIA MOLINA, CATEDRATICO DE LA ESCUELA UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Don ANTONIO GARCIA SANCHEZ, sobre el tema: EFECTOS DE LA INGESTION DE ALCOHOL SOBRE LA CALCIURIA Y EL METABOLISMO MINERAL ha sido realizada bajo mi dirección durante los años 1987,1988 y 1989, siendo expresión de la capácidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que lo hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el citado tribunal.

Fdo: Prof. Dr. D. Manuel R. MEJIA MOLINA.

A mi mujer, por su apoyo y paciencia,

a mi hijo,

a mi madre

Mis agradecimientos más sinceros:

- Al Prof. Domingo Salvatierra Ríos, por su apoyo y confianza en mi trabajo.

- Al Prof. Jorge Luis Gonzalez Calvin, por su dirección y continuo estímulo, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

- Al Prof. Manuel Mejía Molina, Dr. Manuel Abellán Pérez, Dra. Pilar Paule Sastre y demás compañeros del Servicio de Reumatología.

- Al Dr. Jose Luis Casals Sánchez, por su desinteresada ayuda.

- Al Dr. Enrique Raya Alvarez, por su aportación en la realización de las densitometrías óseas.

- Al Prof. Eduardo Rodriguez y a los componentes del Servicio de Fisiología, especialmente a la Srta. Amparo, por su colaboración.

- Al Dr. Norberto Ortego Centeno.

- Al Dr. Manuel Muñoz Torres y al Dr. José Díaz Pérez de Madrid.

- A Germán González Sánchez, por su inestimable ayuda en la realizacion de las pruebas agudas.

- A las Srtas Socorro, Fina y Magdalena.

- A todos aquellos que de alguna manera han colaborado en la realización de este trabajo.

PRÓLOGO.

Se podría decir que el origen del alcohol es tan antiguo como el del hombre y que siempre ha ido ligado a su historia y a su "salud".

De los múltiples efectos que el alcohol ejerce sobre el organismo humano, los derivados del sistema nervioso fueron los de conocimiento más precoz por ser los más evidentes. También hay constancia, desde hace siglos, de sus consecuencias nocivas sobre el hígado, dada la asociación entre el alcoholismo y la ictericia.

Sin embargo, las consecuencias del consumo de alcohol sobre el hueso son mucho más desconocidas, y lo poco que se conoce es de adquisición muy reciente. Esta falta de información, se debe, en gran medida, a que no provoca alteraciones tan evidentes como las que induce en otros órganos. No obstante, se conoce desde hace tiempo la alta incidencia de fracturas óseas en alcohólicos crónicos, lo cual se ha atribuido al mayor número de accidentes que sufren a consecuencia de la afección del SNC y no por afección ósea.

Aunque ésto parece ser cierto, no se deben olvidar las descripciones recientes sobre el efecto depletivo de masa ósea que tiene el alcohol cuando se consume de forma crónica.

En el presente trabajo, pretendemos investigar las posibles alteraciones del metabolismo mineral que podrían intervenir en la pérdida de masa ósea del alcohólico.

INDICE.

I. INTRODUCCION..... 1

A. HOMEOSTASIS DEL METABOLISMO MINERAL.

1. Parathormona (PTH)..... 1

a) Secuencia y biosintesis de la PtH..... 1

b) Mecanismos de control de secreción..... 3

c) Acciones de la PTH..... 4

2. Calcitonina (CT)..... 6

3. Sistema hormonal de la vitamina D..... 9

a) Fuentes y metabolismo..... 9

b) Regulación del metabolismo de la Vitamina D..... 11

c) Mecanismo de acción de la 1,25 $(OH)_2$ D..... 13

4. Absorción intestinal de calcio, fósforo y magnesio.. 16

B. CONCEPTO DE HIPERCALCIURIA IDIOPATICA..... 18

1. Hipercalciuria absortiva..... 19

2. Hipercalciuria por pérdida renal de fosfatos..... 21

3. Hipercalciuria renal..... 21

C. MARCADORES BIOQUIMICOS DEL TURNOVER OSEO..... 23

1. Fosfatasa alcalina sérica..... 23

2. Osteocalcina..... 26

3. Hidroxiprolina..... 29

D. OSTEOPENIA DE ORIGEN ETILICO..... 31

1. Historia..... 31

2. Investigaciones más recientes..... 32

3. Patogenesis de la osteopenia alcohólica..... 34

4. Importancia clínica y riesgo de fracturas..... 37

5. Morfología ósea en la osteopenia alcohólica..... 39

E. EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE LA HOMEOSTASIS DEL METABOLISMO MINERAL..... 43

1. Calcio..... 43

2. Fósforo..... 49

3. Magnesio..... 50

4. Hormonas calciotropas (PTH y CT)..... 52

5. Vitamina D..... 55

F. ALCOHOL..... 58

1. Historia..... 58

2. Propiedades fisicoquímicas..... 59

3. Absorción..... 59

4. Distribución..... 59

5. Metabolismo..... 61

a) Oxidación del alcohol..... 62

b) Oxidación del acetaldehido..... 64

c) Oxidación del acetato..... 65

6. Epidemiología del alcoholismo..... 66

II. OBJETIVOS..... 68

III. MATERIAL Y METODOS..... 70

A. MATERIAL..... 70

1. Material del estudio en etílicos crónicos..... 70

2. Material de la prueba de ingesta etílica aguda..... 74

B. METODOS..... 75

1. Estudio en etílicos crónicos..... 75

a) Determinación de la ingesta etílica..... 75

b) Protocolo de extracción de muestras y parámetros determinados..... 77

2. Prueba de ingesta etílica aguda..... 83

a) Descripción de la prueba..... 83

b) Recogida de muestras..... 85

3. Técnicas de ensayo..... 88

a) Métodos enzimáticos y colorimétricos..... 88

b) Métodos de radioinmunoanálisis..... 93

c) Otros métodos..... 97

4. Densitometría ósea..... 99

5. Métodos estadísticos..... 101

a) Test de homogeneidad con dos muestras..... 101

b) Análisis de la Varianza..... 103

c) Correlación lineal simple..... 104

IV. RESULTADOS..... 106

A. RESULTADOS DEL ESTUDIO EN ETILICOS CRONICOS..... 106

1. Test de comparación de medias..... 106

2. Correlación lineal simple..... 113

3. Resultados de la densitometría ósea..... 114

B. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE INGESTA ETILICA AGUDA..... 158

1. Resultados del ANOVA..... 158

2. Correlación lineal simple..... 161

V. DISCUSION..... 214

VI. CONCLUSIONES..... 234

VII. BIBLIOGRAFIA..... 236

I.- INTRODUCCION.

1. INTRODUCCION.

A. HOMEOSTASIS DEL METABOLISMO MINERAL.

El sistema hormonal integrado por la hormona paratiroidea (PTH), la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)$_2$ D] y la calcitonina (CT), tiene como misión mantener la homeostasis del calcio, fósforo y magnesio mediante una actuación integrada a nivel óseo, intestinal y renal (*Auerbach GD, 1981; Norman AW, 1982*).

1. PARATHORMONA (PTH).

a) Secuencia y biosintesis.

La PTH es un polipéptido de cadena única compuesto por 84 aminoácidos, con un peso molecular de 9500 daltons, sintetizado en las glándulas paratiroides y cuyo principal estímulo secretor es una reducción de la concentración de calcio en plasma (*Fischer JA et al, 1982*). Los precursores, prehormona y prohormona, parecen funcionar exclusivamente como intermediarios del producto hormonal final, sin llegar a ser segregados por el tejido paratiroideo normal o anormal (*Cohn DV y Mc Gregor RR, 1981; Rosenblatt M, 1982*).

En 1968 Berson y Yalow comunicaron que la PTH en el plasma humano periférico era heterogénea y de inmunogenicidad variable. Investigaciones posteriores han evidenciado varias secuencias circulantes de la molécula original de PTH (*Draper MW, 1982*):

-PTH intacta o nativa: Representa un 10% de la inmunoreactividad circulante y está sometida a una rápida degradación periférica.

-Fragmentos aminoterminales (N-terminal), bioactivos y de corta vida media (t½: 5 minutos).

-Fragmentos carboxiterminales (C-terminal), inactivos y de larga vida media (t½: 60 minutos).

-Fragmentos medios de la molécula (Fragmentos M), inactivos.

La PTH se segrega principalmente como péptido intacto, pero es objeto de desdoblamiento en el hígado y riñón, entre los aminoácidos 33 y 34 y entre los 36 y 37 (*SlatopolsKy et al, 1932*), liberando fragmentos C-terminales y de la región central biológicamente inactivos. La semivida biológica de la hormona intacta es más breve que la de los fragmentos C-terminales, de manera que la forma inmunoreactiva principal de PTH en el plasma la constituyen fragmentos C-terminales heterogéneos (*Martin KJ, 1979; Goltzman D, 1986*).

b) Mecanismos de control de la secreción de parathormona (PTH).

El regulador principal de la síntesis y secreción de la PTH es la concentración de calcio iónico en el líquido extracelular (*Brwon EM, 1982*).

Existe una relación inversa entre la secreción de PTH y la calcemia, encontrándose ésta dentro de los límites normales. El descenso del calcio sérico se acompaña de una elevación progresiva de la tasa secretora de PTH , la cual puede llegar a cinco veces la secreción normal con cifras de calcio en sangre de 8 mg/dl. Las disminuciones ulteriores de la calcemia no modifican la secreción de PTH. De igual forma la hipercalcemia se acompaña de una inhibición secretora de PTH, si bien existe una tasa no supresible de secreción normal que representa alrededor del 15% de la misma (*Habener JF y Potts JT, 1976; Segre GV, 1981*).

Se ha descrito que las variaciones de la magnesemia pueden modificar la secreción de PTH (*Rodriguez HJ, 1978; Brown EM, 1982*). Tanto la hipomagnesemia como la elevación del magnesio por encima de los niveles fisiológicos producen modificaciones de la secreción de PTH de forma semejante a como lo realiza el calcio (*Rude RK, 1985; Cholst IN, 1984*).

El fósforo inorgánico no parece influenciar la secreción de PTH "per se", sino más bien mediante las modificaciones que ocasiona su descenso en el calcio iónico y en la 1,25 $(OH)_2$ D (*Fraser DR, 1980*).

Existen una serie de factores que incluyen diversos péptidos, aminas biológicas, prostaglandinas y nucleótidos cíclicos que actualmente se cree que son capaces de modificar la secreción de PTH (Cholts IN et al, 1984), si bien la importancia real de los mismos se desconoce en gran medida.

Recientemente se ha postulado la existencia de un mecanismo feed-back entre la PTH y la 1,25 $(OH)_2$ D, mediante el cual el metabolito activo de la Vitamina D bloquearía la liberación de PTH al alcanzar un determinado nivel en sangre (*Ritz E, 1981*).

c) Acciones de la PTH.

La PTH regula el metabolismo mineral actuando a tres niveles de forma combinada:

1. A nivel renal produce, mediante una activación de la adenilato-ciclasa que conlleva una elevación del AMPc en orina, una disminución de la reabsorción de fosfatos en el túbulo proximal (*Bijvoet OLM, 1977*) y un aumento de la reabsorción de calcio y magnesio en el túbulo contorneado distal (*Knox FG, 1977*). Mediante tales efectos se regulan

de forma muy precisa las concentraciones séricas de calcio y fósforo.

2. A nivel óseo produce una estimulación de los osteoclastos y una inhibición de la función de los osteoblastos y de la síntesis de colágeno, provocando así mismo, un reclutamiento de células mononucleares precursoras de los osteoclastos (*Feldman RS, 1980*). El resultado de estos efectos es un aumento de la movilización de calcio y fósforo a partir del hueso, que persiste mientras que la PTH esté presente (*Jilka RL y Chon DV, 1981*).

3. La PTH es la principal reguladora de la 25 hidroxivitamina D - 1 α hidroxilasa renal, que es la enzima responsable de la transformación de la 25 hidroxivitamina D en 1,25 dihidroxivitamina D, el principal metabolito de la vitamina D (*Audran M, 1985*). Como resultado de este efecto la PTH se convierte, en cierta medida, en responsable de los niveles de 1,25 $(OH)_2$ D (*De Luca HF, 1984; Kumar R, 1984*) cuya acción principal consiste en aumentar el transporte activo de calcio a través del intestino delgado proximal (*Omdahl J, 1971*) y facilitar la mineralización ósea (*Tanaka Y y De Luca HF, 1971*).

2. CALCITONINA

La calcitonina (CT) es un polipéptido de 32 aminoácidos con un peso molecular de 3700 y un puente disulfuro entre los residuos 1 y 7, que es sintetizada y secretada por las células parafoliculares o células "C" del tiroides (*Austin LA y Heath HH, 1981*). Sin embargo se ha descrito su presencia en cantidad mucho menor en varias localizaciones extratiroideas como la hipófisis (*Deftos LJ, 1978*), líquido cefalorraquídeo (*Pavlinac DM, 1980*), pulmón, hígado, intestino, timo y otros (*Becker KL, 1979*), explicándose de esta manera el hallazgo de CT inmunoreactiva circulante en sujetos que habían sido sometidos con anterioridad a una tiroidectomía total (*Silva et al, 1978*).

De la misma forma que otras hormonas polipeptídicas, la CT deriva de una gran molécula precursora, cuya composición se ha determinado recientemente en el ser humano (*Craig et al, 1982*). La prohormona contiene, además de la CT, al menos otros dos péptidos que también son circulantes y que en la actualidad son objeto de investigación.

La secreción de CT por las células "C" del tiroides se ve estimulada de forma directa por leves incrementos de los niveles de calcio iónico plasmático, constituyendo una función directa de los niveles de calcio sérico por encima

de 9 mg/dl (*Vora NM, 1978*). La CT es por lo tanto un antagonista fisiológico de la PTH, actuando ambas de forma coordinada para mantener el calcio iónico dentro de límites normales en el fluído extracelular.

La importancia del efecto de la CT en el ser humano no es del todo bien conocida, dándose la circustancia de que estados de exceso o deficiencia de la misma no se acompañan de alteraciones importantes del metabolismo mineral (*Pont A, 1979; Mc Dermott MT, 1986; Hurley DL, 1987*).

La principal acción de la CT la realiza a nivel del hueso, donde produce una inhibición de la reabsorción ósea mediante una reducción de la actividad y del número de los osteoclastos (*Foster et al, 1969*). Sin embargo para algunos investigadores la función primordial sería restringir el efecto de la PTH sobre la reabsorción ósea inhibiendo a los osteoclastos (*Chambers TJ, 1983*).

A nivel renal la CT produce una disminución de la reabsorción tubular de calcio y fósforo (*Ardaillou R, 1975*), así como de la de sodio, potasio y magnesio, sin aumentar de forma apreciable el AMPc urinario (*Bijvoet OLM, 1971*).

Se ha descrito un posible efecto inhibidor de la CT sobre la producción renal de 1,25 $(OH)_2D$. Sin embargo este aspecto es muy controvertido debido a la existencia de estudios en animales que han demostrado un incremento de la 1,25 $(OH)_2D$ provocado por la CT (*Horiuchi N, 1979; Jaeger*

P, 1986), presumiblemente por estimulación de la 1 α hidroxilasa renal (*Emmertsen K, 1984*).

A dosis farmacológicas la CT ejerce también efectos sobre el tubo digestivo dando lugar a una disminución de la secreción ácida gástrica y de los niveles de gastrina (*Bieberdorf FA, 1974*), así como un aumento de la secreción en el intestino delgado de sodio, potasio, cloro y agua (*Gray TK, 1976*). Dado que estas acciones las realiza sólo con niveles farmacológicos de CT, probablemente no tengan importancia fisiológica.

La CT es degradada y excretada principalmente en el riñón (*Ardaillou R, 1975*).

3. SISTEMA HORMONAL DE LA VITAMINA D.

La vitamina D a través de sus [illegible] dihidroxilados 1,25 $(OH)_2$ D y 24,25 $(OH)_2$ [illegible] uno de los mas potentes reguladores [illegible] del metabolismo fosfocálcico junto [illegible] y la PTH.

a) Fuentes y metabolismo.

La vitamina D se encuentra en la naturaleza en dos formas, la D_2 o vegetal, producida por la irradiación solar de los ergosteroles vegetales y la D_3 o animal. Parece que en el ser humano ambas formas tienen acciones y metabolismo similares (*Gonzalez F y Farrerons J, 1985*).

La vitamina D se absorbe a partir de la dieta en la porción proximal del intestino delgado, siendo habitualmente en cantidad poco importante. La síntesis endógena de la vitamina D se reliza en la epidermis a partir de unos precursores (provitamina D, previtamina D) como respuesta a la exposición de la piel a la luz ultravioleta (*Holick MF, 1985*). El precursor 7-dehidrocolesterol, muy abundante en la piel, se convierte en previtamina D como respuesta a la irradiación ultravioleta, pasando posteriormente a vitamina D_3 mediante una reacción térmica. (*Holick MF, 1979*)

La vitamina D_3, ya sintetizada, se une a una proteina transportadora de vitamina D (DBP) y pasa al torrente sanguíneo. La DBP es una α globulina que presenta una gran afinidad por la 25 OH D y la 24,25 $(OH)_2$ D y menor por la 1,25 $(OH)_2$ D (*Haddad JG, 1984*). Esta característica le permite constituir un sistema de almacenaje para la 25 OH D que explica su vida media prolongada y un sistema tampón para hacer frente a un aporte excesivo.

La vitamina D obtenida de la dieta o por la acción solar sobre la piel es transportada al hígado donde experimenta, por la acción de la vitamina D-25 hidroxilasa, una hidroxilación C-25 dando lugar a 25 - hidroxivitamina D (25 OH D) que constituye un índice óptimo de las reservas orgánicas de vitamina D. Posteriormente, la 25 OH D formada es transportada al riñón donde se produce una nueva hidroxilación en C-1 mediante la enzima 25 hidroxivitamina D - 1 α hidroxilasa, originándose la 1,25 dihidroxivitamina D [1,25 $(OH)_2$ D] en las mitocondrias del túbulo proximal (*Brunette MG, 1978*), la cual constituye la forma activa de la vitamina D.

Recientemente se ha descrito la existencia de actividad hidroxilasa de origen extrarrenal, localizada en la unidad fetoplacentaria (*Quesada JM, 1985; Tanaka Y, 1979*) y en el hueso (*Turner RT, 1980*).

También en el riñón y mediante un mecanismo similar, se produce una hidroxilación de la 25 OH D en C-24 mediante

la enzima 25 hidroxivitamina D - 24 hidroxilasa, dando como resultado la aparición de 24,25 hidroxivitamina D [24,25 $(OH)_2$ D], metabolito poco conocido, poco activo, pero de importancia fisiológica, sobre todo a nivel óseo.

b) Regulación del metabolismo de la vitamina D.

El control de la 25 hidroxilación de la vitamina D se realiza por la propia vitamina D y por la 1,25 $(OH)_2$D, si bien el efecto regulador de la primera no parece ser demasiado eficaz dado que en las intoxicaciones por vitamina D se encuentran niveles muy elevados de 25 OH D. Sin embargo la 1,25 $(OH)_2$ D sí ejerce un control efectivo, si bien el mecanismo nos es desconocido, ya que no se han encontrado receptores para la 1,25 $(OH)_2$ D en el tejido hepático (*Bell NH, 1985*).

El control regulador de los niveles plasmáticos de 1,25 $(OH)_2$ D se realiza a través de determinadas influencias sobre la 1 α hidroxilasa (*De Luca HF y Schondes HK, 1983*). Parece que la PTH es el principal modulador de la síntesis renal de 1,25 $(OH)_2$ D, cuyos niveles se han encontrado elevados en el hiperparatiroidismo primario y descendidos en el hipoparatiroidismo (*Broadus AE, 1982; Muñoz M, 1987*). El mecanismo de acción de la PTH sería el estímulo sobre la adenilciclasa y por vía del AMPc la activación de la 1 α hidroxilasa.

Otras factores reguladores de los niveles plasmáticos de la 1,25 $(OH)_2$ son la hipocalcemia y las dietas con bajo contenido de calcio, que mediante un estímulo de la 1 α hidroxilasa a través de la PTH, producen un incremento de las cifras de 1,25 $(OH)_2$ D (*De Luca HF, 1984*).

El fósforo juega un importante papel en la síntesis de 1,25 $(OH)_2$ D (*Tanaka Y y De Luca HF, 1973*), de forma que la hipofosforemia la aumenta y la hiperfosforemia la disminuye de forma independiente de la PTH.

Un factor fundamental en la regulación de la producción renal de 1,25 $(OH)_2$ D es la propia 1,25 $(OH)_2$ D que modula su propia síntesis tanto basalmente como tras estímulo de la PTH. La actividad de la 25 hidroxivitamina D - 1 α hidroxilasa varía de forma inversa con los niveles séricos de 1,25 $(OH)_2$ D. Lo contrario sucede con la actividad de la 25 hidroxivitamina D - 24 hidroxilasa, por lo que la 1,25 $(OH)_2$ D y la 24,25 $(OH)_2$ D se mantienen en un equilibrio dinámico (*Booth BE, 1985*).

Otros factores reguladores son de mucha menor importancia. Así se han descrito receptores para la prolactina en las células renales (*Reddy S y Watkins WB, 1975*) y se ha encontrado un aumento de la producción de 1,25 $(OH)_2$ D, provocado por la prolactina, tanto en homogeneizados de riñón como en preparaciones de túbulos renales (*Spanos E, 1976*).

c) Mecanismo de acción de la 1,25 $(OH)_2$ D.

Los órganos fundamentales sobre los que actúa la 1,25 $(OH)_2$ D son el intestino y el hueso.

En el intestino tiene dos acciones fundamentales: Favorece el transporte intestinal de calcio (*Arnaud CD y Bickle CD, 1985*) y en segundo lugar favorece también el transporte intestinal de fosfatos.

La 1,25 $(OH)_2$ D se une en el enterocito a un receptor citosólico intestinal lábil, de alta afinidad y de baja capacidad (*Zile M, 1978*), localizado sobre todo a nivel del duodeno (*Pike JW, 1982*). Posteriormente se produce un fenómeno de translocación, termoregulado, del citoplasma a la cromatina nuclear, con aumento de actividad polimerasa II DNA dependiente que incrementa la síntesis de RNA mensajero (*Zerwekh JE, 1974 y 1976*) dando lugar a la producción de una proteína transportadora de calcio desde la luz intestinal com alta afinidad (Calcium Binding Protein, CaBP) (*Spencer R, 1978; Wasserman RH, 1984*).

La CaBP liga cuatro átomos de calcio por molécula y presenta, además, una serie de funciones como son: Aumentar la disponibilidad de calcio para la membrana basolateral, activar la fosfatasa alcalina-calcio ATPasa, unirse a las proteinas de la membrana en cepillo, influir en la salida de calcio mitocondrial y regular ciertas enzimas intracelulares como la calmodulina (*Wasserman RH, 1984*).

El transporte intestinal de calcio está enteramente bajo el control de la 1,25 $(OH)_2$ D (*Bikle DD y Munson S, 1985*), de forma que ni la CT ni la PTH tienen influencia directa sobre la absorción intestinal de calcio. En ausencia de 1,25 $(OH)_2$ D no existe transporte activo y el calcio es absorbido por simple difusión pasiva (*Norman AW, 1982*).

La acción favorecedora del transporte intestinal de fosfatos, aunque está plenamente establecida (*Bachelet M, 1982*), se desconoce el lugar en el que se ejerce y su mecanismo íntimo (De Luca HF y Schondes HK, 1983).

En el hueso, la 1,25 $(OH)_2$ D tiene dos efectos distintos. Por una parte es un potente estimulador de la actividad osteoclástica (*Herrman-Erlee MPM, 1978*), mediante la inhibición de la osteoblástica y la aceleración de la transformación de células mononucleares precursoras de los osteoclastos (*Testa NG, 1981*), dando lugar con todo ello a la movilización del calcio esquelético (*Tanaka Y y De Luca HF, 1971*). En el momento actual se encuentra en discusión si para estas acciones necesita la participación de la PTH, aunque investigaciones recientes parecen indicar que ésta no es necesaria (*Holtrop ME, 1981*). También se ha descrito un efecto inductor de la secreción de osteocalcina (BGP) (*Price PA y Baukol SA, 1981*), la cual es quimiotáctica para monocitos (*Mundy GJ y Poser JW, 1983*) y reguladora de la mineralización.

El segundo efecto en importancia de la 1,25 $(OH)_2$ D es la facilitación de la mineralización del hueso mediante el aporte del calcio necesario a la matriz ósea a través del efecto estimulador de la absorción intestinal de calcio (*Weinstein RS, 1984*).

Existen otros efectos de la 1,25 $(OH)_2$ D peor conocidos y de menor importancia fisiológica. En el riñón se ha descrito un incremento o facilitación de la reabsorción de calcio a nivel del túbulo contorneado distal, mientras que no hay datos concluyentes con respecto al fósforo. Se ha demostrado un efecto estimulador de la 1,25 $(OH)_2$ D sobre la secreción de prolactina en el ser humano, tanto la basal (*Törnquist K, 1987*) como la estimulada por TRH (Verbeelen D, 1985). Por ultimo, se ha descrito un efecto estimulador sobre la TSH en animales de experimentación (*Törnquist K y Lamberg-Allardt C, 1986*).

4. ABSORCION INTESTINAL DE CALCIO, FOSFORO Y MAGNESIO.

El calcio se absorbe a lo largo del tracto gastrointestinal por un proceso combinado de difusión pasiva y de transporte activo. La tasa de absorción de calcio es mayor en el duodeno, aunque la mayor longitud del ileon explica su mayor porcentaje de absorción.

El componente difusional es concentración dependiente, no saturable y de importancia cuantitativamente limitada, aproximadamente del 15% de una ingesta normal de 1000 mg/dia.

El componente activo del transporte es saturable, mediado por transportadores y es el proceso dominante de transporte de calcio con concentraciones fisiológicas de calcio intestinal. El transporte de calcio a través de la menbrana ciliada es finamente regulado por la 1,25 (OH)$_2$ D mediante la CaBP (*Broadus AE, 1981*).

La absorción intestinal de fósforo está menos rígidamente regulada que la del calcio, siendo la absorción neta de fósforo una función lineal de la ingesta, realizándose también por un proceso de difusión pasiva y de transporte activo. El transporte activo es concentrador, dependiente de energía, de alta afinidad y alta capacidad, mediado por transportadores. Este sistema es dependiente de

la 1,25 $(OH)_2$ D, y en él parece intervenir el aumento de la fosfatasa alcalina del borde en cepillo (*Bachelet M, 1982*).

La absorción neta de magnesio está, en los humanos, en relación muy directa con la ingesta de magnesio, con un rendimiento variable entre el 25 y el 65 % (*Coburn JW y Levine BS, 1983*).

Los factores que aumentan su absorción son la cantidad de sodio en la dieta, la 1.25 $(OH)_2$ D y la PTH (*Massry SG, 1983*). El mecanismo por el que se realiza la absorción de magnesio no está totalmente aclarado, si bien podría ser doble: el magnesio entraría en la mucosa intestinal por un mecanismo pasivo de difusión iónica, bajo gradiente de concentración (*Behar J, 1974*), mientras que su paso a través de la célula hasta el torrente circulatorio se realizaría por un mecanismo activo, mediado por un transportador (*Ross DB y Care AD, 1962*).

En contraste con lo que ocurre con el calcio y el fósforo las mayores tasas de absorción se observan en las porciones distales más que en las proximales. Esto explica el retraso en el pico de absorción de magnesio en comparación con el calcio y el fósforo.

B. CONCEPTO DE HIPERCALCIURIA IDIOPATICA.

La precisa definición de hipercalciuria es un concepto que se mantiene en controversia.

Hodgkinson y Pyrah (1958) sugirieron que debía considerarse hipercalciuria cuando se excretaban más de 250 mg/día en el caso de las mujeres y 300 mg en los hombres. Otros autores consideran más apropiada la excreción de más de 4 mg/Kg de peso corporal/día en sujetos con una dieta libre (*Coe FL y cols, 1979*).

Sin embargo, también se ha definido como una excreción superior a 200 mg/dia con una ingesta de 400 mg de calcio/día e incluso hay quienes sólo consideran hipercalciuria la excreción de más de 300 mg/día en los hombres y de 250 en las mujeres con una ingesta de 400 mg de calcio o inferior (*Bordier P y cols, 1977*).

En la actualidad, se considera que otros parámetros fiables serian la determinación del cociente calcio/creatinina (Ca/Cr) (*Bulusu L y cols, 1970*) y del índice de excreción de calcio (IECa) (*Nordin BEC, 1960*), tratando de evitar posibles errores que pueden surgir en la recogida de orina durante las 24 horas.

La excreción urinaria de calcio depende de la ingesta de éste, así como de la composición de la dieta por la influencia que sobre la calciuria ejercen proteínas,

carbohidratos (*Thom JA y cols, 1978; Gonzalez Calvin y cols, 1981*) y otros nutrientes. Por ello, para considerar que un sujeto presenta una hipercalciuria, es necesario conocer sus hábitos dietéticos.

En general, se considera que para el estudio de hipercalciuria, la dieta debe contener una cantidad determinada de calcio que oscila entre 600 y 1200 mg/día. Con estas dietas, se acepta que la calciuria normal debe ser aproximadamente de 156±64 mg/día (*Lemann J, 1980*). Si aplicamos la desviación estándard, el límite es 285 mg/día, asemejándose mucho al descrito por Hodgkinson (1958) y al encontrado en la población española con una ingesta de unos 800-1000 mg de calcio/día (*Mc Lean FC y Hasting AB, 1934*).

Actualmente se acepta que existen tres tipos de hipercalciuria idiopática, clasificándose así según su etiología:

1. Hipercalciuria por hiperabsorción intestinal de calcio o hipercalciuria absortiva.

Una alta absorción de calcio dietético, es una de las causas principales de hipercalciuria, demostrándose un incremento en la absorción de éste, ya sea por técnicas de balance (*Parfitt AM y cols, 1964; Wilz DR y cols, 1979*) o

por la administración oral de calcio marcado (*Ehrig U y cols, 1974*).

Se ha descrito una elevación de los niveles plasmáticos de 1,25 $(OH)_2$ D en los pacientes afecctos de hipercalciuria absortiva, comparados con la población normal (*Caldas AE y cols, 1978; Kaplan RA y cols, 1977; Shen FH y cols, 1977*). Así mismo se ha encontrado una correlación entre la absorción de calcio cuantificada y las concentraciones de 1,25 $(OH)_2$ D (*Adams MD y cols, 1979*).

Por otra parte, y contrariamente a lo que ocurre en personas normales, estos pacientes presentan una relación directa entre los niveles de 1,25 $(OH)_2$ D y la calciuria (*Lemann J; 1980*).

El mecanismo de producción de este tipo de hipercalciuria consistiría en que una mayor absorción intestinal de calcio originaría una hipercalcemia postpandrial (*Adams MD y cols, 1979*) que suprimiría la secreción de PTH, y ésto, a su vez, diminuiría la reabsorción tubular de calcio.

Por lo tanto la hipercalciuria se debería a dos factores: Aumento de la carga filtrada de calcio producida por la hiperabsorción, y disminución de la reabsorción tubular por frenaje de la PTH. Además, en los casos en que se encuentra elevada la 1,25 $(OH)_2$ D, se produciría una hiperresorción ósea que contribuiría a la hipercalciuria (*Martinez ME, 1984*).

2. Hipercalciuria por pérdida renal de fosfatos.

En sujetos normales se ha demostrado que la privación de fósforo incrementa la síntesis de 1,25 $(OH)_2$ D (*Domínguez JH y cols, 1976*), causando hiperresorción ósea (*Baylink D y cols, 1971*) e hiperabsorción intestinal.

Consecuentemente, en pacientes con pérdidas tubulares de fósforo, se puede producir un incremento en los niveles de este metabolito, dando origen a un mecanismo de producción de hipercalciuria similar al descrito para la hipercalciuria absortiva. Este mecanismo ha podido ser demostrado por varios autores en diferentes series de pacientes afectos de hipercalciuria, considerándose como otra causa etiológica (*Bordier P y cols, 1977; Shen FH y cols, 1977; Gray RW, 1977*).

3. Hipercalciuria por pérdida renal de calcio o hipercalciuria renal.

Jackson y Doncaster (1959) fueron los primeros en sugerir que la hipercalciuria idiopática se debía a una pérdida renal de calcio.

El mecanismo de producción de este tipo de hipercalciuria se considera secundario a un defecto tubular en la reabsorción renal de calcio.

En algunos de estos pacientes, se han detectado cifras elevadas de PTH sérica, que sería consecuencia de la tendencia a la hipocalcemia de estos sujetos (*Bordier P y cols, 1977; Nordin BEC y cols, 1967; Pak CYC y cols, 1979; Pak CYC y cols, 1980*). Este aumento de la PTH actuaría a nivel óseo e intestinal, mediante una elevación en la síntesis de 1,25 $(OH)_2$ D, restableciéndose con ello la calcemia. Todo esto daría lugar a un aumento del aporte de calcio al túbulo renal, que al tener un defecto en la reabsorción, originaría la hipercalciuria (*Martínez ME y cols, 1984*).

C. MARCADORES BIOQUIMICOS DEL TURNOVER OSEO.

El indice de formación o degradación de la matriz ósea puede valorarse midiendo una actividad enzimática específica de las células que forman o reabsorben hueso, tales como como actividad fosfatasa alcalina y ácida, o bien midiendo los componentes de la matriz ósea que se liberan a la circulación durante el proceso de formación o reabsorción.

1. Fosfatasa alcalina sérica (FA).

Desde que hace 57 años Robinson demostrara la asociación entre un aumento de la actividad de la FA sérica y una mayor actividad osteoblástica en el hueso (*Robinson R, 1932*), la enzima ha sido objeto de numerosas investigaciones con objeto de determinar su papel en el proceso de remodelación ósea y establecer su verdadera utilidad clínica.

Se ha sugerido que la FA permite la mineralización ósea mediante la liberación de un fosfato inorgánico que contribuiría al precipitado de complejos calcio-fosfato en la matriz osteoide. Por otra parte la FA debe estimular la mineralización ósea al hidrolizar el pirofosfato inorgánico, un potente inhibidor de la formación y disolución del

cristal de hidroxiapatita (*Anderson MC y Reinolds JJ, 1973; Fleish H y col, 1966*), en el interior de las vesículas extracelulares calcificantes de la matriz. El hecho de que la hipofosfatasia, una forma infrecuente y grave del raquitismo, curse con niveles muy bajos en sangre de FA (*Rasmussen H, 1983*), ha apoyado de forma importante el papel desempeñado por la FA en la mineralización ósea. A pesar de tales evidencias sigue sin conocerse bien el papel exacto de la FA en el mencionado proceso ni su mecanismo de acción.

Existen distintas formas tisulares específicas de FA, habiéndose demostrado recientemente que tres genes distintos codifican un isoenzima fosfatasa alcalina placentario, otro intestinal y otro hueso-hígado-riñón (*Seargeant LE y Stinson RA, 1979*). La FA del hígado, hueso y riñón difieren por su movilidad electroforética y resistencia a la inactivación por calor (*Moss DW y col, 1961; Moss DW y King EJ, 1962*).

A la actividad FA total del suero contribuyen como mínimo dos isoenzimas, uno derivado del hueso y otro del hígado, habiéndose detectado en un 25% de los sueros normales analizados un pequeña cantidad de FA intestinal que puede elevarse después de la ingesta (*Langman MJS y cols, 1966*).

Existen, además de situaciones fisiológicas como ocurre durante el embarazo a partir de la 16-20 semanas,

una serie de procesos extraóseos que pueden cursar con notables elevaciones de la actividad de la FA como ocurre en diversos procesos hepatobiliares, ciertas medicaciones, procesos malignos, etc.

La FA parece reflejar el crecimiento y maduración del esqueleto en niños sanos, presentando durante la infancia y primera adolescencia niveles sanguíneos de hasta tres veces los encontrados en personas adultas normales. También se ha descrito un ligero aumento de la FA relacionado con la edad en el cual intervienen tanto el isoenzima hepático como el óseo (*Delmas PD, 1988*).

Se ha sugerido que el aumento de la FA en suero relacionado con la edad, encontrado en un grupo de mujeres, es un índice del turnover óseo que refleja la pérdida postmenopáusica del hueso (*Delmas PD y col, 1984*).

La FA se encuentra aumentada en osteopatías metabólicas que se caracterizan por un aumento importante del turnover óseo, como son el hiperparatiroidismo primario, el hipertiroidismo y la enfermedad de Paget. Tambien se encuentra elevada la FA en procesos que cursan con defectos de la mineralización ósea tales como el raquitismo y la osteomalacia (*Delmas PD, 1988*).

En la osteoporosis, los estudios realizados sobre la actividad de la FA han dado resultados muy variables, si bien debido a su falta de sensibilidad y de especificidad

no constituye un marcador útil del remodelamiento óseo en este proceso (*Delmas PD, 1988*).

2. Osteocalcina (BGP).

La osteocalcina es una de las proteínas más abundantes del hueso, representando hasta un 25% de la matriz no colágena del mismo (*Hauschka PV y col, 1983; Price PA y col, 1976*). La osteocalcina es una proteína de cadena única, con bajo peso molecular (5800 daltons) y que presenta cuatro formas isoméricas de peso molecular idéntico (*Delmas PD y col, 1984*). Su estructura aminoacídica incluye la presencia de tres residuos de ácido gammacarboxiglutámico (*Poser JW y col, 1980*), el cual es un aminoácido fijador del calcio.

La osteocalcina se fija al calcio y con mayor intensidad a la hidroxiapatita experimentando alteraciones estructurales calcio-dependientes (*Delmas PD y col, 1984; Hauschka y Carr SA, 1982*). Sin embargo, en el momento actual se desconoce el posible papel de la BGP en el proceso de mineralización ósea, si bien su actividad quimiotáctica para células precursoras de los osteoclastos (*Malone JD y col, 1982*) y el hecho de que partículas óseas implantadas, deficientes en osteocalcina, sean resistentes a la reabsorción (*Lian JB 1984*), apoyan el posible papel de la BGP en la regulación local del metabolismo óseo.

La osteocalcina se sintetiza en el hueso, más probablemente en los osteoblastos (*Nishimoto SK y Prince PA, 1979 y 1980; Lian JB y Friedman PA, 1978*), estando en discusión su posible origen en una proteína precursora de mayor tamaño (*Delmas PD y col, 1984; Hauschka PV y col, 1983*). Su secreción se encuentra regulada en alguna medida por la 1,25 dihidroxivitamina D (*Beresford JN y col, 1984; Price PA y Baukol SA, 1981*). Una vez sintetizada se incorpora a la matriz ósea, pero no se conoce aún su distribución exacta a nivel tisular ni celular.

La osteocalcina se encuentra circulando en sangre, donde puede determinarse mediante técnicas de radioinmunoensayo (*Price PA y Nishimoto SK, 1980*) y probablemente sea eliminada a nivel renal como la mayor parte de las proteínas pequeñas, si bien no ha podido demostrarse su presencia en orina probablemente por encontrarse degradada. Se ha estimado que la fracción de osteocalcina que se incorpora al hueso una vez sintetizada representa alrededor de un 30%, mientras que la que se libera a la sangre constituye el 70% restante.

Con el uso de métodos de radioinmunoensayo convencionales, se han descrito cifras elevadas de osteocalcina en enfermedades que se caracterizan por un aumento del turnover óseo (*Price PA y col, 1980; Slovik DM y col, 1984; Delmas PD y col, 1983*) tales como el hiperparatiroidismo primario (*Delmas PD y col, 1986*) la osteodistrofia renal

(*Malluche HH y col, 1983*) y la enfermedad de Paget del hueso (*Gunberg CM y col, 1983*). Por otra parte, la osteocalcina sérica se encuentra disminuida en cuadros que cursan con un bajo turnover óseo como es el hipoparatiroidismo (*Price PA y col, 1976*).

De las investigaciones realizadas al respecto se desprende que la osteocalcina sérica refleja más bien la formación de hueso que su resorción en diversas osteopatías metabólicas (Delmas PD y col, 1985), lo cual sugiere la posibilidad de que la determinación de la osteocalcina circulante sea útil en la investigación de osteopatías metabólicas y para la monitorización de la eficacia de determinados tratamientos. Sin embargo, en casos de anormalidades en la textura ósea, como ocurre en la enfermedad de Paget, la osteocalcina sérica no parece ser un buen marcador del turnover óseo (*Delmas PD y cols, 1986*).

En la osteoporosis postmenopáusica, la osteocalcina en suero guarda una correspondencia significativa con todos los parámetros que reflejan la formación de hueso trabecular estudiados en biopsias de la cresta ilíaca y no se aprecia relación con parámetros que reflejan la resorción del hueso. La osteocalcina se encuentra significativamente disminuída en pacientes con baja actividad osteoblástica y elevada en pacientes con turnover

óseo incrementado, comparada con sujetos que presentan un turnover óseo normal (*Brown JP y col, 1984*).

3. Hidroxiprolina.

La hidroxiprolina es un aminoácido que se encuentra casi exclusivamente en el colágeno, representando alrededor de un 13% del contenido aminoácido de la molécula (*Irockop OJ y Kivirikko KL, 1968*). Se origina mediante una hidroxilación postranslacional producida en el interior de la cadena peptídica de prolina.

La mayor parte de la hidroxiprolina endógena presente en los líquidos biológicos deriva de la degradación de diversas formas de colágeno. Dado que la mitad del colágeno humano se encuentra en el hueso, donde el turnover es probablemente más rápido que en los tejidos blandos, la excreción de hidroxiprolina en la orina es considerada como un marcador de resorción ósea (*Delmas PD, 1988*).

Alrededor del 90% de la hidroxiprolina liberada por degradación del colágeno en los tejidos, especialmente durante la reabsorción ósea, se degrada al aminoácido libre circulante en el plasma, es filtrada y casi totalmente resorbida por el riñón y se metaboliza de forma inconstante en el hígado donde se degrada a dióxido de carbono y urea (*Kivirikko KL, 1983*). El 10% restante de la hidroxiprolina liberada por la degradación del colágeno circula en forma

de péptido, siendo filtrada y eliminada con la orina sin ninguna transformación, de forma que la hidroxiprolina urinaria representa solamente alrededor de un 10% del catabolismo total del colágeno.

La hidroxiprolina se encuentra en la orina bajo tres formas: hidroxiprolina libre, hidroxiprolina conteniendo pequeños péptidos dializables que representan más del 90% de la excreción urinaria total del aminoácido y una pequeña cantidad de péptidos no dializables que contienen hidroxiprolina. La medición de la hidroxiprolina total en orina constituye un índice de la reabsorción ósea, mientras que la hidroxiprolina no dializable, debido a que deriva principalmente de colágenos recién sintetizados, refleja la formación ósea (*Delmas PD, 1988*).

La hidroxiprolina puede determinarse, así mismo, en el plasma, si bien debido a sus bajos niveles no es un marcador muy sensible del metabolismo óseo y sólo tiene utilidad en el caso de pacientes urémicos (*Cundy T y cols, 1983*).

La medición de la hidroxiprolina urinaria en la osteoporosis ha dado niveles normales en la mayoría de los estudios realizados (*Moscowith RV y col, 1965*).

D. OSTEOPENIA DE ORIGEN ETILICO.

1. HISTORIA.

La asociación entre la ingesta crónica de alcohol y la pérdida de masa ósea fue descrita inicialmente por Saville en 1965 mediante la demostración de una reducción del peso de muestras óseas, en seco y libres de grasa, procedentes de cadáveres de pacientes alcohólicos.

Posteriormente Nilsson y Westlin (1970) demostraron, mediante absorciometría isotópica realizada sobre el extremo distal del cúbito, una disminución de la masa ósea en alcohólicos, si bien el grupo estudiado podría estar seleccionado al proceder de un departamento ortopédico al que acudieron por diversas fracturas.

Dalen y Feldreich (1974) estudiaron en 30 alcohólicos el contenido mineral óseo mediante espectrofotometría por rayos X, llegando a la conclusión de que, si bien la masa ósea se encontraba por debajo de los valores normales, esta disminución no se correlacionaba claramente con la intensidad de los hábitos etílicos de los individuos. Dalen y Lamke (1976) demostraron una pérdida ósea mayor de la esperada en un pequeño grupo de alcohólicos.

For otra parte Roginsky y cols. (1976) no encuentran ninguna diferencia significativa en el contenido corporal de calcio entre pacientes alcohólicos y un grupo control.

2. INVESTIGACIONES MAS RECIENTES.

A pesar de los resultados contradictorios de algunos de los trabajos arriba mencionados, hoy se acepta de forma generalizada la asociación existente entre el abuso del alcohol y la pérdida de masa ósea.

Seeman y cols. (1983) y Rico (1984), consideran a alcohol como un factor de riesgo mayor para el padecimiento de osteoporosis.

Recientemente Spencer y cols. (1986) encontraron en un estudio radiográfico realizado a un grupo de 96 alcohólicos sin afección hepática evidente, una alta incidencia de osteoporosis en individuos varones de mediana edad. Los resultados de este trabajo permiten sugerir que el alcohol ha jugado un papel importante en el desarrollo de la osteoporosis en este grupo de sujetos, que, por otra parte, no tenían otros factores de riesgo.

Numerosos estudios, mediante el empleo combinado de radiogrametría, absorciometría fotónica simple y doble y tomografía computerizada cuantitativa, junto con la utilización de técnicas histomorfométricas aplicadas a biopsias óseas sin descalcificar, han evidenciado de forma

inequívoca la osteopenia relacionada con el alcohol. Así mismo, se han investigado sus causas y su patrón histomorfométrico (*Johnell y cols, 1982; De Vernejoul MC y cols, 1983; Schnitzler CM y Solomon L, 1984; Duquesnoy B y cols, 1984; Bickle DD y cols, 1985; Lalor BC y cols, 1986; Feitelberg y cols, 1987; Crilly y cols, 1988; Diamond T y cols, 1989*).

Con el fin de dilucidar el mecanismo preciso de la pérdida de masa ósea inducida por el alcohol, Farley y cols. (1985) demostraron que el etanol puede inducir alteraciones en la fluidez de membrana de células óseas cultivadas, llegando a la conclusión de que el etanol estimula la reabsorción y bloquea la formación ósea.

En estudios realizados en ratas, con objeto de investigar los efectos tóxicos del etanol sobre el turnover óseo, Baran y cols. (1980) encuentran un aumento de la reabsorción ósea y una pérdida de hueso trabecular. Más recientemente Bell y cols. (1987) y Turner y cols. (1987), también en estudios sobre ratas, describen una disminución de la síntesis de matriz ósea y una mineralización reducida, concluyendo que la acción del alcohol se realiza a nivel celular.

Rico y cols. (1987), en un estudio realizado en 15 individuos con intoxicación alcohólica, encuentran un descenso significativo de los niveles sanguíneos de osteocalcina, lo cual se interpreta como un efecto

inhibidor del alcohol sobre la actividad de los osteoblastos.

Sin embargo, a pesar de los estudios mencionados, la verdadera incidencia de la osteoporosis en pacientes con alcoholismo crónico no ha sido determinada todavía al no disponerse de estudios sobre un gran número de casos. Así mismo se desconoce, en el momento actual, la influencia de la cantidad de alcohol consumida y la duración del exceso de ingesta etílica sobre el desarrollo de la osteopenia.

3. PATOGENESIS DE LA OSTEOPENIA ALCOHOLICA.

En el momento actual se desconocen los mecanismos por los que el etilismo crónico reduce la masa ósea en algunos sujetos.

Para explicar dicho efecto se han postulado varias hipótesis, la mayoría no demostradas aún, que resumimos a continuación:

1. Las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico descritas en el alcoholismo crónico, tales como la hipercalciuria y el hiperparatiroidismo, podrían estar en buena medida relacionadas con la osteopenia de origen alcohólico (*Spencer H y cols, 1986; Rico H, 1988*).

2. Se ha descrito que el alcohol podría ejercer un efecto inhibidor directo sobre la actividad osteoblástica, el cual se pone de manifiesto tanto en estudios

histomorfométricos en humanos (*De Vernejoul y cols, 1982; Crilly RG y cols, 1988; Diamond T y cols, 1989*) como en investigaciones realizadas in vitro (*Farley y cols, 1985*) y en animales (*Turner y cols, 1987*). El efecto del alcohol sobre el osteoblasto se ha puesto de manifiesto, así mismo, mediante la constatación de niveles descendidos de osteocalcina en sujetos con intoxicación etílica (*Rico H y cols, 1987*). Sin embargo, se ha descrito la existencia de cifras elevadas de osteocalcina en alcohólicos crónicos (*Feitelberg, 1987*), si bien es de destacar que los individuos constituyentes de este estudio habían cesado su ingesta etílica unas semanas o días antes de la realización del mismo.

3. Se conoce que el alcoholismo se asocia, en algunas ocasiones, con un déficit de testosterona (*Gordon GG y cols, 1976; Van Thiel DH y cols, 1974; Diamond T y cols, 1989*), que sería el responsable de un aumento de la reabsorción ósea (*Jackson JA, 1987*). Sin embargo, otros estudios realizados en alcohólicos sin afección hepática no encuentran alteraciones en los niveles séricos de esta hormona (*Bickle DD, 1985*).

4. Se conoce que por diversos mecanismos el alcohol puede originar una acidosis metabólica cuando se ingiere de forma aguda (*Halperin ML, 1983*). Dado que la acidosis metabólica se ha relacionado con un incremento de la eliminación urinaria de calcio (*Lemann J y cols, 1967*), así

como con el desarrollo de osteoporosis (*Barzel US, 1970*), se piensa que podría jugar algún papel en la osteopenia del alcohólico.

5. La ingesta alcohólica continuada induce hiperestimulación corticoadrenal mantenida y consiguientemente hipercorticismo, habiéndose correlacionado los niveles séricos de cortisol con la alcoholemia (*Mendelson JH y cols, 1971; Stokes PE, 1973*). También se ha descrito un pseudo-Cushing relacionado con la ingesta etílica, en pacientes alcohólicos que presentaban un aumento del cortisol sérico, el cual desapareció al suspenderse la ingesta alcohólica (*Rees LH, 1977; Smals A y Kloppenborg P, 1977*). El efecto nocivo de los corticoides sobre el hueso es bien conocido y da nombre a la osteoporosis cortisónica (*Gallagher JC y cols, 1973*), pudiendo darse episodios intermitentes de pérdida ósea en pacientes alcohólicos coincidiendo con periodos de mayor ingesta etílica.

6. El alcohol puede dar origen a una disminución de la síntesis de albúmina a nivel hepático (*Rothschild y cols, 1971*) y puesto que es necesaria para la adecuada síntesis del colágeno óseo, su déficit podría en alguna medida contribuir a la osteopenia del alcohólico (Rico H, 1988). Sin embargo, en alcohólicos crónicos sin afección hepática los niveles séricos de albúmina no suelen encontrarse alterados.

7. Finalmente, existen una serie de factores asociados al alcoholismo crónico que pueden contribuir en alguna medida a la pérdida de masa ósea, tales como:

- Nutrición inadecuada, con déficit de protreínas, minerales y vitaminas (*Spencer y cols, 1986*).

- Pobre exposición a la luz solar.

- Consumo de tabaco (*Seeman E y cols, 1983; De Vernejoul MC, 1983*).

- Uso habitual de antiácidos con aluminio, el cual se ha relacionado con alteraciones del metabolismo mineral tales como depleción de fósforo, hipercalciuria e inhibición de la absorción de flúor (*Spencer H y cols, 1979*).

- La vida sedentaria que suelen llevar la mayoría de los alcohólicos, puede contribuir también a favorecer la osteopenia que produce el alcohol (*Deitrick JE y cols, 1948*).

4. IMPORTANCIA CLINICA Y RIESGO DE FRACTURAS.

La asociación existente entre el alcoholismo y la mayor prevalencia de fracturas es bien conocida, pudiendo explicarse dicha asociación por una mayor frecuencia de accidentes y caídas, junto con la debilidad ósea provocada por la osteopenia de origen alcohólico.

Se ha demostrado que entre los pacientes con fractura de cuello de fémur, la incidencia de alcoholismo severo se encuentra significativamente elevada (*Nilsson BE, 1970*).

Así mismo, se ha comunicado que las fracturas son cuatro veces más frecuentes en los sujetos alcohólicos, que entre los no alcohólicos, así como que el alcoholismo es un factor contribuyente muy importante en las fracturas del extremo superior del húmero y del cuello del fémur (*Kristensson H y cols, 1980*). En este sentido, Oppenheim (1977) encontró que de un grupo de pacientes que consultaron por una fractura clínica, y a los que se les descubrió la existencia de tres o más fracturas en diferentes estadios de curación, el 62% eran alcohólicos, denominándose a este hallazgo el "síndrome del alcohólico abollado".

El hallazgo de fracturas costales en las radiografías de tórax de rutina, sobre todo cuando son bilaterales o múltiples, se ha demostrado que es muy característico de los pacientes alcohólicos, proponiéndose como un método más para el diagnóstico del alcoholismo (*Lindsell DRM y cols, 1982*). De igual forma, se ha propuesto que la existencia de fracturas, especialmente si son múltiples, junto con la hipercalciuria, pueden constituir dos parámetros de valor estimable en la evaluación de la severidad del alcoholismo en un paciente determinado (*De Marchi S y cols, 1984*).

Wilkinson y cols. (1985) encuentran también una alta incidencia de fracturas en el grupo de alcohólicos estudiado y concluyen que la causa radica más en los frecuentes traumatismos durante los episodios de intoxicación etílica que en el trastorno del metabolismo óseo. En consonancia con los hallazgos de Wilkinson se encuentran los de Diamond y cols. (1989), quienes encuentran una incidencia de fracturas en alcohólicos similar a la de aquél y una pobre correlación entre el grado de osteopenia y la incidencia de fracturas, por lo que coinciden en afirmar que el origen de las mismas se encuentra en los traumatismos más que en la osteopenia.

5. MORFOLOGIA OSEA EN LA OSTEOPENIA ALCOHOLICA.

En las últimas dos décadas se han realizado notables progresos en el campo de la histomorfometría ósea, gracias a los cuales se pueden satisfacer dos necesidades importantes en los cuadros osteoporóticos: el diagnóstico de osteopatía y la investigación dedicada a conseguir una mejor comprensión de la fisiopatología de la osteoporosis y de la evaluación de los efectos histológicos de la terapéutica instaurada (*Meunier PJ, 1988*).

La aplicación de estos métodos al estudio de la osteopenia alcohólica ha sido muy frecuente en los últimos años, coincidiendo la mayoría de los autores en afirmar que

la osteopenia del alcohólico sin cirrosis hepática se presenta como osteoporosis, sin embargo existen diferencias en la definición de los patrones histomorfometricos encontrados en diferentes estudios.

Boisseau y cols. (1974) describieron un aumento del turnover óseo en alcohólicos que atribulleron a osteodistrofia hepática, ya que los sujetos pertenecientes a su estudio eran portadores de afección hepática en alguna medida. Por su parte, Jonhell y cols. (1982) encuentran en el estudio de 38 varones alcohólicos activos, un aumento del número de osteoclastos por unidad de superficie, concluyendo que el alcohol produce osteoporosis mediante un aumento de la reabsorción ósea.

De Vernejoul y cols. (1982) encuentran un descenso del volumen óseo trabecular, del grosor medio trabecular y del grosor parietal medio de los paquetes trabeculares. Todos estos hallazgos son compatibles con un marcado descenso de la formación ósea con una cantidad estable de hueso reabsorbido. Por otra parte, Schnizler y Solomon (1984) encuentran una reducción en los parámetros de formación ósea junto con una elevación de los de reabsorción, concluyendo que el alcohol origina un desajuste entre ambos procesos del remodelamiento óseo.

Bickle DD y cols. (1985) no pudieron demostrar la existencia de un descenso del volumen óseo trabecular en los alcohólicos estudiados, encontrando, sin embargo, una

marcada reducción en la tasa media de formación ósea medida por la escasez de superficies óseas que se marcaron con tetraciclinas, así como un descenso de la reabsorción activa de hueso. Se concluye que en los sujetos alcohólicos estudiados existe un trastorno global del remodelamiento óseo.

Crilly RG y cols. (1988), al comparar los parámetros encontrados en un grupo de alcohólicos con un grupo control, encuentran una disminución del grosor de la superficie osteoide sin reducción del número de osteoblastos, un descenso en la tasa de formación del osteoide, una disminución en el número de osteoblastos y una disminución de las lagunas de reabsorción en los pacientes con alcoholismo más severo. Todo ello se interpreta como un trastorno en el proceso de formación ósea localizado en una deficiente producción del osteoide con una mineralización posterior sin alteraciones.

En concordancia con los hallazgos de Crilly RG y cols. (1988) se encuentran los de Diamond T y cols. (1989), quienes describen, en los alcohólicos, una reducción significativa en la síntesis de la matriz osteoide, del perímetro de osteoblastos y de los parámetros de formación ósea. Sin embargo también señalan una disminución de la mineralización de la matriz osteoide. Para estos autores el alcohol puede originar una disfunción osteoblástica con el

resultado de una disminución de la formación ósea y de la mineralización.

La conclusión global de la mayoría de los estudios mencionados, es que el alcohol origina pérdida de masa ósea mediante una disfunción del proceso normal de reabsorción-formación.

Algunos autores encuentran una frecuencia alta de osteomalacia en individuos alcohólicos (*Arlot ME y cols, 1983; Duquesnoy B y cols. 1984; Lalor BC y cols, 1986*), sin embargo este hallazgo podría deberse a un mayor grado de afección hepática.

E. EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE LA HOMEOSTASIS DEL METABOLISMO MINERAL.

Se han descrito diversas alteraciones bioquímicas que sugieren la existencia de un trastorno en la homeostasis del metabolismo fosfo-cálcico en alcohólicos crónicos, tales como: Hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipercalciuria, hipermagnesiuria, reducción de los niveles plasmáticos de 25 $(OH)_2$ D, hiperparatiroidismo secundario, elevación de la fosfatasa alcalina, y disminución de la absorción intestinal de calcio (*Gascon-Barré M, 1985*).

La presencia de estos trastornos puede relacionarse con alteraciones del metabolismo de la vitamina D, con su déficit o con alteraciones endocrinas.

A continuación se señalan las diferentes alteraciones que origina el alcohol en la homeostasis del metabolismo mineral.

1. CALCIO

a) Disminución de la absorción intestinal de calcio.

Clásicamente se ha pensado que la malabsorción intestinal de calcio en pacientes alcohólicos, estaba

motivada por una deficiente absorción de vitamina D secundaria a esteatorrea. Dicha esteatorrea puede deberse a insuficiencia pancreática exocrina (*Mezey y cols, 1970; Roggin GM y cols, 1972; Sun DCH, 1967*), solubilización micelar defectuosa como resultado de una reducción de la concentración de sales biliares por síntesis defectuosa, colestasis o sobrecrecimiento bacteriano (*Vlahcevic AR y cols, 1970; Martini GA y cols, 1957*), o finalmente por lesiones yeyunales producidas por deficiencia de folatos y otros nutrientes.

Krawitt y cols. (1973 y 1975), mediante la experimentación en ratas, concluyeron que la ingestión de alcohol interfiere con el transporte duodenal de calcio y que este efecto es independiente de la afección hepática y de la disfunción pancreática. Estos autores no pudieron determinar si el alcohol interfiere con el metabolismo o la accion de la vitamina D, o bien si ejerce su acción por mecanismos independientes de la misma. Sin embargo, el hecho de que la administración de grandes dosis de vitamina D a las ratas que ingerieron alcohol no restaurara completamente el transporte duodenal de calcio, hace pensar que la ingestión del alcohol actúa sobre la absorción de calcio por mecanismos, al menos en parte, independientes de la vitamina D.

Por otra parte Crilly y cols. (1988) no encontraron descenso alguno en la medición de la absorción intestinal

de calcio, mediante el método de la absorción de radiocalcio de Marshal (1976), entre los sujetos alcohólicos estudiados.

b) Hipercalciuria.

Kalbfleisch y cols. (1963) describieron que la administración aguda de alcohol daba origen a un aumento inmediato y transitorio en la eliminación renal de calcio y magnesio, tanto en sujetos normales como en alcohólicos, y que estos efectos eran independientes de la tasa de filtración glomerular, del flujo plasmático renal y de la diuresis.

El efecto hipercalciúrico del alcohol se ha demostrado, así mismo, mediante la investigación en animales de laboratorio. Así, Hugot y Causeret (1976) describieron en ratas un aumento del calcio urinario tras la ingesta de etanol.

Linkola J y cols. (1979) encontraron un efecto bifásico de la intoxicación etílica sobre la excreción urinaria de calcio en humanos, de forma que una estimulación inicial de la misma se seguía de una fase de conservación.

La medición de la calciuria en alcohólicos crónicos ha dado resultados discordantes en los diferentes estudios realizados. La mayoría de los autores no encuentran

diferencias significativas en la medición de la calciuria de 24 horas en los alcohólicos comparados con grupos de población no alcohólica (*Cilly RG y cols, 1988; Duquesnoy B y cols, 1984*). En este sentido, Lalor y cols. (1986) encuentran una gran variación en los valores de calciuria obtenidos en un grupo de 22 alcohólicos, de los cuales 5 presentaron hipocalciuria.

Los estudios que ponen de manifiesto la existencia de hipercalciuria en alcohólicos crónico son muy escasos y, en general, poco demostrativos: Bickle DD y cols, (1985) encuentran una tendencia a la hipercalciuria que no llega a ser significativa; De Vernejoul y cols. (1983) detectaron hipercalciuria en 2 de los 11 sujetos que componen su estudio, si bien sólo uno era alcohólico; Sosa Henriquez y cols. (1986) describieron, en una carta al director, la existencia de hipercalciuria independientemente del grado de afección hepática; y, finalmente, De Marchi y cols. (1984), mediante otra carta al director, comunicaron el hallazgo de una correlación sorprendente entre la incidencia de fracturas y la hipercalciuria, considerando a ambos como dos indicadores del grado de alcoholismo en un paciente.

Vemos como, si bien parece claro que la ingesta de alcohol produce un efecto calciúrico inmediato y de corta duración cuando se ingiere en forma de sobrecarga, la existencia de una hipercalciuria manifiesta en sujetos

alcohólicos crónicos no ha sido demostrada de forma fehaciente.

El motivo de esta aparente contradicción podría ser que en la mayoría de los estudios realizados los individuos habían cesado su ingesta etílica días o semanas antes del inicio de las determinaciones.

c) Hipocalcemia.

En animales de experimentación, la administración de grandes dosis de alcohol (2-8 g/kg de peso) ha tenido efectos hipocalcémicos (*Peng TC y cols, 1972; Peng TC y Gitelman HJ, 1974; Ramp WK y cols, 1975; Sha JH y cols, 1978; Krishnamra N y Limlomwongse L, 1983*).

Los mecanismos implicados en este efecto del alcohol no han sido aún clarificados. Estudios realizados con ^{45}Ca sugieren que la pérdida del calcio sérico se realiza mediante su paso al hueso (*Peng TC y cols, 1972*) y recientes estudios, realizados en pollos, indican que el etanol estimula la deposición mineral ósea (*Ramp WK y cols, 1975*).

Sin embargo otros estudios, realizados en ratas, apuntan hacia un descenso en la entrada de calcio al plasma como una de los mecanismos implicados en el efecto hipocalcémico del alcohol (*Krishnamra N y Limlomwongse L, 1983*). Así mismo, la interferencia del alcohol con el

transporte duodenal de calcio (Krawitt EL y cols, 1973 y 1974), ya comentada, podría jugar algún papel en el desarrollo de dicho efecto.

Existen pocos estudios en humanos que evalúen los efectos agudos de la ingesta de alcohol sobre los niveles sanguíneos de calcio. En un estudio realizado en 5 sujetos que ingerieron 200 cc de alcohol etílico al 50%, no se encontraron cambios en las concentraciones séricas del calcio total ni del calcio iónico (*Earll JM y cols, 1976*). Williams y cols. (1978) tampoco encuentran variaciones en la calcemia de sujetos que ingerían 0,8 mg/Kg de etanol en una hora, describiendo sin embargo una elevación significativa de la PTH y de la calcitonina, tal y como se verá más adelante. Por último, Ljunghall y cols. (1985) obtienen los mismos resultados que los estudios anteriores, en lo referente a la calcemia, administrando la misma cantidad de alcohol que Williams a un grupo de 11 sujetos sanos.

De los estudios mencionados parece deducirse que <u>la elevación moderada y aguda de los niveles de etanol en sangre no afecta a la concentración sérica de calcio</u>.

La investigación de la calcemia en alcohólicos crónicos ha dado resultados dispares en los diferentes estudios realizados. Así, mientras unos autores no encuentran modificaciones significativas (*Mullier JP y cols, 1979; De Vernejoul MC, 1983; Duquesnoy B y cols,*

1984; Lalor BC, 1986; Crilly RG y cols, 1988; Diamond T y cols, 1989), otros detectan hipocalcemia (*De Marchi S y cols, 1984; Bickle DD y cols, 1985; Sosa Henriquez M y cols, 1986; Feitelberg ET y cols, 1987*).

2. FOSFORO.

Se ha descrito la existencia de <u>hipofosforemia y depleción de fosfatos en el alcoholismo crónico</u> (*Territo MD y Tanaka KR, 1974; Knochel JP, 1980*). Los mecanismos que intervienen en la producción de tales efectos probablemente sean varios, pudiendo intervenir un descenso en la ingesta y en la absorción de fosfatos, intercambios celulares y un aumento de las pérdidas renales.

Bickle DD y cols. (1985) encuentran en sujetos alcohólicos un <u>descenso de la reabsorción tubular máxima de fosfato (TMF)</u> sin modificación de la fosforemia, posiblemente debido a la existencia de un hiperparatiroidismo subclínico, manifestado por la existencia de cifras de PTH y de AMPc en orina en el límite superior de la normalidad. Lalor y cols. (1986) encuentran hipofosfatemia sólamente en dos de los alcohólicos estudiados, coincidiendo en ellos un descenso de la reabsorción tubular máxima de fosfatos (TMP). Sosa Henriquez y cols. (1986) encuentran una hipofosforemia transitoria, en los primeros

días tras el ingreso, en el 50% de los alcohólicos estudiados, sim bién no detectan ninguna alteración en los parámetros que determinan el manejo renal de fosfatos.

Otros autores, en estudios realizados en alcohólicos crónicos, no encuentran alteraciones del fósforo sérico al compararlos con grupos de población no alcohólica (*Duquesnoy B y cols, 1984; De Vernejoul MC y cols, 1982; Crilly RG y cols, 1988; Diamond T y cols. 1989*).

Por otra parte, la existencia de hipofosfatemia ha sido descrita igualmente en el alcoholismo agudo (*Stein J y cols, 1966*), aunque Ljungall y cols. (1985) no pudieron demostrar variaciones de la fosforemia en sujetos sometidos a una ingesta etílica aguda.

3. MAGNESIO.

La hipomagnesemia ha sido descrita en múltiples ocasiones, relacionada con el alcoholismo (*Nielsen J, 1963; Bickle DD y cols, 1985; Lalor y cols, 1986; Duquesnoy y cols, 1984*). La hipomagnesemia del alcohólico asocia con un déficit generalizado de mangnesio, manifestado por un descenso concomitante del magnesio linfocitario y óseo (*Cohen L y cols, 1985*).

La deficiencia de magnesio en alcohólicos puede tener su origen en la combinación de una baja ingesta dietética

de magnesio junto a un incremento de las pérdidas urinarias del mismo.

Sin embargo, la simple deprivación dietética difícilmente conduce por sí sola a la depleción de magnesio, a no ser que se mantenga durante varias semanas, constituyéndose la hipermagnesiuria, por lo tanto, en el principal factor determinante del déficit de magnesio en el alcohólico (*Cohen y cols, 1985*).

Kalbfleisch y cols. (1963) y Mc Collister y cols. (1963), describieron un incremento del magnesio urinario en respuesta a una sobrecarga alcohólica. Posteriormente Lincola y cols. (1979) encuentran también un efecto magnesiúrico del alcohol en 5 de 7 sujetos sometidos a intoxicación etílica.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la hipermagnesiuria de origen etílico:

a) Acción directa del alcohol sobre el mecanismo de reabsorción tubular de magnesio (Kalbfleisch J y cols, 1963; Mc Collister y cols, 1963).

b) Incremento de la producción de lactato, el cual ejercería un efecto tóxico sobre el túbulo renal (*Sullivan y cols, 1966*).

c) La inanición (frecuentemente asociada a casos de alcoholismo severo) se ha asociado con hipermagnesiuria (*Drenick E y cols, 1969*).

g) La cetoacidosis, producida por la ingesta etílica crónica (*Halperin ML y cols, 1983*), incrementa la eliminación urinaria de magnesio, posiblemente mediante el trastorno de la rebsorción tubular del mismo.

4. HORMONAS CALCIOTROPAS (PTH Y CT).

En estudios realizados "in vitro", se ha demostrado una acción inhibidora del alcohol sobre la secreción de PTH en tejidos paratiroideos de ratas incubados con bajas concentraciones de calcio extracelular (*Chanard J y cols, 1980; Nko M y cols, 1982*). En este sentido, Rudberg y cols. (1984) describieron que en células paratiroideas humanas dispersadas, el alcohol al 0,2% causaba una ligera inhibición de la liberación de PTH.

Contrastando con los estudios anteriores, Williams y cols. (1978) encuentran una elevación significativa de la secreción de PTH en cortes de glándulas paratiroides de ovejas, incubadas con etanol, siendo esta elevación dependiente de la dosis de alcohol empleada.

En estudios realizados en animales de experimentación, Peng y Gitelman (1974) encuentran que la administración de PTH previene la hipocalcemia inducida por el alcohol, así como que el alcohol inhibía el efecto hipercalcemiante de la PTH inyectada a los animales. En

otro estudio, llevado a cabo en ratas, los niveles de PTH no se elevaron durante la hipocalcemia inducida por el alcohol, y éste impidió el incremento de la PTH provocado por la inyección de EDTA (*Chanard J y cols, 1980*). Sin embargo, Sha y cols. (1978) encontraron que incluso pequeñas cantidades de alcohol causaban elevaciones significativas de las concentraciones de PTH en ratas.

Los estudios realizados en humanos son escasos y discordantes. Williams y cols. (1978) describieron que la ingestión de etanol (0,8 g/kg de peso) causaba incrementos significativcs de las concentraciones de PTH y de calcitonina sin modificación de los niveles de calcio sérico; Linkola y cols. (1979) encuentran un descenso en la eliminación de AMPc en orina siguiendo a la intoxicación experimental con etanol. Por último, Ljunghall y cols. (1985) no encuentran modificaciones en los niveles de PTH tras la administración de un cantidad de alcohol similar a la administrada por Williams.

En sujetos afectos de enfermedad crónica del hígado y osteomalacia, se ha detectado la existencia de un hiperparatiroidismo (*Dibble JB y cols, 1981*). Por otra parte, en varios estudios realizados en alcohólicos crónicos sin afección hepática, se han encontrado datos de hiperfunción paratiroidea (*Lalor y cols, 1986; Duquesnoy B y cols, 1984; Bickle DD y cols, 1985; Feitelberg S y cols, 1987*). Sin embargo, otros autores no encuentran

alteraciones en la secreción de PTH (*De Vernejoul y cols, 1982; Crilly RG y cols, 1988; Diamond T y cols, 1989; Sosa Henriquez M y cols, 1986*).

Como hemos visto, existe controversia en la evaluación de los efectos del alcohol sobre la función paratiroidea, tanto en la sobrecarga aguda de alcohol como en la ingestión crónica del mismo, pudiendo explicarse, en parte, por los distintos métodos de radioinmunoanálisis empleados y la determinación de distintas fracciones de la molécula de PTH.

Es de destacar que, si bien el radioinmunoanálisis aporta un método altamente sensible para la detección del antígeno de PTH al aplicarlo a los líquidos corporales, no constituye un índice del todo válido para detectar la cantidad de PTH biológicamente activa en la muestra, siendo su sensibilidad bastante menor en la detección de casos de hipofunción paratiroidea (*Auerbach GD, 1981*).

En cuanto al efecto del alcohol sobre la secreción de calcitonina, se ha descrito que el alcohol puede estimularla en pacientes con carcinoma medular de tiroides, habiéndose propuesto la ingestión de etanol como una prueba diagnóstica para este tumor junto con la infusión de calcio y la inyección de pentagastrina (*Dymling JF y cols, 1970*).

En sujetos normales, estos mismos autores no pudieron demostrar que el alcohol afectara la secreción de calcitonina. Sin embargo, estudios posteriores utilizando

métodos de ensayo más sensibles, demostraron que algunos sujetos normales respondían con un incremento de la secreción de calcitonina a la ingesta etílica (*Hillyard CJ y cols, 1977*). En este sentido, Williams y cols. (1978), tal y como ya se ha mencionado, describieron una elevación de la calcitonina en todos los sujetos estudiados, tras la ingesta de una dosis de alcohol equivalente a 0,8 g/Kg de peso.

5. VITAMINA D.

La relación entre el consumo crónico de alcohol y la síntesis endógena de la vitamina D en la piel no ha sido estudiada, sin embargo la mayoría de los alcohólicos se exponen de manera insuficiente a la radiación ultravioleta del sol y por lo tanto puede alterarse la síntesis endógena de la vitamina D. Por otra parte, los alcohólicos suelen seguir una nutrición inadecuada con un bajo aporte de vitamina D, lo cual junto con los trastornos de la absorción intestinal que puede producir el alcohol, puede dar lugar a una disminución en la disponibilidad de la vitamina D por parte del organismo (*Gascon-Barré M, 1985*).

Se ha descrito que el consumo crónico de alcohol estimula la actividad del sistema enzimático P-450 hepático tanto en animales (*Joly JG y Hétu C, 1975;*

Lieber CS y cols, 1976) como en el hombre (*Misra PS y cols, 1971*). Por otra parte, se ha descrito en varias ocasiones la existencia de un déficit de 25 (OH) D en alcohólicos crónicos (*Paliard P y cols, 1983; Lund B y cols, 1977; Lalor BC y cols, 1986; Diamond T y cols, 1989*), reflejando un aporte insuficiente de vitamina D más que una transformación hepática inadecuada.

Como ya ha sido mencionado, el alcohol origina un descenso de la concentración sérica de fósforo (*Territo MD y Tanaka KR, 1974; Knochel JP, 1977*), lo cual estimula el sistema enzimático renal responsable de la 1 α hidroxilación de la 25 OH D (*Tanaka Y y De Luca HF, 1973; Larkins RG y cols, 1973*) y, por lo tanto, puede favorecer la producción de 1,25 $(OH)_2$ D (*Gascon-Barré M, 1985*).

Feitelberg y cols. (1987) encuentran una elevación de 1,25 $(OH)_2$ D en alcohólicos crónicos que también presentaban cifras elevadas de PTH, concluyendo que la elevación de la 1,25 $(OH)_2$ D se debía al estímulo de la PTH.

Se puede concluir que las concentraciones séricas de 25 OH D y de 1,25 $(OH)_2$ D en alcohólicos crónicos pueden no ser un índice fiable de las reservas orgánicas de vitamina D. Por otra parte, los efectos del consumo crónico de alcohol sobre el metabolismo de la vitamina D deben relacionarse con los efectos tóxicos más generales del consumo de alcohol, que afectan no sólo a la homeostasis

normal del calcio y sus reguladores endocrinos, sino también al hígado y al intestino (*Gascon-Barré M, 1985*).

F. ALCOHOL.

1. HISTORIA.

El alcohol, producto de la fermentación natural o artificial de numerosos tipos de azúcares, fue descubierto por el hombre en tiempos prehistóricos. Sobre su origen sólo pueden hacerse conjeturas, basadas, principalmente, en datos obtenidos de registros arqueológicos de las civilizaciones más antiguas, como son murales y pinturas, pero que permiten poner de manifiesto la antiguedad, universalidad e importancia de su consumo en todas las sociedades conocidas de todos los tiempos. Son mucho más importantes, a este respecto, los registros de escritos antiguos como el código de Hamurabi, Rey de Caldea (*Harper RF, 1904*), las descripciones en tablas de arcilla de los médicos de Sumaria (*Kramer SN, 1956*), los papiros médicos egipcios (*Leake CD, 1952*), las escrituras épicas cuneiformes de los cainitas de Ugarit en tiempos prebíblicos (*Gordon CH, 1965*) y otros muchos.

2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

El alcohol (etanol: C_2H_5OH) es un liquido incoloro, con un peso especifico de 0,79 y un punto de ebullición de 78,3°C. Su capacidad energética es de 7,07 Kcal = 29,6 Kj (Kilojulios) por gramo.

3. ABSORCION.

Tras su administración oral, el alcohol de absorbe en un 20% aproximadamente a través de la mucosa gástrica y el resto a nivel del intestino delgado. Su velocidad de absorción depende del estado de repleción y motilidad gástrica asi como de la concentración del alcohol ingerido: a mayor concentración corresponde mayor absorción, pero cuando se supera la concentración de 30-40% se retrasa el vaciamiento del estómago, fundamentalmente por piloroespasmo, y la absorción se enlentece (*Mardones J, 1963*).

4. DISTRIBUCION.

Una vez en el torrente circulatorio, el alcohol se distribuye por difusión a los tejidos a través de los capilares, alcanzándose rápidamente un equilibrio de

concentración intra y extravascular (*Anthonisen P y Crone C, 1956*).

La velocidad de instauración de equilibrio entre la alcoholemia y la concentración de alcohol en un tejido, depende principalmente de la superficie del lecho capilar por unidad de masa de tejido y del flujo sanguíneo por minuto y por unidad de masa de tejido (*Crone C, 1963; Price HL, 1963*). Lo cual, se ha podido demostrar mediante la inyección i.v. de etanol marcado con carbono 14 a animales de experimentación, obteniéndose diferencias de radioactividad en distintas regiones cerebrales en proporción con su flujo sanguíneo.

Otro factor importante que interviene en la concentración de alcohol alcanzada en los tejidos corporales es su contenido acuoso, siendo máxima en el riñón, testículo, bazo, músculo y cerebro, y mínima en el hígado (*Van Hecke, 1951*).

Los niveles máximos de alcoholemia se suelen alcanzar a los 30-60 minutos de la ingestión oral de alcohol y su distribución por todo el organismo suele ser total hacia los 60-90 minutos.

La concentración de alcohol en orina, retenida en vejiga durante varias horas no guarda relación alguna con los niveles sanguíneos en un momento determinado, de forma que no cabe deducir la alcoholemia en base a la concentración urinaria. Por el contrario, si existe una

estrecha relación entre los niveles de sangre y orina cuando ésta ultima se recoge mediante cateterización de la pelvis renal, al mismo tiempo que se toma la muestra de sangre (*Payne JP, 1968*).

Los cambios de concentración de alcoholemia con la concentración en saliva y LCR llevan, en general, un curso paralelo (*Gostomzyk y cols, 1969*).

5. METABOLISMO.

Más del 90% del alcohol ingerido es metabolizado en el hígado, sólo cantidades relativamente pequeñas se eliminan sin modificar en la orina (0,5-2%), por los pulmones (5%) o a través de la piel, el resto es metabolizado en otros órganos corporales (riñón, cerebro, estómago, etc.) (*Wallgren H y Barry H, 1970*). Si bien hemos de destacar que existen importantes diferencias en la capacidad de metabolizar el alcohol entre distintos individuos, así como entre diferentes razas y grupos étnicos.

El alcohol se degrada mediante un proceso de oxidación que tiene lugar en tres fases: En la primera, se produce el paso de alcohol a acetaldehído; en la segunda, el acetaldehído es transformado a acetato y finalmente éste es hidrolizado en CO_2 y H_2O en los tejidos periféricos.

a) Oxidación del alcohol

El primer paso de oxidación del alcohol se puede llevar a cabo a través de tres vías metabólicas diferentes:

- Vía catalizada por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH).

- El sistema mitocondrial oxidante de etanol (MEOS).

- El sistema catalasa.

La primera (vía de la ADH) es, con mucho, la más importante, de forma que, en condiciones normales, casi todo el alcohol ingerido se metaboliza por esta vía.

- Vía metabólica de la ADH.

En ella el paso de etanol a acetaldehído tiene lugar mediante una oxidación catalizada por la enzima citoplasmática ADH, utilizando como cofactor el nicotinamin-adenin-dinucleótido (NAD), que acepta los hidrogeniones (H^+) desprendidos de la reacción y se transforma en su forma reducida ($NADH^+$) (*Theorell H y Bonnichsen R, 1951; Theorell HS y Chance B, 1951*).

- Sistema microsomial oxidante de etanol (MEOS: Microsomial Ethanol Oxiding System).

De las dos vías accesorias para la oxidación del alcohol, Catalasa (*Thurman RG y Brentzel HJ, 1977; Thurman RG y cols, 1972*) y MEOS (*Lieber CS, 1977; Lieber CS y De Carli LM, 1968; Teschcke R y cols, 1977*), ésta parece ser la que juega un papel más importante y ha sido la más intensamente estudiada.

Este sistema microsomial fué descrito por Lieber y cols., en 1968, se encuentra localizado en el retículo endoplásmico liso (REL), y aunque su importancia como vía alternativa al alcohol en condiciones normales es poca, cada vez hay pruebas más concluyentes de que en el alcohólico crónico se produce un incremento de la actividad oxidativa del sistema MEOS, que se acompaña histológicamente de una hipertrofia del REL, tanto en humanos como en animales de experimentación (*Ishii H y cols, 1973*).

Este sistema está ligado al citocromo P450 y utiliza como cofactor $NADPH^+$. Por esta vía la oxidación del etanol se realiza según la reacción:

$$CH_3-CH_2OH + O_2 + H^+ + NADPH^+ = CH_3-CHO + NADP + 2\ H_2O$$

Así pues, la transformación del alcohol en acetaldehído se lleva a cabo con consumo de O_2 e iones H^+, utiliza el $NADPH^+$, que se oxida, y se genera H_2O.

- Sistema oxidante de etanol vía catalasa.

El sistema catalasa es capaz de oxidar etanol en presencia de un sistema generador de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (Keilin D y Hartree EF, 1936 y 1945).

En la actualidad, se acepta que la actividad de este sistema catalasa queda limitada por la capacidad de generación de H_2O_2 (*Lieber CS, 1977*).

La catalasa actúa produciendo acetaldehído y H_2O:

$$CH_3\text{-}CH_2OH + H_2O = CH_3\text{-}CHO + 2H_2O.$$

Estudios realizados con potentes inhibidores del sistema catalasa indican que esta vía es responsable de menos de un 10% del metabolismo del etanol, pero parece tener mayor importancia en la oxidación del metanol (*Keilin D y Hartree EF, 1945*).

b/ Oxidación del acetaldehído.

En contraste con las tres posibles vías oxidativas del etanol, la oxidación del acetaldehído (primer metabolito del alcohol), puede llevarse a cabo por vía de la enzima acetaldehído-deshidrogenasa, que cataliza la transformación de acetaldehído en acetato, interviniendo como coenzima el NAD, que acepta los iones H^+ y se transforma en $NADH^+$, todo ello ocurre según la siguiente reacción:

$$CH_3\text{-}CHO + NAD^+ = CH_3\text{-}COO + NADH^+ + H^+$$

La acetaldehido-deshidrogenasa también es una enzima heterogénea en la que se distinguen dos fracciones principales: una ubicada en el citoplasma y otra en la mitocondria del hepatocito. En la rata, la mayor parte de este enzima se encuentra en la mitocondria y estudios metabólicos han comprobado que esta es la principal localizacion para la metabolización del acetaldehído en esta especie animal (*Tottmar SOC, 1973*).

c) Oxidación del acetato.

El acetato, formado en la oxidación del acetaldehído, es, a su vez, oxidado en el hígado, previa activación a Acetil Co A, a traves del ciclo de Krebs en una pequeña proporción, ya que la generación de $NADH^+$, procedente de los primeros pasos de la oxidación del alcohol, deprime la actividad de dicho ciclo (*Lieber CS, 1978*). La mayor parte del acetato es drenado del hígado a través de las venas hepáticas y metabolizado en tejidos extrahepáticos, principalmente en el músculo, donde se transforma en CO_2 y H_2O. También su forma activada, Acetil Co A, puede seguir otras vias metabólicas como es la sintesis de ácidos grasos y esteroides, formación de cuerpos cetónicos, etc.

6. EPIDEMIOLOGIA DEL ALCOHOLISMO.

El consumo crónico de alcohol constituye uno de los problemas más importantes con que se enfrenta la sociedad alctual, debido en parte, a la magnitud de las consecuencias de morbilidad y mortalidad, tanto psíquica como física, que conlleva el alcoholismo crónico.

El consumo de alcohol varia considerablemente de unos países a otros, y, en general, dentro de una población determinada, la mayor disponibilidad o facilidad de acceso al alcohol, trae consigo un mayor consumo y mayor morbilidad. En España, ya en 1972 (*Alonso F, 1972*), se reconocia al alcohol como una de las primeras causas de morbilidad de nuestra sociedad, calculándose que un 18-20% de la población laboral activa presentaba algún tipo de problemas relacionados con el alcoholismo crónico.

En España, durante la última década se ha asistido a un considerable incremento del consumo del alcohol. Así, ha pasado de un 4º puesto, entre los países consumidores, después de Francia, Portugal e Italia a principios de los años setenta, a ocupar un 3º puesto con un consumo medio de 13,5 litros de alcohol puro/habitante/año (*Alonso F, 1980*). Este avance parece relacionado con una mayor disponibilidad registrada en los últimos años. Y, según datos de la OMS (1977), este incremento se debe más a un

aumento del numero de consumidores, que a un mayor consumo medio "per cápita".

Atendiendo a datos publicados por la OMS, en 1977, los paises vitivinicolas, Francia, Portugal, España e Italia se colocan a la cabeza en cuanto al consumo alcohólico. ien que se conserva al agrupar a los países atendiendo a su morbilidad por alcoholismo.

Hay que destacar el aumento experimentado por el alcoholismo femenino, en todas las partes del mundo que se han investigado; este aumento se produce, principalmente, a expensas de mujeres jóvenes solteras. En España se calcula que de un 15-25% de todos los alcohólicos son mujeres (*Alonso F, 1980*).

Las causas del incremento de mujeres alcohólicas son diversas, destacando como principales: el mayor nivel de empleo e independencia de las mujeres, la mayor disponibilidad del alcohol, anuncios en diferentes medios de comunicación dirigidos especificamente a mujeres, disminución de las diferencias en las costumbres entre sujetos de distinto sexo, tanto en actividades laborales como en los ratos de ocio (*Alonso F, 1980*).

II.- OBJETIVOS

II. OBJETIVOS.

1º.- Estudiar los efectos de la ingestión del alcohol sobre el metabolismo fosfocálcico, en tres situaciones diferentes:

a) En pacientes etílicos crónicos que mantienen la ingesta alcohólica.

b) En pacientes etílicos crónicos después de un periodo de abstinencia.

c) Los efectos de una sobrecarga aguda de alcohol en sujetos sanos no bebedores.

Con ello, pretendemos dar cuenta de posibles alteraciones hormonales, minerales o de los marcadores bioquímicos del turnover óseo. Así mismo, diferenciar las alteraciones que dependen del efecto directo del alcohol ingerido de forma aguda, de aquellas que son consecuencia de los efectos tóxico-metabólicos tardíos del etilismo crónico.

2º.- Investigar el efecto calciúrico del alcohol. Si se confirma su existencia, tratar de aclarar si es un efecto directo y transitorio de la ingesta aguda, o es una consecuencia metabólico-hormonal tardía y mantenida.

3º.- Dar cuenta del papel que pueden representar diversos factores hormonales y no hormonales, en las modificaciones de la calciuria que se pueden observar tanto en el alcoholismo crónico como en la sobrecarga alcohólica aguda.

III.- MATERIAL Y METODOS.

A. MATERIAL.

En nuestro trabajo se han realizado dos tipos de estudios diferentes:

1. ESTUDIO EN ETILICOS CRONICOS

Se ha llevado a cabo en sujetos con ingesta etílica habitual y en individuos controles no bebedores, con criterios de selección y metódica que se explican más adelante.

2. PRUEBA DE INGESTA ETILICA AGUDA

Se ha realizado, en sujetos sanos voluntarios, con objeto de averiguar el efecto de la ingesta aguda de alcohol sobre el metabolismo fosfocálcico. Su descripción se hace en el apartado de métodos.

1. MATERIAL DEL ESTUDIO EN ETILICOS CRONICOS.

Nuestra casuística está constituida por 51 sujetos, con edades comprendidas entre los 21 y los 65 años, varones

en su totalidad. De ellos, 32 eran etílicos crónicos y 19 controles sanos no bebedores. A todos los sujetos que formaron parte de este estudio se les informó de forma detallada y completa sobre la naturaleza y objetivos de este estudio y aceptaron voluntariamente su participación.

Se han seguido los criterios de selección que a continuación se señalan:

1. Ausencia de las siguientes enfermedades: Insuficiencia renal, ictericia obstructiva, cirrosis hepática, EPOC, insuficiencia cardiaca, enfermedades endocrinas, enfermedades óseas exceptuando la osteoporosis y enfermedades neoplásicas.

2. Ausencia de ingesta farmacológica de cualquier tipo, al menos desde un mes previo a la realización del estudio.

3. Hábitos dieteticos normales.

4. Ausencia de desnutrición, evaluada mediante el peso en relación a la talla según el cálculo del índice de masa corporal (IMC = Peso en Kilogramos/Talla en metros al cuadrado; Valores normales: 19 - 25).

La selección de los pacientes se realizó en las consultas externas de los Servicios de Reumatología y Digestivo del Hospital Universitario de Granada, de entre aquellos que consultaron por problemas banales como lumbalgias, dolores óseos inespecíficos, molestias

dispépticas, etc, durante el periodo de tiempo de 1987 a 1989.

Los sujetos nº 2 y 13 eran portadores de una hepatopatia etilica leve y bien compensada, con acividades de protrombina normales (Tabla I) y con una gammagrafía hepática que sólo mostró en el sujeto nº 13 una hepatomegalia sin otro hallazgo patológico.

A todos se les comprobó el estado de salud mediante historia clínica, exploración física general, estudio analítico básico (hemograma completo con VSG, actividad de protrombina, orina elemental y sedimento, determinaciones séricas de calcio, fósforo, creatinina, glucemia basal, colesterol, ácido úrico, proteínas totales, bilirrubina directa e indirecta, fosfatasa alcalina, GOT y GPT) así como las exploraciones con técnicas de imagen que requirió cada caso.

Los sujetos participantes en este estudio fueron distribuidos en tres grupos en base a los siguientes criterios:

a) Grupo A: Sujetos bebedores habituales de más de 80 gr de alcohol al dia durante un periodo de tiempo superior a 5 años previos al momento del estudio.

Está constituido por 19 individuos de edades comprendidas entre los 27 y 65 años (edad media 45,7 años).

A 12 sujetos de este grupo, designados con los numeros del 1 al 12, se les realizó un estudio del metabolismo fosfocálcico mientras mantenían su ingesta etílica habitual y se les repitió en las mismas condiciones tras una semana de abstinencia alcohólica absoluta.

A todos, excepto al nº 16, se les realizó una gammagrafía hepática.

A 13 sujetos, designados con los números 2, 3, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19, se les realizó una densitometría ósea.

Dos individuos fueron excluidos del estudio por no cumplir la metódica señalada.

b) Grupo B: Sujetos bebedores habituales de más de 40 y menos de 80 gr de alcohol al día durante los 5 años previos al estudio.

Constituido por 13 individuos de edades comprendidas entre 20 y 60 años (edad media 35,9 años).

A todos los sujetos pertenecientes a este grupo se les realizó un estudio del metabolismo fosfocálcico mientras mantenían su ingesta etílica habitual.

A 6 individuos, designados con los números 20, 21, 23, 24, 26 y 27, se les realizó una densitometría ósea.

...

c) Grupo C: Grupo control de sujetos no bebedores habituales de alcohol.

Constituido por 19 individuos de edades comprendidas entre 22 y 50 años (edad media 31,6 años).

A todos los sujetos de este grupo se les realizó un estudio del metabolismo fosfocálcico. A 10 individuos, designados con los numeros 33 al 42, se les repitió en las mismas condiciones, una semana más tarde.

2. MATERIAL DE LA PRUEBA DE INGESTA ETILICA AGUDA.

Hemos realizado esta prueba en estudiantes de medicina que voluntariamente se han prestado para ello.

La casuistica para este estudio está constituida por 8 individuos varones, de edades comprendidas entre 23 y 29 años (edad media 25,5 años). Todos cumplian los criterios de selección enunciados anteriormente para el estudio en bebedores crónicos y fueron sometidos a los mismos procedimientos de despistaje de enfermedad allí mencionados.

Todos dieron su consentimiento por escrito después de haber sido informados de la naturaleza y objetivos del estudio.

B. METODOS.

1. ESTUDIO EN ETILICOS CRONICOS.

a) Determinación de la ingesta etilica y otros hábitos relacionados con el estudio.

A todos los individuos constituyentes de este estudio se les realizó un interrogatorio exhaustivo acerca de sus hábitos etilicos, preguntándoles si ingerían bebidas alcohólicas diariamente, qué tipo de bebidas, en qué cantidad y desde cuándo. Las respuestas obtenidas de los sujetos fueron contrastadas y confirmadas mediante un interrogatorio a familiares que convivían con ellos.

La determinación de la cantidad en gramos de alcohol ingerido por cada sujeto se basó en la fórmula siguiente para cada tipo de bebida:

Gramos de alcohol = Volumen(ml) x 0,8 x Nº de grados / 100

Así por ejemplo, un vaso de vino (100ml) lleno de las bebidas siguientes, contendrá los gramos de alcohol que a continuación se señalan (*Mellor CS, 1970*):

- Cerveza: 4,2 gr
- Cerveza fuerte: 6,5 gr

- Vino: 8,5 gr
- Jerez: 22 gr
- Ginebra: 32 gr
- Whisky: 35 gr

El consumo actual de bebidas alcohólicas, fué comprobado por la existencia de una elevación significativa de la GGT en los dos grupos de bebedores, comparados con el grupo control. Así mismo, se confirmó la veracidad de la abstinencia etílica en los sujetos del grupo de bebedores de más de 80 gr de alcohol/día (Grupo A), a quienes se les repitió el estudio tras una semana sin ingerir alcohol, mediante la confirmación de un descenso significativo de los niveles séricos de GGT.

Así mismo, los sujetos fueron interrogados sobre sus antecedentes patológicos, hábitos alimenticios con especial hincapié en la ingesta de leche y derivados, exposición a la luz solar expresada mediante una puntuación de 1 a 3 (1:Sujetos que trabajan en lugares cerrados y evitan la exposición al sol; 2:Sujetos que trabajan en lugares cerrados pero no evitan exponerse al sol; 3:Sujetos que pasan la mayor parte del día expuestos al sol) (*Lalor y col, 1986*), hábito tabáquico y toma habitual de medicamentos, especialmente antiácidos.

b) Protocolo de extracción de muestras y parámetros determinados:

Los sujetos integrantes del estudio fueron intruídos para la realización de una dieta con contenido conocido en calcio (800-1000 mg/día) y fósforo (1000 mg/día), desde cinco días antes del inicio de la prueba.

El procedimiento seguido consistió en la obtención de muestras de sangre y orina durante dos días consecutivos según la siguiente secuencia:

1er día:

- Extracción de sangre en ayunas para determinación de calcio, fósforo, magnesio, creatinina, GOT, GPT, fosfatasas alcalinas, γ-GT, proteínas totales, colesterol, ácido úrico, bilirrubina directa e indirecta, parathormona (PTH), calcitonina (CT), osteocalcina (BGP), testosterona, SHBG, cortisol, 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)$_2$D], hemograma completo y actividad de protrombina.

- Recolección de orina de 24 horas para determinación de calcio, fósforo, magnesio, creatinina e hidroxiprolina.

2º día:

- Extracción de sangre en ayunas para determinación de calcio, fósforo, magnesio y creatinina.

- Recoleción de orina de 24 horas para determinación de calcio, fósforo, magnesio, creatinina e hidroxiprolina.

- Recolección de una muestra de orina en ayunas para determinación de calcio y creatinina.

Una vez finalizada la recogida de muestras durante estos dos días, se interrogó a los sujetos bebedores acerca de si habían mantenido sus hábitos etílicos durante los días de la prueba. Solamente en el caso de que así fuera se les adscribió a uno de los grupos A o B, rechazándoseles en el caso contrario para los propósitos de este estudio.

Seguidamente se indicó a los 12 sujetos bebedores de más de 80 gr de alcohol/día que fueron sometidos al estudio, que se abstuvieran de ingerir cualquier tipo de bebida alcohólica, y pasada una semana se les volvió a realizar el estudio de idéntica forma que la primera vez y en las mismas circustancias. Así mismo, se repitió el estudio, también con una semana de intervalo, en diez sujetos controles.

Para la realización de los ulteriores cálculos estadísticos se utilizó el valor medio de las determinaciones realizadas el 1º y 2º día, de calcio, calciuria, fósforo, fosfaturia, magnesio, magnesiuria, creatinina en sangre y orina e hidroxiprolinuria, obtenidas en cada estudio realizado.

En base a todos estos datos se elaboró un protocolo de datos clínicos y bioquímicos que constaba de 27

variables relacionadas con la función hepática, renal y el metabolismo fosfocálcico:

- Calcemia
- Calcio corregido (Cac)
- Fosforemia
- Magnesemia
- Creatininemia
- Aclaramiento de creatinina (ClCr)
- γ-GT
- Fosfatasa alcalina
- Testosterona
- Indice de testosterona libre (ITL)
- Calcitonina(CT)
- Osteocalcina(BGP)
- Cortisol
- 1,25 $(OH)_2$ D
- Parathormona (PTH)
- Calciuria de 24 horas
- Cociente Calcio/Creatinina en orina (Ca/Cr_o)
- Indice de Excreción de Calcio(IECa)
- Excreción de Calcio en ayunas
- Fosfaturia de 24 horas
- Reabsorción tubular de fosfatos (RTP)
- Reabsorción máxima de fosfatos (TmP/GFR)
- Magnesiuria de 24 horas
- Cociente Magnesio/Creatinina en orina(Mg/Cr_o)

- Indice de Excreción de Magnesio (IEMg)

- Hidroxiprolinuria de 24 horas

- Cociente Hidroxiprolina/Creatinina en orina (HPL/Cr_o)

Para ello se utilizaron las siguientes fórmulas o ecuaciones:

- Indice de testosterona libre (ITL) (*Loric y cols, 1988*).

ITL = Testosterona total x 100 / SHBG

ITL : Indice de testosterona libre

Testosterona total : Testosterona (ng/ml)

SHBG : Globulina transportadora de testosterona (nmol/l)

- Calcio corregido (Cac) (*Parfit AM, 1974*)

$Cac = Ca_s / (0.55 + PT / 16)$

Ca_s : Calcio sérico (mg/dl)

PT : Proteinas totales (gr/dl)

-Aclaramiento de creatinina (Cl/Cr) (*Rapaport A, 1968*).

$ClCr = Cr_o \times Vm / Cr_s$

Cr_o : Creatinina en orina (mg/dl)

Vm : Volumen minuto (ml/min)

Cr_s : Creatinina sérica (mg/dl)

Valores de referencia comprendidos entre 75 y 140 ml/min/1.73 m^2 de superficie corporal.

- <u>Indice de Excreción de Calcio (IECa)</u> (*Nordin BEC, 1960*)

$IECa = Ca_o \times Cr_s / Cr_o$

Ca_o : Calcio en orina (mg/dl)

Cr_s : Creatinina sérica (mg/dl)

Cr_o : Creatinina en orina (mg/dl)

- <u>Excreción de Calcio en ayunas (ECA)</u> (*Coe FL, 1977*).

$ECA = Ca_o / Cr_o \times Cr_s$

Ca_o : Calcio en orina (mg/dl)

Cr_o : Creatinina en orina (mg/dl)

Cr_s : Creatinina sérica (mg/dl)

Los valores de referencia se encuentran entre 0.03 y 0.16 mg de Calcio por 100 ml de filtrado glomerular.

- <u>Reabsorción Tubular de Fosfatos (RTP)</u> (*Nordin BEC, 1960*)

$RTP = 100 \times (1 - Cr_s \times P_o / Cr_o \times P_s)$

Cr_s : Creatinina sérica (mg/dl)

P_o : Fósforo en orina (mg/dl)

Cr_o : Creatinina en orina (mg/dl)

P_s : Fósforo sérico (mg/dl)

Los valores de referencia se situan entre el 85 y el 95%.

- Reabsorción máxima de fosfatos (TmP/GFR) (*Walton RJ y Bijvoet OLM, 1975*).

Se calculó según el nomograma propuesto por Walton y Bijvoet en 1975. Dicho nomograma considera los valores de fósforo sérico y la reabsorción tubular de fosfato. Los valores de referencia para adultos normales se sitúan entre 2.5 y 4.2 mg/100 ml de filtrado glomerular

- Indice de Excreción de Magnesio (IEMg) (*Nordin BEC, 1976*)

$IEMg = Mg_o \times Cr_s / Cr_o$

Mg_o : Mg en orina (mg/dl)

Cr_s : Creatinina sérica (mg/dl)

Cr_o : Creatinina en orina (mg/dl)

Los valores de referencia están entre 0.035 y 0.075 mg /100 ml de filtrado glomerular.

2. PRUEBA DE INGESTA ETILICA AGUDA.

a) Descripción de la prueba.

La prueba comenzaba por la mañana, tras una noche de ayuno. Después de un periodo de reposo de 15 minutos, bebían 20 ml de agua/Kg de peso y tras un periodo de equilibrio de 45 minutos orinaban (esta orina se despreciaba) y bebían 250 ml de agua. A partir de este momento se procedía a recoger la orina eliminada durante las dos horas y media siguientes, fraccionadas cada 20 minutos. Para mantener el flujo urinario constante, bebían 250 ml de agua después de cada emisión.

A todos se les administró 0,6 gr/Kg de peso de alcohol en forma de ginebra, mezclada con 250 ml de una bebida refrescante sin azúcar (TAB®), inmediatamente después de la tercera emisión de orina. Posteriormente se recogieron otras 6 fracciones de orina a intervalos de 20 minutos durante las dos horas siguientes.

En cada una de las fracciones de orina recogidas, 3 antes de la toma del alcohol y 6 después, se determinaron los siguientes parámetros: volumen urinario, PH, acidez titulable, osmolaridad, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, creatinina y AMP cíclico. Se consideró como basal, a efectos de cálculos estadísticos, la media de

los valores de las dos últimas fracciones de orina recogidas antes de la toma del alcohol.

En cada individuo se realizaron 7 extracciones de sangre, dos antes de la ingesta del alcohol (20 y 10 minutos antes), otra 10 minutos después de la misma y a partir de entonces cada 20 minutos hasta el final de la prueba, intercaladas con las recogidas de orina. Es decir, dos antes de la ingesta de alcohol y 5 después.

En cada muestra de sangre se determinaron los siguientes parámetros: PH, bicarbonato, glucosa, creatinina, calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio, cloro, parathormona media molécula (PTH mm) y molécula intacta (PTH int), osteocalcina (BGP) e insulina. Se consideraron como valores basales a la media de los obtenidos en las dos extracciones previas a la ingesta del alcohol.

Toda la prueba se realizó con el sujeto en reposo, posición en decúbito supino, sin permitir la deambulación, salvo en el momento de cada micción, y sin haber ingerido ninguna bebida alcohólica en las 24 horas previas al estudio.

b) Recogida de muestras.

- Sangre

Para cada extracción se utilizaron dos jeringas, una de 0.5 ml, heparinizada, que se utilizó para la determinación inmediata del PH y otra de 20 cc con la que se obtuvieron 15 ml de sangre que posteriormente se repartieron, a partes alícuotas, en dos tubos con anticoagulante y se mantuvieron a temperatura ambiente.

A continuación se esperó hasta la retracción del coágulo y posteriormente se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos, separándose posteriormente el suero obtenido.

En último lugar, el suero era sometido a congelación hasta la determinación de los parámetros

- Orina

Una vez medida la diuresis de cada periodo, se separaron varias muestras, de las cuales una se utilizó para la determinación del PH y otra para la medición de la acidez titulable inmediatamente después de su recogida. El resto de las muestras se utilizó para la medición del resto de los parámetros.

A todos se les realizó la prueba completa, tal y como) . sido descrita.

A tres sujetos se les repitió toda la prueba con la misma metodología, administrando la bebida refrescante (TAB™) exclusivamete, sin alcohol.

Con los datos bioquímicos obtenidos en sangre y orina, se elaboró un protocolo que constaba de 27 variables relacionadas con el metabolismo fosfocálcico y la función renal:

- PH sanguíneo
- Bicarbonato sérico
- Glucemia
- Creatininemia
- Calcemia
- Fosforemia
- Magnesemia
- Natremia
- Potasemia
- Cloremia
- Parathormona media molécula (PTH mm)
- Parathormona molécula intacta (PTH mi)
- Osteocalcina (BGP)
- Insulina
- PH en orina
- Acidez titulable en orina
- Osmolaridad en orina

- Creatinina en orina
- Sodio en orina
- Potasio en orina
- Cloro en orina
- Calciuria
- Cociente calcio/Creatinina en orina
- Magnesiuria
- Cociente Magnesio/Creatinina en orina
- Fosfaturia
- AMP cíclico en orina (AMPc)

3. TECNICAS DE ENSAYO.

a) Metodos enzimáticos y colorimétricos.

- Calcio total en suero y orina.

Se determinó mediante el método complexofluorométrico (*Diehl H y Ellingbol J, 1956*). El complejo formado por la calceína, un derivado de la fluoresceína, y el calcio es fluorescente. Posteriormente se titula con EDTA, un quelante del calcio, hasta el nivel mínimo de fluoresceína inherente a la calceína. En orina el procedimiento es similar llevando previamente la muestra a pH 5-6. El equipo utilizado es el *Calcímetro Corning 940*. Los valores de referencia del laboratorio se encuentran entre 8,8 y 10,5 mg/dl.

- Fósforo inorgánico en suero y orina.

Su determinación fue realizada mediante un método colorimétrico basado en la formación del compuesto molibdifosfovanadato en un medio de ácido nítrico, previa desproteinización con ácido tricloroacético (*Zilversmit DB, 1950*). El equipo utilizado fue el *Spectronic 70 de Baush and Lomb*. El rango normal en suero es 2,5 - 5 mg/dl.

- Magnesio en suero y orina.

Se realizó mediante el método colorimétrico del amarillo de titán (*AlcocK NW y Mc Intyre I, 1960*). Previa desproteinización con ácido tricloroacético, en medio alcalino, se determina el complejo formado por particulas coloidales de hidróxido de magnesio, mantenidas en solución con alcohol polivinilico, mediante el colorante amarillo titán. Se utilizó el equipo *Spectronic 70 de Baush and Lomb*. Los valores de referencia oscilan entre 1,8 y 2,3 mg/dl.

- Transaminasas pirúvica y oxalacética gamma transferasa.

Se determinaron mediante un test ultravioleta, utilizando como substrato común el α - oxoglutarato unido a L-alanina en el caso de la pirúvica y a la L-aspartato en el caso de la oxalacética. Tras la acción enzimática se determinaba lactato y L-malato respectivamente (*Bergmeyer HU, 1986*). Se utilizó el sistema de análisis automatizado *BM/Hitachi System 704*.

- Gamma Glutamil Transferasa.

Se determinó mediante un test colorimétrico, el de la L-γ-Glutamiltransferasa. Se utilizó como sustrato la L-γ-3-carboxi-4-nitro-anilida a la que se adiciona gliciglicina para, tras la acción enzimática determinar 5-amino-2-

nitrobenzoato (*Persjin JP y Van der Slik W, 1976*). Se utilizó el sistema de análisis automatizado *BM/Hitachi System 704*.

- Bilirrubina.

Se determinó mediante el método DPD para la billirrubina total (*Wahlefeld y col, 1972*). La bilirrubina total se une a un compuesto de diazonio a la correspondiente azobilirrubina. El detergente libera la bilirrubina indirecta. Se utilizó el sistema de análisis automatizado *BM/Hitachi System 704*. Los valores de referencia para la bilirrubina total son hasta 1,0 mg/dl.

- Creatinina en suero y orina.

Se aplicó un método de determinación cinética (25.6 seg), que emplea un reactivo de Jaffé modificado (complejo de picrato alcalino de creatinina) (*Larsen K, 1972*). El equipo utilizado fue el *Analizador 2 de creatinina Beckman*. El rango de normalidad del laboratorio se situaba entre 0,5 y 1,5 mg/dl.

- Proteinas totales.

Se determinaron por el método de Biuret (*Weichselbaum CT, 1975*). Las sustancias con un mínimo de dos uniones peptídicas y sales de cobre rinden, en solución alcalina, un complejo de iones cobre-II con 4 átomos de nitrógeno

peptídico de absobencia máxima para las proteínas de 456 nm. Se usó el equipo *LKB, Bromma Ultalab System 7400.* Los valores normales se hallaban comprendidos entre 6,8 y 8,9 gr/dl.

- Acido úrico.

Se determinó mediante el método enzimático-colorimétrico (*Young y col, 1975*). La uricasa cataliza la oxidación del ácido úrico a peróxido de hidrógeno y alantoina. El peróxido de hidrógeno, en presencia de peroxidasa, cede el oxígeno a la diclorofenolampirona y rinde una quinona de absorbencia máxima a 540 nm. El equipo utilizado fue el *LKB, Bromma Ultralab System 7400.* El rango de la normalidad establecido en el laboratorio fue de 2,4-4,7 mg/dl.

- Electrolitos.

El ionograma plasmático y urinario, fueron determinados por las técnicas habituales de fotometría de llama (*Corning 435*)

- Glucemia.

La concentración en sangre se realizó por el método de glucosa-oxidasa en aparato automático *Beckman*

- Actividad de fosfatasa alcalina.

Se utilizó el método cinético - colorimétrico basado en la formación de p-nitrofenol a partir de p-nitrofenilfosfato, catalizada por las fosfatasas alcalinas en medio alcalino (*Bessey OA, 1946*). Se usó el equipo *Enzyme Activity Analyzer System TR, Beckman*. Los valores de referencia se situaban entre 100 y 280 UI/l.

- Hidroxiprolinuria.

Fue determinada en el Departamento de Medicina Legal (Profesor Villanueva), mediante el kit comercial *Hypronosticon* suministrado por *Organon Teknika*. La hidroxiprolina, que se presenta en la orina principalmente en una forma unida a péptidos, se fija a una resina intercambiadora de cationes fuertemente ácida. A continuación, se hidrolizan los péptidos en la resina, elevando la temperatura durante unas 16 horas aproximadamente a 100ºC. Después de la elución de la hidroxiprolina liberada de la resina, se oxida el aminoácido hasta obtener un derivado pirrólico, que se colorea con el reactivo de Ehrlich y se determina cuantitativamente por espectrofotometría (*Birkenhager JC, 1970*). Los valores de referencia suministrados estaban comprendidos entre 6 y 22 mg / 24 h / m^2 para sujetos de 22 a 65 años y de 5 a 17 mg/24 h/m^2 para sujetos por encima de los 66 años.

b) Métodos de radioinmunoanálisis.

- Parathormona media molécula (PTH mm).

Se determinó mediante la utilización de un kit para radioinmunoensayo suministrado por *Inmuno Nuclear Corporation (Cat. Nº 5100R. Minnesota. USA)*. Esta técnica mide específicamente el fragmento de PTH humana que contiene la secuencia de aminoácidos comprendida entre 44 - 68, basándose en un nuevo anticuerpo sensible a dicha región (*Aaron DC, 1981*). Los valores normales proporcionados para dicho kit oscilan entre 29 y 85 pmol/l.

- Parathormona molécula intacta (PTH int).

Se determinó mediante la utilización de un kit para radioinmunoensayo suministrado por *INCSTAR Corporation* (Cat. Nº 22800 Stillwater, Minnesota, USA). Este método utiliza dos anticuerpos policlonales diferentes, purificados mediante cromatografía de afinidad (*Chu SY y Chu AK, 1986*). Estos anticuerpos son específicos para dos regiones diferentes de la molécula de PTH. El primero, específico para la fracción aminoácida 39 - 84, está unido a una fase sólida (granos de poliestireno). El segundo es específico para la fracción 1 - 34 de la PTH y está marcado con Iodo-125. Las muestras de incuban simultáneamente con ambos anticuerpos. La PTH intacta contiene ambas secuencias aminoácidas mencionadas y es la única forma de PTH que se

encontrará unida simultáneamente a ambos anticuerpos. Tras el periodo de incubación, cada gránulo de poliestireno es lavado para desprender los anticuerpos no adheridos. Posteriormente se mide la radioactividad presente en los anticuerpos marcados que han quedado unidos a las partículas de poliestireno mediante un contador gamma. La concentración de PTH intacta presente en la muestra es directamente proporcional a la radioactividad medida. Los valores de referencia suministrados para este kit se encuentran entre 10 y 55 pg/ml.

- Calcitonina (CT).

Se determinó mediante RIA por un kit RIA-MAT (*Mallinckrodt. B-6057 Dietzensachz*) según el método de Rue modificado. La separación entre el antígeno libre y ligado se realiza mediante la técnica del doble anticuerpo en presencia de polietilenglicol (*Deftos LJ, 1971*). Los resultados estaban divididos en los siguientes rangos:

- normal : indetectable-0,3 ng/ml
- dudosos : 0,3-0,5 ng/ml
- patológico : mayor de 0,5 ng/ml

Para la determinación de la calcitonina en la prueba de ingesta etílica aguda se utilizó un kit suministrado por *INCSTAR (cat. nº 25065 o 25130, Stillwater, Minnesota, USA)* para RIA. El método utiliza un procedimiento de desequilibrio mediante la adición de un trazador retardante

para aumentar la actividad. Los valores de referencia se situan desde indetectable hasta 95 pg/ml, con un valor medio de 47 pg/ml.

- Osteocalcina (BGP).

Fue determinada mediante un kit de radioinmunoensayo suministrado por *Inmuno Nuclear Corporation (Cat. Nº 1500. Stillwater, Minnesota 55082 USA)*. En esta técnica se utiliza como standard y trazador BGP bovina, y como antisuero anti-BGP bovina de conejo. El antisuero anti BGP bovino reconoce a la BGP humana de modo totalmente homólogo a la bovina (*Gundberg CM, 1985*). Los valores de referencia suministrados para este kit se encuentran entre 1,8 y 6,6 ng/ml.

- 1,25 Dihidroxivitamina D [1,25 $(OH)_2$ D].

Se determinó mediante un kit de radioinmunoensayo proporcionado por *Inmuno Nuclear Corporation (Cat. Nº 6000. Stillwater, Minnesota, USA)*. El método utilizado requiere una extracción se los metabolitos de la Vitamina D en acetonitrilo, una purificación a través de cartuchos Sep-Pack C-18 y una cuantificación posterior mediante un radiorreceptor análisis, utilizando citorreceptor de timo de ternera altamente especifico para la 1,25 $(OH)_2$ D (*Reinhardt TA, 1984*). Los coeficientes de variación intra e interanálisis para este método son de 6,8 y 11%

respectivamente. Los valores de referencia suministrados para este kit fueron de 15,1 - 49,9 pg/ml.

- Cortisol.

El cortisol en suero se dosificó con un equipo comercial (*Clinical Assays, Cambridge MA, USA*) de radioinmunoanálisis directo en fase sólida (*Hiramatsu R, 1981*), con el anticuerpo ligado a las paredes del tubo. Los valores normales a las 8.00 horas son 7 - 29 microgramos/dl.

- Testosterona.

Para su determinación se empleó un kit de radioinmunoensayo directo, suministrado por *SORIN Biomédica (Saluggia, Vercelli, Italia)*, que utiliza el anticuerpo ligado a las paredes del tubo (*Dufau ML y cols, 1972*). Los valores de referencia son 2,8-9,0 ng/ml en varones y 0,1-1,0 ng/ml en mujeres.

- Globulina transportadora de testosterona (SHBG).

Se determinó mediante un kit de ensayo radioinmunométrico suministrado por *Farmos (SF-90460 Oulunsalo, Finlandia)*. El procedimiento se basa en un radioinmunoensayo de fase liquida, no competitivo (*Hammond GL y cols, 1985*). Los valores de referencia son de 16-46 nmol/l en los hombres y de 20-50 nmol/l en las mujeres.

- Insulina.

Se determinó mediante un kit de radioinmunoensayo suministrado por *SORIN Biomédica (Saluggia, Vercelli, Italia)*. La técnica utilizada se basa en la competición entre insulina marcada y la contenida en las muestras, para un número de anticuerpos y de lugares de fijación determinado (*Wilson MA Y Miles LEM, 1977*). Los valores de referencia son de 5 a 25 µU/ml.

- A.M.P. cíclico.

Se determinó mediante un kit de radioinmunoensayo suministrado por *Amersham (Code TRK. 432. Amersham International plc.)*. La técnica utilizada consistió en la unión competitiva frente a una proteína ligante con especial afinidad cAMP dependent protein kinase; la fracción libre de la ligada se separa con carbodextrano (*Tovey y cols, 1974*).

c) Otros métodos.

- Medición de la osmolaridad.

La medición de la osmolaridad urinaria se realizó por un *Osmometer* de acción semiautomática, por técnicas de crioscopia.

- Acidez titulable de orina.

Se determinó mediante la adición de unas gotas de fenoftaleina en solución alcohólica al 0,5 % a la muestra de orina recién recogida y posteriormente hidróxido sódico decinormal hasta que la muestra vire a un color rosa pálido permanente. El resultado se expresa en mEq/l tras multiplicar el número de ml de sosa gastados por 10.

- Medición del pH.

Se realizó en muestras de sangre y orina recién recogidas mediante el analizador de gases *BGM 1312*.

4. DENSITOMETRIA OSEA.

La medicion del contenido óseo mineral y de la densidad ósea mineral de la columna lumbar y del fémur próximal, se realizó mediante absorciometria dual por rayos X (*Cartoris DJ y cols, 1985; Jonson R y cols, 1986; Roos RJ y Hansson T, 1986*), empleándose para ello el densitómetro óseo de rayos X modelo *Hologic QDR-1000™*. Este densitómetro utiliza radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo (BMC) en gramos y la densidad mineral ósea (BMD) en gramos/cm^2, en las localizaciones mencionadas.

El densitómetro óseo de rayos X *Hologic QDR-1000™* utiliza rayos X de dos niveles de energía diferentes para representar y medir el contenido mineral óseo de la columna lumbar y del fémur. Los tejidos blandos que se encuentran en el area de examen son substraídos y sólo se miden y se representan los huesos. Con el método QDR, los tejidos blandos no ejercen un efecto sustancial sobre el cálculo de la densidad ósea mineral (gr/cm^2), por lo tanto los resultados son exactos para la mayoría de las medidas de pacientes en el área anatómica deseada.

Como valores de referencia, tanto para el cuello de fémur como para la columna lumbar, se han empleado los suministrados por las mediciones realizadas en voluntarios

de la Universidad de California, empleados de oficinas y laboratorios de las instalaciones QDR-1000 distribuídas en U.S.A. y voluntarios explorados en las instalaciones Hologic en Walthman, Massachusetts. Los datos son suministrados para las distintas edades y localizaciones en mediante tablas.

Para el diagnóstico de osteoporosis, se requiere una medición de masa ósea por debajo de dos desviaciones estándar de la media estimada para individuos de la misma edad, según los datos obtenidos en las mediciones arriba mencionadas.

5. METODOS ESTADISTICOS.

a) Test de homogeneidad con dos muestras.

Con objeto de comparar el grupo de bebedores crónicos de más de 80 gr de alcohol al día (grupo A), el de bebedores de menos de 80 gr de alcohol al dia (grupo B) y el grupo control (grupo C), se aplicó a cada una de las variables el test de D'Agostino para chequear su normalidad (*D'Agostino RB y Stephens MA, 1986*). La hipótesis nula es que la variable se distribuya según una normal, y se rechaza cuando la cantidad D_{obs} obtenida se encuentra por debajo del nivel de significación prefijado, que fue de $\alpha=0.05$.

La normalidad de las variables fue condición indispensable para poder aplicar posteriormente el test de la t de Student (*Student, 1908*) para muestras apareadas e independientes. Cuando la variable no de ajustó a la normalidad se aplicó el test de Wilcoxon (*Wilcoxon, 1945*) que constituye un método no paramétrico con rango, válido para cualquier tipo de variable aleatoria.

En primer lugar se compararon en el grupo de bebedores de más de 80 gr de alcohol/día (grupo A) las variables obtenidas antes y una semana después de haber

cesado la ingesta alcohólica, así como las obtenidas en los 10 sujetos del grupo control (Grupo C), a quienes se les repitió el estudio con el mismo tiempo de intervalo. Para ello se aplicaron los tests de la t de Student y de Wilcoxon para muestras apareadas, según se cumpliera o no la normalidad de las variables. El nivel de significación prefijado para ambos fue $p < 0.05$ (con un nivel de confianza del 95%).

Posteriormente se compararon las variables de los tres grupos entre sí, tomándose en el grupo A las obtenidas mientras los sujetos mantenían la ingesta etílica. En primer lugar se realizó un test F de Snedecor para comprobar la igualdad de las varianzas, habiéndonos asegurado previamente de la normalidad de las variables, y luego se compararon las muestras mediante un test de la t de Student para muestras independientes. Cuando las varianzas de las muestras comparadas resultaron ser distintas se realizó el test de Welch, el cual proporciona una buena potencia y una aproximación bastante aceptable (*Luna JD y Martín A, 1989*).

Cuando no se cumplió la normalidad de alguna de las variables comparadas, se recurrió al test de Wilcoxon para muestras independientes. El nivel de significación prefijado para todos los test mencionados fue aquí también $p < 0.05$.

b) Análisis de la Varianza.

Para realizar la comparación de las variables en el grupo de sujetos sanos voluntarios sometidos a la prueba de ingesta etílica aguda, antes y después de la ingesta del alcohol, se realizó un ANOVA de dos vías. Previamente a la realización del mismo, y supuesta la normalidad de la variable, se realizó un test de Bartlett para comprobación de la igualdad de las varianzas (*Luna JD y Martín A, 1989*). El resultado del anova se expresó mediante la probabilidad de la F de Snedecor, que si es menor que el nivel de significación prefijado (α=5%), nos obliga a rechazar la igualdad de las medias.

Una vez confirmada, en su caso, la desigualdad de las medias en los distintos periodos de tiempo tras la ingesta etílica, se procedió a la búsqueda de la significación mediante el método de "todas las comparaciones con un control", aplicándose la técnica de Dunnett (*Dunnett CW, 1964*), con un nivel de significación de α=0.05. Las comparaciones se realizaron mediante el método de secuencia de Newman y Keuls.

Cuando las varianzas muestrales fueron distintas, se procedió de forma diferente, según la desigualdad alcanzase a una o a varias varianzas. Ante la existencia de una sola varianza errática se realizó el ANOVA con el resto de las muestras. Cuando la varianza de una variable fue

proporcional a la media o al cuadrado de la media, se procedió a realizar una transformación estabilizadora de la varianza mediante la sustitución del valor de la variable por la raiz cuadrada o el logaritmo neperiano del mismo según se diera un caso u otro, y posteriormente se realizó el ANOVA de la forma habitual (*Luna JD y Martín A, 1989*).

Alternativamente se aplicó el test de Friedman (*Luna JD y Martín A, 1989*) para muestras apareadas cuando no fué posible lograr una estabilización de las varianzas, obteniéndose una χ^2_{exp} que se comparó con una χ^2_{α}, prefijádose un nivel de significación de $\alpha=0.05$. Posteriormente se buscó la significación mediante comparaciones con el control según la técnica de Dunnett y el método de Newman y Keuls.

c) Correlación lineal simple.

Se calculó el índice de correlación para cada una de las variables de los grupos de bebedores (Grupos A y B). Posteriormente se realizó el test de independencia, obteniéndose una t_{exp} que se comparó con una t_{α} de la distribución t de Student, prefijándose un nivel de significación de $p<0.05$. Cuando en dicho test se rechaza la hipótesis nula de variables dependientes, finaliza el proceso.

Finalmente, y como complemento, se obtuvieron las ecuaciones de las correspondientes rectas de regresión, en los casos en que la correlación era de tipo lineal (*Domenech JM y Riba MD, 1985*).

El mismo procedimiento se utilizó para el estudio de la correlación lineal entre las variables obtenidas antes y después de la ingesta del alcohol, en la prueba de sobrecarga etílica aguda.

IV.- RESULTADOS.

IV. RESULTADOS.

A. RESULTADOS DEL ESTUDIO EN ETILICOS CRONICOS.

1. TEST DE COMPARACION DE MEDIAS.

Junto a las medias, tras el signo ±, figura el error estándard de la media (ESM).

a) Estudio comparativo en el grupo de bebedores crónicos de más de 80 gr de alcohol/día (grupo A), antes y una semana después de cesar la ingesta etílica.

Al realizar la comparación, en los 12 sujetos a quienes se les realizó el estudio, entre las variables obtenidas mientras mantenían su ingesta etílica habitual y las obtenidas tras una semana de abstinencia alcohólica, se encontró una diferencia significativa en 5 variables según el nivel de significación prefijado ($p<0.05$, nivel de confianza del 95 %).

- Calciuria en orina de 24 horas (Ca_u/día: mg/día): Aumentada significativamente antes del cese de la ingesta

etílica (289±48; $p<0.05$), con respecto a una semana después del mismo (211±35).

- Cociente Calcio/Creatinina en orina (Ca/Cr_{orina}: mg/dl): Aumentado significativamente antes del cese de la ingesta etílica (0,2147±0,027; $p<0.01$), con respecto a una semana después del mismo (0,1459±0,024).

- Indice de excreción de calcio (IECa: mg/dl): Aumentado significativamente antes del cese de la ingesta etílica (0,1972±0,023; $p<0.01$), con respecto a una semana después del mismo (0,1416±0,022).

- Osteocalcina (BGP: ng/ml): Descendida significativamente antes del cese de la ingesta etílica (1,65±0,42; $p<0.01$), con respecto a una semana después del mismo (3,17±0,39).

- Gamma Glutamil Transferasa (γ-GT: mU/ml): Aumentada significativamente antes del cese de la ingesta etílica (87±25; $p<0.01$), con respecto a una semana después del mismo (61±16).

b) Comparaciones en el grupo control (Grupo C) entre los dos estudios realizados con una semana de intervalo.

Las compareciones entre las variables obtenidas en los 9 sujetos controles a quienes se les repitió el estudio con una semana de intervalo, no mostraron diferencias significativas.

c) Comparaciones entre el grupo de bebedores de más de 80 gr de alcohol/dia (Grupo A), mientras mantenían su ingesta etílica habitual, y el grupo control (Grupo C).

Al realizar las comparaciones variable a variable, según el nivel de significación prefijado ($p<0.05$, nivel de confianza del 95 %), se encontraron 10 variables significativamente diferentes.

- Calciuria en orina de 24 horas (Ca_o/dia: mg/día): Aumento significativo del incremento de la calciuria (antes y después de suspender la ingesta etílica) en el grupo A (78±33,5), frente al grupo C (determinación de la calciuria con una semana de intervalo) (-6.6±16,8).

- Cociente calcio/creatinina en orina (Ca_o/Cr: mg/dl): Aumentado significativamente en el grupo A (0,2147±0,027; $p<0.01$), frente al grupo C (0,1205±0,009).

- Indice de excreción de calcio (IECa: mg/dl): Aumentado significativamente en el grupo A (0,1972±0,023; $p<0.02$), frente al grupo C (0,1242±0,009)

- Fósforo sérico (P_s: mg/dl): Descendido significativamente en el grupo A (3,02±0,10; $p<0.02$), frente al grupo C (3,42±0,13).

- Reabsorción máxima de fosfatos (TMP: mg/dl): Descendida significativamente en el grupo A (2,54±0,16; $p<0.05$), frente al grupo C (3,01±0,15).

- Cociente magnesio/creatinina (Mg_o/Cr: mg/dl): Aumentado significativamente en el grupo A (0,0943±0,007; $p<0.01$), frente al grupo C (0,0592±0,007).

- Indice de excreción de magnesio (IEMg: mg/dl): Aumentado significativamente en el grupo A (0,0894±0,008; $p<0.05$), frente al grupo C (0,0632±0,009).

- Fosfatasa alcalina (FA: mU/ml): Aumentada significativamente en el grupo A (193±11; p<0.001), frente al grupo C (135±9).

- Osteocalcina (BGP: ng/ml): Descendida significativamente en el grupo A (1,62±0,38; p<0.01), frente al grupo C (3,54±0,43).

- Gamma Glutamil Transferasa (γ-GT: mU/ml): Aumentada significativamente en el grupo A (87±25; p<0.001), frente al grupo C (15,7±1,8).

d) Comparaciones entre el grupo de bebedores de más de 80 gr de alcohol/día (Grupo A), tras una semana de abstinencia etílica, y el grupo control (Grupo C).

Al comparar estos dos grupos entre sí se encontraron 4 variables significativamente diferentes según el nivel de significación prefijado (p<0.05).

- Cociente magnesio/creatinina en orina (Mg_o/Cr: mg/dl): Aumentado significativamente en el grupo A (0,0929±0,007; p<0.01), frente al grupo C (0,0 92±0,007).

- Indice de excreción de magnesio (IEMg: mg/dl): Aumentado significativamente en el grupo A (0,0877±0,007; p<0.05), frente al grupo C (0,0632±0,009 .

- Fosfatasa alcalina (FA: mU/ml): Aumentada significativamente en el grupo A (181±9; p<0.01), frente al grupo C (135±15).

- Gamma Glutamil Transferasa (γ-GT: mU/ml): Aumentada significativamente en el grupo A (61±16; p<0.02), frente al grupo C (15,7±1,8).

e) Comparaciones entre el grupo de bebedores de 40-80 gr de alcohol/día (Grupo B) y el grupo control (Grupo C).

Al comparar las variables de estos grupos entre sí y atendiendo al nivel de significación prefijado (p<0.05), se encontraron 4 variables significativamente diferentes.

- Calciuria en orina de 24 horas (Ca_o/día: mg/día): Aumentada significativamente en el grupo B (265±20; p<0.05), frente al grupo C (204±15).

- Cociente calcio/creatinina en orina (Ca_o/Cr: mg/dl): Aumentado significativamente en el grupo B (0,1632±0,016; $p<0.02$), frente al grupo C (0,1205±0,009).

- Indice de excreción de calcio (IECa: mg/dl): Aumentado significativamente en el grupo B (0,1603±0,016; $p<0.05$), frente al grupo C (0,1242±0,009).

- Osteocalcina (BGP: ng/ml): Descendida significativamente en el grupo B (1,89±0,29; $p<0.01$), frente al grupo C (3,54±0,43).

f) Comparaciones entre el grupo de bebedores de más de 80 gr de alcohol/dia (Grupo A), mientras mantenían su ingesta etílica habitual, y el grupo de bebedores de 40-80 gr de alcohol/dia (Grupo B).

Al comparar ambos grupos entre si, atendiendo al nivel de significación prefijado ($p<0.05$), encontramos 2 variables significativamente diferentes:

- Fosfatasa alcalina (FA: mU/ml): Aumentada significativamente en el grupo A (193±11; $p<0.01$), frente al grupo B (141±11).

- Gamma Glutamil Transferasa (γ-GT: mU/ml): Aumentada significativamente en el grupo A (87±25; p=0.01), frente al grupo B (42±12).

2. CORRELACION LINEAL SIMPLE.

Se calculó el indice de corelación entre las variables obtenidas en los grupos de bebedores (Grupos A y B).

Se encontró correlación estadísticamente significativa entre las siguientes variables del grupo A:

- Correlación lineal entre el fósforo sérico (P_{se}) y la reabsorción máxima de fosfatos (TMP).

$r=0.8302$ $p<0.001$

$TMP = (1.34 \times P_{se}) - 1.52$

- Correlación lineal entre la parathormona (PTH) y el fósforo sérico (P_{se}).

$r=-0.5335$ $p<0.05$

$P_{se} = (-0.02 \times PTH) + 3.98$

- Correlación lineal entre la parathormona (PTH) y la reabsorción máxima de fosfatos (TMP).

$r=-0.5292$ $p<0.05$

$TMP = (-0.032 \times PTH)+4.10$

- Correlación lineal entre la calciuria de 24 horas (Ca_o/dia) y la magnesiuria de 24 horas (Mg_o).

$r=0.5410$ $p<0.05$

$Ca_o = (3.38 \times Mg_o)-121.4$

- Correlación lineal entre la gammaglutamil-transferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (FA).

$r=0.5890$ $p<0.05$

$FA = (0.27 \times GGT)+169$

3. RESULTADOS DE LA DENSITOMETRIA OSEA.

En la densitometria osea realizada a nivel del tercio proximal del fémur y en la columna lumbar, en un grupo de 20 sujetos bebedores habituales de más de 40 gr de alcohol/dia, se han obtenido los resultados siguientes (Tabla XIX):

-Columna lumbar (L_2-L_4): De los 20 sujetos examinados, 4 (20%) presentaron osteopenia importante, 6

(30%) presentaron pérdida moderada de masa ósea y 10 (50%) tenían un índice de masa ósea dentro de la normalidad. Entre los 10 sujetos que tenían pérdida de masa ósea, 5 (50%) eran mayores de 40 años y 5 (50%) eran menores de 40 años; 8 (80%) eran bebedores de mas de 80 gr de alcohol/día y 2 (20%) bebían entre 40 y 80 gr de alcohol/día.

-Cuello de fémur: De los 18 sujetos examinados, 4 (22%) presentaron osteopenia importante 1 (5.6%) pérdida moderada de masa ósea y 13 (72%) mostraron un índice de masa ósea dentro de la normalidad. De los 5 individuos afectados de pérdida de masa ósea, 2 eran mayores de 40 años y 3 menores de 40 años, 3 eran bebedores de más de 80 gr de alcohol/día y 2 bebían de 40-80 gr de alcohol/día.

GRUPO A
(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Paciente nº	Edad años	IMC	Alcohol gr	GGT mU/ml	GGT_{bis} mU/ml	VCM	Leche ml/día	Luz solar	Tabaco ci/día
1	28	24,7	100	40	22	90	500	2	0
2	45	36,5	200	242	128	92	500	2	40
3	53	24,6	100	26	21	90	250	2	0
4	55	30,8	80	105	96	94	500	3	0
5	27	22,1	160	25	22	93	500	3	2
6	29	20,2	80	16	15	92	250	2	20
7	57	28,9	240	246	170	107	750	3	40
8	43	28,3	90	62	49	100	500	1	30
9	40	28,6	120	42	26	89	500	3	0
10	59	36,7	120	37	32	92	0	2	20
11	57	31,2	100	170	126	90	100	3	20
12	58	27,7	80	29	27	91	1500	2	0
13	40	21,5	300	1070	-	101	-	-	0
14	57	23,7	300	117	-	100	-	-	40
15	65	31,2	100	38	-	95	-	-	0
16	32	25,6	150	-	-	69	-	2	-
17	55	24,0	80	32	-	97	-	2	7
18	25	22,1	120	19	-	90	1000	3	0
19	34	21,8	250	226	-	93	-	2	0
Media	**45,7**			**141**	**61**				
ESM	**3,14**			**58**	**16**				

IMC: Indice de masa corporal; Alcohol: gramos de alcohol/día; GGT: Gammaglutamil-transpeptidasa antes del cese de la ingesta etílica; GGT_{bis}: GGT tras el cese de la ingesta etílica; VCM: Volumen corpuscular medio; Leche: Nº de ml de leche que ingiere al día; Luz solar: Indice de exposición a la luz solar; (-): Parámetro no determinado.

TABLA I

GRUPO A
(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Paciente nº	GOT mU/ml	GPT mU/ml	BD mg/dl	BI mg/dl	COL mg/dl	AU mg/dl	AP %	Alb g/dl
1	24	30	0,48	0,62	225	7,76	100	4,6
2	190	168	0,81	1,96	193	5,40	82	5,2
3	19	9	0,11	0,47	161	-	100	4,3
4	30	32	0,18	0,37	213	9,04	100	4,5
5	23	20	0,24	0,49	234	6,59	82	5,5
6	25	19	0,27	0,45	168	5,49	100	5,0
7	52	14	0,36	0,52	294	4,55	70	4,8
8	24	35	0,11	0,27	248	7,79	100	5,1
9	23	31	0,31	0,46	216	7,74	84	5,3
10	19	26	0,23	0,31	182	7,77	91	5,1
11	27	30	0,45	0,61	246	5,95	100	4,9
12	35	55	0,40	0,70	225	6,25	100	5,0
13	239	89	0,60	0,80	248	4,80	100	4,8
14	38	68	0,10	0,30	118	-	78	5,2
15	19	27	0,30	0,50	170	6,20	100	5,1
16	21	21	0,50	0,70	149	7,06	95	4,9
17	21	20	0,31	0,55	227	5,85	100	5,1
18	30	33	0,50	0,84	184	6,46	-	5,0

GOT: Glutámico oxalácetica transaminasa; GPT: Glutámico pirúvica transaminasa; BD: Bilirrubina directa; BI: Bilirrrubina indirecta; COL: Colesterol; AU: Acido úrico sérico; AP: Actividad de protrombina; ; Alb: Albúmina; (-): Parámetro no determinado.

TABLA II

GRUPO A

(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

(Variables obtenidas antes del cese de la ingesta etílica)

Paciente nº	Cr_s mg/dl	ClCr ml/mn	Ca_s mg/dl	Cac mg/dl	Ca_o/dia mg	Ca_o/Cr mg/dl	IECa mg/dl	ECA mg/dl
1	0,86	139	9,99	9,93	450	0,2621	0,2254	0,230
2	0,78	146	9,18	8,55	681	0,4175	0,3256	0,233
3	0,74	75	9,63	8,81	153	0,1927	0,1416	0,200
4	1,00	85	9,69	9,47	207	0,1686	0,1686	0,053
5	1,20	74	10.53	10,18	314	0,2456	0,2936	0,180
6	1,24	94	9,22	-	214	0,1275	0,1582	0,037
7	0,80	70	10,29	9,52	160	0,2036	0,1619	0,071
8	0,89	134	9,62	9,17	257	0,1497	0,1325	0,121
9	0,86	101	10,56	9,98	171	0,1362	0.1164	0,051
10	1,08	72	9,95	9,94	286	0,2529	0,2718	0,079
11	0,95	86	9,74	-	115	0,0885	0,0837	0,042
12	0,87	109	9,73	-	459	0,3318	0,2870	0,271
Media (χ)	**0,97**	**99**	**9,87**	**9,51**	**289**	**0,2147**	**0,1972**	**0,131**
ESM	**0,04**	**7,9**	**0,11**	**0,19**	**48**	**0,027**	**0,023**	**0,025**

Cr_s: Creatinina sérica; ClCr: Aclaramiento de creatinina; Ca_s: Calcio sérico; Ca_o/dia: Calciuria de 24 horas; Ca_o/Cr: Cociente calcio/creatinina en orina; IECa: Indice de excreción de calcio; ECA: Excrecion de calcio en ayunas; (-): Parámetro no determinado.

TABLA III

GRUPO A

(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

(Variables obtenidas después del cese de la ingesta etílica)

Paciente nº	Cr mg/dl	ClCr ml/mn	Ca_s mg/dl	Cac mg/dl	Ca_o/dia mg	Ca_o/Cr mg/dl	IECa mg/dl	ECA mg/dl
1	1,09	106	10,18	9,34	128	0,0785	0,0851	-
2	0,97	118	8,91	8,16	403	0,2461	0,2375	0,110
3	0,94	77	9,75	8,69	59	0,0604	0,0564	0,014
4	1,11	81	10,14	9,97	216	0,1677	0,1862	0,090
5	1,16	78	10,35	10,15	178	0,1376	0,1589	0,150
6	1,19	91	9,49	9,64	143	0,0930	0,1102	0,064
7	0,48	89	10,66	9,55	206	0,1912	0,1606	0,106
8	0,91	156	9,89	9,10	194	0,0934	0,0850	0,067
9	0,81	134	9,72	9,41	165	0,1048	0,0849	0,136
10	1,03	111	9,91	9,94	249	0,1525	0,1571	0,130
11	0,90	99	9,87	-	112	0,0803	0,0718	0,035
12	0,89	109	10,10	9,96	478	0,3452	0,3055	0,319
Media (χ)	**0,96**	**104**	**9,91**	**9,45**	**211**	**0,1459**	**0,1416**	**0,111**
ESM	**0,06**	**6,87**	**0,13**	**0,18**	**35**	**0,024**	**0,022**	**0,024**

Cr: Creatinina sérica; ClCr: Aclaramiento de creatinina; Ca_s: Calcio sérico; Cac: Calcio corregido; Ca_o/dia: Calciuria de 24 horas; Ca_o/Cr: Cociente calcio/creatinina en orina; IECa: Indice de excreción de calcio; ECA: Excreción de calcio en ayunas.

TABLA III (bis)

GRUPO A

(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

(Variables obtenidas antes del cese de la ingesta etílica)

Paciente nº	P_s mg/dl	P_o/dia mg	RTP %	TMP mg/dl	Mg_s mg/dl	Mg_o/dia mg	Mg_o/Cr mg	IEMg mg/dl
1	3,38	1390	79	2,7	2,04	144	0,0827	0,0712
2	3,27	1178	83	2,8	2,18	157	0,0952	0,0742
3	3,12	572	83	2,5	2,00	44	0,0554	0,0407
4	2,66	660	80	2,1	1,71	139	0,1135	0,1135
5	2,83	713	77	2,2	2,06	149	0,1168	0,1396
6	2,41	934	71	1,7	2,10	98	0,0614	0,0761
7	3,01	215	93	3,3	2,05	106	0,1357	0,1079
8	2,94	787	86	2,6	2,14	123	0,0688	0,0609
9	2,62	1020	73	1,8	2,15	108	0,0870	0,0743
10	3,50	448	88	3,3	1,90	125	0,1103	0,1286
11	3,13	791	78	2,3	2,6	127	0,1062	0,1003
12	3,35	675	87	3,2	2,25	135	0,0982	0,0850
Media (χ)	**3,02**	**782**	**81,5**	**2,54**	**2,10**	**121**	**0,0943**	**0.0894**
ESM	**0,10**	**92**	**1,85**	**0,16**	**0,06**	**8,72**	**0,007**	**0,008**

P_s: Fósforo sérico; P_o/dia: Fosfaturia de 24 horas; RTP: Reabsorción tubular de fosfatos; TMP: Reabsorción máxima de fosfatos; Mg_s: Magnesio sérico; Mg_o/dia: Magnesiuria de 24 horas; Mg_o/Cr: Cociente magnesio/creatinina en orina; IEMg: Indice de excreción de magnesio.

TABLA IV

GRUPO A

(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

(Variables obtenidas después del cese de la ingesta etílica)

Paciente nº	P_s mg/dl	P_o/dia mg	RTP %	TMP mg/dl	Mg_s mg/dl	Mg_o/dia mg	Mg_o/Cr mg	IEMg mg/dl
1	3,48	1158	78	2,0	2,03	101	0,0623	0,0676
2	2,94	865	83	2,5	2,06	177	0,1086	0,1048
3	2,98	416	86	2,8	2,25	74	0,0739	0,0690
4	2,98	728	79	2,4	1,93	86	0,0655	0,0726
5	3,09	495	86	2,8	2,12	154	0,1193	0,1378
6	2,80	739	80	2,2	2,09	99	0,0930	0,0762
7	3,43	335	93	3,7	2,30	109	0,1064	0,0894
8	3,42	968	88	3,4	2,25	99	0,0479	0,0436
9	2,88	1019	81	2,4	2,13	124	0,0800	0,0648
10	3,28	886	83	2,8	2,15	162	0,0995	0,1025
11	3,27	824	82	2,7	2,10	176	0,1246	0,1115
12	3,22	662	87	3,0	2,15	177	0,1334	0,1127
Media (χ)	**3,15**	**758**	**84**	**2,72**	**2,13**	**128**	**0,0929**	**0,0877**
ESM	**0,07**	**72**	**1,2**	**0,14**	**0,10**	**11**	**0,007**	**0,007**

P_s: Fósforo sérico; P_o/dia: Fosfaturia de 24 horas; RTP: Reabsorción tubular de fosfatos; Mg_s: Magnesio sérico; Mg_o/dia: Magnesiuria de 24 horas; Mg_o/Cr: Cociente magnesio/creatinina en orina; IEMg: Indice de excreción de magnesio.

TABLA IV (bis)

GRUPO A

(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Variables obtenidas antes del cese de la ingesta etílica)

Paciente nº	FA mU/ml	HPL mg/dia	HPL/Cr mg	PTH pmol/l	BGP ng/ml
1	172	17,7	0,241	52	0,90
2	252	26,2	0,277	57	1,87
3	248	14,7	0,185	41	0,56
4	172	15,5	0,164	53	0,23
5	189	21,4	0,206	42	0,06
6	143	18,0	0,173	62	2,57
7	236	-	-	40	-
8	201	28,2	0,251	59	2,16
9	160	45,7	0,666	60	2,83
10	210	7,8	0,081	41	3,65
11	202	24,0	0,211	37	1,38
12	130	34,8	0,412	42	ind
Media (χ)	**193**	**23,1**	**0,261**	**49**	**1,62**
ESM	**11,43**	**3,17**	**0,05**	**2,65**	**0,38**

FA: Fosfatasa alcalina; HPL: Hidroxiprolinuria; HPL/Cr: Cociente hidroxiprolina/creatinina en orina; PTH: Parathormona media molécula; BGP: Osteocalcina; (-): Parámetro no determinado.

TABLA V

GRUPO A

(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

(Variables obtenidas después del cese de la ingesta etílica)

Paciente nº	FA mU/ml	HPL mg/dia	HPL/Cr mg	PTH pmol/l	BGP ng/ml
1	202	9,6	0,055	54	4,99
2	223	21	0,202	38	2,31
3	184	36,5	[illegible]39	37	2,12
4	181	13,9	0,109	51	2,68
5	184	14,6	0,116	42	2,16
6	142	11,7	0,057	45	3,20
7	225	15,6	0,175	35	0,71
8	184	26	0,200	54	2,38
9	134	14	0,122	47	3,55
10	198	13,2	0,077	54	3,18
11	183	15,8	0,105	38	ind
12	129	33,4	0,432	37	ind
Media (χ)	**181**	**18,8**	**0,195**	**44**	**2,93**
ESM	**9,1**	**2,51**	**0,05**	**2,2**	**0,43**

FA: Fosfatasa alcalina; HPL: Hidroxiprolinuria; HPI/Cr: Cociente hidroxiprolina/Creatinina en orina; PTH: Parathormona; BGP: Osteocalcina; ind: Indetectable.

TABLA V(bis)

GRUPO A

(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

(Variables obtenidas antes del cese de la ingesta etílica)

Paciente nº	Testosterona ng/ml	SHBG nmol/l	ITL	Cortisol mcg/ml	1,25D pg/ml	CTi ng/ml
1	4,3	10	43	34	-	ind
2	7,6	28,8	26,4	-	-	0,10
3	3,9	23,5	16,6	-	-	ind
4	4,9	21	23,3	13	36	0,03
5	5,4	17,9	30,2	15	-	0.06
6	-	27,5	-	16	40	ind
7	5,3	-	-	13	-	ind
8	2,8	8,7	32,2	8	45	ind
9	4,1	41,4	9,9	10	-	0,07
10	2,5	22,4	11,2	15	53	0,08
11	5,1	-	-	15	75	-
12	4,3	64,4	6,7	6	-	
Media (χ)	**4,55**	**26,56**	**22,2**	**14,5**	**50**	**0,068**
ESM	**0,42**	**5,15**	**4,01**	**2,41**	**7**	**0,012**

Testosterona: Testosterona sérica; SHBG: Globulina transportadora de testosterona; ITL: Indice de testosterona libre; Cortisol: Cortisol sérico a las 8,00 horas; 1,25D: 1,25 dihidroxivitamina D; CTi: Calcitonina inmunoreactiva; (-): Parámetro no determinado; ind: Indetectable.

TABLA VI

GRUPO A

(BEBEDORES DE MAS DE 80 GR DE ALCOHOL/DIA)

(Variables obtenidas después del cese de la ingesta etílica)

Paciente nº	Testosterona ng/ml	SHBG nmol/l	ITL	Cortisol mcg/ml	1,25D pg/ml	CTi ng/ml
1	4	19,2	20,8	-	-	ind
2	4,8	55,6	8,6	-	-	ind
3	2,3	26,4	8,7	-	-	ind
4	3,7	15,9	23,3	11	38	ind
5	2,2	15,6	14,1	9	-	0.06
6	5	38,5	13,0	16	37	ind
7	2,3	76,4	3,0	-	46	0.08
8	3,2	8,6	37,2	18	32	ind
9	6,4	46,8	13,7	12	-	ind
10	3	28,8	10,4	10	25	ind
11	3,3	29,7	11,1	12	30	0.04
12	3,5	39	9,0	11	32	
Media (χ)	**3,64**	**33,4**	**14,4**	**12,4**	**34**	
ESM	**0,36**	**5,6**	**2,6**	**1,08**	**2,6**	

Testosterona: Testosterona sérica; SHBG: Proteína transportadora de testosterona; ITL: Indice de testosterona libre; Cortisol: Cortisol sérico a las 8 horas; 1,25D: 1,25 dihidroxivitamina D; CTi: Calcitonina inmunoreactiva; (-): Parámetro no determinado; ind: Indetectable

TABLA VI (bis)

GRUPO B
(BEBEDORES DE 40-80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Paciente nº	Edad años	IMC	Alcohol gr	GGT mU/ml	$GGT_{b/s}$ mU/ml	VCM	Leche ml/día	Luz solar	Tabaco ci/dia
20	49	32,6	50	17	14	-	250	3	5
21	51	26,3	40	75	70	93	500	2	50
22	50	23,2	50	56	67	91	-	-	0
23	40	26,2	50	27	23	95	500	3	0
24	47	23,8	50	92	67	98	250	2	50
25	20	20,2	40	11	10	90	1000	2	0
26	33	28,7	60	16	20	93	500	2	0
27	27	21,4	40	-	-	92	500	2	0
28	27	24,7	40	-	-	-	-	2	8
29	32	27,5	40	-	-	-	-	2	20
30	25	26,4	40	-	-	-	-	2	25
31	24	27,4	50	-	-	-	-	3	10
32	32	26,2	50	-	-	-	-	2	15
Media	**46,4**			**42**	**39**				
ESM	**3,24**			**12**	**10**				

IMC: Indice de masa corporal; Alcohol: gramos de alcohol/dia; GGT: Gammaglutamil-transpeptidasa antes del cese de la ingesta etílica; $GGT_{b/s}$: GGT tras el cese de la ingesta etílica; VCM: Volumen corpuscular medio; Leche: Nº de ml de leche que ingiere al día; Luz solar: Indice de exposición a la luz solar; (-): Parámetro no determinado.

TABLA VII

GRUPO B
(BEBEDORES DE 40-80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Paciente nº	GOT mU/ml	GPT mU/ml	BD mg/dl	BI mg/dl	COL mg/dl	AU mg/dl	AP %	Alb g/dl
20	31	25	0,27	0,49	139	-	94	4,9
21	24	26	0,36	0,45	240	7,00	100	4,5
22	29	34	0,07	0,40	238	7,75	100	4,5
23	23	34	0,18	0,35	209	5,47	100	5,0
24	29	58	0,36	0,60	248	4,96	100	4,9
25	21	12	0,98	1,31	140	4,96	96	5,3
26	20	29	0,19	0,48	148	4,91	100	4,4

GOT: Glutámico oxalácetica transaminasa; GPT: Glutámico pirúvica transaminasa; BD: Bilirrubina directa; BI: Bilirrrubina indirecta; COL: Colesterol; AU: Acido úrico sérico; AP: Actividad de protrombina; Alb: Albúmina; (-): Parámetro no determinado.

TABLA VIII

GRUPO B
(BEBEDORES DE 40-80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Paciente nº	Cr_s mg/dl	ClCr ml/mn	Ca_s mg/dl	Cac mg/dl	Ca_o/dia mg	Ca_o/Cr mg/dl	IECa mg/dl	ECA mg/dl
20	0,89	130	9,91	9,49	314	0,1881	0,1664	0,193
21	1,20	69	9,80	9,56	189	0,1601	0,1921	0,079
22	1,09	90	10	9,85	200	0,1413	0,1540	-
23	1,09	118	10	9,24	284	0,1530	0,1668	0,204
24	1,10	83	10,39	-	320	0,2442	0,2686	0,150
25	1,03	107	9,86	-	317	0,2015	0,2065	0,163
26	0,92	113	9,27	9,27	390	0,2590	0,2383	0,050
27	1,00	127	10,11	9,69	188	0,1029	0,1029	0,057
28	0,96	82	9,79	9,74	132	0,0902	0,0866	0,098
29	0,80	140	10,17	9,57	300	0,2073	0,1659	0,069
30	0,90	139	9,93	10,25	303	0,1549	0,1394	0,053
31	1,97	200	9,8	9,68	253	0,0657	0,0591	0,063
32	0,90	176	9,70	10,08	250	0,1530	0,1377	0,104
Media (χ)	**1,07**	**121**	**9,90**	**9,67**	**265**	**0,1632**	**0,1603**	**0,107**
ESM	**0,08**	**10,4**	**0,07**	**0,09**	**20**	**0,016**	**0,016**	**0,016**

Cr_s: Creatinina sérica; ClCr: Aclaramiento de creatinina; Ca_s: Calcio sérico; Cac: Calcio corregido; Ca_o/dia: Calciuria de 24 horas; IECa: Indice de excreción de calcio; ECA: Excreción de calcio en ayunas; (-): Parámetro no determinado.

TABLA IX

GRUPO B
(BEBEDORES DE 40-80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Paciente nº	P_s mg/dl	P_o/dia mg	RTP %	TMP mg/dl	Mg_s mg/dl	Mg_o/dia mg	Mg_o/Cr mg	IEMg mg/dl
20	3,07	1071	81	2,5	2,25	223	0,1335	0,1181
21	3,50	704	80	2,9	2,03	149	0,1271	0,1526
22	2,85	503	86	2,7	1,09	115	0,0808	0,0881
23	2,20	697	31	1,7	2,50	112	0,0604	0,0658
24	3,37	486	88	3,3	2,50	91	0,0688	0,0757
25	3,15	685	86	2,8	2,25	104	0,0649	0,0669
26	2,51	967	76	1,8	2,00	187	0,1251	0,1152
27	2,97	913	83	2,5	1,91	74	0,0402	0,0402
28	3,80	674	82	3,2	2,15	116	0,0817	0,0784
29	3,20	1168	81	2,7	2,16	98	0,0654	0,0523
30	3,43	1040	91	3,5	1,85	103	0,0525	0,0473
31	3,37	1095	93	3,7	1,78	106	0,0269	0,0242
32	3,80	835	91	4,0	2,10	105	0,0653	0,0588
Media (χ)	**3,17**	**834**	**85**	**2,86**	**2,04**	**122**	**0,0764**	**0,0757**
ESM	**0,13**	**63**	**1,4**	**0,19**	**0,10**	**11**	**0,009**	**0,0086**

P_s: Fósforo sérico; P_o/dia: Fosfaturia de 24 horas; RTP: Reabsorción tubular de fosfatos; TMP: Reabsorción máxima de fosfatos; Mg_s: Magnesio sérico; Mg_o/dia: Magnesiuria de 24 horas; Mg_o/Cr: Cociente magnesio/creatinina en orina; IEMg: Indice de excreción de magnesio.

TABLA X

GRUPO B
(BEBEDORES DE 40-80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Paciente nº	FA mU/ml	HPL mg/dia	HPL/Cr mg	PTH pmol/l	BGP ng/ml
20	187	23,7	0,199	50	2,29
21	210	21,7	0,286	59	1,20
22	172	19,1	0,162	37	-
23	157	24,4	0,167	46	2,02
24	87	51,1	0,700	54	1,86
25	129	31,5	0,276	43	ind
26	138	13,1	0,135	31	2,75
27	102	23,5	0,115	73	2,92
28	126	28,9	0,234	42	3,16
29	191	26,6	0,215	70	0,30
30	99	47,0	0,287	-	1,20
31	99	10,9	0,092	-	2,63
32	142	31,7	0,244	96	0,50
Media (χ)	**141**	**27,2**	**0,239**	**55**	**1,89**
ESM	**11**	**3,2**	**0,042**	**5,7**	**0,29**

GGT: Gammaglutamil-transpeptidasa; PT: Proteínas totales; FA: Fosfatasa alcalina; HPL: Hidroxiprolinuria; HPL/Cr: Cociente hidroxiprolina/creatinina en orina; PTH: Parathormona media molécula; BGP: Osteocalcina; ind: Indetectable; (-): Parámetro no determinado.

TABLA XI

GRUPO B
(BEBEDORES DE 40-80 GR DE ALCOHOL/DIA)

Paciente nº	Testosterona ng/ml	SHBG nmol/ml	ITL	Cortisol mcg/ml	1,25D pg/ml	CTi ng/ml
20	3,3	10,7	30,8	-	-	0,56
21	5,7	10,2	55,9	9	-	ind
22	1,6	10,1	15,8	16	29	ind
23	5,7	13,4	42,5	16	34	-
24	7,5	16,5	45,5	15	-	-
25	6,4	32,2	19,9	17	36	-
26	4,4	8,9	49,4	-	36	ind
27	5,8	16,0	36,2	22	-	ind
28	5,2	11,3	46,0	23	-	ind
29	2,9	6,3	46,0	28	-	0,061
30	5,5	11,0	50,0	34	-	ind
31	7,7	-	-	16	-	ind
32	5,4	14	38,6	31	-	ind
Media (χ)	**5,16**	**12,7**	**39,7**	**20,6**		
ESM	**0,48**	**1,9**	**3,5**	**2,3**		

Testosterona: Testosterona sérica; SHBG: Globulina transportadora de testosterona; ITL: Indice de testosterona libre; Cortisol: Cortisol sérico a las 8,00 horas; 1,25D: 1,25 dihidroxivitamina D; CTi: Calcitonina inmunoreactiva; ind: Indetectable; (-): Parámetro no determinado.

TABLA XII

GRUPO C
(GRUPO CONTROL)

Paciente nº	Edad años	IMC	Alcohol gr	GGT mU/ml	GGT_{bis} mU/ml	VCM	Leche ml/día	Luz solar	Tabaco ci/dia
33	27	24,4	0	10	10	-	1500	3	0
34	22	23,9	0	14	15	83	500	2	0
35	49	23,8	0	22	20	98	1000	2	0
36	42	31,1	0	10	9	91	500	2	0
37	50	24,2	0	10	13	95	300	1	10
38	34	30,8	0	20	23	89	500	2	40
39	42	23,4	0	24	21	83	1000	1	0
40	33	24,3	0	13	11	85	1000	1	20
41	49	29,7	0	18	19	91	250	3	0
42	21	22,9	0	-	-	-	-	2	20
43	28	22,9	0	-	-	-	-	1	20
44	27	32,6	0	-	-	-	-	-	20
45	22	21,1	0	-	-	-	-	-	0
46	22	22,1	0	-	-	-	-	-	0
47	26	22,2	0	-	-	-	-	2	0
48	31	18,9	0	-	-	-	-	2	0
49	24	22,4	0	-	-	-	-	-	-
50	22	20,8	0	-	-	-	-	-	0
51	30	23,7	0	-	-	-	-	-	0
Media	**31,6**			**15,7**	**15,7**				
ESM	**2,1**			**1,8**	**1,7**				

IMC: Indice de masa corporal; Alcohol: gramos de alcohol/dia; GGT: Gammaglutamil-transpeptidasa antes del cese de la ingesta etílica; GGT_{bis}: GGT en el estudio repetido tras una semana; VCM: Volumen corpuscular medio; Leche: Nº de ml de leche que ingiere al día; Luz solar: Indice de exposición a la luz solar; Tabaco: Nº de cigarrillos al día; (-): Parámetro no determinado.

TABLA XIII

GRUPO C
(GRUPO CONTROL)

Paciente nº	GOT mU/ml	GPT mU/ml	BD mg/dl	BI mg/dl	COL mg/dl	AU mg/dl	AP %	Alb g/dl
33	24	17	0,21	0,36	81	-	-	4,7
34	23	28	0,31	0,44	136	5,78	100	4,9
35	24	22	0,36	0,50	268	6,98	100	5,1
36	20	17	0,35	0,71	211	6,29	100	4,1
37	25	24	0,04	0,22	153	3,43	100	4,6
38	14	19	0,25	0,41	200	6,78	100	4,9
39	15	22	0,32	0,47	223	4,41	100	4,9
40	26	36	0,21	0,36	190	5,28	-	4,7
41	20	14	0,07	0,14	206	4,75	100	4,7
42	28	44	0,27	0,47	177	6,61	97	5,0

GOT: Glutámico oxalácetica transaminasa; GPT: Glutámico pirúvica transaminasa; BD: Bilirrubina directa; BI: Pilirrrubina indirecta; COL: Colesterol; AU: Acido úrico sérico; AP: Actividad de protrombina; Alb: Albúmina; (-): Parámetro no determinado.

TABLA XIV

GRUPO C

(GRUPO CONTROL)

(Variables obtenidas en el primer estudio)

Paciente nº	Cr_s mg/dl	ClCr ml/mn	Ca_s mg/dl	Cac mg/dl	Ca_o/dia mg	Ca_o/Cr mg/dl	IECa mg/dl	ECA mg/dl
33	1,01	97	9,56	9,04	195	0,1416	0,1423	0,122
34	1,09	100	10,42	9,75	207	0,1330	0,1446	0,147
35	1,08	73	9,66	9,28	195	0,1818	0,1954	0,165
36	1,23	116	9,93	9,87	248	0,1187	0,1460	0,146
37	1,11	86	9,03	-	109	0,0792	0,0875	0,151
38	1,05	81	9,58	9,40	175	0,0855	0,0898	0,079
39	1,10	122	9,87	9,44	209	0,1078	0,1181	0,160
40	1,00	81	9,30	-	119	0,0985	0,0985	0,058
41	1,16	77	9,48	9,10	211	0,1641	0,1896	0,075
42	1,10	121	9,43	9,31	226	0,1149	0,1264	0,159
43	0,93	98	9,54	9,51	155	0,1146	0,1066	0,170
44	1,36	116	9,67	9,90	271	0,0899	0,1223	0,151
45	1,05	107	9,98	9,60	337	0,2076	0,2118	0,118
46	0,80	139	9,50	9,27	176	0,1041	0,0833	0,105
47	1,00	103	10,00	9,76	176	0,1086	0,1086	0,118
48	0,90	138	10,00	9,85	132	0,0759	0,0683	0,127
49	0,70	181	9,80	9,74	316	0,1820	0,1274	0,189
50	1,20	158	9,97	9,78	126	0,0446	0,0536	0,087
51	1,01	166	9,94	9,80	289	0,1378	0,1391	0,187
Media(χ)	**1,05**	**114**	**9,72**	**9,55**	**204**	**0,1205**	**0,1242**	**0,132**
ESM	**0,11**	**7**	**0,07**	**0,07**	**15**	**0,009**	**0,009**	**0,13**

Cr_s: Creatinina sérica; ClCr: Aclaramiento de creatinina; Ca_s: Calcio sérico; Ca_o/dia: Calciuria de 24 horas; Ca_o/Cr: Cociente calcio/creatinina en orina; IECa: Indice de excreción de calcio; ECA: Excreción de calcio en ayunas; (-): Parámetro no determinado.

TABLA XV

GRUPO C

(GRUPO CONTROL)

(Variables obtenidas en el segundo estudio)

Paciente nº	Cr mg/dl	ClCr ml/mn	Ca_s mg/dl	Cac mg/dl	Ca_o/dia mg	Ca_o/Cr mg/dl	IECa mg/dl	ECA mg/dl
33	1,01	93	9,65	9,22	176	0,1287	0,1294	0,031
34	1,15	78	10,06	9,27	167	0,1288	0,1474	0,122
35	1,07	98	9,77	9,47	185	0,1231	0,1317	0,179
36	1,19	116	9,38	9,55	231	0,1170	0,1386	0,112
37	0,96	88	10,17	-	85	0,0709	0,0680	0,122
38	1,01	126	10,09	9,90	253	0,1398	0,1405	0,112
39	1,19	120	9,76	9,62	310	0,1533	0,1816	0,110
40	0,93	87	9,49	9,34	141	0,1183	0,1094	0,059
41	1,10	103	9,34	9,08	180	0,1087	0,1190	-
Media(χ)	**1,07**	**101**	**9,75**	**9,43**	**192**	**0,1210**	**0,1295**	**0,106**
ESM	**0,03**	**5,5**	**0,10**	**0,09**	**22**	**0,008**	**0,010**	**0,016**

Cr: Creatinina sérica; ClCr: Aclaramiento de creatinina; Ca_s: Calcio sérico; Cac: Calcio corregido; Ca_o/dia: Calciuria de 24 horas; Ca_o/Cr: Cociente calcio/creatinina en orina; IECa: Indice de excreción de calcio; ECA: Excreción de calcio en ayunas; (-): Parámetro no determinado.

TABLA XV (bis)

GRUPO C

(GRUPO CONTROL)

(Variables obtenidas en el primer estudio)

Paciente nº	P_s mg/dl	P_o/dia mg	RTP %	TMP mg/dl	Mg_s mg/dl	Mg_o/dia mg	Mg_o/Cr mg	IEMg mg/dl
33	3,29	699	84	2,9	1,87	132	0,0936	0,0940
34	2,63	574	85	2,3	2,05	150	0,0962	0,1044
35	3,10	589	82	2,6	2,09	103	0,1063	0,1143
36	3,31	808	86	3,0	2,18	124	0,0597	0,0734
37	3,14	375	90	3,1	2,50	8	0,0059	0,0065
38	3,04	1208	80	2,4	2,50	175	0,0855	0,0898
39	2,58	655	86	2,3	2,05	132	0,0682	0,0747
40	3,35	567	86	3,1	1,85	81	0,0673	0,0673
41	2,62	729	75	2,0	1,85	97	0,0751	0,0867
42	3,60	800	91	3,7	1,83	67	0,0339	0,0373
43	4,19	964	83	3,6	1,66	45	0,0325	0,0303
44	3,58	1470	71	2,6	1,89	329	0,1202	0,1634
45	3,74	885	79	3,0	2,02	140	0,0409	0,0429
46	4,00	914	85	3,7	1,72	68	0,0405	0,0324
47	4,03	855	90	4,0	2,05	82	0,0498	0,0498
48	3,47	911	87	3,2	2,13	96	0,0551	0,0496
49	3,50	920	91	3,6	2,04	79	0,0457	0,0320
50	3,20	1142	88	3,1	2,13	96	0,0203	0,0243
51	4,71	1265	87	4,5	1,72	56	0,0274	0,0276
Media (χ)	**3,42**	**859**	**85**	**3,01**	**2,01**	**108**	**0,0592**	**0,0632**
ESM	**0,13**	**62**	**1,2**	**0,15**	**0,05**	**15**	**0.007**	**0,009**

P_s: Fósforo sérico; P_o/dia: Fosfaturia de 24 horas; RTP: Reabsorción tubular de fosfatos; TMP: Reabsorción máxima de fosfatos; Mg_s: Magnesio sérico; Mg_o/dia: Magnesiuria de 24 horas; Mg_o/Cr: Cociente magnesio/creatinina en orina; IEMg: Indice de excreción de magnesio.

TABLA XVI

GRUPO C

(GRUPO CONTROL)

(Variables obtenidas en el segundo estudio)

Paciente nº	P_s mg/dl	P_o/dia mg	RTP %	TMP mg/dl	Mg_s mg/dl	Mg_o/dia mg	Mg_o/Cr mg	IEMg mg/dl
33	3,29	699	84	2,8	1,83	114	0,0843	0,0847
34	3,22	536	85	2,8	2,00	129	0,0992	0,1136
35	3,18	774	83	2,7	2,28	157	0,1048	0,1121
36	2,74	938	80	2,2	2,10	119	0,0600	0,0711
37	3,22	384	91	3,4	1,75	48	0,0438	0,0420
38	4,19	1090	86	3,8	2,45	172	0,0936	0,0941
39	2,88	678	87	2,7	1,85	131	0,0664	0,0787
40	3,00	692	81	2,5	1,75	107	0,0921	0,0852
41	3,18	704	81	2,6	2,00	88	0,0570	0,0624
Media (χ)	**3,21**	**722**	**84**	**2,83**	**2,00**	**118**	**0,0779**	**0,0827**
ESM	**0,14**	**68**	**1,2**	**0,16**	**0,08**	**12**	**0,002**	**0,008**

P_s: Fósforo sérico; P_o/dia: Fosfaturia de 24 horas; RTP: Reabsorción tubular de fosfatos; Mg_s: Magnesio sérico; Mg_o/dia: Magnesiuria de 24 horas; Mg_o/Cr: Cociente magnesio/creatinina en orina; IEMg: Indice de excreción de magnesio.

TABLA XVI (cis)

GRUPO C

(GRUPO CONTROL)

(Variables obtenidas en el primer estudio)

Paciente nº	FA mU/ml	HPL mg/dia	HPL/Cr mg	PTH pmol/l	BGP ng/ml
33	224	19,8	0,134	40	3,06
34	150	25,6	0,194	48	3,57
35	168	32,9	0,364	47	2,04
36	85	13,5	0,083	53	1,39
37	180	22,3	0,141	33	3,38
38	142	47,1	0,403	57	ind
39	110	18,5	0,098	56	3,35
40	153	15,1	0.098	63	4,44
41	145	69,6	0,967	63	2,19
42	83	13,5	0,084	58	7,41
43	169	19,5	0,022	76	2,90
44	180	30,5	0,135	44	3,20
45	132	23,9	0,146	39	3,65
46	94	33,9	0,331	57	2,57
47	113	25,1	0,189	41	6,80
48	105	30,7	0,234	34	0,50
49	54	31,6	0,239	60	2,00
50	144	63,9	0,190	50	6,01
51	127	32,0	0,173	55	5,22
Media (χ)	**135**	**29,9**	**0,222**	**51**	**3,54**
ESM	**9**	**3,5**	**0,047**	**2,5**	**0,43**

FA: Fosfatasa alcalina; HPL: Hidroxiprolinuria; HPL/Cr: Cociente hidroxiprolina/creatinina en orina; PTH: Parathormona media molécula; BGP: Osteocalcina; ind: Indetectable.

TABLA XVII

GRUPO C

(GRUPO CONTROL)

(Variables obtenidas en el segundo estudio)

Paciente nº	FA mU/ml	HPL mg/dia	HPL/Cr mg	PTH pmol/l	BGP ng/ml
33	228	22,3	0,203	35	4,49
34	146	31,3	0,185	57	0,34
35	166	26,3	0,276	43	3,56
36	76	18,2	0,123	47	2,19
37	161	13,7	0,101	45	ind
38	145	44,4	0,396	40	0,70
39	102	26,1	0,166	74	3,25
40	175	14,4	0,118	49	4,25
41	130	79,0	0,603	78	ind
Media (χ)	**148**	**30,6**	**0,241**	**52**	**2,68**
ESM	**15**	**6,8**	**0,05**	**5**	**0,63**

FA: Fosfatasa alcalina; HPL: Hidroxiprolinuria; HPL/Cr: Cociente hidroxiprolina/Creatinina en orina; PTH: Parathormona; BGP: Osteocalcina; ind: Indetectable.

TABLA XVII (bis)

GRUPO C

(GRUPO CONTROL)

(Variables obtenidas en el primer estudio)

Paciente nº	Testosterona ng/ml	SHBG nmol/l	ITL	Cortisol mcg/ml	1,25D pg/ml	CTi ng/ml
33	5,7	24,3	23,5	-	-	ind
34	5,7	19,1	29,8	-	43	ind
35	4,3	27,3	15,7	21	46	ind
36	2,7	15,4	17,5	9	33	ind
37	4,8	60,0	8,0	17	40	-
38	4,0	13,2	30,3	9	49	ind
39	4,1	38,0	10,8	21	-	-
40	4,0	46,7	8,6	19	27	0,7
41	3,9	25,8	15,1	14	22	0,7
42	7,8	30,0	26,0	18	-	ind
43	6,3	58,0	10,9	28	-	ind
44	2,5	-	-	-	-	ind
45	5,7	16,7	34,1	-	-	ind
46	7,7	29,0	26,6	17	-	ind
47	3,5	38,0	9,2	21	-	ind
48	6,9	19,0	36,3	-	-	0,06
49	5,2	32,0	16,2	8	-	ind
50	8,3	36,0	23,0	21	-	ind
51	7,6	20,0	38,0	24	-	ind
Media (χ)	**5,3**	**30,5**	**21,0**	**17,6**	**37**	
ESM	**0,4**	**3,2**	**2,4**	**1,6**	**3,8**	

Testosterona: Testosterona sérica; SHBG: Globulin transportadora de testosterona; ITL: Indice de testosterona libre; Cortisol: Cortisol sérico a las 8,00 horas; 1,25D: 1,25 dihidroxivitamina D; CTi: Calcitonina inmunoreactiva; (-): Parámetro no determinado; ind: Indetectable.

TABLA XVIII

GRUPO C

(GRUPO CONTROL)

(Variables obtenidas en el segundo estudio)

Paciente nº	Testosterona ng/ml	SHBG nmol/l	ITL	Cortisol mcg/ml	1,25D pg/ml	CTi ng/ml
33	4,2	19,8	21,2	-	-	0,03
34	6,0	20,0	30,0	-	37	ind
35	3,8	25,6	14,8	-	50	ind
36	3,1	13,3	23,3	6	33	ind
37	4,5	-	-	15	43	ind
38	1,2	12,0	10,0	4	57	ind
39	4,3	39,8	10,8	21	10	-
40	3,5	45,3	7,7	18	31	ind
41	3,4	-	-	15	30	ind
Media (χ)	**3,8**	**33,2**	**16,8**	**13,2**	**36**	
ESM	**0,4**	**6,6**	**3,1**	**2,7**	**5**	

Testosterona: Testosterona sérica; SHBG: Globulina transportadora de testosterona; ITL: Indice de testosterona libre; Cortisol: Cortisol sérico a las 8 horas; 1,25D: 1,25 dihidroxivitamina D; CTi: Calcitonina inmunoreactiva; (-): Parámetro no determinado; ind: Indetectable

TABLA XVIII(bis)

RESULTADOS DE LA DENSITOMETRIA OSEA

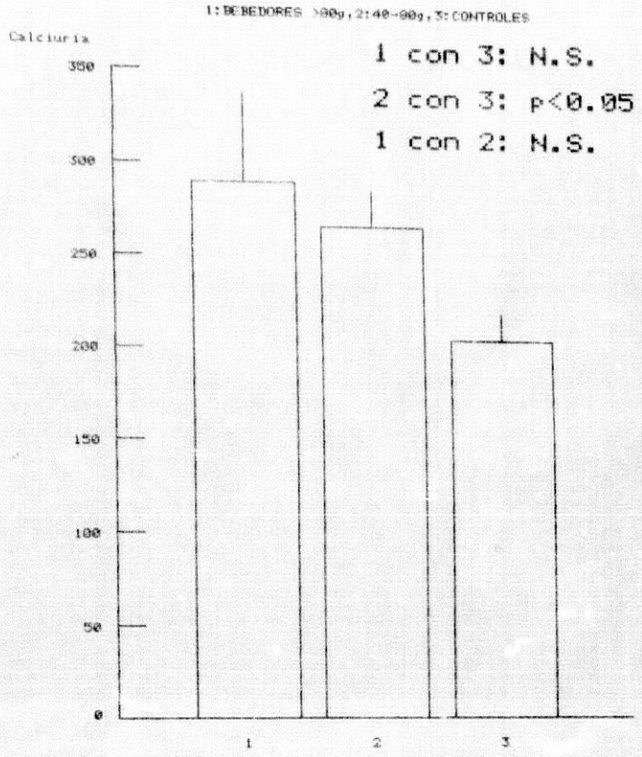
ETILICOS CRONICOS (GRUPOS A Y B)

Paciente nº	Edad años	Alcohol gr/dia	Peso Kg	Talla m	BMD(L_2-L_4) g/cm²	BMD(C.F.) g/cm²
2	45	200	103	1,68	0,778 (O)	0,773 (N)
3	53	100	63	1,60	0,854 (B)	0,748 (N)
5	27	160	64	1,70	1,148 (N)	0,910 (N)
8	43	90	80	1,68	0,814 (O)	0,593 (O)
9	40	120	76	1,63	0,934 (B)	0,847 (N)
11	57	100	92	1,69	0,910 (N)	0,728 (N)
12	58	80	83	1,73	1,114 (N)	1,059 (N)
13	40	300	60	1,67	1,188 (N)	0,676 (O)
14	53	300	60	1,59	0,892 (B)	0,717 (N)
15	65	100	72	1,52	0,818 (B)	0,587 (B)
16	32	150	73	1 69	0,930 (B)	0,821 (N)
17	65	80	67	1,67	0,923 (N)	-
18	25	120	70	1,78	0,862 (O)	-
19	34	250	63	1,70	1,110 (N)	0,903 (N)
20	49	50	92	1,68	1,163 (N)	0,907 (N)
21	51	40	76	1,70	1,087 (N)	0,870 (N)
23	40	50	85	1,80	1,218 (N)	0,906 (N)
24	47	50	68	1,69	0,939 (N)	0,719 (N)
26	33	60	85	1,72	0,884 (O)	0,690 (O)
27	27	40	67	1,77	0,903 (B)	0,697 (O)

Alcohol: Consumo diario de alcohol al día; BMD(L_2-L_4): Densidad ósea mineral media a nivel de L_2-L_4; BMD(C.F.): Densidad ósea mineral a nivel del cuello del fémur; (O): Osteopenia; (B): Bordeline (Pérdida moderada de masa ósea); (N): Masa ósea dentro de la normalidad; (-): Parámetro no determinado.

TABLA XIX

CALCIURIA DE 24 HORAS



MAGNESIURIA DE 24 HORAS

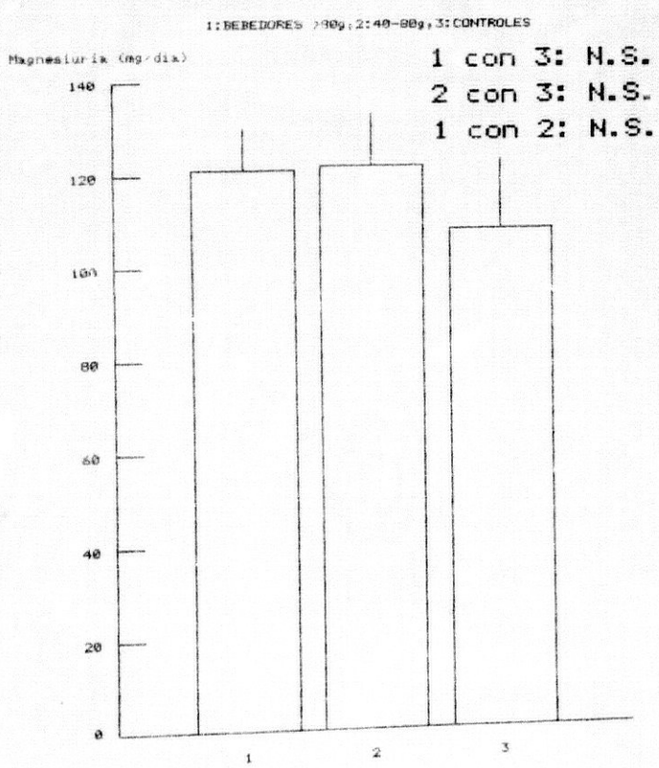
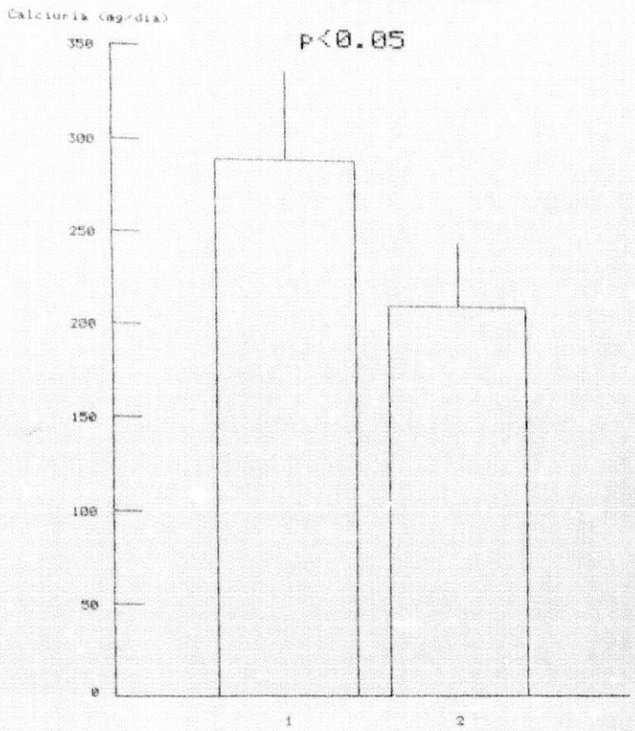


FIGURA 1

CALCIURIA DE 24 HORAS



MAGNESIURIA DE 24 HORAS

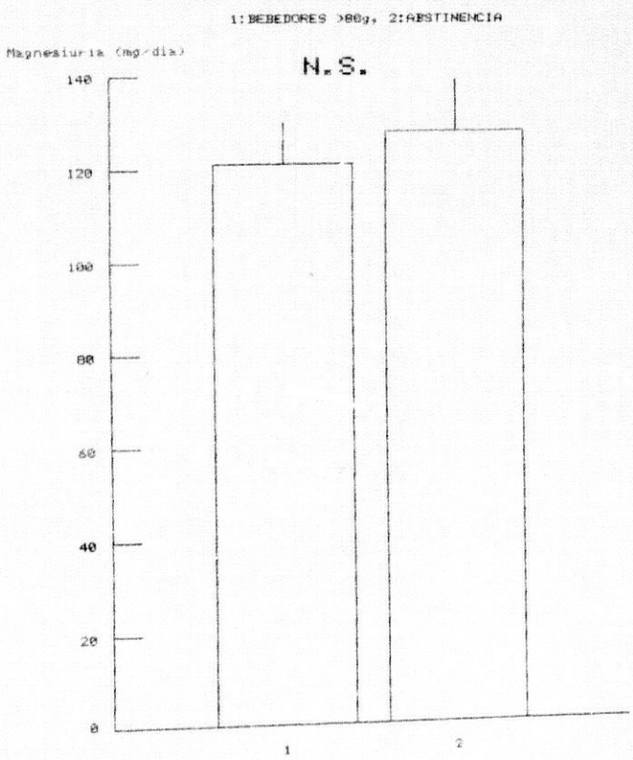
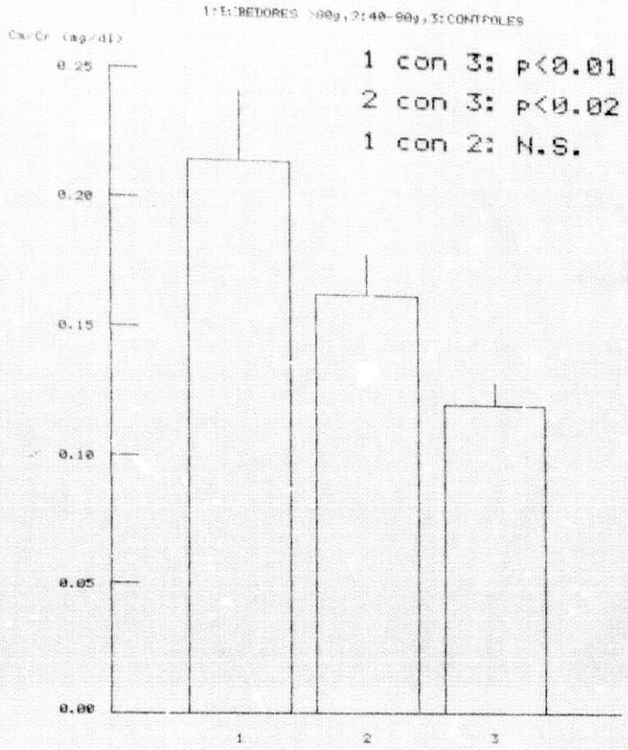


FIGURA 2

COCIENTE CALCIO/CREATININA (Ca/Cr)



INDICE DE EXCRECION DE CALCIO (IECa)

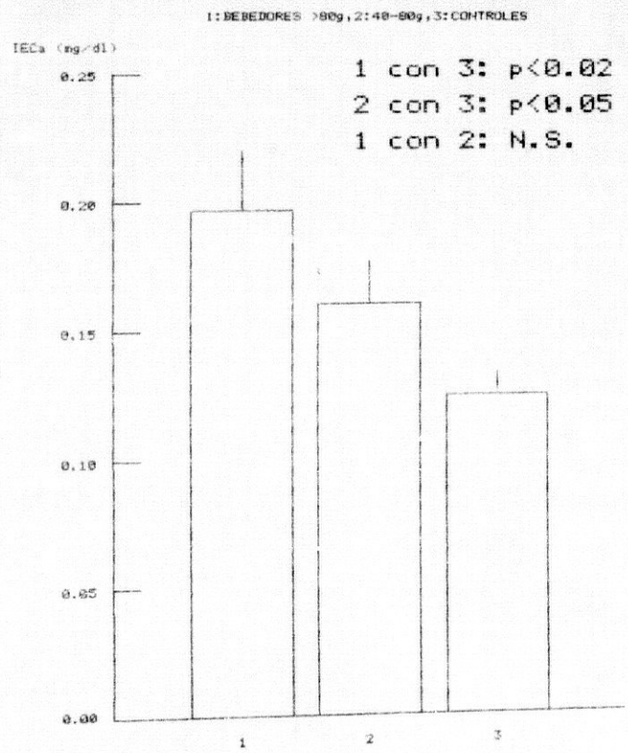
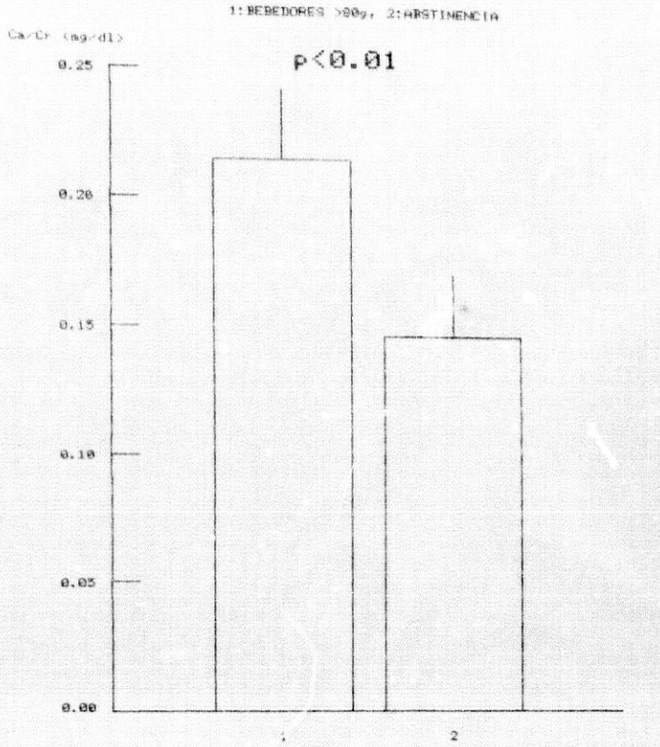


FIGURA 3

COCIENTE CALCIO/CREATININA (Ca/Cr)



INDICE DE EXCRECION DE CALCIO (IECa)

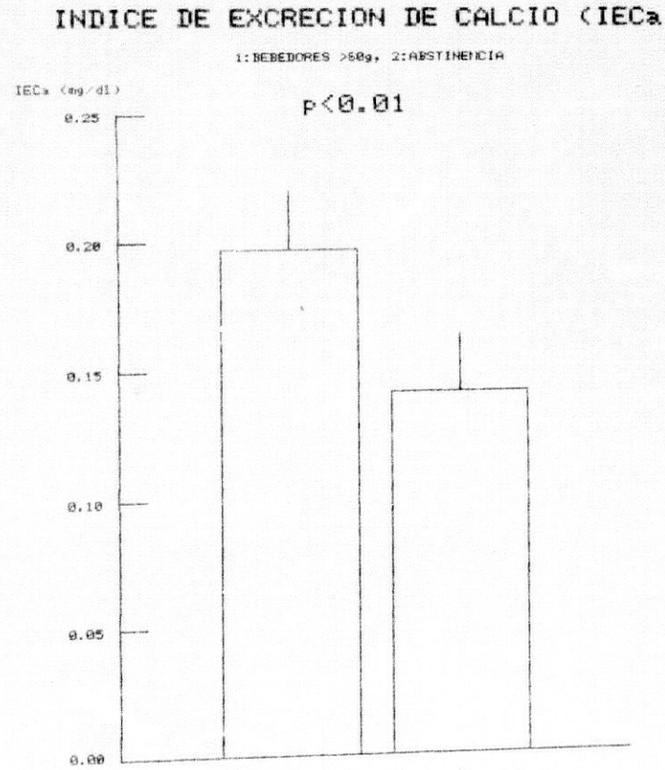
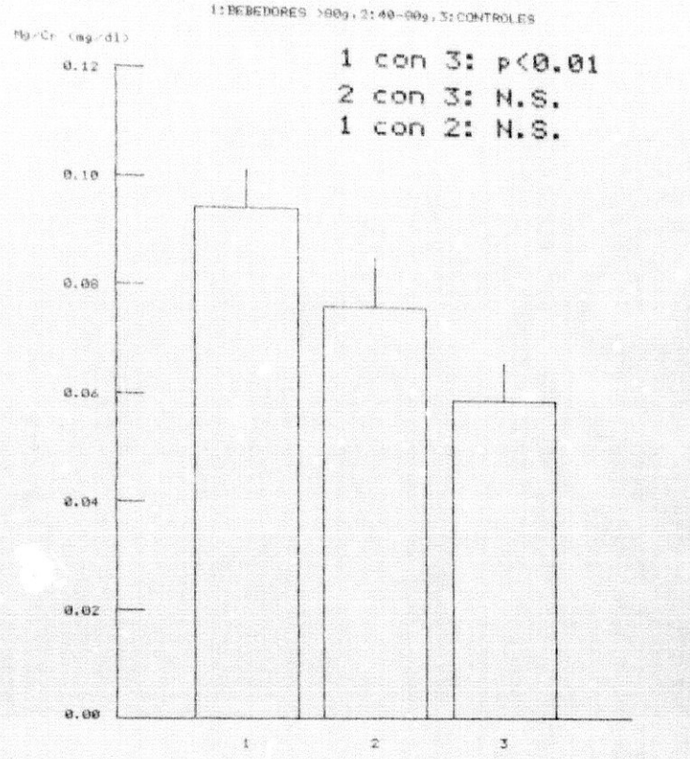


FIGURA 4

COCIENTE MAGNESIO/CREATININA (Mg/Cr)



INDICE DE EXCRECION DE MAGNESIO (IEMg

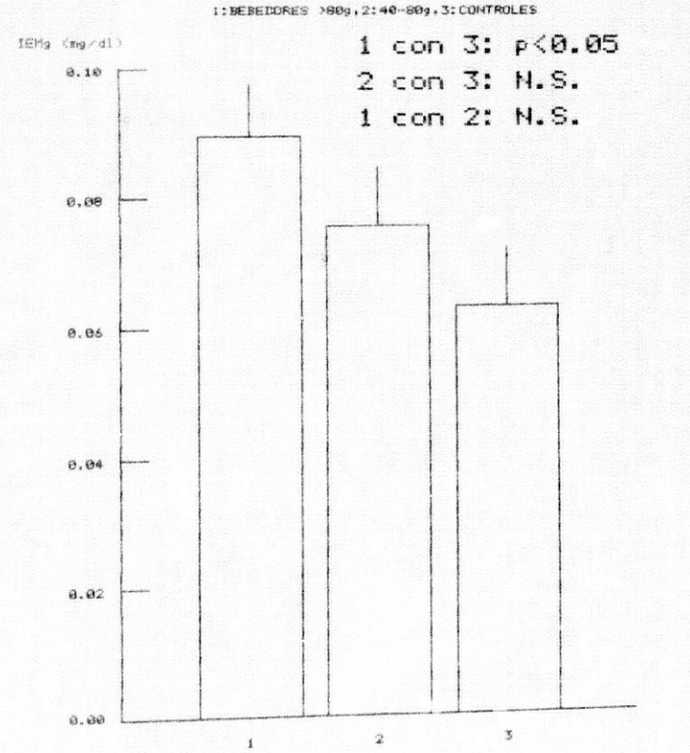
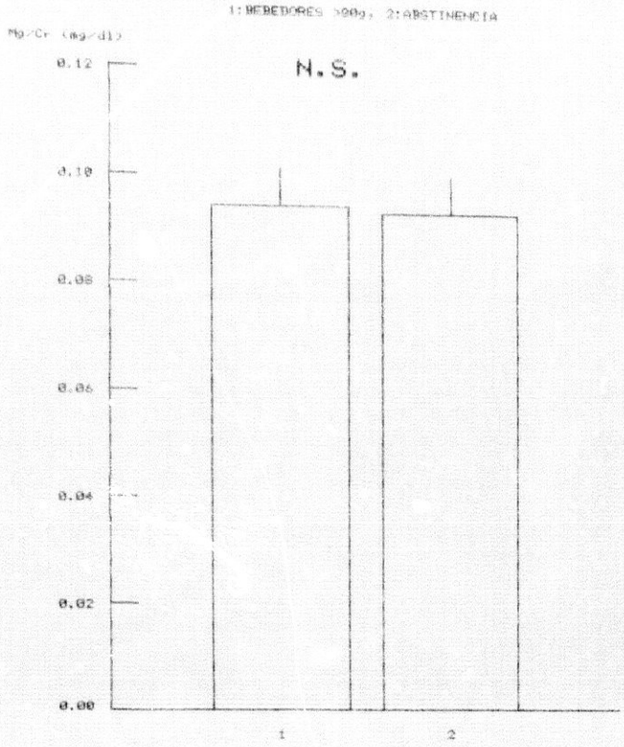


FIGURA 5

COCIENTE MAGNESIO/CREATININA (Mg/Cr)



INDICE DE EXCRECION DE MAGNESIO (IEMg

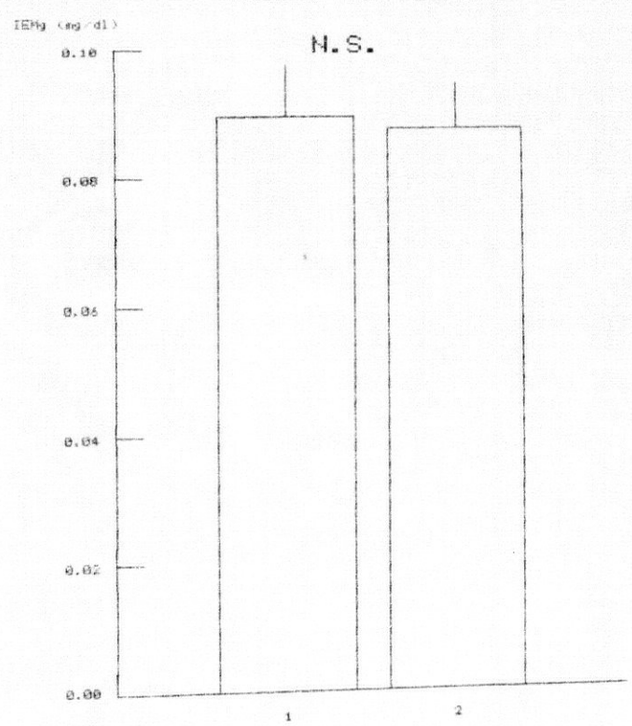
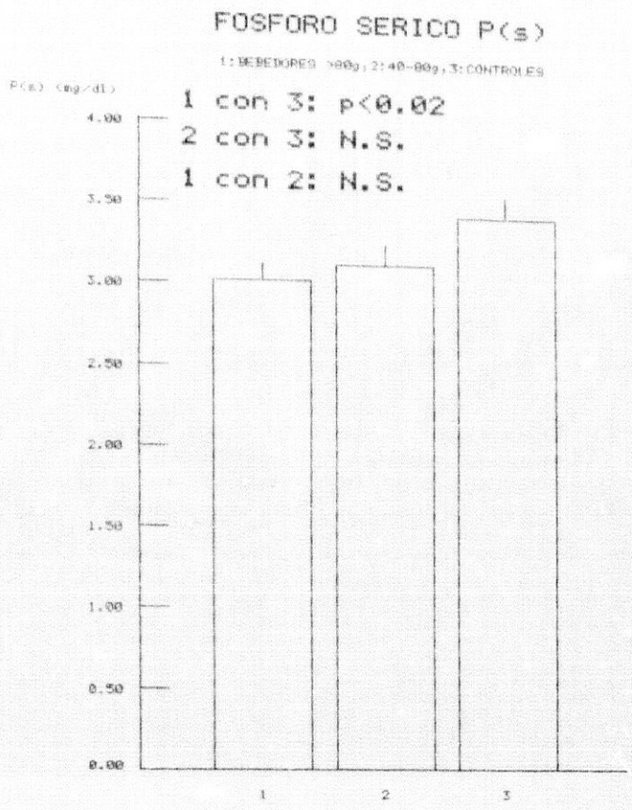


FIGURA 6


FOSFORO SERICO P(s)
1:BEBEDORES >80g,2:40-80g,3:CONTROLES
P(s) (mg/dl)
1 con 3: p<0.02
2 con 3: N.S.
1 con 2: N.S.
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
1
2
3

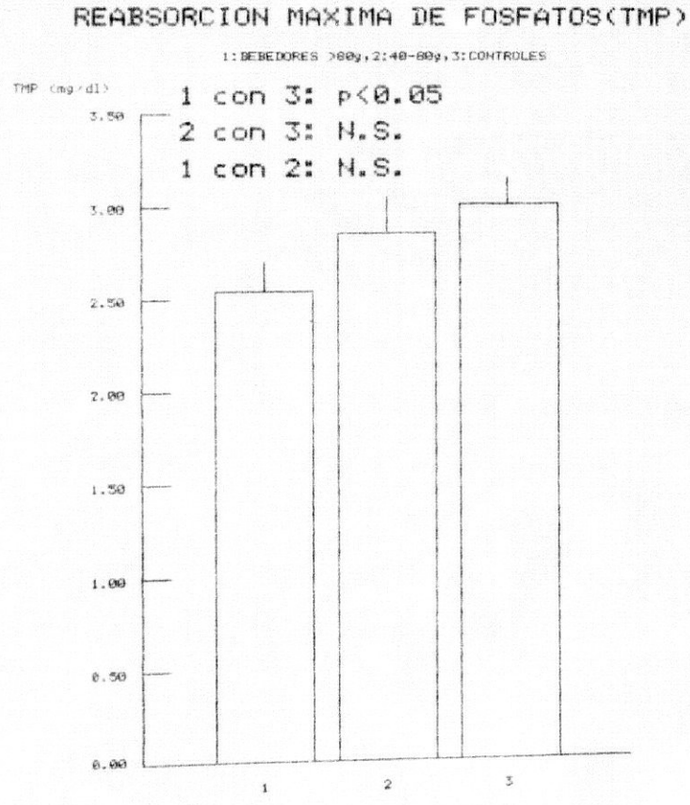
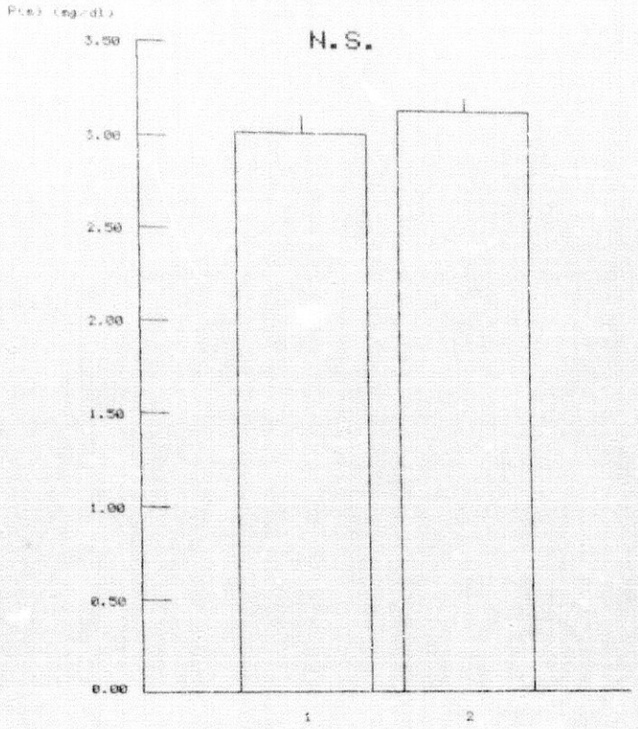

REABSORCION MAXIMA DE FOSFATOS(TMP)
1:BEBEDORES >80g,2:40-80g,3:CONTROLES
TMP (mg/dl)
1 con 3: p<0.05
2 con 3: N.S.
1 con 2: N.S.
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
1
2
3

FIGURA 7

FOSFORO SERICO P(s)

1:BEBEDORES >80g, 2:ABSTINENCIA



REABSORCION MAXIMA DE FOSFATOS(TMP)

1:BEBEDORES >80g, 2:ABSTINENCIA

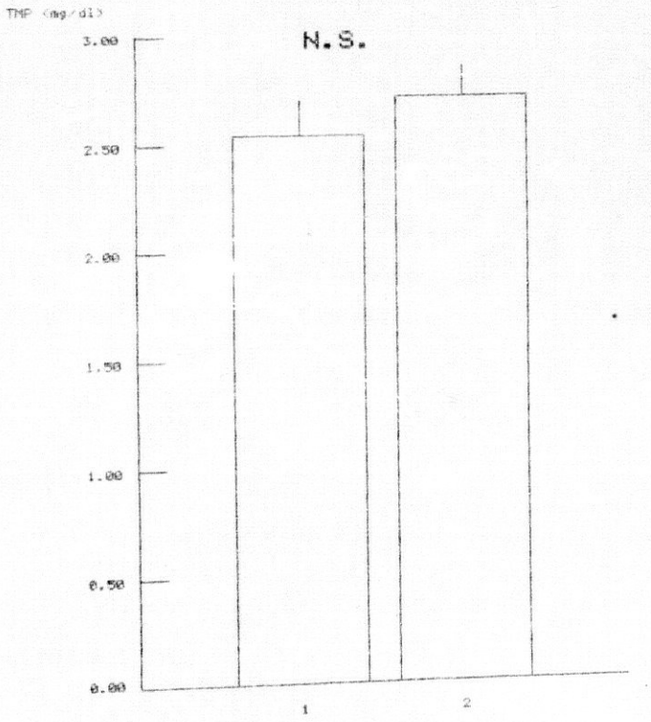
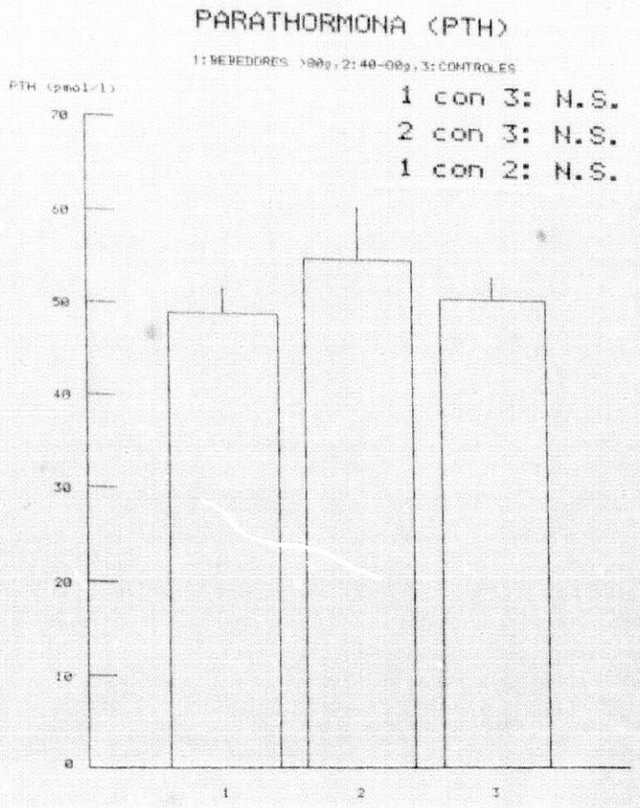


FIGURA 8


PARATHORMONA (PTH)
1:BEBEDORES >80g,2:40-80g,3:CONTROLES
PTH (pmol/l)
1 con 3: N.S.
2 con 3: N.S.
1 con 2: N.S.
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3

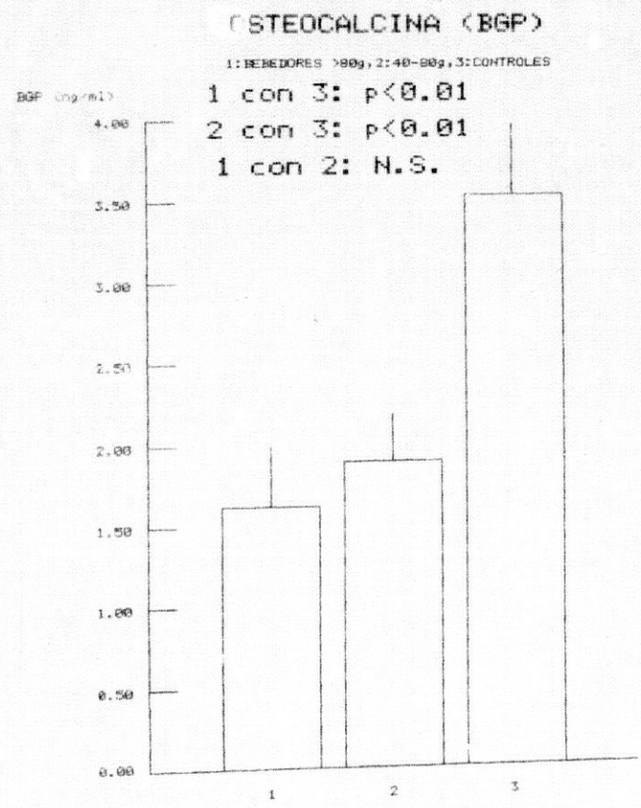
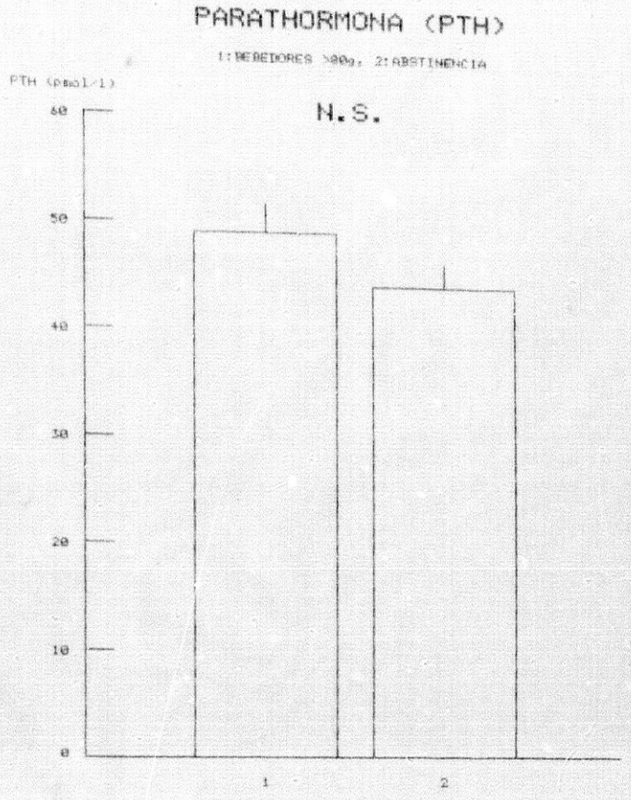

OSTEOCALCINA (BGP)
1:BEBEDORES >80g,2:40-80g,3:CONTROLES
BGP (ng/ml)
1 con 3: p<0.01
2 con 3: p<0.01
1 con 2: N.S.
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
1
2
3

FIGURA 9


PARATHORMONA (PTH)
1:BEBEDORES >80g, 2:ABSTINENCIA
PTH (pmol/l)
N.S.
60
50
40
30
20
10
0
1
2

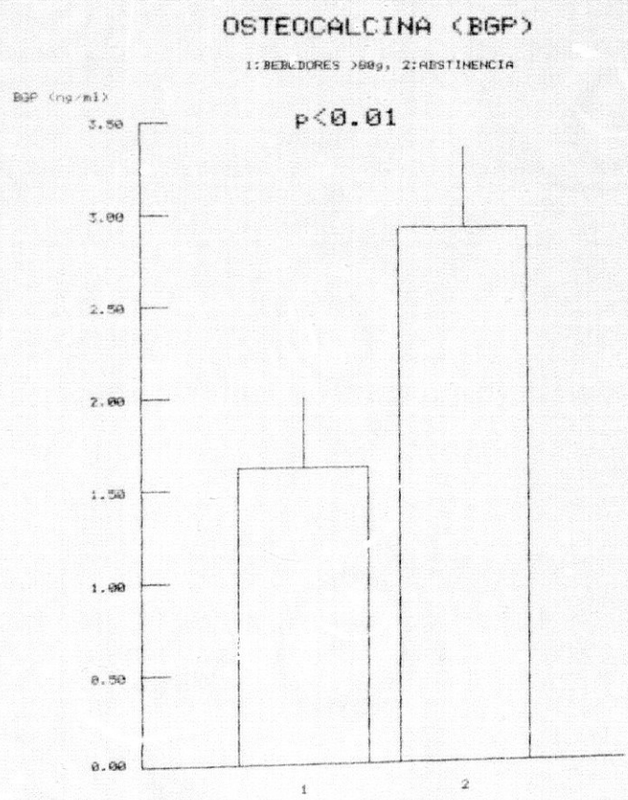
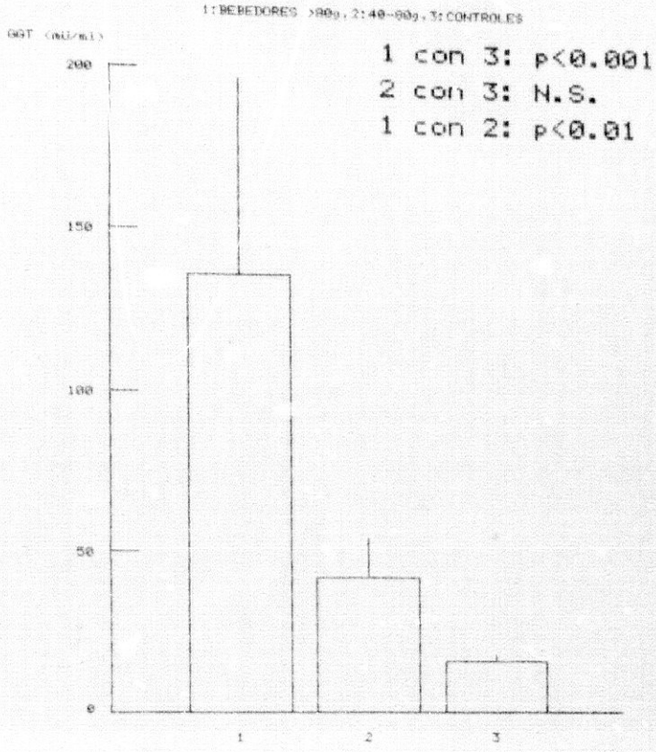

OSTEOCALCINA (BGP)
1:BEBEDORES >80g, 2:ABSTINENCIA
BGP (ng/ml)
p<0.01
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
1
2

FIGURA 10

GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA (GGT)



FOSFATASA ALCALINA (FA)

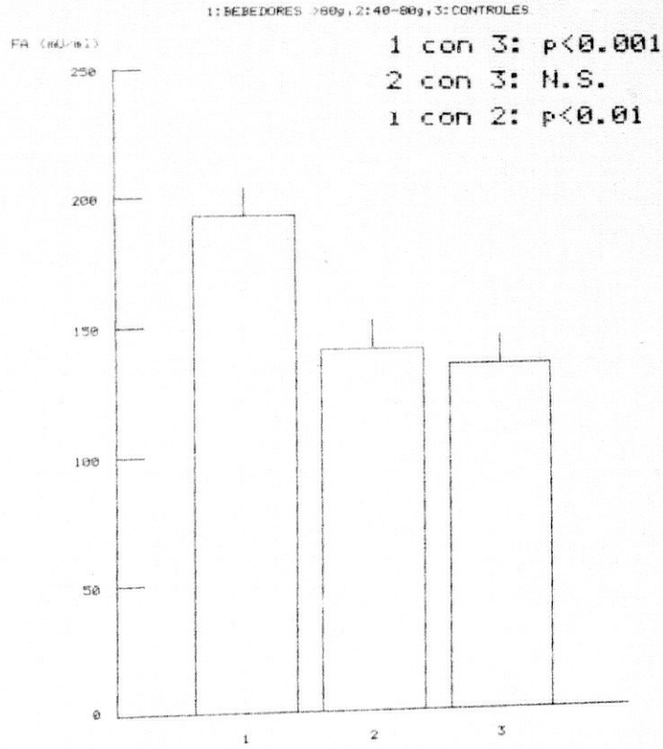
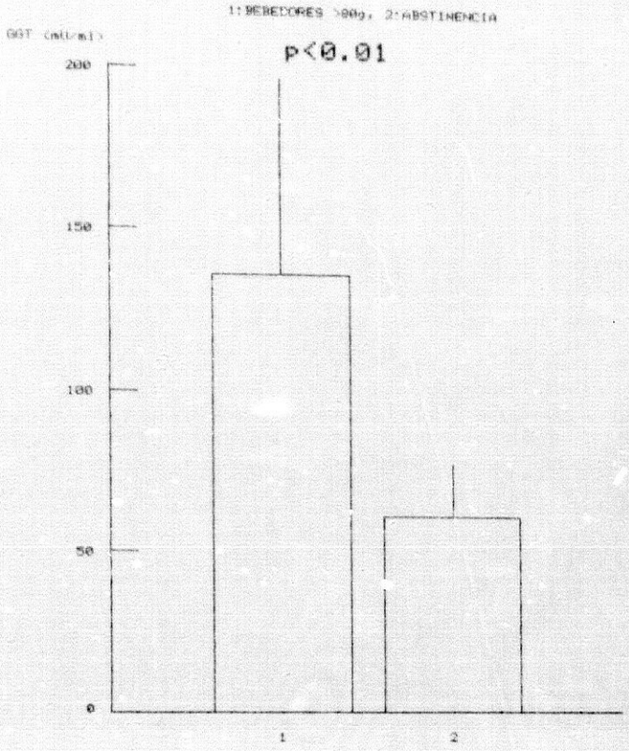


FIGURA 11

GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA (GGT)



FOSFATASA ALCALINA (FA)

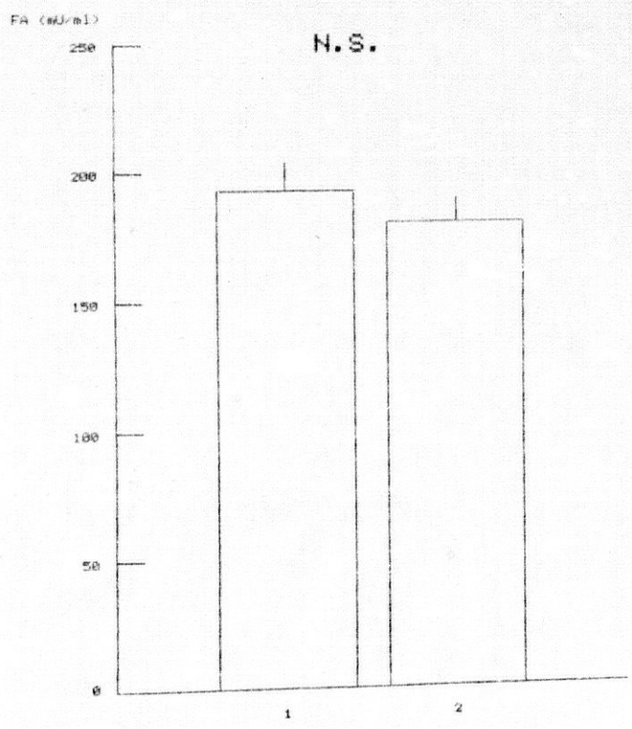
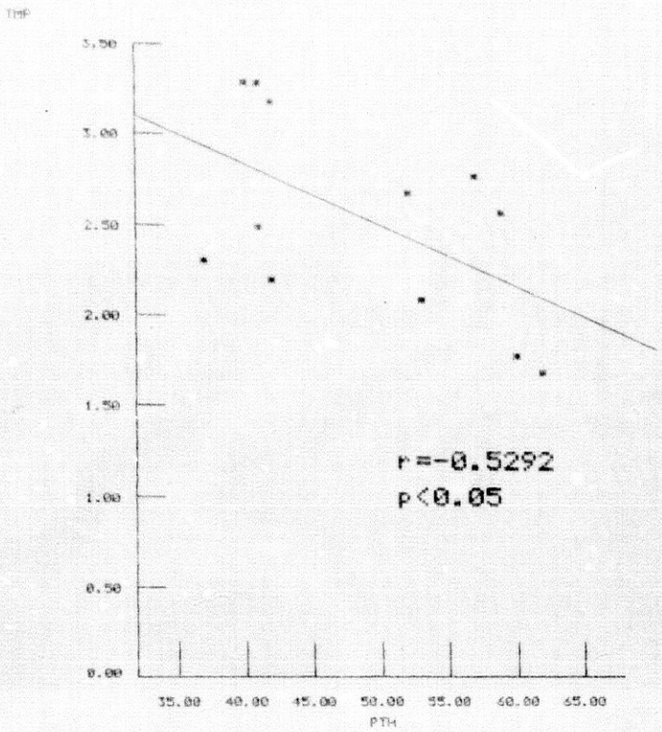


FIGURA 12

Correlacion lineal simple

TMP vs. Parathormona (PTH)



Correlacion lineal simple

Calciuria vs. Magnesiuria

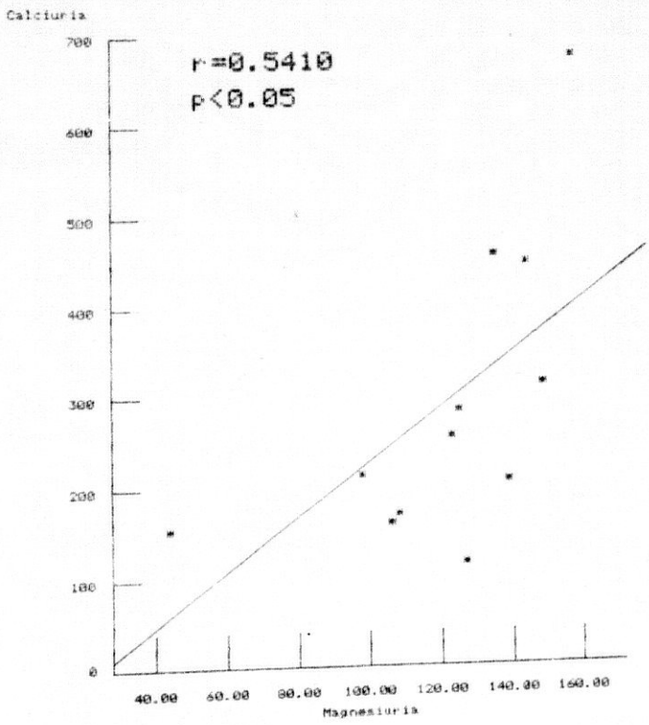
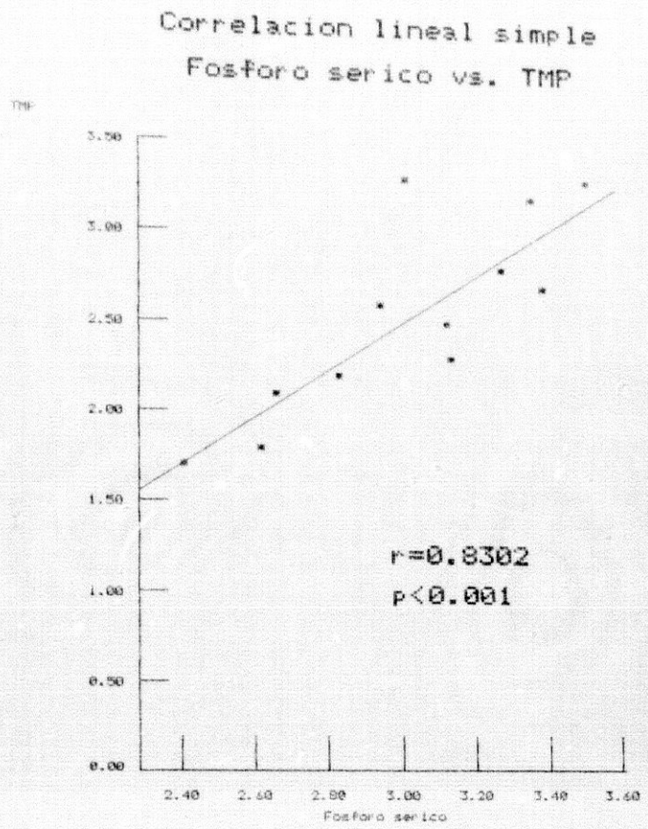


FIGURA 13


Correlacion lineal simple
Fosforo serico vs. TMP
TMP
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
r=0.8302
p<0.001
2.40
2.60
2.80
3.00
3.20
3.40
3.60
Fosforo serico

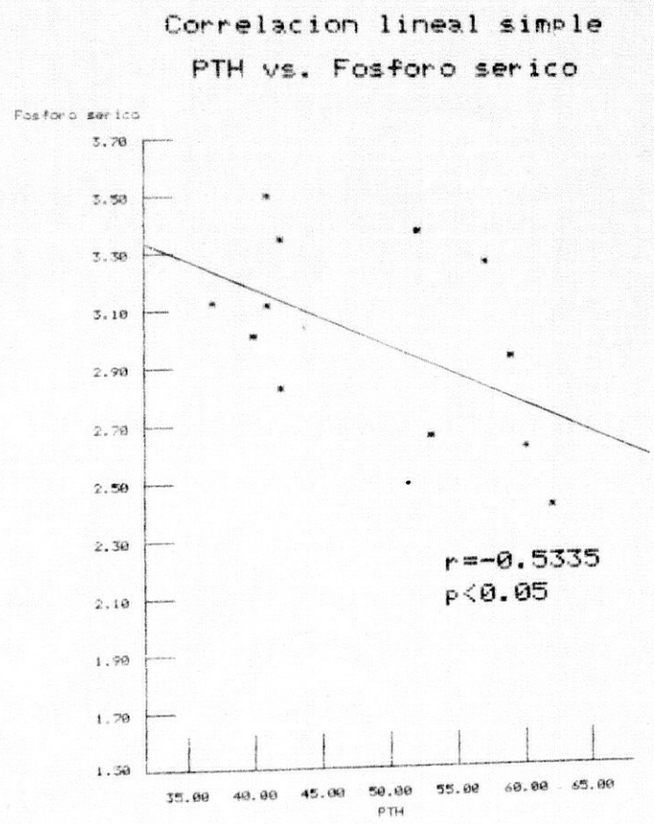

Correlacion lineal simple
PTH vs. Fosforo serico
Fosforo serico
3.70
3.50
3.30
3.10
2.90
2.70
2.50
2.30
2.10
1.90
1.70
1.50
r=-0.5335
p<0.05
35.00
40.00
45.00
50.00
55.00
60.00
65.00
PTH

FIGURA 14

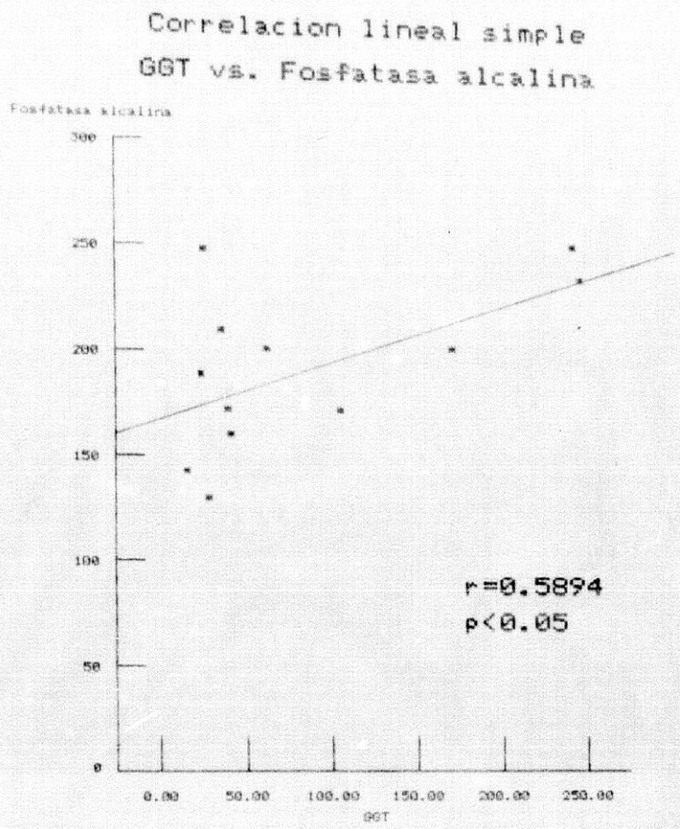

Correlacion lineal simple
GGT vs. Fosfatasa alcalina
Fosfatasa alcalina
300
250
200
150
100
50
0
0.00
50.00
100.00
150.00
200.00
250.00
GGT
r=0.5894
p<0.05

FIGURA 15

B. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE INGESTA ETILICA AGUDA.

1. RESULTADOS DEL ANOVA.

AL realizar el ANOVA a los 27 parámetros determinados en sangre y orina, antes y después de la ingesta del alcohol, hemos encontrado diferencias significativas entre los valores hallados en los distintos periodos de 20 minutos en 10 parámetros, los cuales se mostraron significativamente diferentes al comparar los valores obtenidos después de la ingesta etílica con los basales.

El nivel de significación prefijado fue de $\alpha=0.05$ (nivel de confianza del 95%).

A continuación se enumeran las variables que se han modificado por la ingesta del alcohol, expresándose entre paréntesis el resultado del ANOVA, y posteriormente, el de la búsqueda de la significación al comparar las medias de las variables en los 5 periodos de 20 minutos tras la ingesta del alcohol con los valores basales.

Tras las medias, precedido por el signo ±, figura el error estándard de la media (ESM).

- PH sanguíneo (PH_m) ($\alpha<0.05$): Descenso significativo en el minuto 100 (7,32±0,02; $\alpha<0.05$), frente al basal (7,36±0,008).

- Fosforemia (P_m; mg/dl) ($\alpha<0.01$): Aumento significativo en el minuto 80 (3,29±0,17; $\alpha<0.05$), frente al basal (2,96±0,20).

- Parathormona molécula intacta (PTH int; pg/ml) ($\alpha<0.05$): Descenso significativo en el minuto 20 (9,6±1,98; $\alpha<0.05$), frente al basal (13,5±2,93).

- Parathormona media molécula (PTH mm; pmol/l) ($\alpha<0.025$): Descenso significativo en el minuto 20 (38±5,66; $\alpha<0.01$), y en el minuto 40 (37±6,56; $\alpha<0.05$), frente al basal (44±4,95).

- Diuresis (D; ml) ($\alpha<0.001$): Aumento significativo en el minuto 20 (480±45; $\alpha<0.001$), frente al basal (303±25).

- Calciuria total (Ca_m; mg) ($\alpha<0.05$): Aumento significativo en el minuto 20 (24,19±7,15; $\alpha<0.01$) y en el minuto 100 (20,57±4,65; $\alpha<0.05$), frente al basal (12,96±4,21).

La comparación entre la media de los valores basales con la media de los obtenidos tras la ingesta etílica muestra un aumento significativo de la media de los valores postalcohol (18,37±5,06; $p<0,02$) frente a la de los basales (12,96±4,21).

- Cociente calcio/creatinina (Ca/Cr: mg/dl) ($\alpha<0,05$): Aumento significativo en el minuto 80 (0,824±0,24; $\alpha<0.05$) y en el minuto 100 (0,876±0,19; $\alpha<0.05$), frente al basal (0,602±0,20).

- Magnesiuria total (Mg_o: mg) ($\alpha<0,001$): Aumento significativo el minuto 20 (4,52±0,96; $\alpha<0.01$), 40 (4,32±1,01; $\alpha<0.01$), 60 (4,67±0,92; $\alpha<0.01$), 80 (4,36±0,92; $\alpha<0.01$) y 100 (4,38±1,10; $\alpha<0.01$), frente al basal (2,20±0,38).

- Cociente magnesio/creatinina (Mg/Cr: mg/dl) ($\alpha<0,001$): Aumento significativo en el minuto 20 (0,119±0,01; $\alpha<0.05$), 40 (0,162±0,02; $\alpha<0.01$), 60 (0,159±0,01; $\alpha<0.01$), 80 (0,169±0,02; $\alpha<0.01$) y 100 (0,167±0,02; $\alpha<0.01$), frente al basal (0,084±0,01).

- Potasio total en orina (k_u: mEq) ($\alpha<0.001$): Descenso significativo en el minuto 40 (9,8±1,48; $\alpha<0.01$), 60 (9,2±1,38; $\alpha<0.01$), 80 (6,6±1,03; $\alpha<0.01$), y 100 (6,3±1,06; $\alpha<0.01$), frente al basal (16,8±3,01).

2. CORRELACION LINEAL SIMPLE.

Se calculó el índice de correlación entre las diferentes variables obtenidas antes y después de la sobrecarga etílica, encontrándose las siguientes correlaciones:

- Correlación lineal entre la parathormona molécula intacta (PTH int) y la parathormona media molécula (PTH mm).

$r=0.4050$ $\quad p<0.01$

$PTH(int) = [0,82 \times PTH(mm)]+30,2$

- Correlación lineal entre la parathormona molécula intacta (PTH int) y el fósforo sérico (P_m).

$r=-0.3520$ $\quad p<0.02$

$PTH(int) = (-0,023 \times P_m)+3,36$

SUJETOS SOMETIDOS A LA PRUEBA DE INGESTA ETILICA AGUDA

Paciente nº	Edad años	Peso Kg	Talla m	Alcohol gr	Cr. mg/dl	Glucosa mg/dl
1	24	84,5	1,81	50,7	1,14	95
2	24	52,5	1,75	31,5	1,04	84
3	26	70,5	1,73	42,3	1,27	70
4	26	70,0	1,73	42,0	1,21	102
5	26	65,0	1,71	39,0	1,29	83
6	26	75,7	1,79	45,4	1,12	94
7	29	86,0	1,81	51,6	1,00	91
8	23	73,0	1,73	43,8	0,99	85

Alcohol: Cantidad de alcohol administrado (0,6 gr/Kg de peso); Cr.: Creatinina sérica basal; Glucosa: Niveles séricos de glucosa basales.

TABLA XX

PH EN SANGRE

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	-	-	-	-	-	-
2	7,35	7,34	7,32	7,34	7,29	7,28
3	7,35	7,37	7,39	7,32	7,35	7,25
4	7,34	7,38	7,37	7,35	7,36	7,36
5	7,38	7,38	7,38	7,37	7,37	-
6	7,36	7,41	7,38	7,37	7,37	7,37
7	7,38	7,37	7,38	7,36	7,34	7,34
8	7,37	7,39	7,39	7,39	7,37	7,34
Media (χ)	**7,36**	**7,38**	**7,37**	**7,36**	**7,35**	**7,32**
ESM	**0,008**	**0,008**	**0,008**	**0,008**	**0,011**	**0,02**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXI

BICARBONATO EN SANGRE (mEq/l)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	-	-	-	-	-	-
2	26	19	19	23	21	20
3	25	19	19	19	21	17
4	26	23	23	23	24	23
5	23	21	22	22	22	-
6	19	20	19	22	20	21
7	15	22	21	21	21	20
8	21	21	20	20	20	21
Media (χ)	**22**	**21**	**20**	**21**	**21**	**20**
ESM	**1,51**	**0,57**	**0,60**	**0,57**	**0,53**	**0,82**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXII

CALCEMIA (mg/dl)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	9,39	9,45	9,37	9,62	9,46	9,95
2	10,08	9,83	10,13	9,65	9 70	10,03
3	9,78	9,45	9,47	9,54	9,62	9,45
4	10,70	10,42	10,39	10,53	10,44	9,70
5	10,15	11,21	11,02	11,02	11,12	-
6	10,40	10,38	10,39	10,60	10,26	10,22
7	9,97	9,99	9,75	9,63	9,93	9,96
8	9,32	9,86	10,02	9,57	9,81	9,75
Media (χ)	**9,90**	**10,07**	**10,07**	**10,02**	**10,04**	**9,99**
ESM	**0,18**	**0,20**	**0,19**	**0,21**	**0,19**	**0,16**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXIII

FOSFOREMIA (mg/dl)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	2,69	2,85	2,78	2,68	2,85	2,75
2	3,39	3,24	3,41	3,15	3,35	3,59
3	2,53	2,40	2,52	2,91	3,00	2,84
4	4,17	3,52	3,49	4,25	4,37	4,14
5	2,70	2,93	3,12	3,31	3,45	-
6	2,47	2,52	2,67	2,86	3,02	3,18
7	3,09	2,97	2,91	3,00	3,16	3,11
8	2,66	2,76	2,96	2,89	3,11	3,14
Media (χ)	**2,96**	**2,90**	**2,98**	**3,13**	**3,29**	**3,25**
ESM	**0,20**	**0,13**	**0,13**	**0,17**	**0,17**	**0,18**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXIV

MAGNESEMIA (mg/dl)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	1,87	1,91	2,00	2,00	2,18	2,09
2	2,21	2,21	2,17	2,13	2,21	2,37
3	2,10	2,10	2,20	2,10	2,10	2,10
4	2,50	2,80	2,40	2,50	2,10	2,40
5	2,60	3,10	2,60	2,60	2,70	-
6	2,10	2,20	2,10	2,20	2,20	2,10
7	2,15	2,20	2,40	2,30	2,20	2,30
8	2,40	2,30	2,30	2,30	2,40	2,60
Media (χ)	**2,24**	**2,35**	**2,27**	**2,26**	**2,26**	**2,28**
ESM	**0,08**	**0,14**	**0,07**	**0,07**	**0,07**	**0,07**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXV

NATREMIA (mEq/l)

Paciente nº	Tiempo (min)					
	0	20	40	60	80	100
1	141	142	140	142	142	143
2	139	138	138	138	138	138
3	139	138	140	138	139	140
4	142	142	143	143	142	141
5	139	138	141	140	141	-
6	144	140	141	140	140	141
7	138	137	136	136	136	134
8	141	141	136	141	140	143
Media (χ)	**140**	**139**	**139**	**140**	**140**	**140**
ESM	**0,7**	**0,7**	**0,9**	**0,8**	**0,7**	**1,2**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXVI

KALIEMIA (mEq/l)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	4,1	3,9	4,2	4,4	4,5	4,3
2	4,0	3,6	3,9	3,7	3,8	4,1
3	4,9	4,1	4,3	4,2	4,3	4,1
4	4,7	4,4	4,2	4,5	4,4	4,4
5	3,5	3,6	3,7	3,6	3,7	-
6	4,5	3,8	3,8	3,9	3,8	3,9
7	4,0	4,1	4,0	3,9	4,2	3,8
8	3,7	3,7	3,7	4,0	3,8	3,8
Media (χ)	**4,2**	**3,9**	**4,0**	**4,0**	**4,1**	**4,1**
ESM	**0,18**	**0,11**	**0,07**	**0,11**	**0,11**	**0,08**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXVII

CLOREMIA (mEq/l)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	102	98	103	100	101	103
2	101	102	101	100	102	103
3	103	99	102	101	103	102
4	100	101	101	103	102	104
5	97	98	100	102	100	-
6	101	102	103	101	102	104
7	99	99	98	99	98	96
8	103	103	103	105	102	104
Media (χ)	**101**	**100**	**101**	**101**	**101**	**102**
ESM	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**1,06**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXVIII

PARATHORMONA MOLECULA INTACTA (pg/ml)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	15	10	9	11	13	10
2	5	6	7	7	7	6
3	29	23	18	32	28	26
4	8	7	11	9	10	8
5	9,5	9	10	9	11	-
6	9,5	8	7	8	10	9
7	9	6	8	8	6	7
8	23	8	16	28	16	18
Media (χ)	**13,5**	**9,6**	**10,7**	**14**	**12,6**	**12**
ESM	**2,93**	**1,98**	**1,45**	**3,54**	**2,47**	**2,76**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXIX

PARATHORMONA MEDIA MOLECULA (pmol/l)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	47	43	38	43	42	40
2	29	27	27	26	28	27
3	46	36	39	43	40	39
4	48	33	21	28	35	30
5	29	22	25	28	26	-
6	29	22	23	29	32	27
7	53	51	55	54	51	52
8	70	70	71	71	72	71
Media (χ)	**44**	**38**	**37**	**40**	**41**	**41**
ESM	**4,9**	**5,7**	**6,4**	**5,7**	**5,3**	**6**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXX

OSTEOCALCINA (ng/ml)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	4,40	5,08	3,85	4,28	3,48	2,72
2	3,00	4,60	4,60	5,40	3,50	4,85
3	-	-	-	-	-	-
4	4,49	4,69	4,86	4,78	4,90	5,16
5	3,01	4,02	4,78	2,99	2,99	3,06
6	0,62	0,76	1,25	1,25	0,11	-
7	3,75	3,70	3,80	4,00	2,33	3,31
8	2,91	2,62	2,67	1,98	1,87	3,43
Media (χ)	**3,17**	**3,64**	**3,69**	**3,53**	**2,74**	**3,75**
ESM	**0,49**	**0,57**	**0,50**	**0,57**	**0,57**	**0,41**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXI

INSULINA (μU/ml)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	4,50	2,85	2,00	1,90	1,90	2,50
4	6,50	10,70	11,00	6,00	7,80	7,00
5	4,55	7,03	7,73	6,04	6,88	5,79
6	1,80	2,90	2,60	2,50	2,80	2,80
7	10,20	12,00	8,80	11,00	8,00	10,40
8	11,00	12,60	12,00	17,00	9,00	9,90
Media (χ)	**6,42**	**8,01**	**7,35**	**7,41**	**6,06**	**6,40**
ESM	**1,34**	**1,67**	**1,59**	**2,16**	**1,12**	**1,38**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXII

DIURESIS (ml)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	30	80	100
1	250-300	520	380	400	380	380
2	225-275	600	380	370	360	260
3	300-225	225	200	250	260	340
4	240-270	580	330	380	410	380
5	400-360	440	400	420	365	-
6	200-280	375	300	325	300	300
7	340-340	560	360	360	280	360
8	440-400	540	280	300	260	280
Media (χ)	**295-306**	**480**	**329**	**351**	**327**	**329**
ESM	**31-20**	**45**	**24**	**20**	**21**	**18**

En el minuto 0 se han representado, separados por un guión, los valores correspondientes a la diuresis de las dos muestras basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXIII

ACLARAMIENTO DE CREATININA (mg/dl)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	170	309	193	193	187	201
2	90	153	92	89	81	62
3	107	100	77	131	87	110
4	159	197	85	116	119	127
5	147	182	151	175	179	-
6	104	144	109	120	101	119
7	92	180	119	96	80	95
8	104	155	101	108	70	101
Media (χ)	**122**	**177**	**116**	**126**	**113**	**116**
ESM	**11**	**22**	**14**	**13**	**16**	**15**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXIV

OSMOLARIDAD EN ORINA (mOsm)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	59	68	81	50	54	63
2	53	61	60	53	42	39
3	86	60	63	66	69	50
4	114	81	104	90	94	82
5	66	77	87	82	93	-
6	63	69	89	84	77	74
7	81	89	103	85	95	88
8	54	76	75	73	71	65
Media (χ)	**72**	**73**	**83**	**73**	**74**	**66**
SD	**7,4**	**3,5**	**5,7**	**5,3**	**7**	**6**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXV

PH EN ORINA

Paciente nº	Tiempo (min) 0	20	40	60	80	100
1	-	-	-	-	-	-
2	6,89	6,85	6,84	6,90	6,81	6,82
3	6,44	6,86	6,60	6,52	6,49	6,49
4	6,70	6,97	6,82	6,94	7,06	7,04
5	6,74	6,29	6,73	6,79	6,68	6,72
6	6,91	6,87	6,89	6,84	6,79	-
7	6,30	6,61	6,60	5,91	6,45	6,89
8	6,86	6,90	6,83	6,35	6,86	6,79
Media (χ)	**6,69**	**6,76**	**6,76**	**6,61**	**6,73**	**6,79**
ESM	**0,09**	**0,09**	**0,04**	**0,13**	**0,08**	**0,07**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXVI

ACIDEZ TITULABLE EN ORINA (mEq/l)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	1,6	2,7	2,4	2,5	4,9	5,0
4	1,8	1,1	1,5	1,4	1,3	1,5
5	1,5	1,7	1,9	2,3	2,7	-
6	1,6	1,7	1,8	1,7	1,8	1,7
7	1,8	2,3	2,0	2,3	2,3	2,2
8	0,4	1,0	1,1	1,1	1,3	1,4
Media (χ)	**1,45**	**1,75**	**1,78**	**1,88**	**2,38**	**2,36**
ESM	**0,22**	**0,27**	**0,18**	**0,23**	**0,55**	**0,68**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXVII

CALCIURIA (mg)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	0,06	1,00	1,52	2,96	3,76	9,12
2	1,93	13,80	7,98	4,07	3,24	6,24
3	6,75	7,27	7,80	4,80	13,52	13,60
4	17,82	48,14	21,78	28,50	34,85	31,16
5	2,29	4,36	5,92	6,72	6,64	-
6	32,24	51,38	39,90	42,90	40,20	40,80
7	18,16	29,12	23,4	17,28	15,96	21,24
8	24,4	23,34	19,32	20,10	18,20	21,84
Media (χ)	**12,9**	**24,19**	**15,95**	**15,92**	**17,05**	**20,57**
ESM	**4,21**	**7,15**	**4,46**	**5,04**	**4,90**	**4,65**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXVIII

COCIENTE CALCIO/CREATININA (mg/dl)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	0,001	0,02	0,04	0,07	0,09	0,21
2	0,12	0,45	0,39	0,21	0,18	0,47
3	0,25	0,31	0,44	0,16	0,68	0,51
4	0,75	1,05	1,08	1,04	1,21	1,05
5	0,06	0,10	0,15	0,15	0,15	-
6	1,34	1,79	1,83	1,79	1,90	1,72
7	1,03	0,81	0,98	0,90	1,00	1,12
8	1,27	1,29	0,99	0,97	1,30	1,05
Media (χ)	**0,602**	**0,727**	**0,737**	**0,661**	**0,824**	**0,876**
ESM	**0,20**	**0,22**	**0,20**	**0,22**	**0,24**	**0,19**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XXXIX

MAGNESIURIA (mg)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	4,48	10,86	11,17	10,56	10,03	10,03
2	1,79	4,38	3,53	3,70	3,35	2,60
3	2,70	2,48	3,60	5,00	4,68	5,44
4	1,73	3,94	2,77	4,48	5,00	4,56
5	1,70	2,64	4,80	4,62	4,75	-
6	2,44	5,25	2,70	4,23	3,30	4,20
7	0,85	3,36	2,88	1,80	1,68	0,75
8	1,90	3,24	3,08	3,00	2,08	3,08
Media (χ)	**2,20**	**4,52**	**4,32**	**4,67**	**4,36**	**4,38**
ESM	**0,38**	**0,96**	**1,01**	**0,92**	**0,92**	**1,10**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XL

COCIENTE MAGNESIO/CREATININA (mg/dl)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	0,13	0,17	0,27	0,24	0,24	0,23
2	0,10	0,14	0,17	0,19	0,19	0,20
3	0,10	,11	0,20	0,17	0,23	0,21
4	0,07	0,09	0,14	0,16	0,17	0,16
5	0,04	0,06	0,12	0,11	0,11	-
6	0,10	0,17	0,11	0,16	0,15	0,18
7	0,05	0,10	0,13	0,10	0,11	0,04
8	0,08	0,11	0,16	0,14	0,15	0,15
Media (χ)	**0,084**	**0,119**	**0,162**	**0,159**	**0,169**	**0,167**
ESM	**0,01**	**0,01**	**0,02**	**0,01**	**0,02**	**0,02**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XLI

FOSFATURIA (mg)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	6,45	10,30	7,60	6,64	4,37	3,04
2	4,13	5,40	1,52	4,81	4,68	3,12
3	2,00	2,13	2,00	3,11	1,00	1,80
4	14,04	15,08	7,59	27,74	15,58	15,58
5	4,58	9,81	12,68	17,72	21,97	-
6	2,36	2,63	3,00	3,25	3,60	8,70
7	3,40	12,88	5,04	2,52	5,60	8,00
8	1,52	4,32	0,56	2,10	2,08	2,24
Media (χ)	**4,81**	**7,82**	**5**	**8,49**	**7,36**	**6,21**
ESM	**1,44**	**1,72**	**1,45**	**3,29**	**2,61**	**1,93**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XLII

AMPc EN ORINA (pmol/ml)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	-	-	-	-	-	-
2	55	50	50	85	120	110
3	150	90	60	80	125	110
4	-	-	-	-	-	-
5	60	90	70	90	40	70
6	70,5	52	47	58	52	68
7	25,5	63	80	47	58	52
8	59	58	32	34	19	25
Media (χ)	**70**	**67**	**56**	**66**	**69**	**72**
ESM	**17**	**7**	**7**	**9**	**18**	**14**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XLIII

AMPc/Cr(nmol/gr de Cr)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	-	-	-	-	-	-
2	9,2	9,8	9,3	16	24	21,6
3	12,4	8,7	6,7	6,6	16,2	14,1
4	6,8	11,4	11,5	12,5	5,7	9,09
5	-	-	-	-	-	-
6	6,9	6,3	5,9	7,3	7,3	8,5
7	4,8	10	13,1	9,6	10,2	9,5
8	11,2	10,6	4,6	4,9	3,6	3,4
Media (χ)	**8,55**	**9,47**	**8,51**	**9,48**	**11,16**	**11,03**
ESM	**1,18**	**0,73**	**1,36**	**1,69**	**3,12**	**2,53**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XLIV

SODIO EN ORINA (mEq)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	33	68	65	68	61	57
2	30	60	38	33	28	20
3	38	34	32	47	36	34
4	97	186	82	110	111	110
5	38	46	54	57	60	-
6	32	30	27	26	21	24
7	48	90	72	61	45	50
8	66	86	32	38	21	32
Media (χ)	**43**	**75**	**50**	**55**	**48**	**47**
ESM	**8,13**	**17,7**	**7,4**	**9,2**	**10,6**	**11**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XLV

POTASIO EN ORINA (mEq)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	16,2	22,4	11,8	12,4	10,3	9,1
2	12,4	24,6	14,4	11,5	9,4	5,7
3	33,7	24,7	12,0	15,0	5,2	3,4
4	16,0	12,0	9,0	11,0	10,0	11,0
5	6,9	5,5	4,2	3,8	4,7	-
6	14,1	12,0	6,3	5,5	4,2	4,2
7	24,4	28,0	15,1	8,6	5,6	6,5
8	10,7	13,0	5,3	6,0	3,1	4,5
Media (χ)	**16,8**	**17,8**	**9,8**	**9,2**	**6,6**	**6,3**
ESM	**3,01**	**2,86**	**1,48**	**1,38**	**1,03**	**1,06**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XLVI

CLORO EN ORINA (mEq)

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	30	83	91	84	87	72
2	8	6	15	11	7	5
3	20	13	26	30	23	10
4	57	110	56	68	70	57
5	38	35	48	63	58	-
6	20	19	15	13	15	18
7	49	95	94	72	50	61
8	46	54	22	30	15	22
Media (χ)	**33**	**52**	**46**	**46**	**43**	**35**
ESM	**6**	**14,1**	**11,3**	**10,2**	**9,9**	**10,2**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XLVII

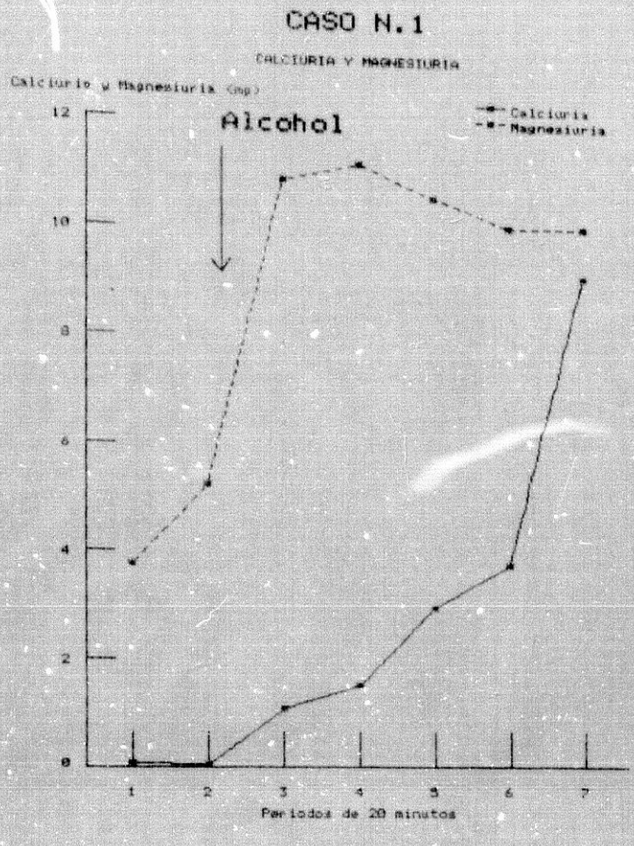
CALCITONINA (pg/ml).

Paciente	Tiempo (min)					
nº	0	20	40	60	80	100
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	3,85	12,2	12,7	13,5	13	11
7	9,15	10,9	13,2	9,8	8,6	10,2
8	10,45	7,2	8,7	8,5	7,3	9,2
Media (χ)	**7,82**	**10,1**	**11,53**	**10,6**	**9,63**	**10,13**
ESM	**2,02**	**1,50**	**1,42**	**1,5**	**1,72**	**0,52**

El minuto 0 se corresponde con la media de las dos basales.

(-): Parámetro no determinado.

TABLA XLVIII


CASO N.1
CALCIURIA Y MAGNESIURIA
Calciuria y Magnesiuria (mg)
Alcohol
Calciuria
Magnesiuria
12
10
8
6
4
2
0
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

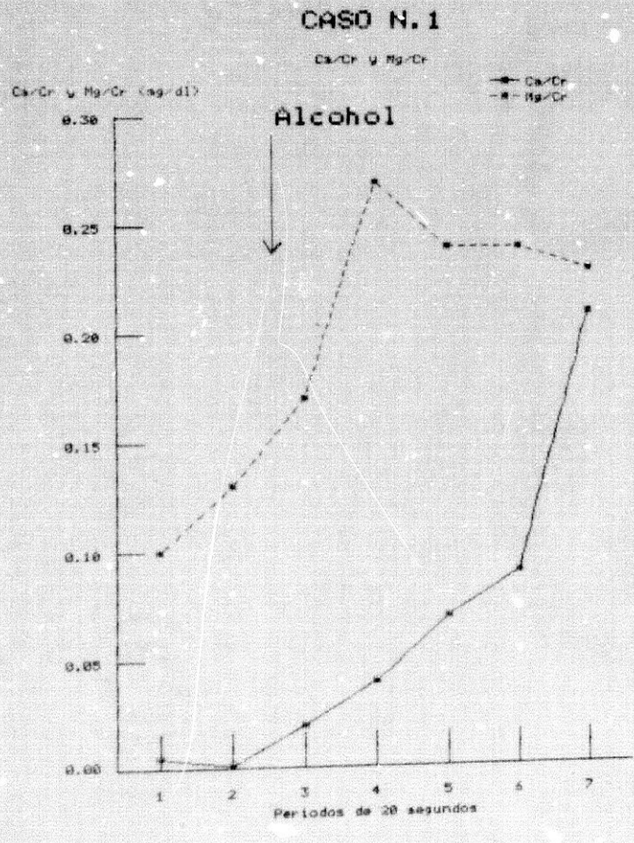
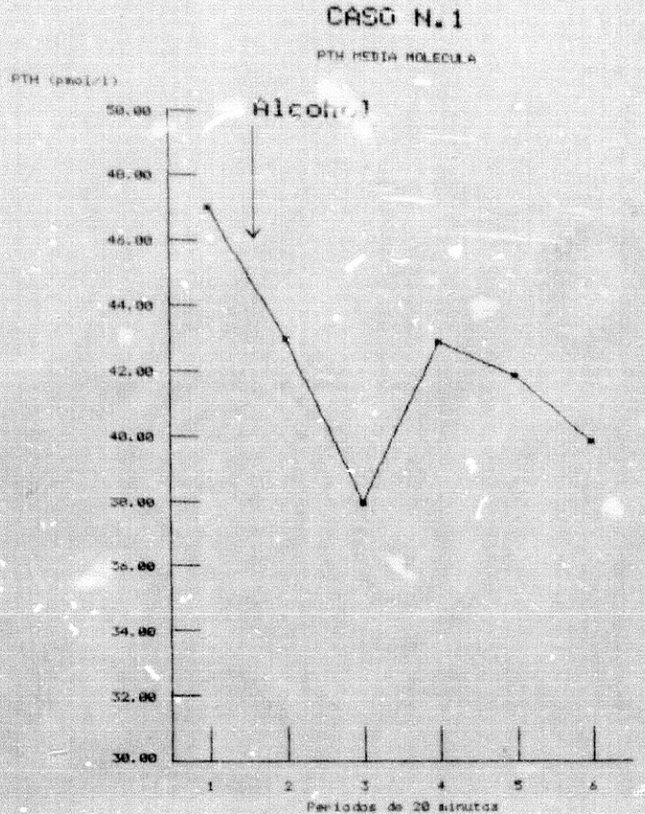

CASO N.1
Ca/Cr y Mg/Cr
Ca/Cr y Mg/Cr (mg/dl)
Alcohol
Ca/Cr
Mg/Cr
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 segundos

FIGURA 16


CASO N.1
PTH MEDIA MOLECULA
PTH (pmol/l)
Alcohol
50.00
48.00
46.00
44.00
42.00
40.00
38.00
36.00
34.00
32.00
30.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

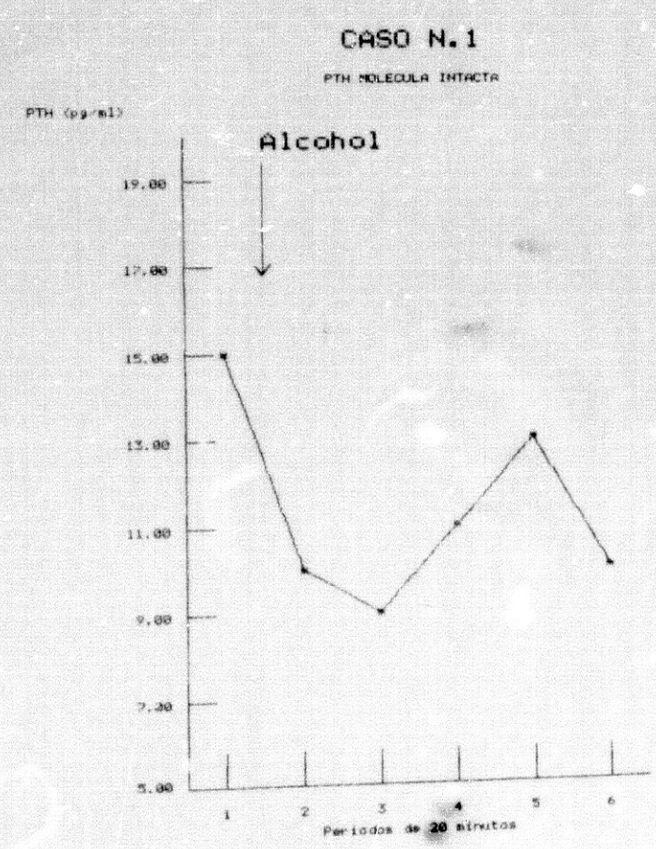
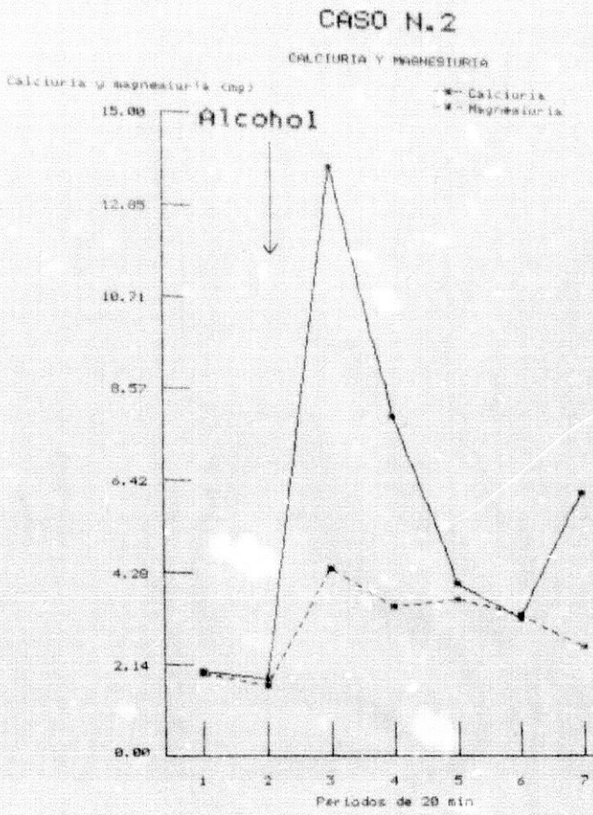

CASO N.1
PTH MOLECULA INTACTA
PTH (pg/ml)
Alcohol
19.00
17.00
15.00
13.00
11.00
9.00
7.00
5.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

FIGURA 17


CASO N.2
CALCIURIA Y MAGNESIURIA
Calciuria y magnesiuria (mg)
Calciuria
Magnesiuria
Alcohol
15.00
12.85
10.71
8.57
6.42
4.28
2.14
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 min

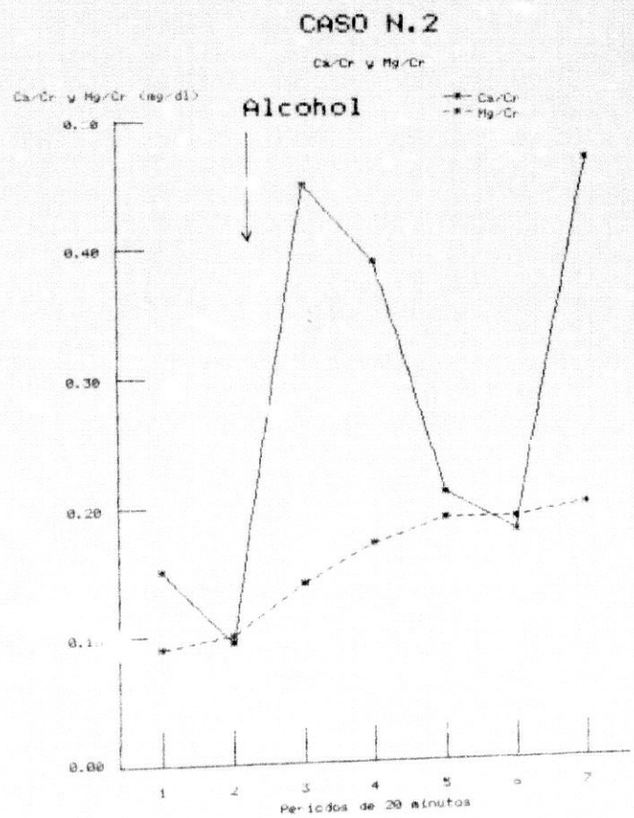
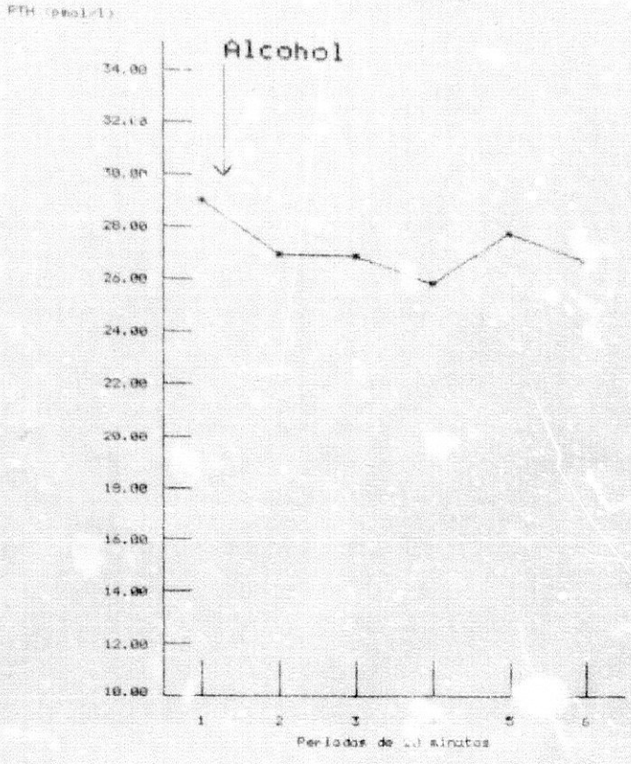

CASO N.2
Ca/Cr y Mg/Cr
Ca/Cr y Mg/Cr (mg/dl)
Alcohol
Ca/Cr
Mg/Cr
0.40
0.30
0.20
0.00
1
2
3
4
5
Periodos de 20 minutos

FIGURA 18

CASO N.2

PTH MEDIA MOLECULA



CASO N.2

PTH MOLECULA INTACTA

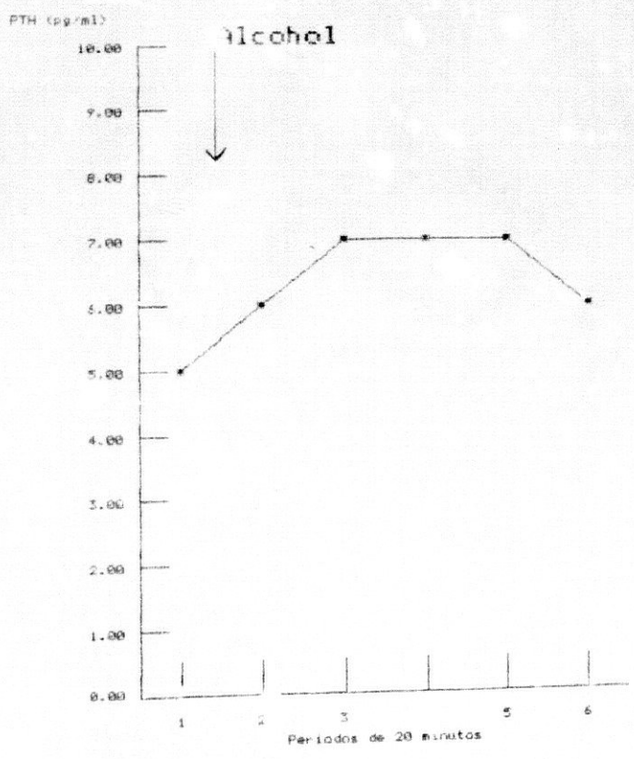
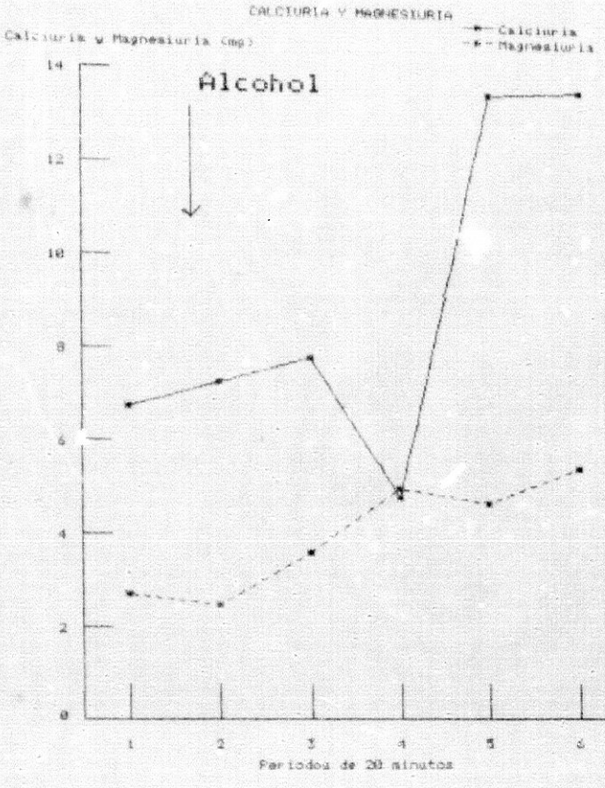


FIGURA 19

CASO N.3



CASO N.3

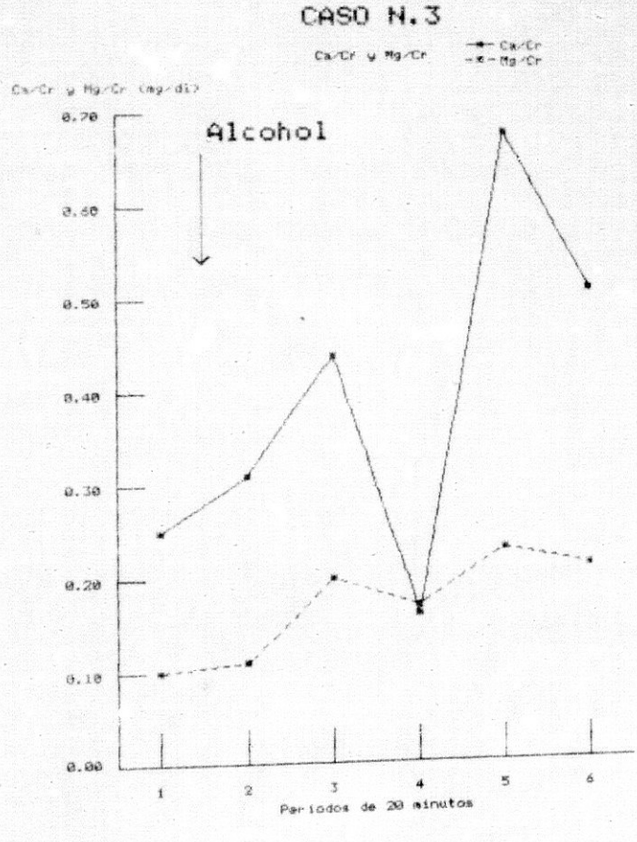
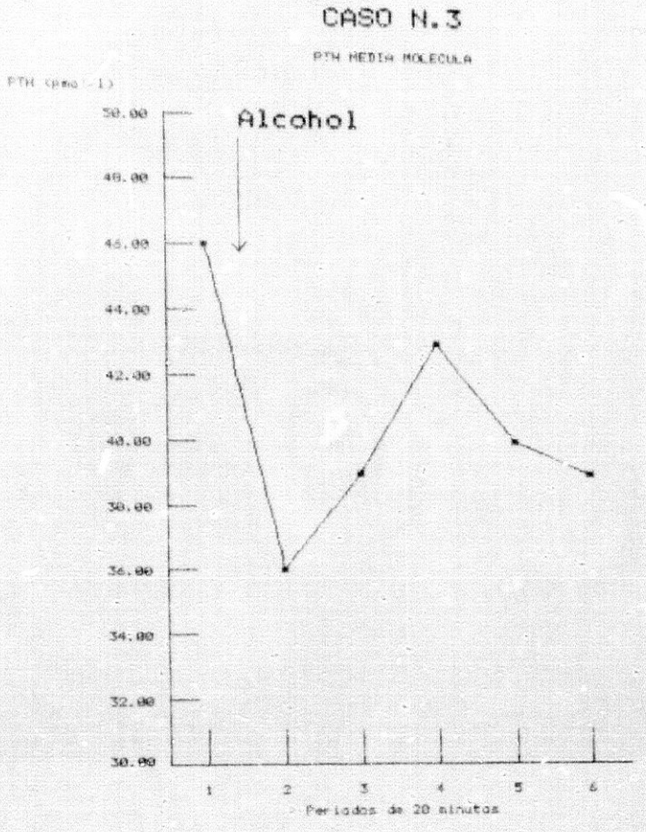


FIGURA 20


CASO N.3
PTH MEDIA MOLECULA
PTH (pmo...l)
Alcohol
50.00
48.00
46.00
44.00
42.00
40.00
38.00
36.00
34.00
32.00
30.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

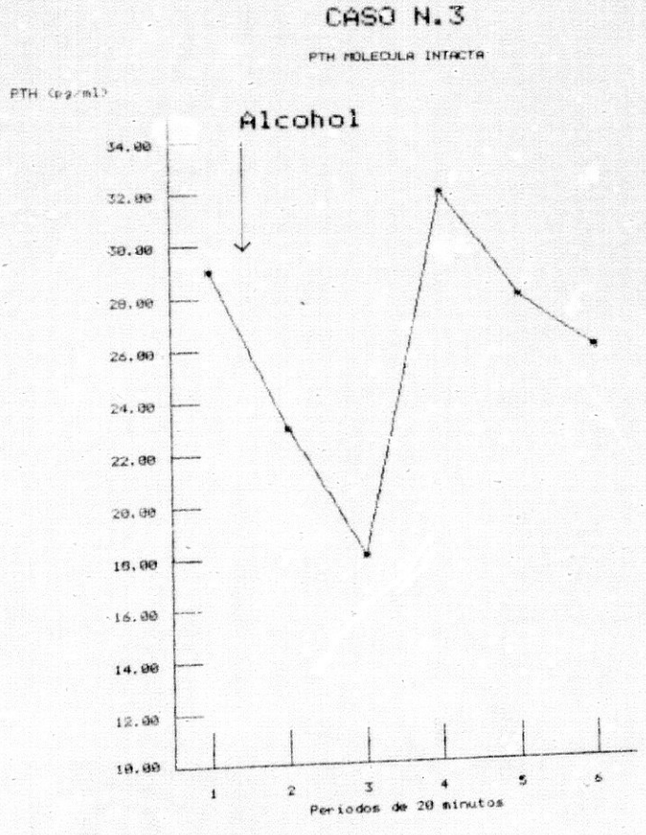
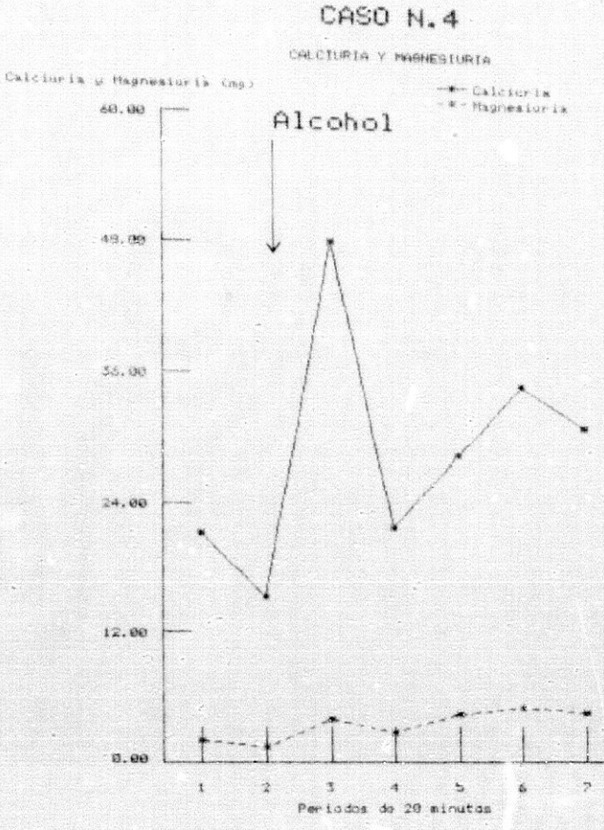

CASO N.3
PTH MOLECULA INTACTA
PTH (pg/ml)
Alcohol
34.00
32.00
30.00
28.00
26.00
24.00
22.00
20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

FIGURA 21

CASO N.4



CASO N.4

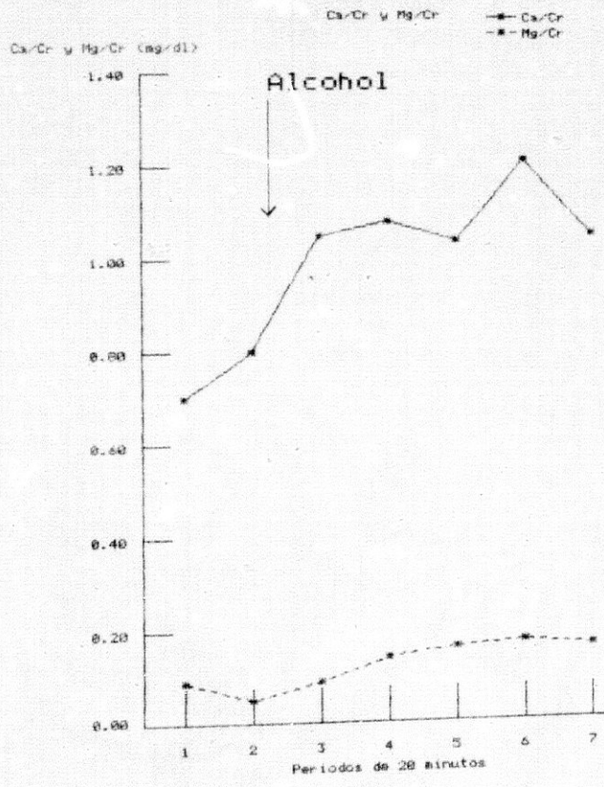
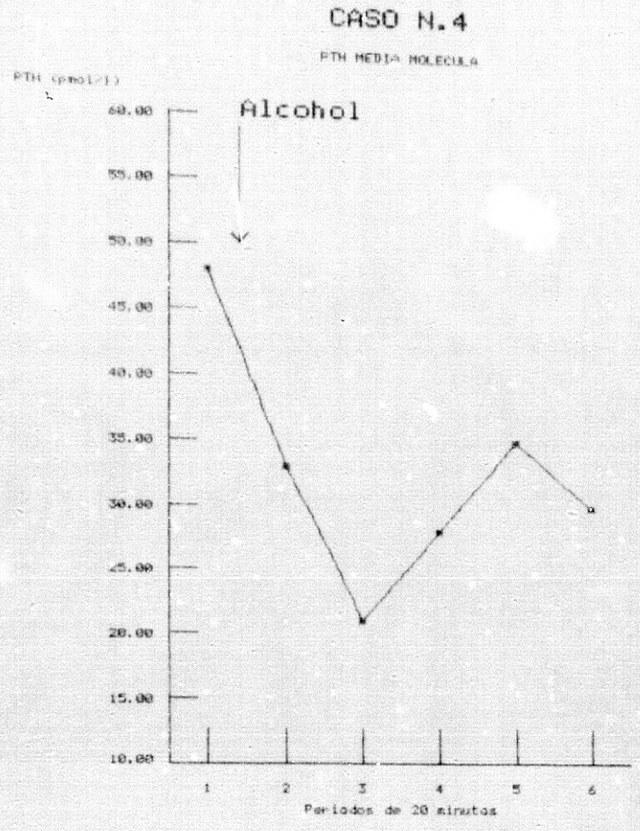


FIGURA 22


CASO N.4
PTH MEDIA MOLECULA
PTH (pmol/l)
Alcohol
60.00
55.00
50.00
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

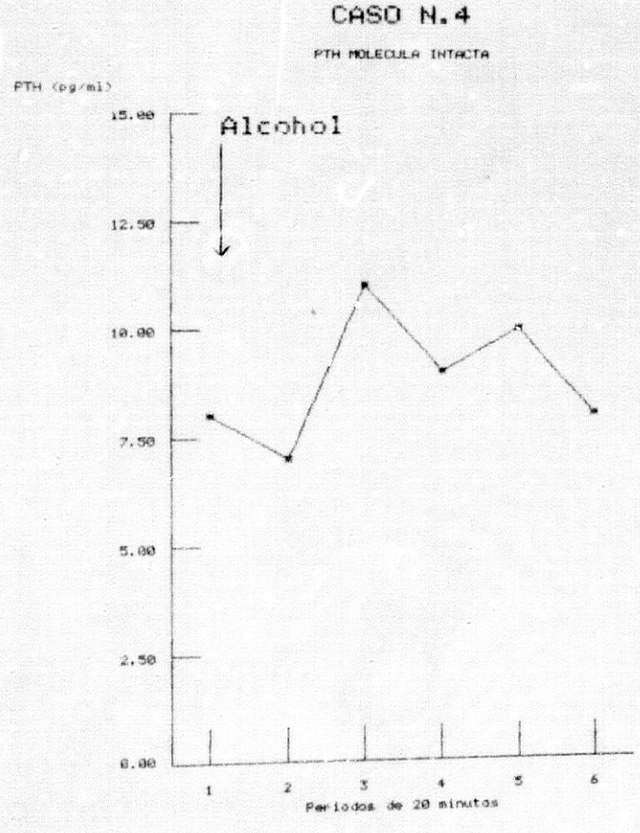
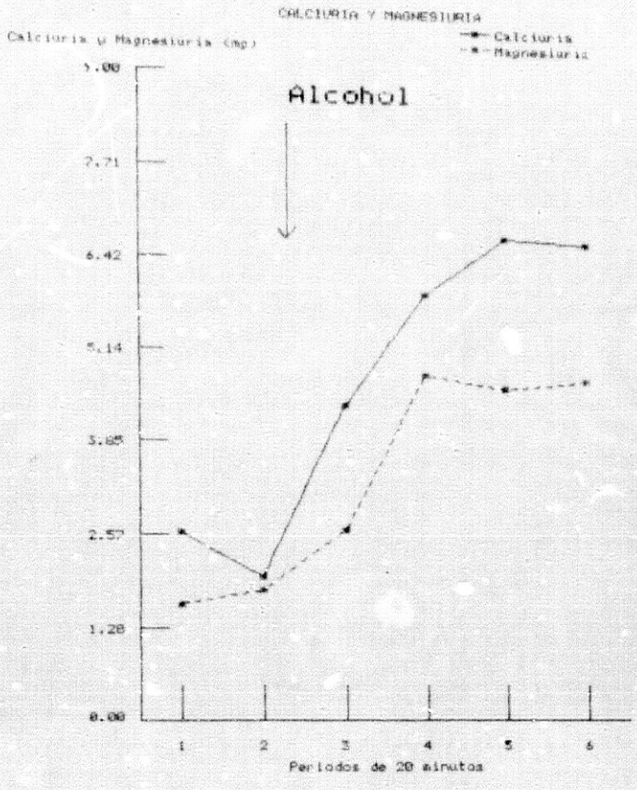

CASO N.4
PTH MOLECULA INTACTA
PTH (pg/ml)
Alcohol
15.00
12.50
10.00
7.50
5.00
2.50
0.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

FIGURA 23

CASO N.5



CASO N.5

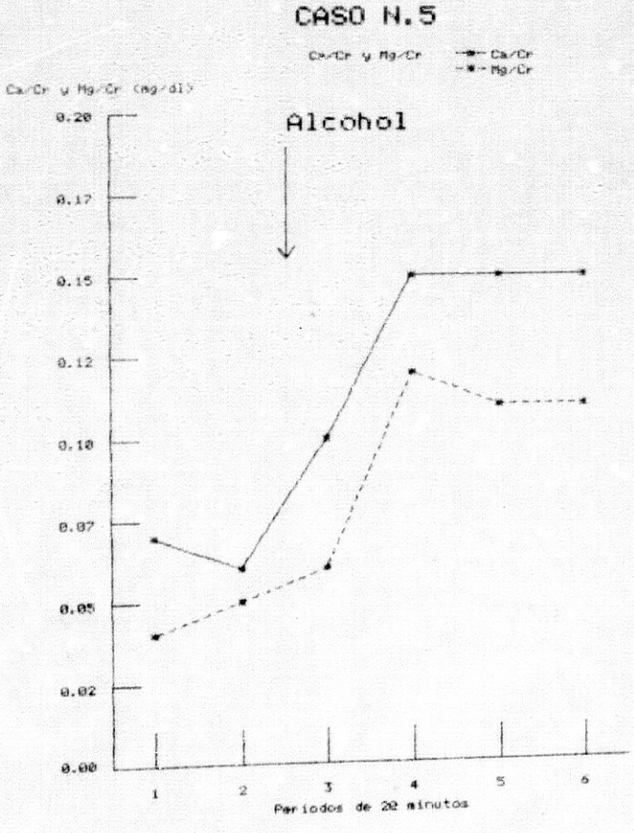
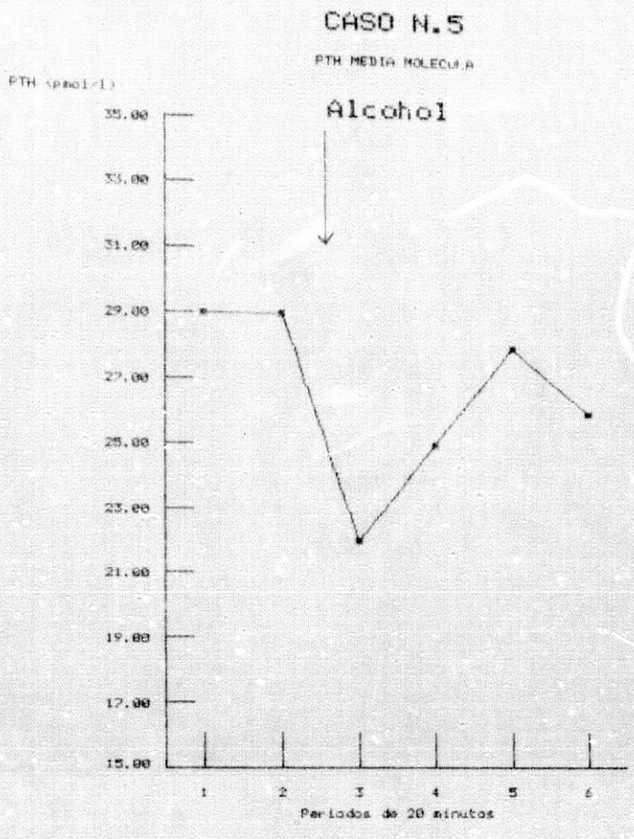


FIGURA 24


CASO N.5
PTH MEDIA MOLECULA
PTH (pmol/l)
Alcohol
35.00
33.00
31.00
29.00
27.00
25.00
23.00
21.00
19.00
17.00
15.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

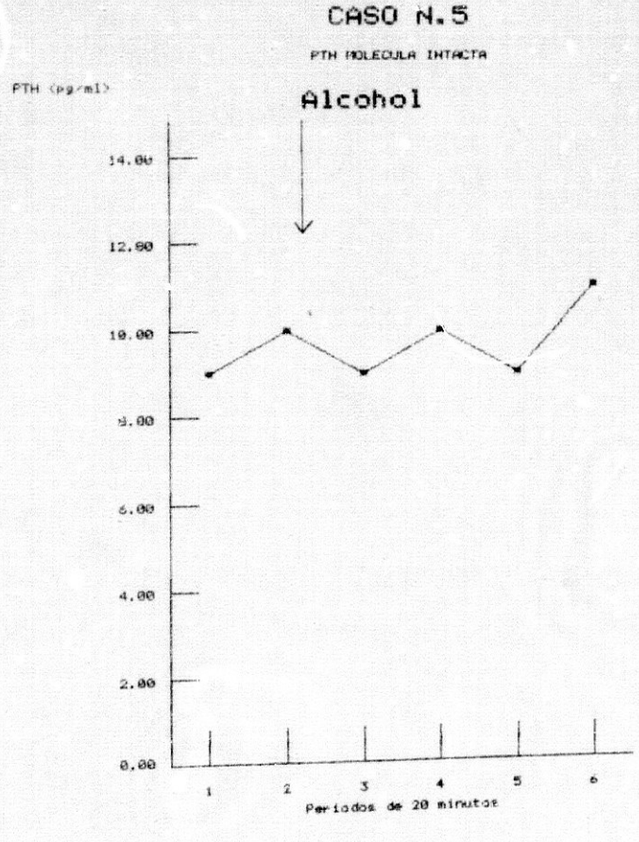
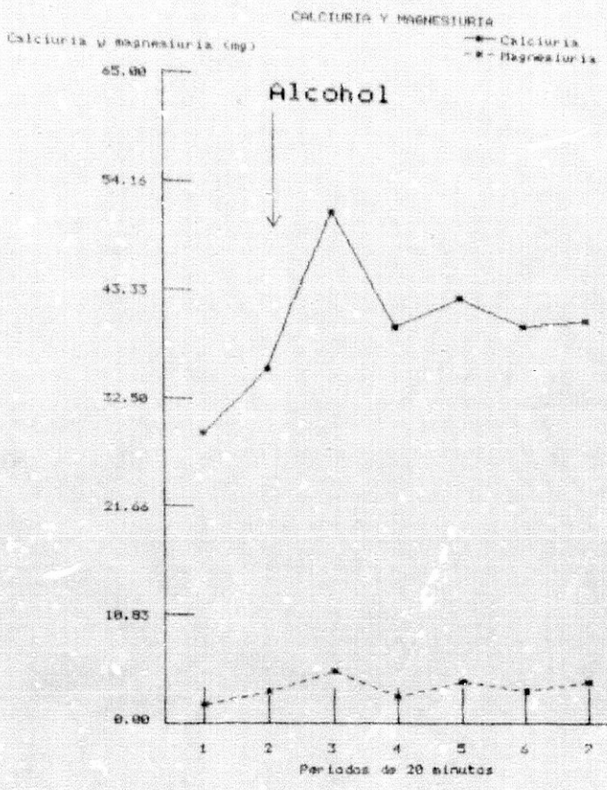

CASO N.5
PTH MOLECULA INTACTA
PTH (pg/ml)
Alcohol
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

FIGURA 25

CASO N.6



CASO N.6

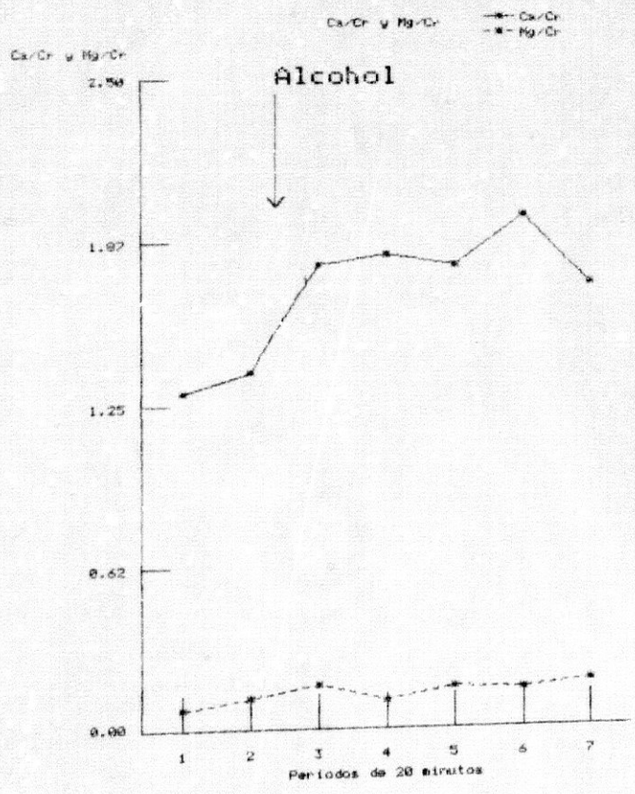
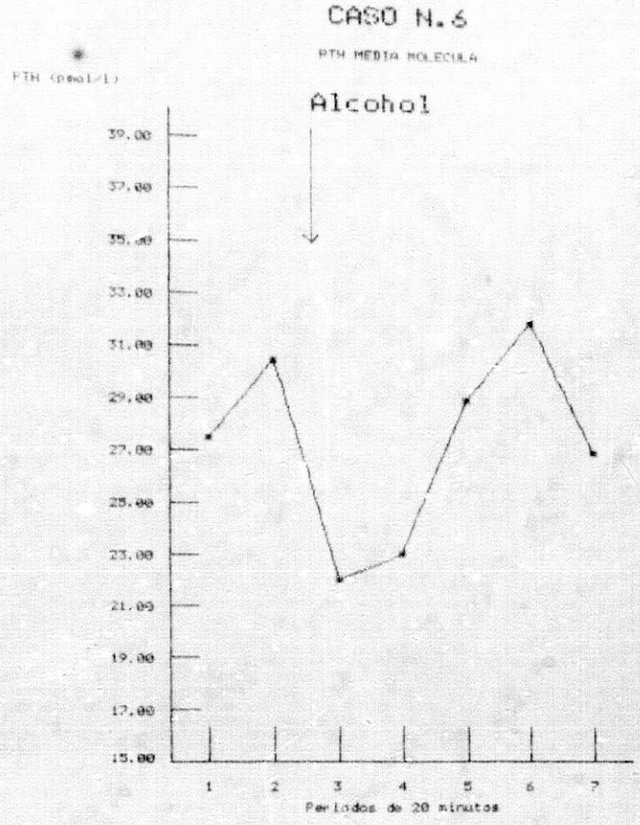


FIGURA 26


CASO N.6
PTH MEDIA MOLECULA
PTH (pmol/l)
Alcohol
39.00
37.00
35.00
33.00
31.00
29.00
27.00
25.00
23.00
21.00
19.00
17.00
15.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

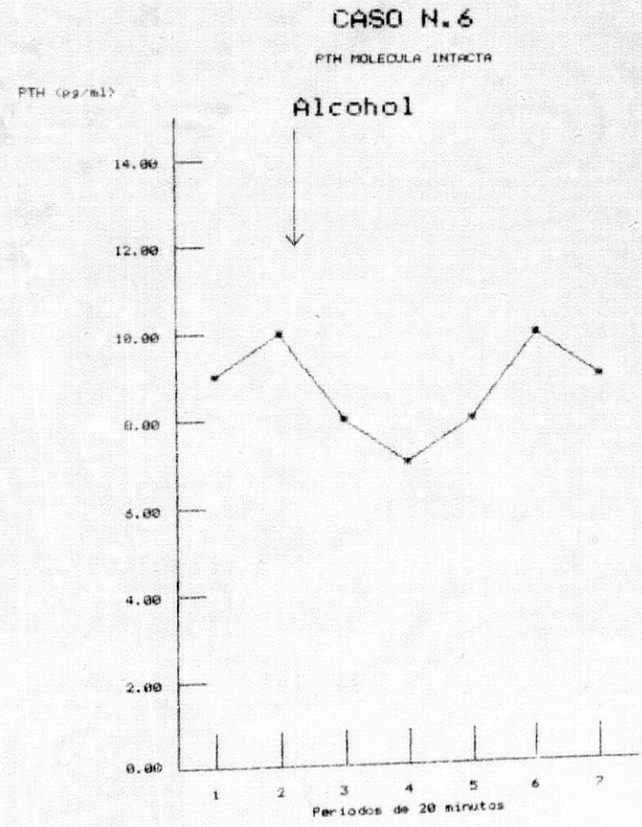
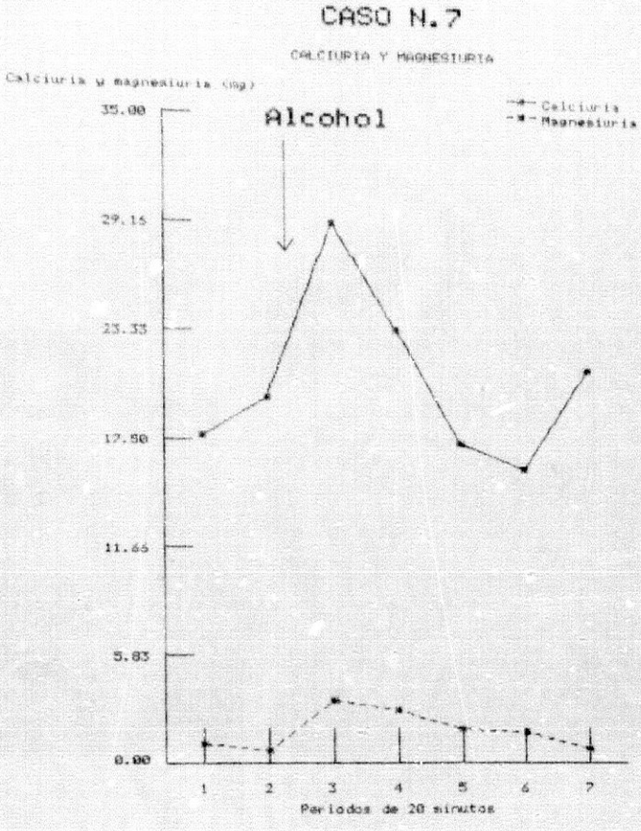

CASO N.6
PTH MOLECULA INTACTA
PTH (pg/ml)
Alcohol
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

FIGURA 27


CASO N.7
CALCIURIA Y MAGNESIURIA
Calciuria y magnesiuria (mg)
Alcohol
Calciuria
Magnesiuria
35.00
29.16
23.33
17.50
11.66
5.83
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

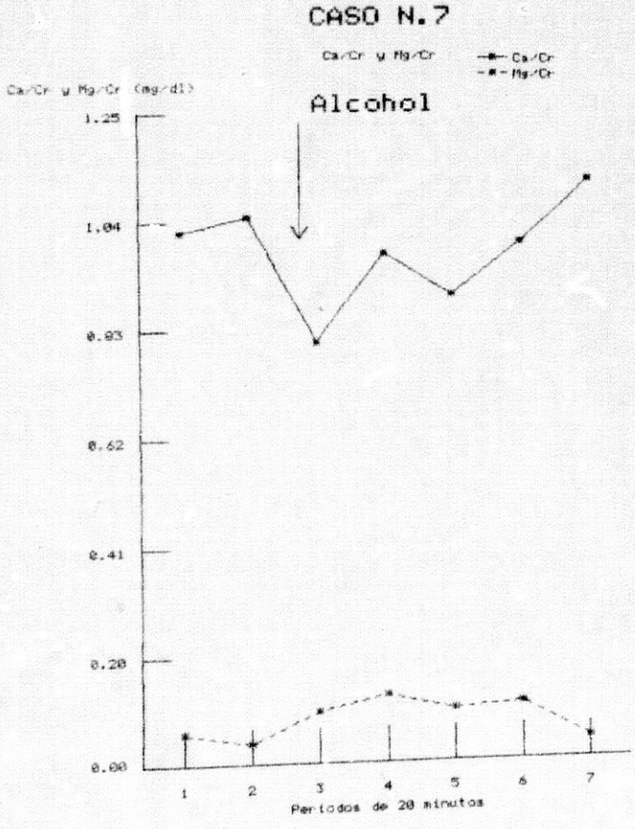
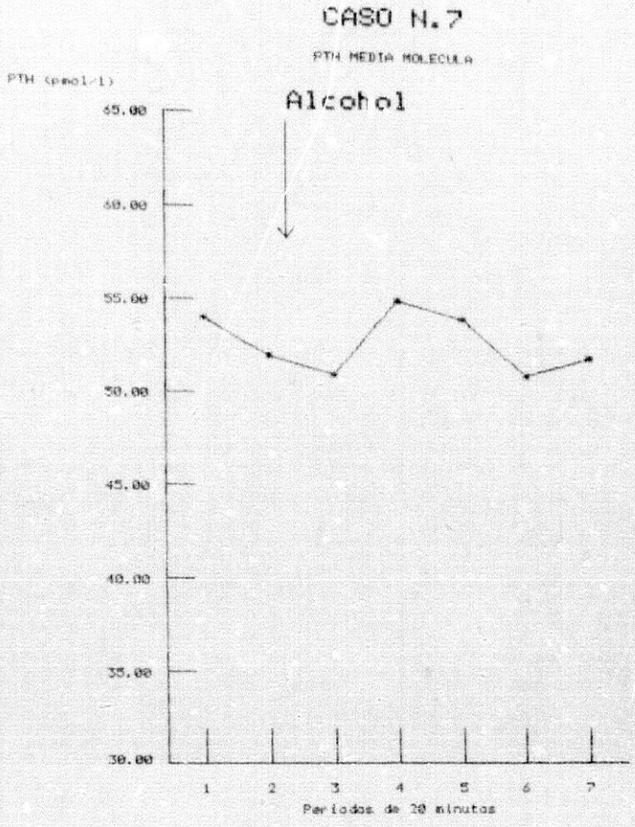

CASO N.7
Ca/Cr y Mg/Cr
Ca/Cr
Mg/Cr
Ca/Cr y Mg/Cr (mg/dl)
Alcohol
1.25
1.04
0.83
0.62
0.41
0.20
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

FIGURA 28


CASO N.7
PTH MEDIA MOLECULA
PTH (pmol/l)
Alcohol
65.00
60.00
55.00
50.00
45.00
40.00
35.00
30.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

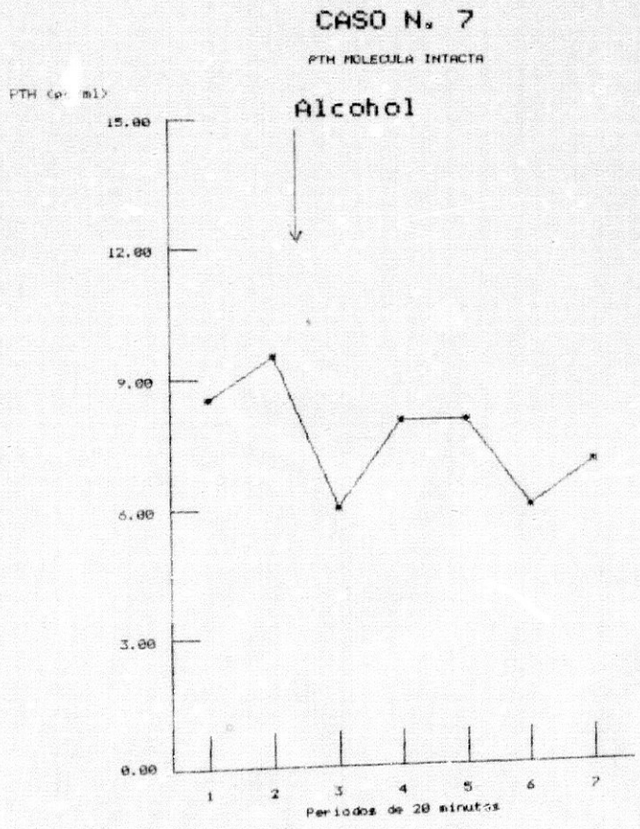
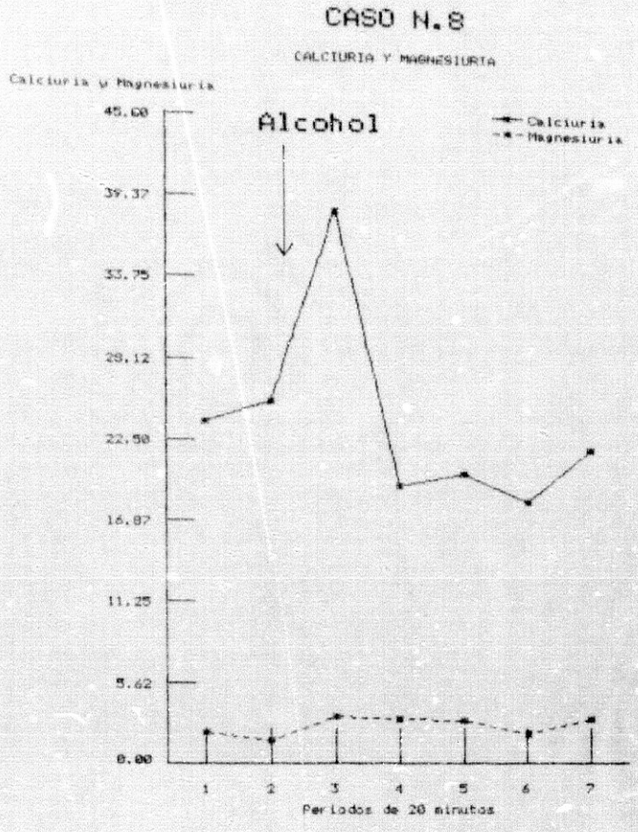

CASO N. 7
PTH MOLECULA INTACTA
PTH (pg/ ml)
Alcohol
15.00
12.00
9.00
6.00
3.00
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

FIGURA 29


CASO N.8
CALCIURIA Y MAGNESIURIA
Calciuria y Magnesiuria
Alcohol
Calciuria
Magnesiuria
45.00
39.37
33.75
28.12
22.50
16.87
11.25
5.62
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

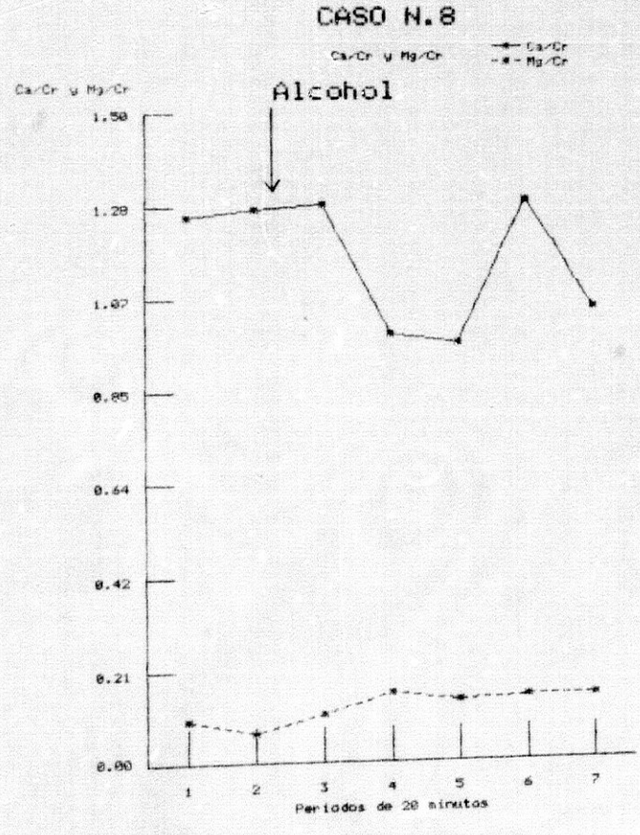
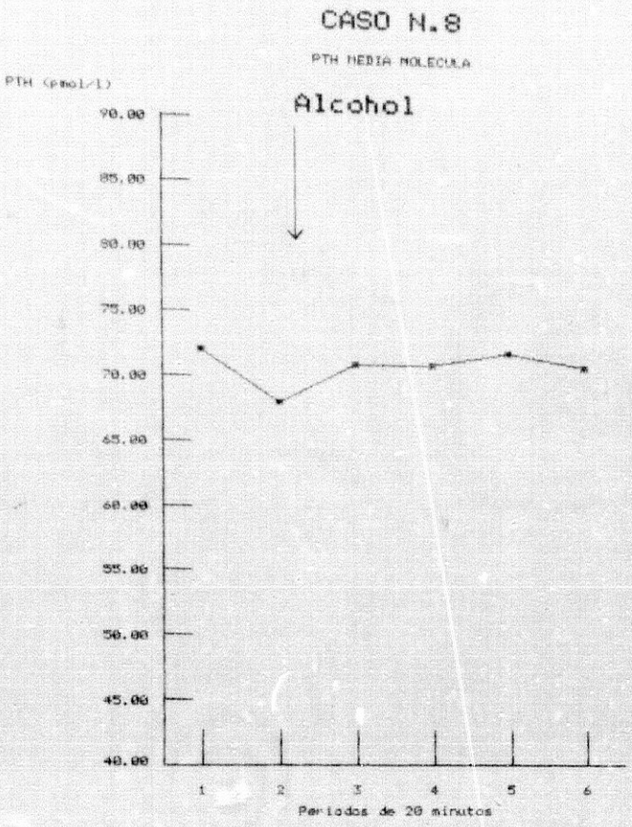

CASO N.8
Ca/Cr y Mg/Cr
Ca/Cr
Mg/Cr
Alcohol
1.50
1.28
1.07
0.85
0.64
0.42
0.21
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

FIGURA 30


CASO N.8
PTH MEDIA MOLECULA
PTH (pmol/l)
Alcohol
90.00
85.00
80.00
75.00
70.00
65.00
60.00
55.00
50.00
45.00
40.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

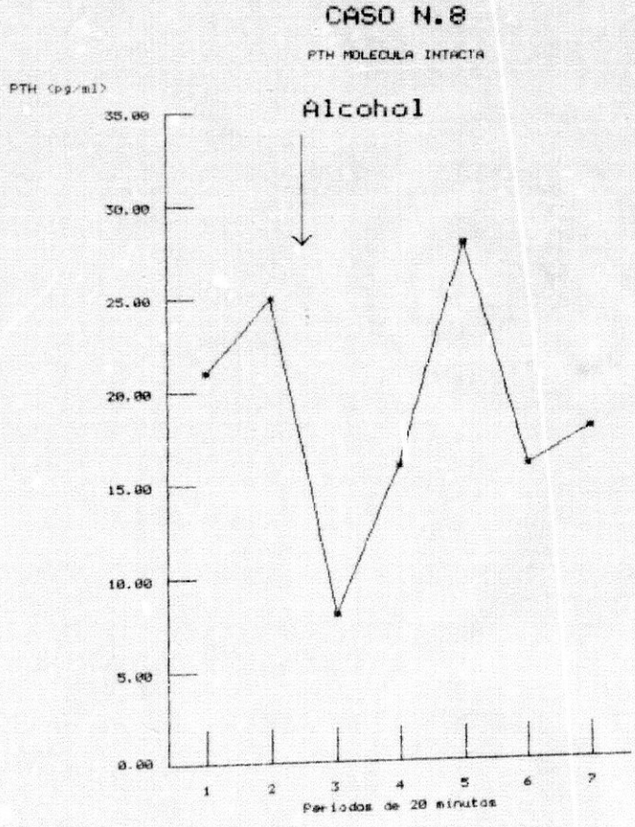
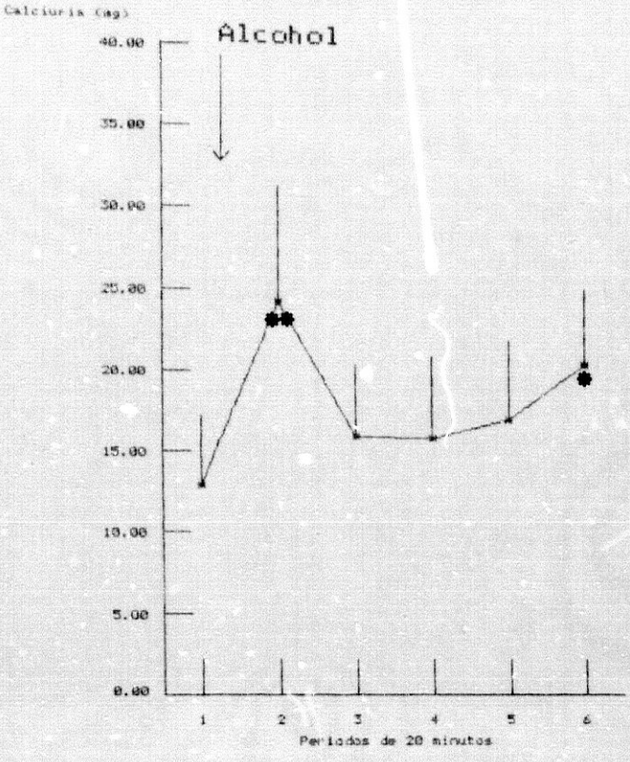

CASO N.8
PTH MOLECULA INTACTA
PTH (pg/ml)
Alcohol
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
1
2
3
4
5
6
7
Periodos de 20 minutos

FIGURA 31

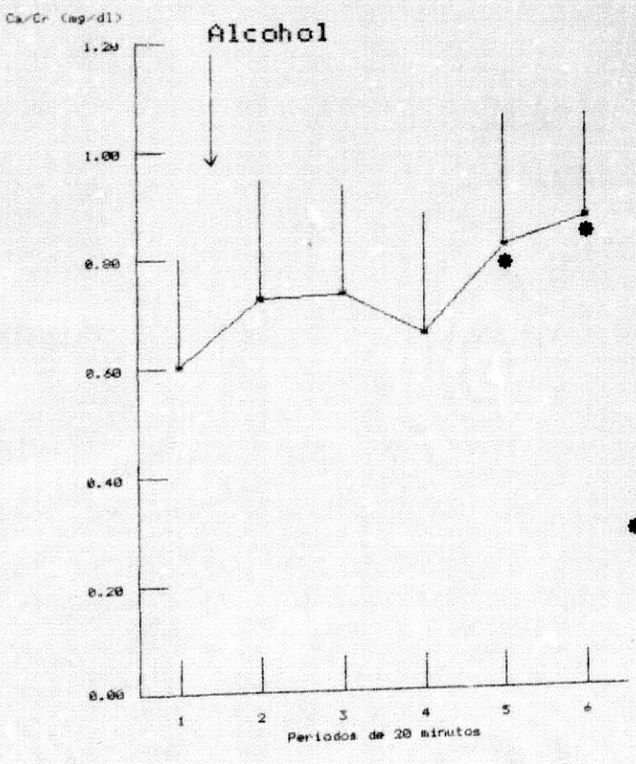
CALCIURIA

VALORES MEDIOS +/- ESM



COCIENTE CALCIO/CREATININA (Ca/Cr)

VALORES MEDIOS +/- ESM



*: $p < 0.05$
**: $p < 0.01$

FIGURA 32

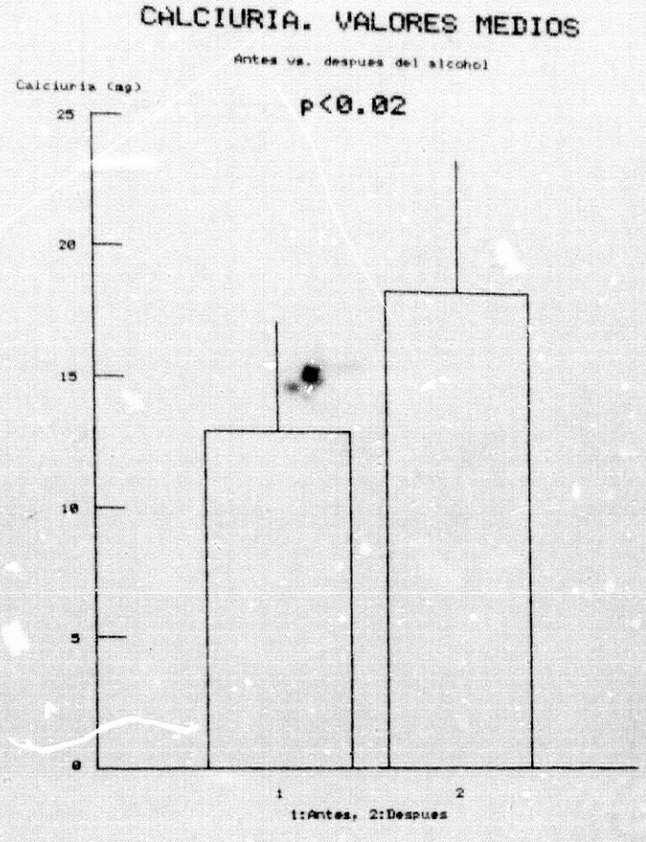
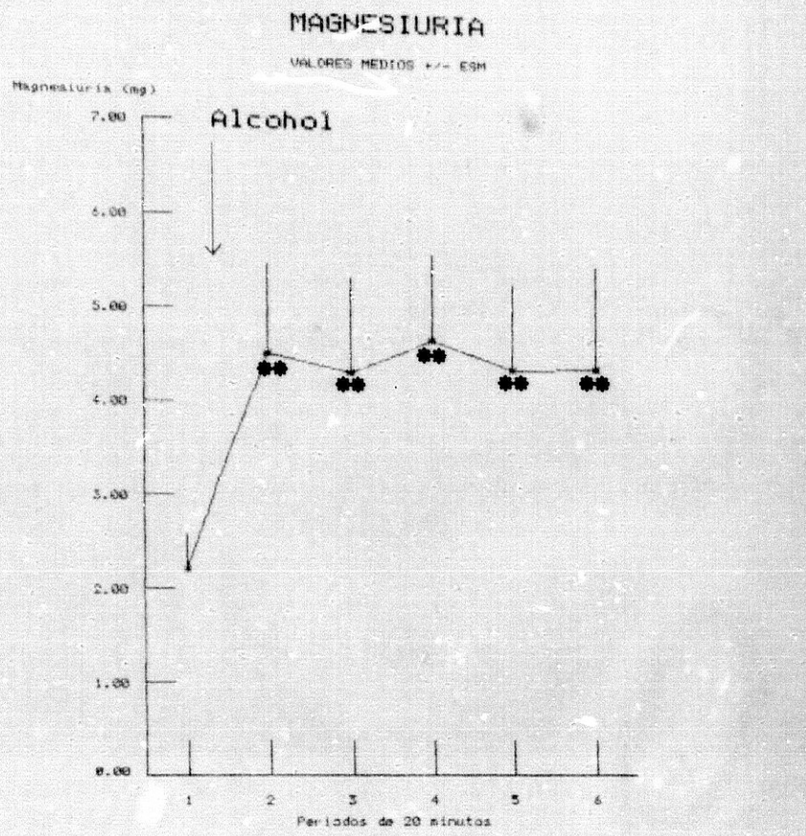


FIGURA 32 (bis)


MAGNESIURIA
VALORES MEDIOS +/- ESM
Magnesiuria (mg)
Alcohol
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

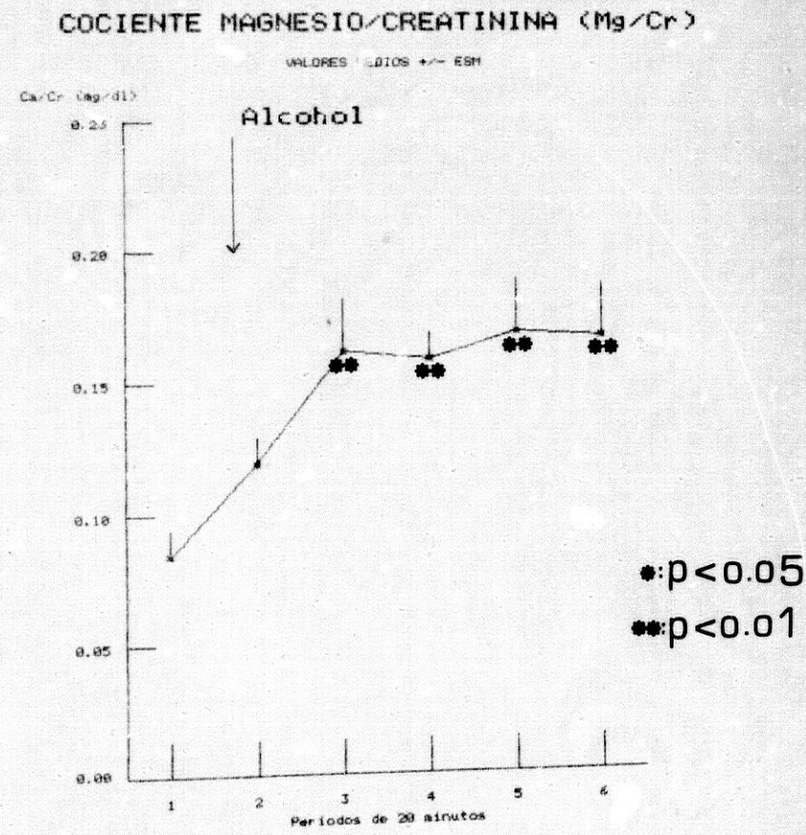
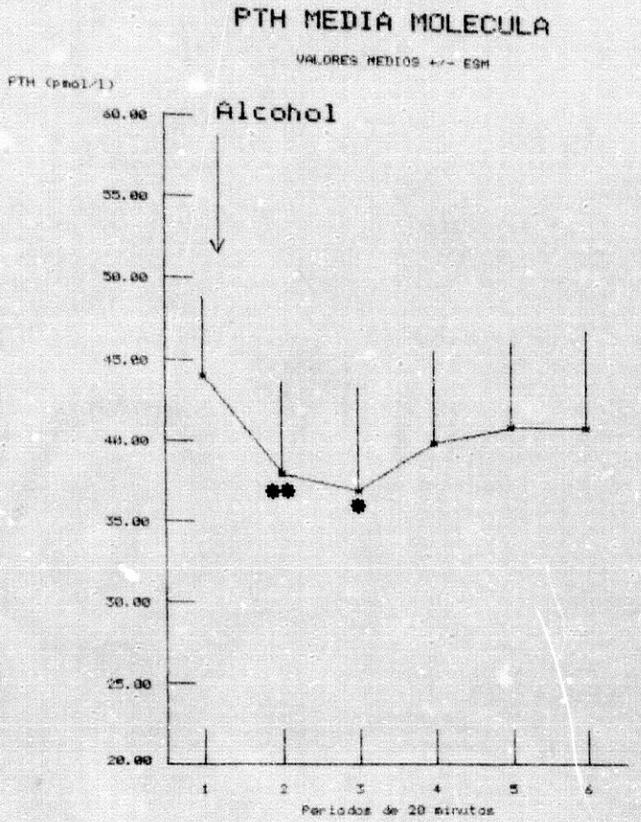

COCIENTE MAGNESIO/CREATININA (Mg/Cr)
VALORES MEDIOS +/- ESM
Ca/Cr (mg/dl)
Alcohol
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos
*:p<0.05
**:p<0.01

FIGURA 33


PTH MEDIA MOLECULA
VALORES MEDIOS +/- ESM
PTH (pmol/l)
Alcohol
60.00
55.00
50.00
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

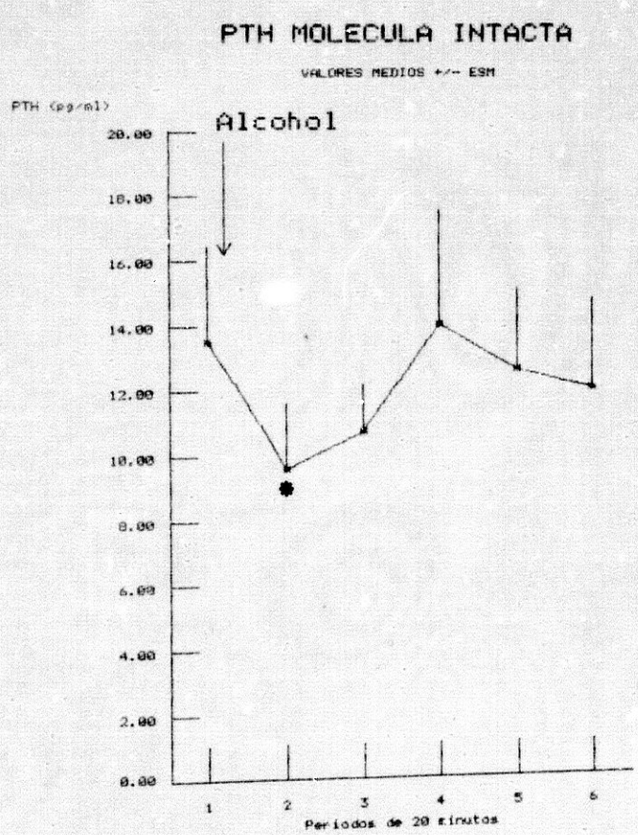
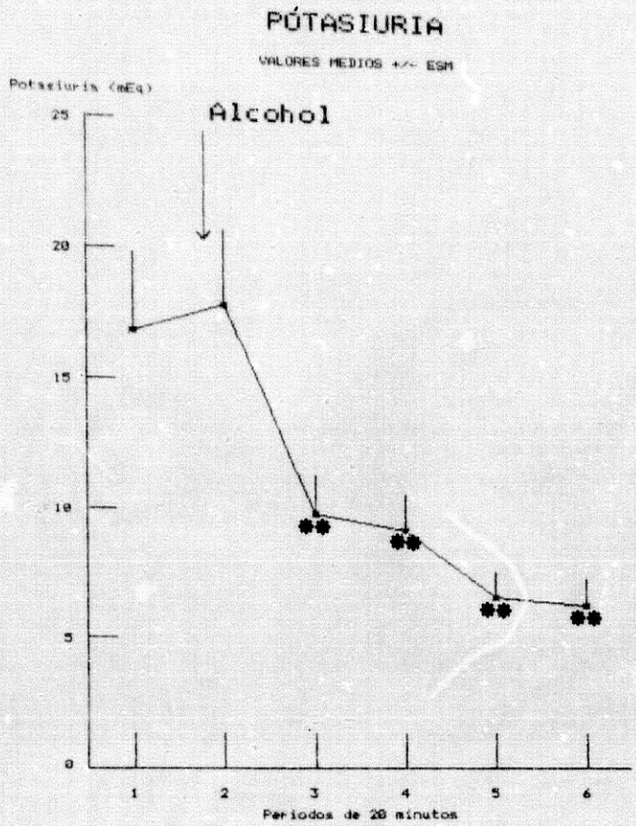

PTH MOLECULA INTACTA
VALORES MEDIOS +/- ESM
PTH (pg/ml)
Alcohol
20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

FIGURA 34


POTASIURIA
VALORES MEDIOS +/- ESM
Potasiuria (mEq)
Alcohol
25
20
15
10
5
0
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

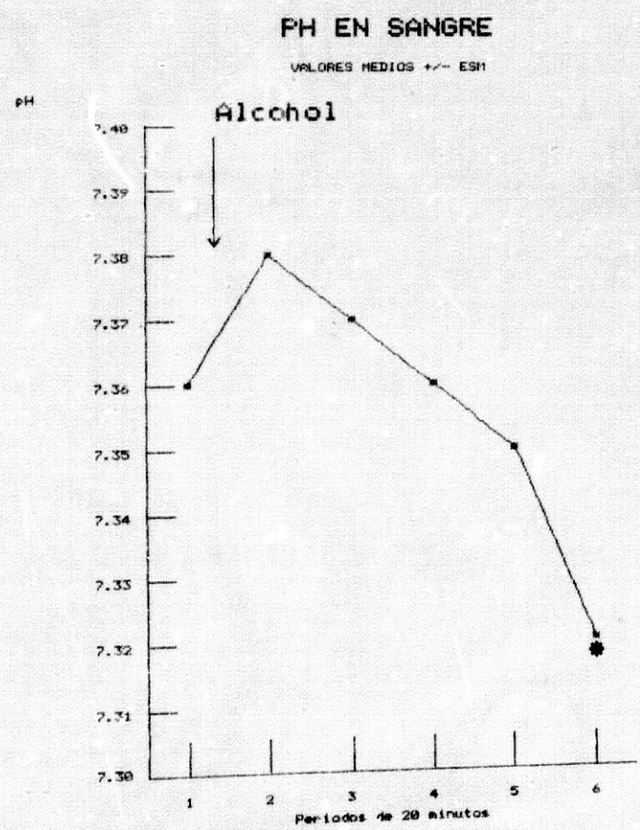
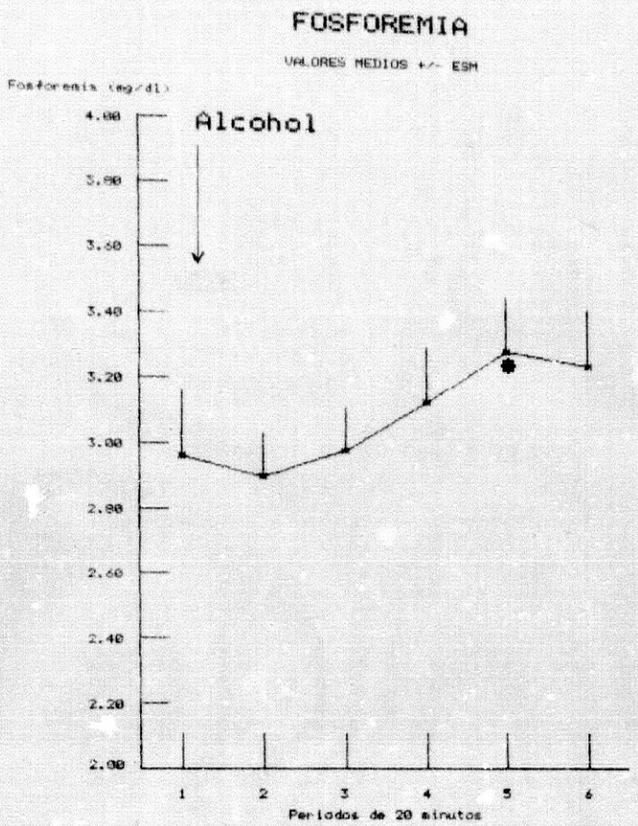

PH EN SANGRE
VALORES MEDIOS +/- ESM
pH
Alcohol
7.40
7.39
7.38
7.37
7.36
7.35
7.34
7.33
7.32
7.31
7.30
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

FIGURA 35


FOSFOREMIA
VALORES MEDIOS +/- ESM
Fosforemia (mg/dl)
Alcohol
4.00
3.80
3.60
3.40
3.20
3.00
2.80
2.60
2.40
2.20
2.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

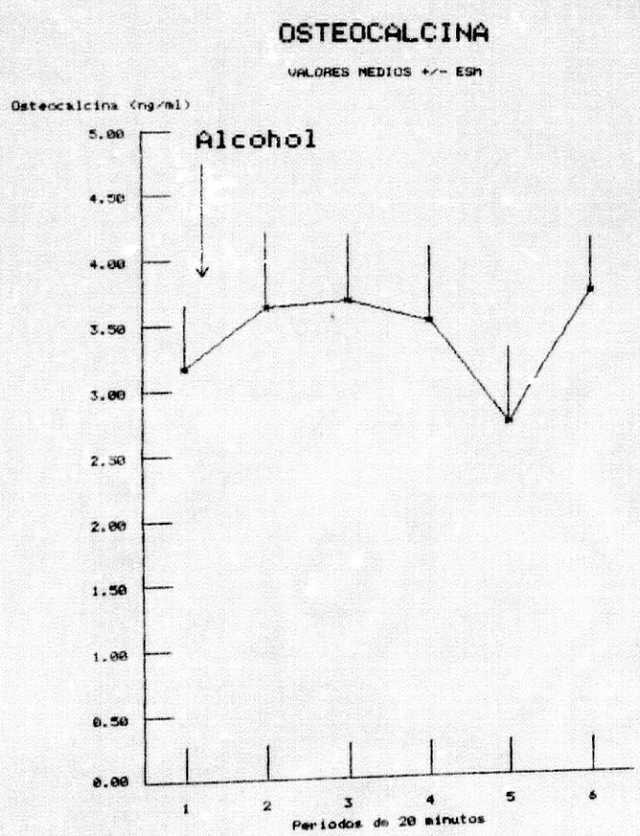
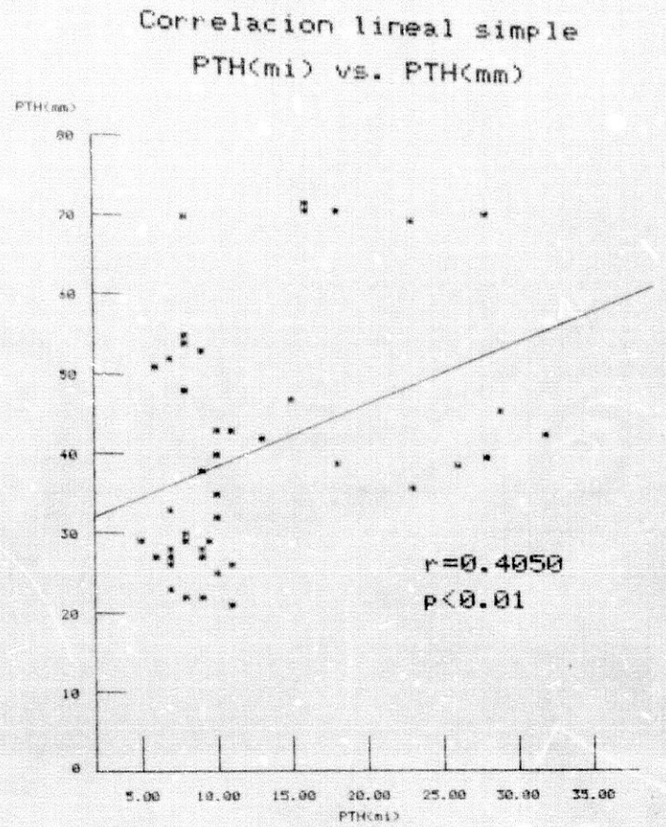

OSTEOCALCINA
VALORES MEDIOS +/- ESM
Osteocalcina (ng/ml)
Alcohol
5.00
4.50
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
1
2
3
4
5
6
Periodos de 20 minutos

FIGURA 36


Correlacion lineal simple
PTH(mi) vs. PTH(mm)
PTH(mm)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
PTH(mi)
r=0.4050
p<0.01

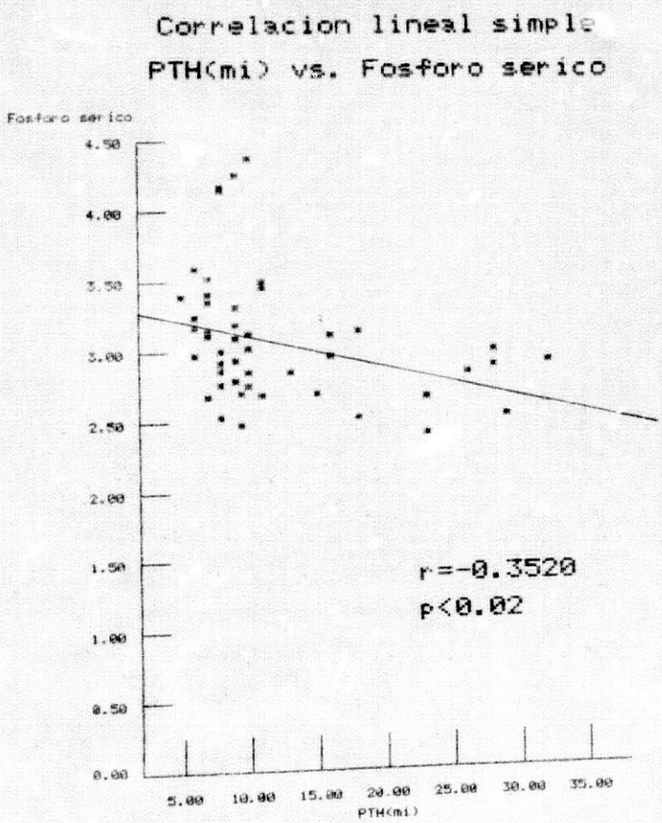

Correlacion lineal simple
PTH(mi) vs. Fosforo serico
Fosforo serico
4.50
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
PTH(mi)
r=-0.3520
p<0.02

FIGURA 37

V. — DISCUSION.

V. DISCUSION.

Mediante nuestra investigación hemos comprobado que los sujetos etílicos crónicos que consumen más de 40 gr de etanol/día, presentan un significativo aumento de la excreción renal de calcio cuando se comparan con un grupo control de no bebedores.

Hemos podido observar, así mismo, que este efecto calciúrico es transitorio y persiste mientras los sujetos mantienen la ingesta etílica. Sin embargo, cuando son sometidos a un periodo de abstinencia de 7 días, los valores de calciuria de 24 horas, Ca/Cr e IECa descienden de forma significativa respecto a los obtenidos mientras consumían alcohol. Y, así mismo, en la fase de abstinencia, la calciuria de 24 horas no muestra diferencias significativas con los sujetos controles no etílicos.

La validez de estos resultados ha sido confirmada mediante la determinación de índices que se considera aumentan la fiabilidad de las determinaciones de calciuria recogida durante 24 horas, se trata del cociente Ca/Cr y del índice de excreción de calcio (IECa).

Hemos podido comprobar que la calciuria en bebedores de más de 80 gr de alcohol/día es superior, aunque sin

diferencia significativa, que la recogida en sujetos que bebían cantidades que oscilan entre 40-80 gr.

Estudios realizados anteriormente sobre el metabolismo mineral en alcohólicos crónicos raramente han evidenciado la existencia de un incremento en la eliminación renal de calcio. La mayoría no encuentran alteraciones de la calciuria (*Duquesnoy B y cols, 1984; Crilly RG y cols, 1988*). Bickle y cols (1985) encuentran una tendencia a la hipercalciuria que no llega a ser significativa, mientras que otros llegan incluso a describir la existencia de una hipocalciuria en algunos de los alcohólicos estudiados (*Lalor BC y cols, 1986*).

Sólo hemos hallado dos trabajos en los que se describe la existencia de hipercalciuria en el alcoholismo crónico, ambos comunicados como cartas al director: Sosa Henriquez y cols. (1986) encuentran hipercalciuria en un grupo de alcohólicos crónicos con diferentes grados de afección hepática y De Marchi y cols. (1984) consideran a la hipercalciuria como un marcador del grado de alcoholismo y la correlacionan con la incidencia de fracturas.

Los resultados de nuestro trabajo ponen de manifiesto que la hipercalciuria en etílicos crónicos se hace evidente cuando los sujetos mantienen su ingesta alcohólica y desaparece durante la abstinencia. Esto explica en parte los resultados tan discordantes descritos en la literatura, ya que en la mayoría de los estudios los pacientes habían

cesado su ingesta etílica días o semanas antes de la realización de las determinaciones. Así mismo, es de destacar que, en nuestro estudio, el incremento de la calciuria se hace manifiesto incluso en el grupo de sujetos que consumen cantidades moderadas de alcohol (40-80 gr/día) cuando se comparan con el grupo control, teniendo en cuenta que las determinaciones las realizamos mientras los sujetos mantenían su ingesta etílica.

Para estudiar con más detalle las características del efecto calciúrico del alcohol, hemos realizado, en sujetos sanos voluntarios, una prueba de ingesta etílica aguda, en la que hemos podido comprobar un evidente y significativo aumento de la calciuria tras la ingesta de alcohol.

Los picos máximos de calciuria tras la ingesta aguda ocurren en distintos momentos de la prueba en los diferentes individuos, aunque suelen coincidir con mayor frecuencia en el minuto 20 y en el minuto 100.

Los picos máximos para el cociente Ca/Cr no coinciden siempre con los de la calciuria, lo que probablemente es debido a variaciones en la diuresis.

Estos resultados están en concordancia con otros descritos anteriormente en la literatura, en los que se describe de forma unánime una evidente respuesta hipercalciúrica transitoria, después de la administración del alcohol (*Kalbfleisch J y cols, 1963; Linkola J y cols, 1979*).

El efecto calciúrico transitorio del alcohol ha sido descrito también en animales de experimentación (*Hugot D y Causeret J, 1978*), si bien, sus causas permanecen desconocidas.

En nuestra investigación, hemos observado la existencia de un descenso significativo de la PTH tras la ingesta aguda de etanol, tanto de la molécula intacta como de la media molécula, que se hizo manifiesto en los minutos 20 y 40, regresando a los valores basales antes del minuto 100. Además existe correlación positiva y altamente significativa entre ambas moléculas de PTH. Todo ello, junto con el hallazgo de un aumento del fósforo sérico, que guarda correlación significativa con el descenso de la PTH sérica, nos permite sugerir la existencia de un hipoparatiroidismo funcional y transitorio desencadenado por la ingesta aguda de alcohol.

El efecto inhibidor del alcohol sobre la secreción de la PTH ha sido descrito in vitro (*Chanard J y cols, 1980; Nko M y cols, 1982*) y en animales de experimentación (*Peng TC y Gitelman HJ, 1974; Chanard J y cols, 1980*). En humanos, Linkola y cols (1979) encontraron una disminución de la excreción urinaria de AMPc en sujetos sometidos a intoxicación etílica, lo cual constituye un índice indirecto de hipofunción paratiroidea.

No existe unanimidad en lo referente al efecto inhibidor del alcohol sobre la secreción de PTH, habiéndose

descrito por algunos autores un efecto estimulante de la misma (*Williams GA y cols, 1978; Sha JH y cols, 1978*) e incluso la ausencia de efecto (*Ljungall S y cols, 1985*).

Los otros dos hallazgos que hemos encontrado tras la sobrecarga aguda de alcohol: la correlación significativa de las modificaciones de ambas moléculas de PTH y el aumento del fósforo sérico, no habían sido previamente descritos en la literatura.

Por otro lado, en nuestro estudio hemos encontrado un descenso progresivo del pH sanguíneo tras la ingesta etílica aguda, que se hizo significativo en el minuto 100. Este es un hecho conocido, previamente descrito, y que parece ser debido a un triple mecanismo: acidosis láctica, cetoacidosis y acidosis acética (*Halperin ML y cols, 1983*). Así mismo, se ha descrito que la acidosis metabólica origina un incremento de la excreción urinaria de calcio, mediante un descenso de la reabsorción tubular del mismo producido por un efecto directo de la acidosis metabólica sobre los procesos metabólicos dentro de las células tubulares renales (*Lemann J y cols, 1967*).

De lo dicho anteriormente se puede deducir que la acidosis metabólica que origina el alcohol podría jugar algún papel en la producción de la hipercalciuria de origen etílico.

En nuestro trabajo, no hemos podido detectar ningún tipo de correlación entre calciuria y pH sanguíneo o urinario, ni entre calciuria y acidez titulable en orina.

Otro mecanismo que podría contribuir al efecto calciúrico del alcohol, sería el efecto tóxico directo de éste sobre los mecanismos de reabsorción tubular renal de calcio como sugirieron Klabfleisch y cols. (1963). En nuestro estudio podemos afirmar que el aumento de excreción urinaria de calcio observado después de la sobrecarga etílica, es independiente de la tasa de filtración glomerular, y por tanto, su origen podría atribuirse a alteraciones funcionales de la reabsorción tubular de calcio.

En cuanto a la excreción urinaria de magnesio, hemos detectado un aumento significativo, que se manifestó tanto en sujetos bebedores crónicos como en la prueba aguda.

Los sujetos bebedores de más de 80 gr de alcohol/día, presentaron una elevación significativa del cociente magnesio/creatinina (Mg/Cr) y del índice de excreción de magnesio (IEMg) con respecto al grupo control. El aumento de la magnesiuria se mantenía sin modificaciones después de una semana de abstinencia.

El efecto magnesiúrico de la sobrecarga de alcohol había sido descrito previamente (*Kalbfleisch J y cols, 1963; Mc Collister R y cols, 1963; Linkola J y cols, 1979*).

En nuestra prueba se hizo evidente en el minuto 20 y se mantuvo hasta el final.

La magnesiuria provocada por el alcohol puede producirse por diferentes mecanismos:

1. Al igual que para el calcio, el alcohol podría afectar directamente los mecanismos de reabsorción tubular de magnesio y originar de esta forma una mayor excreción del mismo (*Kalbfleisch J y cols, 1963; Mc Collister y cols, 1963*).

Sin embargo, el hecho de que el incremento del cociente Mg/Cr y del IEMg en el grupo de bebedores de más de 80 gr de alcohol/día con respecto al grupo control, se mantenga tras una semana de abstinencia etílica, habla en favor de una alteración de los mecanismos de reabsorción tubular para el magnesio más prolongada que la que ocurría para el calcio y, además, sería un efecto independiente de la presencia del alcohol en el organismo.

2. Incremento de la producción de lactato, provocado por el alcohol, que se uniría al magnesio, excretándose ambos en orina (*Sullivan y cols, 1966*).

3. La desnutrición, asociada en ocasiones al alcoholismo crónico, puede asociarse con hipermagnesiuria (*Drenick E y cols, 1969*).

4. Por último, la cetoacidosis provocada por el alcohol (*Halperin ML y cols, 1983*), incrementaría la

eliminación urinaria de magnesio mediante un trastorno de la reabsorción tubular, al igual que ocurre con el calcio.

En nuestro estudio, hemos objetivado un descenso significativo del pH sanguíneo en la realización de la prueba de ingesta etílica aguda, sin embargo no hallamos correlación alguna entre la magnesiuria y el pH sanguíneo.

Pensamos que los mecanismos de producción de hipercalciuria e hipermagnesiuria de origen etílico son en alguna medida comunes para ambos cationes, sobre todo teniendo en cuenta que ambos se reabsorben en zonas de transporte comunes del túbulo distal aunque por mecanismos diferentes, y cualquier proceso que afecte a esta región del túbulo puede alterar la reabsorción de calcio y magnesio de forma simultánea. Nosotros hemos encontrado una correlación lineal entre la calciuria y la magnesiuria de los sujetos bebedores de más de 80 gr de alcohol/día.

En cuanto a los resultados de PTH obtenidos en etílicos crónicos no hemos podido evidenciar diferencias significativas entre los periodos de ingesta etílica y de abstinencia, ni al compararlos con el grupo control. Sin embargo hemos encontrado una disminución significativa de la reabsorción máxima de fosfatos y de la fosforemia en los sujetos bebedores de más de 80 gr de alcohol/día mientras mantenían su ingesta etílica comparados con el grupo control.

Además hemos podido comprobar la existencia de un alto índice de correlación entre la disminución de reabsorción máxima de fosfatos (TMP) y el descenso de los niveles séricos de fosforemia, así como una correlación negativa entre los niveles séricos de PTH y la reabsorción máxima de fosfatos (TMP) por un lado y la fosforemia por otro.

Todos estos hallazgos permiten sugerir la existencia de un estado de hiperparatiroidismo funcional, evidente únicamente en bebedores de más de 80 gr de alcohol/día.

El hecho de que dicha hiperfunción paratiroidea no se manifieste con niveles séricos de PTH elevados, puede deberse a que las técnicas de radioinmunoanálisis no constituyen un índice del todo fiable de la hormona circulante con actividad biológica (*Auerbach GD, 1981*), sobre todo cuando las modificaciones son de pequeña entidad. Por otra parte, se acepta que los valores de reabsorción máxima de fosfatos (TMP) constituyen un índice válido de la función paratiroidea (*Rapado A y cols, 1970*).

Algunos estudios han evidenciado la existencia de un hiperparatiroidismo subclínico en gran parte de los alcohólicos crónicos sin afección hepática (*Lalor y cols, 1986; Duquesnoy B y cols, 1984; Bickle DD y cols, 1985; Feitelberg S y cols, 1987*). Por el contrario, otros autores no confirman este hallazgo (*De Vernejcul y cols, 1982;*

Crilly RG y cols, 1988; Diamond T y cols, 1989; Sosa Enriquez M y cols, 1986).

El motivo de los diferentes resultados obtenidos en los distintos estudios mencionados, puede deberse al empleo de distintos métodos de radioinmunoensayo, determinación de diferentes fracciones de la molécula de PTH y diferencias en las condiciones de estudio de los sujetos etílicos crónicos, como puede ser el periodo de abstinencia etílica previo a la realización de las determinaciones.

Sugerimos que el desarrollo de hiperfunción paratiroidea en etílicos crónicos, podría deberse a una serie de factores

1. La hipomagnesemia y depleción generalizada de magnesio, que ha sido descrita en múltiples ocasiones relacionada con el alcoholismo crónico (*Nielsen J, 1963; Bickle DD y cols, 1985; Lalor y cols, 1986; Duquesnoy y cols, 1984; Cohen L y cols, 1985*). En este sentido, se ha descrito que grados moderados de hipomagnesemia estimulan la secreción de PTH (*Buckle RM y cols, 1968; Pletka P y cols, 1971*).

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en las cifras de magnesio sérico entre sujetos etílicos crónicos y el grupo control, ni entre los valores detectados en bebedores de más de 80 gr de alcohol/día durante la ingesta etílica comparados con los obtenidos tras un periodo de abstinencia. Sin embargo, sí

hemos podido demostrar una mayor excreción urinaria de magnesio, tanto en etílicos crónicos como en los sujetos sometidos a la prueba de ingesta etílica aguda, lo cual puede contribuir, en alguna medida, a un cierto estado de deficiencia de magnesio que contribuya a la aparición de la hiperfunción paratiroidea.

2. En sujetos etílicos crónicos se ha detectado un déficit de 25(OH)D posiblemente por déficit nutricional (*Paliard P y cols, 1983; Lund B y cols, 1977; Lalor BC y cols, 1986; Diamond T y cols, 1989*). Este déficit originaría un descenso del calcio sérico, que a su vez, estimularía la secreción de PTH (*Feitelberg y cols, 1987*).

Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en los niveles séricos de calcio ni en el calcio corregido entre los sujetos bebedores y el grupo cotrol.

3. Se ha sugerido que la hipocalcemia detectada en algunos estudios realizados en etílicos crónicos (De Marchi S y cols, 1984, Bickle DD y cols, 1985; Sosa Henriquez M y cols, 1982; Feitelbreg y cols, 1987), podría jugar algún papel en la estimulación paratiroidea relacionada con el consumo crónico de alcohol. Sin embargo, no parece existir relación entre los grados de hiperparatiroidismo detectados y la hipocalcemia (*Bickle DD, 1985*).

4. La degradación hepática de la PTH en el hígado, puede verse alterada en alcohólicos crónicos con afección hepática, dando lugar a un incremento de fragmentos

circulantes de la hormona con actividad biológica que puede conducir a un cierto estado de hiperparatiroidismo (*Feitelberg y cols, 1987*).

En nuestros casos, los sujetos mantenían un funcionalismo hepático normal, por lo que este factor no debe intervenir.

Concluímos que el desarrollo del hiperparatiroidismo funcional, observado en algunos alcohólicos crónicos. podría tener un origen multifactorial, más que deberse a una única causa.

Por el contrario, en la prueba de sobrecarga aguda en sujetos sanos, hemos detectado una clara evidencia de hipoparatiroidismo, que se pone de manifiesto por el significativo descenso de PTH y simultánea elevación del fósforo sérico tras la ingesta de alcohol.

De todo lo anterior podemos concluir que el alcohol puede tener dos tipos de efectos sobre la secreción de PTH: Uno, sería inhibidor inmediato y directo, cuando se ingiere en forma de sobrecarga aguda, y otro que consistiría en el desarrollo de hiperfunción paratiroidea, secundaria a las consecuencias metabólicas del alcoholismo crónico.

El efecto directo del alcohol sobre la secreción de PTH ha sido descrito previamente en la literatura por diversos autores con resultados contradictorios, habiéndose señalado un efecto inhibidor (*Chanard J y cols, 1980; Nko M y cols, 1982; Rudberg C y cols, 1984; Peng TC y Gitelman*

HJ, 1974; Linkola J y cols, 1979), estimulante (*Sha JH y cols, 1978; Williams y cols, 1978*), e incluso la ausencia total de efecto (*Ljungall S y cols, 1985*).

El motivo de los diferentes hallazgos descritos en estos trabajos es difícil de explicar, si bien, puede ser debido a una serie de factores como: condiciones experimentales diferentes, factores dependientes de la idiosincrasia de los sujetos estudiados, diferentes métodos de radioinmunoensayo para la determinación de PTH, diferentes fracciones de la molécula de PTH determinadas, etc.

Así mismo, desconocemos los mecanismos por los que el alcohol ejercería un efecto inhibidor de la secreción de PTH, si bien podría deberse a un <u>efecto tóxico directo sobre la función de las células paratiroideas</u> que sólo se pondría de manifiesto "in vivo" ante determinadas concentraciones de etanol en sangre. Esto explicaría lo transitorio del efecto y la recuperación de los valores basales de PTH antes de los 100 minutos de la ingesta del alcohol.

En cuanto a los valores de <u>calcitonina sérica</u>, no hemos encontrado diferencias significativas entre los consumidores habituales de alcohol y el grupo control. De igual forma, no hemos detectado ninguna modificación de la calcitonina tras la sobrecarga etílica aguda.

El comportamiento de la calcitonina en el alcoholismo crónico ha sido escasamente estudiado, sin que se hayan encontrado modificaciones significativas (*Sosa Henriquez M y cols, 1986*).

En estudios realizados con sobrecarga aguda de alcohol, se ha descrito, en sujetos afectos de carcinoma medular de tiroides, un importante incremento de la secreción de calcitonina después de la ingesta aguda de alcohol (*Dymling y cols, 1976*). Estos mismos autores no pudieron detectar este efecto en sujetos normales. Estudios posteriores han evidenciado un efecto estimulante de la sobrecarga aguda de alcohol sobre la secreción de calcitonina en sujetos sanos (*Hillyard CJ y cols, 1977; Williams GA y cols, 1978*).

El hecho de que no hallamos detectado modificaciones de los niveles de calcitonina en nuestra prueba aguda puede deberse al escaso numero de individuos en que pudimos determinar este parámetro.

En lo referente a los niveles de <u>osteocalcina sérica</u>, los sujetos bebedores habituales de alcohol, tanto los que bebían más de 80 gr/día como los que de 40-80 gr/día, han presentado en nuestro estudio <u>valores significativamente inferiores</u> que los encontrados en el grupo control de sujetos no bebedores. Estos valores se incrementaron hasta

cifras similares a las del grupo control después de someter a los bebedores a un periodo de abstinencia.

El descenso de la osteocalcina sérica en bebedores habituales de alcohol, puede ser consecuencia del efecto directo que éste ejerce sobre la actividad osteoblástica, el cual ha sido puesto de manifiesto por diversos autores mediante estudios histomorfométricos (*De Vernejoul MC y cols, 1982; Jonhell O y cols, 1982; Crilly RG y cols, 1988; Diamond T y cols, 1989*).

En la realización de la prueba de sobrecarga oral no hemos encontrado modificaciones significativas de los niveles de osteocalcina, probablemente debido al corto periodo observación tras la ingesta del alcohol.

Rico y cols. (1987) describieron la existencia de niveles séricos descendidos de osteocalcina (BGP) en sujetos que presentaban un intoxicación etílica, existiendo una correlación entre los valores de osteocalcina y los de GGT. Por otra parte, Feitelberg y cols. (1987) encuentran niveles elevados de osteocalcina en alcohólicos crónicos, si bien es de destacar que los individuos pertenecientes a este estudio habían cesado su ingesta etílica días o semanas antes de la realización de las determinaciones.

También hemos encontrado, en el grupo de bebedores de más de 80 gr de alcohol/día, un incremento significativo de los valores séricos de fosfatasa alcalina comparados con

los del grupo de bebedores de 40-80 gr de alcohol/día y con el grupo control, que presentaban correlación positiva con los de GGT.

En nuestro estudio, no hemos determinado sus isoenzimas, sin embargo hemos realizado un estudio de funcionalismo hepático, que al haber sido normal en todos los paoientes, permite poner en duda el origen hepático de su incremento.

Dado que la isoenzima de origen óseo es un marcador bioquímico del turnover óseo, sería difícil compaginar la existencia de una fosfatasa alcalina ósea elevada junto con un descenso de la osteocalcina sérica.

Por todo lo anterior, este hallazgo justifica la realización de un estudio de isoenzimas de la fosfatasa alcalina para determinar con precisión su origen, que, si bien en nuestros pacientes no parece de origen hepático exclusivamente, su origen óseo es difícil de explicar y no parece que indique una mayor formación ósea.

No hemos encontrado diferencias significativas en los valores de hidroxiprolina ni del cociente hidroxiprolina/creatinina, que se consideran índice de reabsorción ósea (*Delmas PD, 1988*). Algunos autores han descrito un incremento de la hidroxiprolina urinaria en alcohólicos (*Diamond T y cols, 1989*), *mientras que otros no encuentran modificaciones (De Vernejoul MC y cols, 1982; Duquesnoy B y*

cols, 1984). Dada la poca sensibilidad de este parámetro para modificaciones poco importantes del remodelamiento óseo, pensamos que la ausencia de modificaciones en el mismo son poco valorables.

La medición del cortisol sérico y la testosterona no ha mostrado diferencias significativas entre los distintos grupos estudiados, por lo que no parecen contribuir a las alteraciones del metabolismo mineral en los etílicos crónicos estudiados.

Tampoco hemos encontrado modificaciones significativas de los niveles séricos de insulina en el desarrollo de la prueba de ingesta etílica aguda, por lo que pensamos que esta hormona no interviene en el mecanismo de producción de la hipercalciuria provocada por el alcohol.

En el desarrollo de la prueba de ingesta etílica aguda, hemos encontrado un descenso significativo de los niveles de potasio en orina, los cuales descienden de forma progresiva a partir del minuto 20 tras la ingesta del etanol hasta el final de la prueba. Este hallazgo fue descrito también por Kalfleisch y cols. (1963), e incluso se ha observado después de una sobrecarga de sacarosa (*Gonzalez Calvín y cols, 1981*).

Puede deberse a un efecto tóxico directo del etanol sobre el túbulo renal (*Kalbfleisch JM y cols, 1963*), o bien

a la acidosis metabólica que origina el alcohol (*Halperin ML, 1983*). Nosotros no hemos encontrado ninguna correlación entre la potasiuria y el pH sanguíneo.

También hemos encontrado un incremento de la diuresis, que se hizo manifiesto a los 20 minutos de la ingesta etílica. Este hallazgo puede explicarse por el efecto inhibidor de la hormona antidiurética producido en la fase inicial de la ingesta etílica, el cual desaparece posteriormente aunque se mantenga el consumo de alcohol (*Eggleton MG, 1942; Wright J, 1979*).

El estudio de masa ósea realizado mediante densitometía fotónica doble con fuente de rayos X, llevado a cabo sobre bebedores habituales de más de 40 gr de alcohol/día, ha puesto de manifiesto la existencia de una pérdida de masa ósea a nivel de la columna lumbar en el 50% de los individuos examinados, siendo la osteopenia de rango importante (por debajo de dos desviaciones estándard de la media calculada para individuos de la misma edad) en el 20%. Los resultados obtenidos en el examen del cuello del fémur muestran una pérdida de masa ósea en un 27,6% de los sujetos examinados, de los cuales en solo uno era de rango importante.

No hemos encontrado correlación alguna entre los parámetros de masa ósea y la cantidad de alcohol consumida

al día o la magnitud de la hipercalciuria en los sujetos en los que se pudo realizar ambos estudios.

Es de destacar la existencia de osteopenia en 5 sujetos menores de 40 años que no presentaban ningún factor de riesgo (sedentarismo, baja ingesta de calcio, pobre exposición a la luz solar, etc) a excepción de la ingesta etílica. La mayoría de los sujetos con pérdida importante de masa ósea (80%) a nivel de columna lumbar, eran bebedores de más de 80 gr de alcohol/día.

Nuestros hallazgos coinciden con los descritos en la literatura en lo referente a que la pérdida de masa ósea de origen alcohólico se localiza preferentemente en la columna (*Bickle DD y cols, 1985*), sin que se conozca en el momento actual ninguna causa que justifique este hallazgo.

El papel de la hipercalciuria en el origen de la osteopenia alcohólica no ha sido definido. La hipercalciuria mantenida podría dar origen a un balance negativo de calcio (*Rico H, 1988*) que se vería agravado por el déficit que ocasiona el alcohol sobre su absorción intestinal (*Krawit EL y cols, 1975*). La hipercalciuria, junto con la hipermagnesiuria podrían dar origen a una hiperfunción paratiroidea, la cual ocasionaría una pérdida de masa ósea.

Sin embargo, no se han encontrado signos histológicos de hiperparatiroidismo en las biopsias óseas de sujetos alcohólicos crónicos que presentaron una ligera elevación

de las cifras de PTH (Bickle DD, 1985), lo cual hace improbable esta hipótesis.

Nosotros no hemos podido encontrar correlación entre la calciuria y los valores de masa ósea obtenidos por densitometría en los sujetos que pudimos efectuar ambos estudios.

Parece más probable que el alcohol origine la osteopenia mediante un efecto inhibidor directo sobre la actividad osteoblástica, el cual se ha puesto de manifiesto en diversos estudios realizados "in vitro", en animales de experimentación y en investigaciones histomorfométricas en humanos (*Farley y cols, 1985; Turner y cols, 1987; De Vernejoul y cols, 1982; Crilly RG y cols, 1988; Diamond T y cols, 1989*).

VI.- CONCLUSIONES.

VI. CONCLUSIONES.

1ª.- El consumo de alcohol, tanto de forma aguda como crónica, origina diversas alteraciones del metabolismo mineral que pueden jugar algún papel en el origen de la osteopenia alcohólica.

2ª.- En el etilismo crónico se origina un aumento de la excreción renal de calcio, que se mantiene mientras persiste la ingesta etílica y desaparece con la abstinencia. Así mismo, se produce un aumento de la magnesiuria que se mantiene tras una semana de cese de la ingesta etílica.

3ª.- El alcoholismo crónico provoca modificación de los índices indirectos de la función paratiroidea, de forma similar a la que se observa en el hiperparatiroidismo.

4ª.- El consumo crónico de alcohol origina una disminución de los niveles séricos de osteocalcina que se mantiene mientras dura la ingesta etílica, regresando a los valores normales tras una semana de abstinencia. Podría constituir un índice de disminución de la función osteoblástica inducida por el etilismo crónico.

5ª.- La sobrecarga etílica aguda origina un incremento de la excreción urinaria de calcio y magnesio que se hace manifiesto a los pocos minutos de la toma del alcohol.

6ª.- El alcohol, ingerido de forma aguda, da lugar a un descenso transitorio de los niveles séricos de PTH que se correlaciona con una elevación de la fosforemia. Este hipoparatiroidismo funcional transitorio puede jugar algún papel en el origen del efecto hipercalciúrico agudo del alcohol.

7ª.- La ingestión aguda de alcohol produce una acidosis metabólica, que, a su vez, puede contribuir en alguna medida a la aparición de la hipercalciuria.

8ª.- En una parte importante de bebedores habituales de alcohol, se evidencia una disminución de la masa ósea que se localiza sobre todo a nivel de columna lumbar.

VII.- BIBLIOGRAFIA.

VII. BIBLIOGRAFIA.

AARON DC et al (1981). Detection and characterization of small mid-region parathyroid hormone fragments in normal and hyperparathyroid glands and serum by immunoextraction and region specific radioimmunoassay. Clin Res; Abstract 400.

ADAMS MD, GRAY RW, LEMANN JJ (1979). The effects of oral $CaCO_3$ loading and of dietay calcium deprivation on plasma 1,25$(OH)_2$ vitamin D concentrations in healthy adults. J Clin Endocrinol Metab; 48: 1008-1016.

ALCOK NW, Mc INTYRE I (1960). Methods of biochemical analysis. New York, Interscience Publishers.

ALONSO F (1973). Ponencia XVIII Congreso Internacional de Alcoholismo y Toxicomanías. Editado por Liade. Sevilla. pp 27-35.

ALONSO F (1980). Epidemiología del alcoholismo en España. En: Herrerías JM. Hígado y alcohol. Editado por Herrerías JM. Sevilla. pp 31-46.

ANDERSON MC, REYNOLDS JJ (1973). Pyrophosphate stimulation of calcium uptake into cultured embryonic bones. Fine structure of matrix vesicles and their role in calcification. Devel Biol 1973; 34: 211-215.

ANTHONISEN P, CRONE C (1956). Transcapillary migration of ethyl alcohol in the pulmonary circulation. A method for determining the water content of the lungs *in vivo*. *Acta Physiol Scand; 37: 370.*

ARDAILLOU R (1975). Kidney and calcitonin. Nephron 1975; 15: 250-260.

ARLOT ME et al (1983). Bone histology in adults with aseptic necrosis. Histomorphometric evaluation of iliac biopsies in seventy-seven patients. J Bone Joint Surg; 65: 1319-1327.

ARNAUD CD, BICKLE CD (1985). Mineral and bone homeostasis, and vitamin D. En: Wyngaarden JB & Smith L1H, Cecil. Textbook of Medicine. Ed. WB Saunders Company. Chap. 243 and 244. pp. 1415-1423 and 1423-1425. Philadelphia.

AUDRAN M (1985). The physiology and pathophysiology of vitamin D. Mayo Clinic Proc; 60: 851-866.

AUERBACH GD (1981). Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. Textbook of Endocrinology. Editado por Williams RH. WB Saunders. pp 985-1053.

AUSTIN LA, HEATH HH (1981). Calcitonin: Physiology and pathophysiology. N Engl J Med; 304: 269-274.

BACHELET M, LACEUR B, ULMAN A (1982). Early effects of 1,25 dihydroxyvitamin D_3 on phosphate absorption. A role for alkaline phosphatase. Min Elect Metab; 8: 261-266.

BARZEL US (1970). The role of bone in acid metabolism. En: Osteoporosis. Editado por Barzel US (ed). Gune and Sttraton. New York. p 199.

BARAN DT et al (1980). Effect of alcohol ingestion on bone and mineral metabolism in rats. Am J Physiol; 238: 507-510.

BAYLINK D, WERGENDUL J, STAUFFER M (1971). Formation, mineralization and resorption of bone in hypophosphatemic rats. J Clin Invest; 50: 2519-2530.

BECKER KL et al (1979). Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. Acta Endocrinologica; 92: 746-750.

BEHAR J (1974). Magnesium absorption by the rat ileum and colon. Am J Phisiol; 227: 334-340.

BELL NH (1985). Vitamin D - Endocrine system. J Clin Invest; 76: 1-6.

BELL NH, TURNER RT, GREENE VS (1987). Demostration that ethanol inhibits bone matrix synthesis and mineralization in the rat. En: Calcium regulation and bone metabolism. Editado por Cohn DV, Martin TJ, Meunier PT eds. Amsterdam: Excerpta Medica, p 636.

BERESFORD JN et al (1984). Production of human bone cells *in vitro*. Effects of 1,25(OH)$_2$D$_3$, 24,25(OH)$_2$D$_3$, parathyroid hormone and glucocorticoids. Metab Bone Dis Rel Res; 5: 229-234.

BERGMEYER HU, HORDER M, REJ R (1986). International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Commitee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase (L- aspartate: 2-oxoglutarate aminotranasferase). J Clin Chem Clin Biochem; 24: 497-510.

BERGMEYER HU, HORDER M, REJ R (1986). International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Commitee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase). J Clin Chem Clin Biochem; 24: 481-495.

BERSON SA, YALOW RS (1968). Inmunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. J Clin Endocrinol Metab; 28: 1037-1043.

BESSEY OA, LOWRY OH, BROCK MA (1946). A method for rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. J Biol Chem; 164: 321-323.

BIEBERDORF FA et al (1974). Effect of calcitonin on renal-stimulates gastric acid secretion and serum gastrin concentration. Gastroenterology; 66: 343-346.

BIKLE DD et al (1985). Bone disease in alcohol abuse. Ann Intern Med; 103: 42-48.

BIKLE DD, MUNSON S (1985). 1,25 dihydroxyvitamin D_3 increases calmodulin binding to specific proteins in the chick duodenal brush border membrane. J Clin Invest; 76: 3212-3216.

BIJVOET OLM et al (1971). Natriuretic effect of calcitonin in man. N Engl J Med; 284: 681-688.

BIJVOET OLM (1977). Kydney function in calcium and phosphate metabolism. En: Metabolic Bone Diseases. Avioli LV, Krame SM eds. Academic Press, New York. Vol 1.

BIRKENHAGER JC (1970). The urinary excretion of hydroxiproline in metabolic disorders of conective tissue and bone. Folia Med Neerl; 13: 79-87.

BOISSEAU VC, TEITELBAUM SJ, AVIOLI LV (1974). Bone loss in chronic alcoholism (abstract). 22: 567 A.

BOOTH BE, TSAI HC, MORRIS RC (1985). J Clin Invest; 75: 155-161.

BORDIER P, RYCKEWART A, GUERU J (1977). On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. Am J Med; 63: 398-409.

BROADUS AE (1982). Primary hyperparathyroidism viewed as a bihormonal disease process. Mineral Electrolyte Metab; 8: 199-214.

BROADUS AE (1981). Mineral Metabolism. En: Endocrinology. Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA eds. Mc Graw-Hill Inc.

BROWN EM (1982). PTH secretion *in vivo* and *in vitro*. Regulation by calcium and other secretagogues. Mineral Electrolyte Metab; 8: 130-150.

BROWN JP et al (1984). Serum bone Gla-protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet; i:1091-1093.

BRUNETTE MG et al (1978). Site of 1,25 $(OH)_2$ Vitamin D_3 syntesis in the kidney. Nature; 276: 287-289.

BUCKLE RM et al (1968). The influence of plasma magnesium concentration on parathyroid hormone secretion. J Endocr; 42: 529-534.

BULUSU L et al (1970). Urinary excretion of calcium and creatinine in relation to age and body weight in normal subjects and patients with renal calculis. Clin Sci; 38: 601-612.

CALDAS AE, GRAY RW, LEMANN JJ (1978). The simultaneous measurement of vitamin D metabolites in plasma studies in healthy adults and patients with calcium nephrolitiasis. J Lab Clin Med; 91: 840-849.

COBURN JW, LEVINE BJ (1982). Intestinal absorption of magnesium. En: Textbook of Nephrology. Editado por SG Massry y Rj Glassock. Williams & Wilkins, Baltimore. Vol I. pp 372-374.

COE FL (1977). Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. Ann Intern Med; 87: 404-409.

COE FL, PARKS JH, MCORE ES (1979). Familial idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med; 300: 337-340.

COHEN L, LAOR A, KITZES R (1985). Lymphocyte and bone magnesium in alcohol-associated osteoporosis. Magnesium; 4: 148-152.

COHN DV, MC GREGOR RR (1981). The biosyntesis, intracelular procesing and secretion of parathormone. Endocrine Reviews; 2: 1-26.

CRAIG RK et al (1982). Partial nucleotide sequence of human calcitonin precursor mRNA identifies flanking cryptic peptides. Nature; 295: 345-347.

CRILLY RG et al (1988). Bone histomorphometry, bone mass, and related parameters in alcoholic males. Calcif Tissue Int; 43: 269-276.

CRONE C (1963). The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the "indicator diffusion" method. Acta Physiol Scand; 58: 292.

CUNDY T et al (1983). Plasma hydroxyproline in uremia: Relationship with histologic and biochemical indices of bone turnover. Metab Bone Dis Rel Res; 4: 297-303.

CHAMBERS TJ, MOORE A (1983). The sensitivity of isolates osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. J Clin Endocrinol Metab; 57: 819-824.

CHANARD J et al (1980). Effect of acute ethanol loading on parathyroid gland secretion in the rat. Adv Exp Med Biol; 128: 495-504.

CHICK J, KREITMAN N, PLANT M (1981). Mean cell volume and gamma-glutamil-transpeptidase as markers of drinking in working men. Lancet; 6: 1249-1251.

CHOLST IN et al (1984). The influence of hypermagnesiuria on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. N Engl J Med; 310: 1221-1225.

CHU SY, CHU AK (1986). Intact vs. C-terminal/mild-region parathyroid hormone (PTH) assay in diagnostic of hyperparathyroidism. Clinical evaluation. Clin Chem; 32: 2206.

D'AGOSTINO RB, STEPHENS MA (1986). Goodness-of-fit techniques. Editado por D'Agostino y Stephens MA (Eds). Marcel Dekker, Inc. New York.

DALEN N, FELDREICH AL (1974). Osteopenia in alcoholism. Clin Orthop; 99: 201-202.

DALEM N, LAMKE B (1976). Bone mineral losses in alcoholics. Acta Orthop Scand; 47: 469-471.

DE LUCA HF, SCHNOES HK (1983). Vitamin D: recent advances. Ann Rev Biochem; 52: 411-439.

DE LUCA HF (1984). The metabolism, physiology and function of vitamin D. En: Vitamin D: Basis and clinical aspects. Editado por R Kumar. Martinus Nijhoff Publisher. Boston.

DE MARCHI S et al (1984). Fractures and hypercalciuria: Two markers of severe dependence in alcoholics. Br Med J; 288: 1457-1458.

DE VERNEJOUL MC et al (1983). Evidence for detective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. Clin Orthop; 179: 107-115.

DEFTOS LJ et al (1971). Inmunoreactive calcitonin in the intermediate lobe of the pituitary gland. Life Sci; 23: 743-745.;

DEITRICK JE, WHEDON GD, SHORR E (1948). Effects of inmovilization upon various metabolic and physiologic functions of normal men. Am J Med; 4: 3-36.

DELMAS PD et al (1983). Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone gla-protein. J Lab Clin Med; 102: 470-476.

DELMAS PD et al (1984). En: Osteoporosis. Editado por C Christiansen, CD Arnaud, BEC Nordin, AM Parfitt, WA Peck and BL Riggs. Aalborg Stiftsbogtrykkeri, Glostrup, Denmark. pp 581-586.

DELMAS PD (1984). The gla-containing protein of bone. En: Marker Proteins in Inflammatic Editado por P Arnaud, J Bienvenu y P Laurent Walter de Gruyter, Berlin - New York. Vol II. pp 281-294.

DELMAS PD et al (1984). Identification of the non colagenous proteins of bovine bone by two-dimensional gel electrophoresis. C lcif Tissue Int; 36: 308-316.

DELMAS P. et al (1984). Inmunochemical studies of conformational alterations in bone gla-containing protein. Biochemistry; 23: 4720-4725.

DELMAS PD et al (1986). Serum bone gla-protein (osteocalcin) in primary hyperparathyroidism and in malignant hypercalcemia. Comparison with bone histomorphometry. J Clin Invest; 77: 985-991.

DELMAS PD et al (1986). Serum bone gla-protein is not a sensible marker of bone turnover in Paget's disease of bone. Calcif Tissue Int; 38: 60-61.

DELMAS PD et al (1988). Marcadores bioquímicos del turnover óseo en la osteoporosis. En: Riggs BL y Melton LJ. Osteoporosis. Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. Editado por Raven Press Books, Ltd. Vol II, pp 321-341.

DIAMOND T et al (1989). Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. Am J Med; 86: 282-288.

DIBBLE JB et al (1981). Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. Clin Endocrinol; 15: 373-383.

DIEHL H, ELLINGBOL J (1956). Analitical Chemistry; 28: 882-884.

DOMENECH JM, RIBA MD (1985). Métodos estadísticos: Modelo lineal de regresión. Ed. Herber. Barcelona.

DOMINGUEZ JH, GRAY RW, LEMANN JJ (1976). Dietary phosphate deprivation in women and men effects on mineral and ac. bal[illegible]ces, parathyroid hormone and the metabolism of 25 (OH) vitamin D. J Clin Endocr Metab; 43: 1056-1068.

DRAPER MW (1982). The structure of parathyroid hormone: Its effects on biological action. Mineral Electrolyte Metab; 8: 159-172.

DRENICK E, HUNT I, SWENDSEID M (1969). Magnesium depletion during prolonged fasting in obese males. J Clin Endocr Metab; 29: 1341-1348.

DUFAU ML et al (1972). Radioimmunassay of plasma testosterone. Clin Chim Acta; 37: 109.

DUNNETT CW (1964). "New tables for multiple comparisons with a control". Biometrics; 20: 482-491.

DUQUESNOY B et al (1984). Métabolisme phosphocalcique et histomorphométrie osseuse dans l'éthylisme chronique. Rev Rhum; 51: 75-80.

DYMLING JF et al (1976). Whisky: A new provocative test for calcitonin secretion. Acta Endocrinol; 82: 500-509.

EARLL JM et al (1976). Effect of ethyl alcohol on ionic calcium and prolactin in man. Aviat Space Environ Med; 47: 808-810.

EDWARDS NA, HODGKINSON A (1965). Studies of renal function in patients with idiopathic hypercalciuria. Clin Sci; 29: 327-337.

EGGLETON MG (1942). The diuretic action of alcohol in man. J Physiol; 101: 172.

EHRIG U, HARRISON JE, WILSON DR (1974). Effect of longterm thiazide theraphy on intestinal calcium absorption in patients with recurrent renal calculi. Metabolism; 23: 139-149.

EMMERTSEN K et al (1984). Vitamin D levels and trabecular bone remodeling before and after surgery for medullary thyroid carcinoma. Acta Endocrinologica; 106: 346.

FARLEY JR et al (1985). Direct effects of ethanol on bone resorption and formation *in vitro*. Arch Biochem biophys; 238: 305-314.

FEITELBERG S et al (1987). Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. Metabolism; 36: 332-336.

FELDMAN RS, KRIEGER NS, TASHSIAN AH (1980). Effects of parathyroid hormone and calcitonin on osteoclast formation *in vivo*. Endocrinology; 107: 1137-1143.

FISCHER JA et al (1982). Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro and in vivo. Calcified Tissue International; 34: 313-316.

FLEISH H, RUSSELL RGG, STRAUMAN F (1966). Effects of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. Nature; 212: 901-903.

FOSTER GV et al (1969). In vivo effect of thyrocalcitonin on bone. En: Les Tissues Calcifies. Vº Symposium Europeen. Societe d'Edition d'enseignement superieur. Paris. Editado por Milhaud G, Owen M, Blackwood HJJ (eds). pp 173-177.

FRASER DR (1980). Regulation of the metabolism of vitamin D. Physiological Reviews; 60: 551-613.

GALLAGHER JC et al (1973). Corticosteroid osteoporosis. Clin Endocrinol Metab; 2: 355-365.

GASCON-BARRE M (1984). Influence of chronic ethanol consumption on the metabolism and action of vitamin D. J Am Coll Nutr; 4: 565-574.

GOLTZMAN D et al (1986). Studies of the multiple molecular forms of bioactive parathyroid hormone and parathyroid hormone-like substances. Recent Prog Horm Res; 42: 665-703.

GONZALEZ CALVIN et al (1981). Efectos de la ingestion de sacarosa sobre la calciuria, diuresis y otros constituyentes urinarios en sujetos sanos. Rev Clin Esp; 160: 293

GONZALEZ F, FARRERONS J (1985). Vitamin D: Biologia molecular. Med Clin (Barc); 84: 667-671.

GORDON CH (1965). Ugaritic Textbook (Analecta Orientalia, Nº 38). Editado por Pontifical Biblical Institute (Rome).

GORDON GG et al (1976). Effect of alcohol administration on sex-hormone metabolism in normal men. New Engl J Med; 295: [illegible].

GOSTOMZYK JG, AUST A, MULLER F (1969). Gleichzeitige konstituierliche Bestimmung von Alkohol in Liquor und Venenblut im Tierversuch. Klin Wochschr; 47: 493.

GRAY RW et al (1977). The importance of phosphate in regulation plasma 1,25 $(OH)_2$ vitamin D levels in humans: studies in healthy subjets, in calcium stone formers and patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocr Metab; 45: 299-306.

GRAY TK et al (1976). Ion transport changes during calcitonin-induced intestinal secretion in man. Gastroenterology; 71: 392-398.

GUNDBERG CM et al (1985). Determination of osteocalcin in human serum: results with two kits compared with those by a well characterized assay. Clin Chem; 31: 1720-1725.

GUNBERG CM et al (1983). Urinari γ-carboxiglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and Paget's disease. J Clin Endocrinol Metab; 57: 1221-1225.

HABENER JF, POTTS JT (1976). Relative effectiveness of magnesium and calcium on the secretion and biosynthesis of parathyroid hormone *in vitro*. Endocrinology; 98: 197-202.

HADDAD JG (1984). Nature and functions of the plasma binding protein for Vitamin D and its metabolites. En: Vitamin D: basic and clinical aspect. Editado por R Kumar. Martinus Nijhoff Publisher, Boston. pp 383-392.

HALPERIN ML et al (1983). Metabolic acidosis in the alcoholic: A pathophysiologic approach. Metabolism; 32: 308-315.

HAMMOND GL, LANGLEY MS, ROBINSON PA (1985). A liquid-phase immunoradiometric assay (IRMA) for human sex hormone binding globulin (SHBG). J Steroid Biochem; 23: 451-460.

HARPER RF (1904). The Code of Hamurabi King of Babilon. University of Chicago Press (Chicago); Sec. 108-111.

HAUSCHKA PV et al (1983). Presence of osteocalcin and related higher molecular weight 4-carboxyglutamic acid-containing proteins in developing bone. J Biol Chem; 258: 176-182.

HAUSCHKA PV, CARR SA (1982). Calcium-dependent α-helical structure in osteocalcin. Biochemistry; 21: 2538-2547.

HERRMANN-ERLEE MPM, GAILLARD PJ (1978). The effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol on embryonic bone *in vitro*; a biochemical and histological study. Calcif Tissue Res; 25: 111-118.

HILLYARD CJ et al (1977). Normal plasma calcitonin: circadian variation and response to stimuli. Clin Endocrinol; 6: 291-298.

HIRAMATSU R (1981). Direct assay of cortisol in human saliva by solid phase radioimmunoassay and its clinical application. Clin Chem Acta; 117: 239-249.

HODGKINSON A, PYRAH LN (1958). The excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patiens with calcium stone of renal origin. Brit J Surg; 46: 10-18.

HOLICK MF et al (1979). Isolation and identification of previtamin D_3 from the skin of rats exposed to ultraviolet irradiation. Biochemistry; 18: 1003-1008.

HOLICK MF (1985). The photobiology of vitamin D and its consequences for humans. Ann N Y Acad; 453: 1-13.

HOLTROP ME et al (1981). 1,25 dihydroxycholecalciferol stimulates osteoclats in rat bones in the absence of parathyroid hormone. Endocrinology; 108: 2293-2301.

HORIUCHI N et al (1979). Salmon calcitonin induced stimulation of 1,25 dihydroxycholecalciferol synthesis in rats involving a mechanism independent of adenosine 3' 5'-cyclic monophosphate. Biochem J; 184: 269-275.

HUGOT D, CAUSERET J (1978). Intestinal and renal excretion of phosphorus and calcium in rats receiving potassium metabisulfite, tannic acid and ethanol, alone or in combination. C R Soc Biol (Paris); 172: 1142-1147.

HURLEY DL et al (1987). Axial and appendicular bone mineral density in patients with long term deficiency or excess of calcitonin. N Engl J Med; 317: 537-541.

ISHII H, JOLY JG, LIEBER CS (1973). Effect of ethanol on the amount and enzyme activities of hepatic rough and smooth microsomal membranes. Biochem Biophys Acta; 291: 411-420.

JACKSON JA et al (1987). Bone hystomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab; 65: 53-58.

JACKSON WPU, DONCASTER C (1959). A consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathic hypercalciuria and that produced by vitamin D. A new suggestion regarding calcium metabolism. J Clin Endocr Metab; 19: 658-680.

JAEGER P et al (1986). Evidence that calcitonin stimulates 1,25-dihydroxyvitamin D production and intestinal absorption of calcium *in vivo*. J Clin Invest; 78: 456-459.

JILKA RL, COHN DV (1981). Role of phosphodiesterase in the parathormone stimulated adenosine 3'-5' monophosphate response in bone cell populations enriched in osteoclasts and osteoblast. Endocrinology; 109: 743-747.

JOHNELL O, NILSSON BE, WIKLUND PE (1982). Bone morphometry in alcoholics. Clin Orthop; 165: 253-258.

JOLY JG, HETU C (1975). Effect of chronic ethanol administration in the rat: relative dependence on dietary lipids. I. Induction of hepatic drug metabolizing enzimes *in vitro*. Biochem Pharmacol; 24: 1475-1480.

JONSON R, ROOS B, HANSSON T (1986). Bone mineral measurement with a continuous roentgen ray spectrum and a germanium detector. Acta Radiol Diagn; 27: 105-109.

JOLY R et al (1980). Osteoporoses à aut niveau de remodelage et fonction parathyroïdienne. Pathol Biol; 28: 417-424.

KALBFLEISCH JM et al (1963). Effects of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and other electrolytes in alcoholic and normal subjetcs. J Clin Invest; 42: 1471-1475.

KAPLAN RA et al (1977). The role of 1,25 dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. J Clin Invest; 59: 756-760.

KEILIN D, HARTREE EF (1936). Couple oxidation of alcohol. Proc Royal Soc (London); 119: 141-159.

KEILIN D, HARTREE EF (1945). Properties of catalase. Catalysis of coupled oxidation of alcohols. Biochem J; 39: 293-301.

KIVIRIKKO KL (1983). Excretion of urinary hydroxyproline peptide: in the assessment of bone collagen deposition and resorption. En: Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Editado por B Frame and JT Potts. Excerpta Medica, Amsterdam. pp 105-107.

KNOCHEL JP (1980). Hypophosphatemia in the alcoholic. Arch Intern Med; 140: 613-615.

KNOX FG et al (1977). Phosphate transport along the nephron. Am J Physiol; 233: 261-280.

KRAMER SN (1956). From the tablets of Sumer. En: Medicine: The first pharmacopeia. Falcon & Wing Press. Indian Ills, Conn. Chap 9, pp 56-60.

KRAWITT EL (1973). Ethanol inhibits intestinal calcium transport in rats. Nature; 243: 88-89.

KRAWITT EL (1975). Effect of ethanol ingestion on duodenal calcium transport. J Lab Clin Med; 85: 665-671.

KRISHNAMRA N, LIMLOMWONGSE L (1983). The acute hypocalcaemic effect of ethanol and its mechanism in the rat. Can J Physiol Pharmacol; 61: 388-394.

KRISTENSSON H, LUNDEN A, NILSSON BE (1980). Fracture incidence and diagnostic roetgen in alcoholics. Acta Orthop Scand; 51: 205-207.

KUMAR R (1984). Metabolism of 1,25 - dihydroxyvitamin D_3. Physiol Rev; 64: 478-504.

LALOR BC et al (1986). Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. Q J Med; 59: 497-511.

LANGMAN MJS et al (1966). Influence of diet on the intestinal component of serum alkaline phosphatase in people of different ABO blood groups and secretor status. Nature (Lond.); 212: 41-43.

LARKINS RG et al (1973). Regulation of vitamin D metabolism without parathyroid hormone. Lancet; 2: 289-291.

LARSEN K (1972). Creatinine assay by a reaction - kinetic principle. Clin Chem Acta; 41: 209-211.

LEAKE CD (1952). The old Egyptian medical papyri. University of Kansas Press (Lawrence).

LEMANN J et al (1967). Studies of the mechanism by wich chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. J Clin Invest; 46: 1318-1328.

LEMANN J (1980). Idiopathic hypercalciuria. En: Nephrolitiasis. Editado por Coe (ed). Churchill Livingstone. New York, 322-351

LIAN JB, FRIEDMAN PA (1978). The vitamin K, dependent synthesis of γ-carboxyglutamic acid by bone microsomes. J Biol Chem; 253: 6623-6628.

LIAN JB, TASSINARI M, GLOWACKI J (1984). Resorption of implanted bone prepared from normal and warfarin-treated rats. J Clin Invest; 73: 1223-1226.

LIEBER CS, DE CARLI LM (1968). Ethanol oxidation by hepatic microsomes: adaptative increase after ethanol feeding. Science; 162: 917-918.

LIEBER CS, DE CARLI LM (1976). Animal models of ethanol dependence and liver injury in rats and baboon Fed Proc; 35: 1232-1236.

LIEBER CS (1977). Metabolism of ethanol. En: Metabolic Aspects of Alcoholism. Editado por Lieber CS (ed). Baltimore: University Park Press. pp 1-20.

LIEBER CS (1978). Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. N Eng J Med; 288: 888-893.

LINDSELL DRM, WILSON AG, MAXWELL JD (1982). Fractures on the chest radiograph in detection of alcoholic liver disease. Br Med J; 285: 597-599.

LINKOLA J, FYHRQUIST F, YLIKAHRI R (1979). Adenosine 3', 5' cyclic monophosphate, calcium and magnesium excretion in ethanol intoxication and hangover. Acta Physiol Scand; 107: 333-337.

LJUNGALL S, LUNDIN L, WIDE L (1985). Acute effects of ethanol intake on the serum concentrations of parathyroid hormone, calcium and phosphate. Exp Clin Endocrinol; 85: 365-368.

LORIC S et al (1988). Determination of testosterone in serum not bound by sex-hormone-binding globulin: diagnostic value in hirsute women. Cin Chem; 34: 1826-1829.

LUNA DEL CASTILLO JD, MARTIN ANDRES A (1989). Bioestadistica para las ciencias de la salud. Ed. Norma S.A. Las Rozas. Madrid.

LUND B et al (1977). The hepatic conversion of vitamin D in alcoholics with varying degrees of liver affection. Acta Med Scand; 202: 222-224.

Mc Collister R, Flink L, Lewis M (1963). Urinary excretion of magnesium in man following ingestion of ethanol. Am J Clin Nutr; 12: 415-420.

Mc DERMOTT MT, HOFELDT FD, KIDD GS (1986). Calcitonin deficiency does not affect the rate of radial bone loss. J Bone Min Res; 1 (Suppl 1): 356.

Mc LEAN FC, HASTING AB (1934). A biological method for the estimation of calcium ion concentration. J Biol Chem; 107: 337-342.

MALONE JD et al (1982). Recruitment of osteoclast precursors by purified bone matrix constituens. J Cell Biol; 92: 227-230.

MALLUCHE HH et al (1983). Bone gla-protein, a biochemical index of bone formation and mineralization in uremic patients. Calcif Tissue Int; 35: (Suppl) A146.

MARDONES J (1963). En: Phhysiological Pharmacology. Editado por WS Root, FG Hofmann eds. Academic Press, New York. Vol I, p 99.

MARSHALL DH (1976). Calcium and phosphate kinetics. En: Nordin BEC. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Editado por Nordin BEC (ed). Churchill Livingstone, Edimburg, p 257.

MARTIN KJ et al (1979). The peripheral metabolism of parathyroid hormone. N Engl J Med; 30.: 1092-1098

MARTINEZ ME et al (1984). Hipercalciuria idiopática. Rev Diag Biol; 33: 201-210.

MARTINI GA et al (1957). The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. Clin Sci; 16: 35-51.

MASSRY SG (1983). Hypomagnesemia and hypermagnesemia. En: Textbook of Nephrology. Editado por SG Massry y RJ Glassrock. Williams & Wilkins, Baltimore. pp 382-385.

MELLOR CS (1970). Nomogram for calculating mass of alcohol in different beverages. Br Med J; (Suppl 3): 703.

MENDELSON JH, OGATA M, MELLO NK (1971). Adrenal function and alcoholism: I. Serum cortisol. Psichosom Med; 33: 145-157.

MEUNIER PJ (1988). Valoración del turnover óseo por histomorfometria en la osteoporosis. En: Riggs BL y Melton LJ. Osteoporosis. Etiologia, Diagnóstico y Tratamiento. Editado por Raven Press Books, Ltd. Vol II, pp 343-361.

MEZEY E, JOW E, LAVIN RE (1970). Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. Gastroenterology; 59: 657-664.

MISRA PS et al (1971). Increase of ethanol, meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and in rats. Am J Med; 51: 346-351.

MOSKOWITH RV, KLEIN L, KATZ D (1965). Urinary hydroxyproline levels in a aged population. A study of non osteoporotic and osteoporotic patients. Arthritis and Rheum; 8: 61-68.

MOSS DW et al (1961). Characterization of tissue alkaline phosphatases and their partial purification by starch-gel electrophoresis. Biochem J; 81: 441-447.

MOSS DW, KING EJ (1962). Properties of alkaline-phosphatase fractions separated by starch-gel electrophoresis. Biochem J; 84: 192-195.

MULLIER JP et al (1979). Etude histologique de la minéralisation osseuse et taux de 25 hydroxycalciférol dans léthylisme chronique. Ann Endocrinol; 40: 177-178.

MUNDY GI, POSEF JW (1983). Chemotactic activity of the carboxyglutamic acid containing protein in bone. Calcif Tissue Int; 35: 164-168.

MUÑOZ M (1987). Aportaciones al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario tratado quirúrgicamente y otros desórdenes del metabolismo mineral. Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

NIELSEN J (1963). Magnesium metabolism in acute alcoholics. Dan Med Bull; 10: 225-233.

NILSSON BE (1970). Conditions contributing to fracture of the femoral neck. Acta Chir Scand; 136: 383.

NILSSON BE, WESTLIN NE (1973). Changes in bone mass in alcoholics. Clin Orthop; 90: 229-232.

NISHIMOTO SK, PRICE PA (1979). Proof that the γ-carboxyglutamic acid-containing bone protein is synthesized in calf bone. J Biol Chem; 254: 437-441.

NISHIMOTO SK, PRICE PA (1980). Secretion of the vitamin K dependent protein of bone by rat osteosarcoma cells. J Biol Chem; 255: 6529-6583.

NKO M et al (1982). Effects of vitamin D dihydrdoxylated metabolites on parathyroid hormone in the rat. *In vitro* studies with dispersed rat parathyroid cells. Miner Electrolyte Metabol; 7: 67-75.

NORDIN BEC, FRASER R (1960). Assesment of urinary phosphate excretion. Lancet; i: 947-950.

NORDIN BEC, HODGKINSON A, PEACOCK M (1967). The measurement and the meaning of urinary calcium. Clin Orthop; 293-302.

NORDIN BEC, HORSMAN A, AARON J (1976). Diagnostic procedures. En: Phosphate and magnesium metabolism. Nordin BEC, ed. Edinburg, Churchill-Livingstone. pp 469-525.

NORMAN AW, ROTH J, ORCI L (1982). The vitamin D endocrine system: Steroid metabolism, hormone receptors and biological response (calcium bindings proteins). Endocrine Reviews; 3: 331-366.

OMDAHL J et al (1971). Biological activity of 1,25 dihydroxycholecalciferol. Biochemistry; 10: 2935-2940.

O.M.S. (1977). World Health Statistical Annual. 1. Vital Statistics and Causes of Death. Ginebra.

OPPENHEIM WL (1977). The "battered alcoholic syndrome". J Trauma; 17: 850-856.

PAYNE JP (1968). Alcohol in blood and urine. Proc Roy Soc Med; 61: 530.

PAK C Y C et al (1979). Evaluation of calcium urolithiasis in ambulatory patiens. Am J Med; 64: 879-886.

PAK C Y C et al (1980). Valoración ambulatoria de la nefrolitiasis. Clasificación, formas de presentación clínica y criterios diagnósticos. Am J Med (Ed Esp); 69: 19-30.

PALIARD P et al (1983). Influence de l'alcoolisme chronique sur la concentration plasmatique du 25 hydroxycalciférol. Presse Med; 12: 503-506

PARFITT AM et al (1964). Metabolic studies in patients with hypercalciuria. Clin Sci; 27: 463-482.

PARFFIT AM (1974). Investigation of disorders of the parathyroid glands. En: Clinics in Endocrinology and metabolism. Buckle R, ed. pp 451-474.

PAVLINAC DM *et al* (1980). Inmunoreactive calcitonin in human cerebroespinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab*; 50:717-718.

PEACOCK M, ROBERTSON WG, NORDIN BEC (1969). Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet*; 1: 384-386.

PENG TC, COOPER CW, MUNSON PL (1972): The hypocalcaemic effect of ethyl alcohol in rats and dogs. *Endocrinology*; 91: 586-593.

PENG TC, GITELMAN HJ (1974). Ethanol-induced hypolcalcaemia, hypomagnesemia and inhibition of the serum-raising effect of parathyroid hormone in the rat. *Endocrinology*; 94: 608-611.

PERSIJN JP, VAN DER SLIK (1976). A new method for determination of gamma-glutamyltransferase in serum. *J Clin Chem Clin Biochem*; 14: 421.

PLETKA P *et al* (1971). Effects of magnesium on parthyroid hormone secretion on during chronic haemodialylisis. *Lancet*; 2: 462-463.

PIKE JW, KELLI MA, HAUSSLER MR (1982). High performance liquid chromatography of the 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptor: Its application toward resolution of receptor monoclonal antibody complexes. Biochem Biophys Res Commun; 109: 902-906.

PONT A (1979). Secretion and metabolism of calcitonin in man. En: Endocrinology. Editado por DE De Groot. Grune & Stratton, New York, pp 856-863.

POSER JW et al (1980). Isolation and sequence of the vitamin K-dependent protein from human bone. Undercarboxylation of the first glutamic acid residue. J Biol Chem; 255: 8685-8691.

PRICE PA et al (1976). Characterization of a γ-carboxyglutamic acid containing protein from bone. Proc Natl Acad Sci (USA); 73: 1447-1451.

PRICE PA, PARTHEMORE JG, DEFTOS LJ (1980). New biochemical marker for bone metabolism. J Clin Invest; 66: 878-883

PRICE PA, BAUKOL SA (1981). 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases serum levels of the vitamin k-dependent bone protein. Biochem Biophys Res Commun; 99: 928-938.

PRICE PA, NISHIMOTO SK (1980). Radioinmunoassay foo the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma. Proc Natl Acad Sci (USA); 77: 2234-2238.

PROCKOP DJ, KIVIRIKKO KI (1968). Hydroxyproline and the metabolism of collagen. En: Treatise on Collagen. Editado por BS Gould, Academic Press, New York. Vol II, ABS, pp 215-246.

QUESADA JM, HERRERA R (1985). Metabolismo de la vitamina D durante el embarazo. Acta Ginecol; 67: 460-468.

RAMP WK et al (1975). Effects of ethanol on chicks *in vivo* and on chick embryo tibiae in organ culture. Calcif Tiss Res; 17: 195-203.

RAMUSSEN H (1983). Hypophosphatasia. En: Metabolic Basis of Inherited Disease. Editado por JB Stanbury, JB Wyngaarden, DS Fredrickson, JL Goldstein, MS Brown. Mc Graw-Hill Book Company, New York. 5ª Edición. pp 1497-1507.

RAPADO A et al (1970). Diversos índices del manejo tubular del fósforo y calcio como medida indirecta de la actividad paratiroidea. Rev Clin Esp; 120: 349-354.

RAPAPORT A, HUSDAN H (1968). Endogenous creatinine clearance and serum creatinine in the clinical assestment of kidney function. Can Med Assoc J; 99: 149-156.

REDDY S, WATKINS WB (1975). Uptake of ^{125}I-labelled human placental lactogen and human placental lactogen by the tissue of normal and lactating rats. J Endocrinol; 65: 183-194.

REES LH et al (1977). Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Lancet; 1: 726.

REINHARDT TA et al (1984). A microassay for 1,25 dihydroxyvitamin D not requiring high performance liquid chromatography: application to clinical studies. J Clin Endocrinol Metab; 58: 91-95.

RICO H (1984). Hábitos sociales y hueso. An Med Intern; 1: 109-111.

RICO H et al (1987). Low serum osteocalcin in acute alcohol intoxication: a direct toxic effect of alcohol on osteoblasts. Bone and Mineral; 2: 221-225.

RICO H (1988). Osteopenia alcohólica. En: Osteoporosis como Síndrome. Editado por Ciba-Geigy, pp 126-129.

RITZ E, BOMMER J (1981). Pathogenesis of renal secondary hyperparathyroidism. Dyalisis and Tansplantation; 10: 479-488.

ROBINSON R (1932). The significance of phosphoric esters in metabolism. New York University Press, New York.

RODRIGUEZ HJ et al (1978). Adenylate cyclase of human parathyroid gland. J Clin Endocrinol Metab; 47: 319-321.

ROGGIN GM, IBER FL, LINSCHEER WG (1972). Intraluminal fat digestion in the chronic alcoholic. Gut; 13: 107-111.

ROGINSKY MS, ZANZI I, COHN SH (1976). Skeletal and lean body mass in alcoholics with and without cirrhosis. Calcif Tissue Res; 21 (S); 386-391.

ROOS RJ, HANSSON TH (1986). Bone mineral measurement with a continuous roetgen ray spectrum and germanium detector. Acta Radiol Diagn; 1: 105-109.

ROSENBLATT M (1982). Pre-proparathyroid hormone: Intracellular transport and processing. Mineral Electrolyte Metab; 8: 118-129.

ROSS IB, CARE AD (1962). The movement of $^{28}Mg^{++}$ across the cell wall of guinea-pig small intestine *in vitro*. Biochem J; 82: 21-24.

ROTHSCHILD MA, ORATZ M, SCHREIBER SA (1972). Albumin synthesis. N Eng J Med; 266: 748-757, 816-821.

RUDBERG C et al (1984). Effects of 1,25-dihydroxycholecaciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone release from human parathyroid cells *in vitro*. Acta Endocrinol; 105: 354-359.

RUDE RK, OLDHAM SB, SINGER CF (1985). Paratyroid hormone secretion in magnesium deficiency. J Clin Endocrinol Metab; 47: 800-806.

SARTORIS DJ et al (1985). Dual-energy projection radiography in the evaluation of femoral neck strength, density, and mineralization. Invest Radiol; 20: 476-485.

SAVILLE PD (1967). Changes in bone mass with age and alcoholism. J Bone Joint Surg; 47 (C): 492-499.

SCHNITZLER CM, SOLOMON L (1984). Bone changes after alcohol abuse. S Afr Med J; 66: 730-734.

SEARGEANT LE, STINSON RA (1979). Evidence that three structural genes code for human alkaline phosphatases. Nature (Lond.); 281: 152-154.

SEEMAN E et al (1983). Risk factors for spinal osteoporosis in men. Am J Med; 75: 977-983.

SEGRE GV et al (1981). Plasma parathyroid hormone and calcium concentration in man. 3 rd Ann. Scient. Meet. Am. Soc. Bone and Mineral Research, Cincinnati, p 30A.

SHA JH et al (1978). Effect of ethanol on parathyroid hormone secretion in the rat. Metabolism; 27: 257-260.

SHEN FH et al (1977). Increased serum 1,25 dihydroxyvitamin D in idiopathic hypercalciuria. J Lab Clin Med; 90: 955-962.

SILVA L et al (1978). Calcitonin in thyroidectomised patients. Am J Med Sc; 275: 159-164.

SLOVIC DM et al (1984): Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. J Clin Endocrinol Metab; 59: 228-230

SLATOPOLSKY E et al (1982). Current concepts of the metabolism and radioinmunoassay of parathyroid hormone. J Lab Clin Med; 99: 309-316.

SMALS AG, KLOPPENBORG PW (1976). Alcohol-induced Cushingoid Syndrome. Brit Med J; 2: 1298.

SOSA HENRIQUEZ M et al (1986). Bone disease in alcohol abuse. Ann Int Med; 104: 893.

SPANOS E et al (1976). Effect of prolactin on vitamin D metabolism. Moll Cell Endocrinol; 5: 163-167.

SPENCER H et al (1986). Chronic alcoholism. Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. Am J Med; 80: 393-397.

SPENCER R, CHARMAN M, LAWSON DEM (1978). Stimulation of intestinal calcium binding protein mRNA syntesis in the nucleus of vitamin D deficient chicks by 1,25 dihydroxycholecalciferol. Biochem J; 175: 1089-1094.

STEIN J, SMITH W, GINN H (1966). Hypophosphatemia in acute alcoholism. Am J Med Sci; 78: 78-83.

STOKES PE (1973). Adrenocortical activity in alcoholics during chronic drinking. Ann N Y Acad Sci; 215: 77.

STUDENT (1908). Biometrika; 6: 1.

SULLIVAN JF, LANKFORD HG, ROBERTSON P (1966). Renal excretion of lactate and magnesium in alcoholism. Am J Clin Nutr; 18: 231-235.

SUN DCH, ALBACETE RA, CHEN JK (1967). Malabsorption studies in cirrhosis of the liver. Arch Intern Med; 119: 567-572.

TANAKA Y, DE LUCA HF (1971). Bone mineral mobilization activity of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D. Arch Biochem Biophys; 146: 574-578.

TANAKA Y, DE LUCA HF (1973) The control of 25 hydroxivitamin D metabolism by inorganic phosphorus. Arch Biochem Biophys; 154: 566-600

TANAKA Y et al (1979). *In vitro* production of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 *in vitro* synthesis by human decidua and placenta. Nature; 281: 317.

TERRITO MD, TANAKA KR (1974). Hipophosphatemia in chronic alcoholism. Archs Intern Med; 134: 445-447.

TESCHKE R et al (1977). Microsomal ethanol oxidizing system (MEOS): current status of its characterization and its role. Alcoholism Clin Exp Res; 1: 7-15.

TESTA NG et al (1981). Generation of osteoclasts *in vitro*. J Cell Sci; 41: 127-137.

THEORELL H, BONNICHSEN R (1951). Studies on liver alcohol dehydrogenase. I. Equilibria and initial reaction velocities. Acta Chem Scand; 5: 1105-1126.

THEORELL HS, CHANCE B (1951). Studies on liver alcohol dehydrogenase. II. The kinetics of the compound of horse liver alcohol dehydrogenase and reduced diphosphopyridine nucleotide. Acta Chem Scand; 5: 1127-1144.

THOM JA et al (1978). The influence of refined carbohydrate on urinari calcium excretion. Brit J Urol; 50: 459-464.

THURMAN RG, BRENTZEL HJ (1977). The role of alcohol dehydrogenase in microsomal ethanol oxidation and the adaptive increase in ethanol metabolism due to chronic treatment with ethanol. Alcoholism Clin Exp Res; 1: 33-38.

THURMAN RG, LEY HJ, SCHOLTZ R (1972). Hepatic microsomal ethanol oxidation. Hydrogen peroxide formation and the role of catalase. Eur J Biochem; 25: 420-430.

TORNQUIST K, LAMBERG-ALLARDT C (1986). Effect of $1,25(OH)_2D_3$ on the TSH secretion from rat pituitary cells. Horm Metabol Res; 18: 68-71.

TOTTMAN SOC, PETTERSON H, KIESSLING KH (1973). The subcellular distibution and properties of aldehyde dehydrogenases in rat liver. Biochem J; 135: 577-586.

TOVEY KC, OLDHAM KH, WHELAN JAM (1974). A simple direct assay for cyclic AMP in plasma and other biological samples using and improved competitive protein binding technique. Clin Chem Acta; 56: 221-234.

TURNER RT et al (1980). Production of $1,25(OH)_2D_3$ and $24,25(OH)_2D_3$ by cultured embryonic chick calvariae cells. Proc Natl Acad Sci; 77: 5720-5724.

TURNER RT, GREENE VS, BELL NH (1987). Demostration that ethanol inhibits bone matrix synthesis and mineralization. J Bone Mineral Res; 2: 61-66.

VAN HECKE W, HANDOVSKY H, THOMAS F (1951). Analyse statistique de 597 dosages d'alcohol éthylique pratiqués dans le sang, les humeurs et les organes d'un total de 93 cadavres. Signification Physiologique et intérêt médico-légal. Ann Méd Légale; 39: 291.

VAN THIEL DH, LESTER R (1974). Sex and alcohol. New Engl J Med; 291: 251.

VLAHCEVIC AR et al (1970). Bile acid metabolism in patients with cirrhosis. I. Kinetic aspects of cholic acid metabolism. Gastroenterology; 60: 491-498.

VORA NM et al (1978). Comparative effect of calcium and the adrenergic system on calcitonin secretion in man. J Clin Endocrinol Metab; 46: 567-571.

WALLGREN H, BARRY H III (1970). Some basic data on the chemistry and pharmacology of ethyl alcohol. En: Actions of alcohol. Editado por Wallgren H & Barry H III. Amsterdam, London and New York: Elsevier Publishing. Vol I, pp 17-73.

WALLGREN H, BARRY H III (1970). Prolonged exposure to alcohol. En: Actions of alcohol. Editado por Wallgren H & Barry H III. Amsterdam, London and New York: Elsevier Publishing. Vol II, pp 480-583.

WALLGREN H, BARRY H III (1970). Drug actions in relation to alcohol effects. En: Actions of alcohol. Editado por Wallgren H & Barry H III. Amsterdam, London and New York: Elsevier Publishing. Vol II, pp 621-714.

WASSERMAN RH, FULLNER CS, SHIMURA F (1984). Calcium absorption and the molecular effects of vitamin D_3. En: Vitamin D: Basic and Clinical aspects. Editado por R Kumar. Martinus Nijhoff Publisher, p 233.

WAHLEFELD AW, HERZ G, BERNT E (1972). Scand J Lab Invest; 29: Suppl. 126.

WALTON RJ, BIJVOET OLM (1975). Normogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet; 2: 309-310.

WEINSTEIN RS et al (1984). Bone histomorphometry in vitamin D dependent rats infused with calcium and phosphorus. Am J Physiol; 246: 499-505.

WEISCHSELBAUM CT. An accurate and rapid method for the determination of protein in small amounts of blood serum and plasma. Am J Clin Path; 16: 40-43.

WILCOXON F (1945). Biometrics Bulletin; I: 80.

WILLIAMS GA *et al* (1978). Effect of ethanol on parathyroid hormone and calcitonin secretion in man. *Proc Soc Exper Biol Med*; 159: 187-191.

WILSON MA, MILES LEM (1977). Radioimmunoassay of insulin. En: *Handbook of radioimmunoassay*. GE Abraham ed. M Dekker Inc., New York, p 275.

WILZ DR *et al* (1979). Plasma 1,25(OH)$_2$D concentrations and net intestinal calcium phosphate and magnesium absorption in human. *Am J Clin Nutr*; 32: 2053-2060.

WILKINSON G *et al* (1985). Metabolic bone disease and fractures in male alcoholics: A pilot study. *Br J Addicat*; 80: 65-68.

WRIGHT J (1979). Efectos endocrinos del alcohol. En: Marks V y Wright J. *Efectos metabólicos del alcohol*. Salvat, Barcelona. pp 99-115.

YOUNG DS, PESTANER LC, GILBERMAN V (1975). Effects of drugs on clinical laboratory tets. *Clin Chem*; 21: 10-13.

ZERWEKH JE, HAUSSLER MR, LINDELL TJ (1974). Rapid enhacement of chick intestinal DNA-dependent RNA polimerasa II. Activity by 1 α,25 dihydroxyvitamin D_3 *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA; 71: 2337-2341.

ZERWEKH JE, LINDELL TJ, HAUSSLER MR (1976). Increased intestinal chromatin template activity: Influence of 1 α,25 dihydroxyvitamin D_3 and hormone-receptor complexes. J Biol Chem; 251: 2388-2394.

ZILE M et al (1978). Localization of 1,25 dihydroxyvitamin D_3 in intestinal nuclei *in vivo*. Arch Biochem Biophys; 186: 15-24.

ZILVERSMIT, DAVIS K (1950). J Lab Clin Med; 35: 155-159.