

Importancia del calcio en patología endocrinológica

E. Borrajo Guadarrama

Catedrático de Pediatría. Jefe del Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

INTRODUCCIÓN

Como señalaba Holland, hace más de 35 años¹, la vida nació en el seno de los mares primitivos, y la individualidad se consiguió internalizando el océano. Los líquidos orgánicos, el "medio interno", de Claud Bernard, reproducía el medio ambiente. Cuando la vida dejó el agua de los mares y se internó en la tierra los seres vivos para evitar la desecación, tuvieron que defenderse mediante gruesas envolturas quitinosas (ricas en calcio), como la de los quelonios o los reptiles. El perfeccionamiento de los mecanismos "homeostáticos", mediante sistemas de canales iónicos y sistemas de bombeo que, con consumo de energía, permitían mantener concentraciones distintas a un lado y otro de la membrana, posibilitó independizarse de las variaciones que a lo largo de los siglos se producían en el medio ambiente, como ocurrió con el calcio. Finalmente, para levantarse sobre la corteza terrestre, permitiendo correr o volar sobre ella, como los mamíferos o las aves, se necesitó un endoesqueleto que mantuviera la forma constante, y al mismo tiempo, sirviera de anclaje para los tendones de los músculos. En todo lo expuesto el calcio ha jugado un papel un papel fundamental.

a) En primer lugar, en lo referente al "medio interno", los iones cálcicos son esenciales para una amplia variedad de funciones biológicas que incluyen procesos extracelulares vitales, como la formación del hueso, ser cofactor de los factores II, VII, IX y X de la coagulación, e intervenir en la adhesión intercelular. Igualmente, procesos fundamentales intracelulares, como son la regulación del crecimiento y división celular, el acoplamiento hormona-respuesta, acoplamiento del estímulo eléctrico-respuesta en la contracción muscular, y en la liberación de neurotransmisores. Por ello, los organismos terrestres de vida libre deben mantener la concentración del pool extracelular de calcio "casi-constante", con mínimas variaciones, en la especie humana alrededor de la media, los 10 mg/dL (2,5 mM/L). En el hombre un 40% del Ca plasmático está unido a proteínas, fundamentalmente a la albúmina (el 80-90% del ligado), y el 60% restante es ultrafiltrable, (por ello la disminución de 1 g/dL en la concentración de albúmina disminuye 1 mg/dL, el calcio sérico total). De este 60% del calcio ultrafiltrable, un 46% está ionizado, difusible, (4,8 mg/dL) y el 14% restante forma complejos con el fosfato o el citrato. El

calcio ionizado (Ca^{2+}) es el elemento biológicamente activo y está en equilibrio con el Ca unido a proteínas, unión que varía con la concentración de hidrogeniones: la variación de 0,1 unidad en el pH supone un cambio del 10% en el Ca ionizado. La acidosis la eleva y la alcalosis lo disminuye.

De forma sintética, el Ca se absorbe en el intestino y se elimina por el riñón. Lo cual supone que ambas magnitudes son equivalentes. Para mantener esta homeostasis existen diferentes y sutiles mecanismos cibernéticos, el conocimiento de alguno de los cuales es de reciente adquisición.

b) Por otra parte, el endoesqueleto de los mamíferos o las aves, está, en su casi totalidad, formado por sales fosfato-cálcicas, (cristales de hidroxapatita y fosfato octacálcico, junto a complejos amorfos, como el fosfato cálcico, carbonato cálcico, etc). En contra de lo que cabría suponer el hueso es un órgano dinámico, capaz de un rápido turnover, y con un constante modelado y remodelado. El hueso representa un gran reservorio de Ca, (y de P y Mg), en continuo equilibrio con el pool extra-celular de Ca, actuando de voluminoso tampón. Los procesos que afectan a este órgano y a la mineralización, constituyen las "enfermedades metabólicas óseas". De los 1.000 g de Ca que aproximadamente tiene un adulto el 99% está en el hueso y solo el 1% (unos 10 g), en los fluidos orgánicos. Esta proporción es la misma en todas las edades, pero, obviamente, son distintos el contenido total de Ca y la mineralización del hueso, (en el lactante unos 400 mEq/kg peso corporal frente a los 950 mEq/kg del adulto).

REGULACIÓN DEL Ca CORPORAL

Vamos a pasar brevemente revista a estos mecanismos, deteniéndonos en los aspectos más actuales, aceptando que no es este el lugar para comentar las múltiples facetas de la patología, formas clínicas, diagnóstico o tratamiento (hipohiperparatiroidismos, raquitismos, osteoporosis, etc.) que, por otra parte, se encuentran excelentemente recogidos en las últimas ediciones de los tratados de endocrinología, que acaban de aparecer en España^{2,3}, y otras de inmediata aparición⁴. Nos dedicaremos a comentar en este apartado algunos aspectos puntuales, cuya adquisición es más reciente, y que, en algún caso, han marcado un hito en nuestros conocimientos, sobre la fisiología y fisiopatología del metabolismo de este metal.

Los principales reguladores de la homeostasis cálcica son la parathormona (PTH) y la vitamina D. El PTHrP ("PTH-related-peptide") y la calcitonina parecen ser principalmente importantes en la vida fetal. Veremos sucesivamente:

- La absorción del Ca, la importancia de la vitamina D y sus metabolitos polares, y, como tópico reciente, motivo todavía de controversias, los polimorfismos del receptor de la vitamina D.

- El sistema cibernético que mantiene "casi-constante" el nivel sérico de Ca^{2+} regulado por el CAS ("Calcium-ion-sensing cell-surface receptor"), y su patología. A su estímulo responde la PTH actuando, a través de su receptor, sobre los riñones y otros tejidos.

- Finalmente, el "parathyroid hormone-related peptide" (PTHrP) y la calcitonina, que, como hemos adelantado, es de menor trascendencia en el control de la calcemia, en la vida postnatal.

Vitamina D

La cantidad de Ca en el organismo está regulada, fundamentalmente, por la absorción intestinal. La mayor parte (90%), se realiza a través del intestino delgado (íleon, yeyuno y duodeno, respectivamente 60, 20 y 10%), el resto por el colon (8%) y el estómago (2%). La ingesta diaria recomendada es de 360 mg, en el primer semestre, 540 mg, el segundo, 800 mg durante la infancia, y de 1.200 mg durante la pubertad⁵.

El calcio de la dieta se absorbe gracias a un mecanismo de transporte activo, mediado por un transportador (calbindina fundamentalmente), jugando en todo ello un papel central la vitamina D, la cual comprende un grupo de esteroides con actividad fisiológica similar. No se trata de un nutriente estricto, dado su origen mixto, (endógeno y exógeno), y su metabolización a componentes activos. Por su origen y mecanismo de acción, se comportan como una hormona:

-El 7-Dehidrocolesterol presente en el citoplasma de células de dermis y epidermis, y que, mediante la radiación

ultravioleta (290-320 nm), se convierte en vitamina D₃ (colecalciferol).

- La alimentación es también fuente de vitamina D₃ de origen animal y de vitamina D₂ (ergosterol) de origen vegetal, que acaba también, en vitamina D₃. No existe control limitante a la absorción intestinal de estas vitaminas. Para la absorción intestinal son necesarias las sales biliares.

La vitamina D₃ sérica se transporta, ligada a una proteína, DBP ("vitamina D-binding-protein"), llegando al hígado, donde sufre una primera hidroxilación: 25-hidroxicolecalciferol, o calcidiol (25-OHD). En ello intervienen dos hidroxilasas, una microsomal y otra mitocondrial, ambas dependientes del citocromo p⁴⁵⁰ monooxigenasa. La segunda no es específica de la vitamina D y tiene menos afinidad que la microsomal, pero, a diferencia de esta, no es retroinhibida por el producto resultante (lo cual representa un cierto mecanismo de control en la primera vía), por lo que ante grandes dosis de vitamina D (intoxicación), continúa hidroxilándose.

La forma hormonal de la vitamina D₃ es la 1-25-dihidroxi-colecalciferol o calcitriol (1,25(OH)₂D), a la que se llega tras sufrir otra hidroxilación en el riñón. Es el metabolito más potente, hallándose en la circulación a nivel de pg/mL. La 1- α -hidroxilasa renal, es el paso limitante de toda la vía metabólica, se activa por los niveles séricos disminuidos de Ca^{2+} y fosfato, o elevados de la PTH, (en respuesta a la hipocalcemia). La enzima se encuentra en el interior de la membrana mitocondrial de las células del túbulo proximal. El papel de otros metabolitos como el 24,25 D, no está claro, pero ciertamente es el camino para la degradación metabólica en forma de 1,24,25,D (ác. calcitricico), hidrosoluble, y eliminable por orina y heces. Todos los metabolitos de la vitamina D se transportan ligados a la DBP.

El metabolito más abundante de vitamina D, y más útil para informarnos acerca del estado de repleción de vitamina D, es el 25OHD (< de 12 ng/mL, puede diagnosticar un "raquitismo sutil", el más común en nuestro ambiente, V.N 20-80 ng/mL), siendo también útil en el diagnóstico de la hipervitaminosis. Por su parte las concentraciones plasmáticas de 1,25(OH)₂D, dan una información más precisa de la repleción o necesidades del Ca y P en relación con la ingesta. Su elevación (> de 70 pg/mL), se presenta en casos de raquitismo carencial inveterado⁶.

Las tasas de los valores plasmáticos normales de los metabolitos de la Vitamina D figuran en la tabla 1⁷.

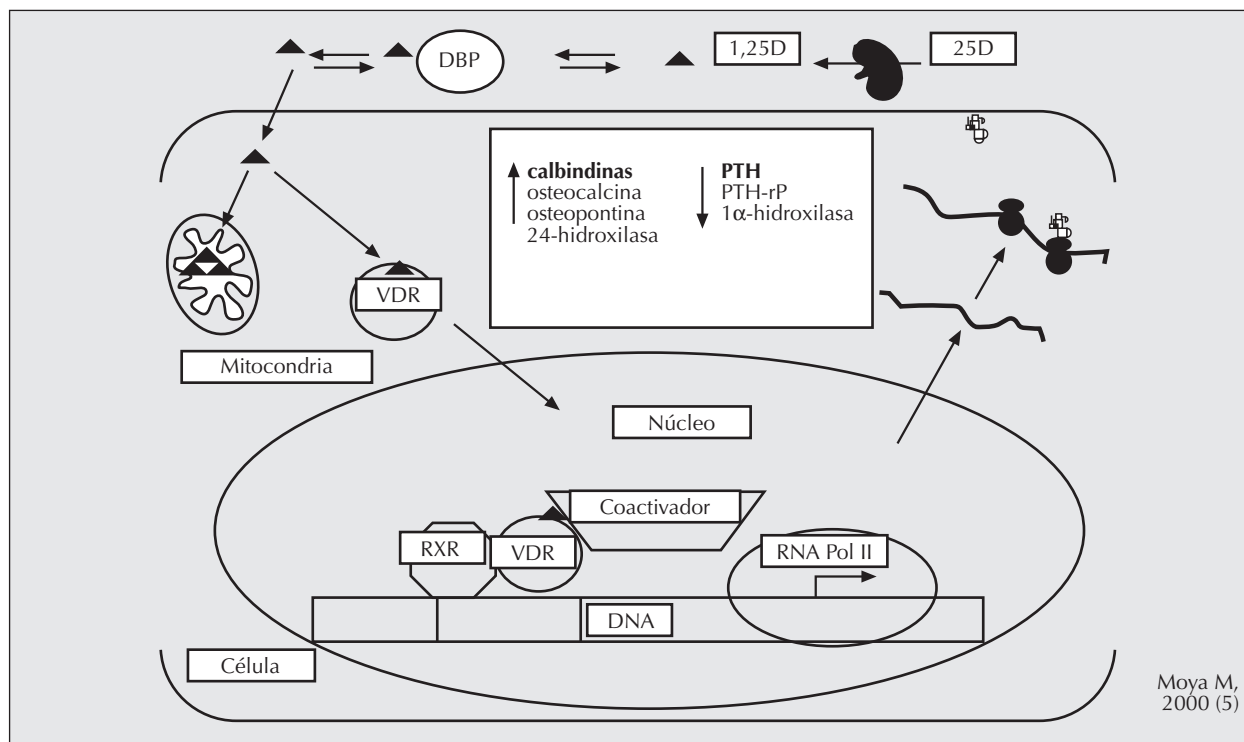
Funciones endocrinas clásicas de la vitamina D

El papel fundamental del metabolito activo de la vitamina D es mantener el ambiente calcio-fosfórico adecuado en el líquido extracelular para promover la calcificación del cartílago epifisario de los condrocitos neoformados, para ello facilita la absorción intestinal de Ca y, hasta cierto punto de P, regulando, asimismo, el nivel de fosfatasa alcalina necesario para esta aposición. Sus órganos diana son por ello el intestino y el hueso.

TABLA 1. Valores normales de metabolitos de la vitamina D

Metabolito	Valor plasmático
Vitamina D ₂	1-2 ng/mL
Vitamina D ₃	1-2 ng/mL
25(OH)D ₂	4-10 ng/mL
25(OH)D ₃	12-40 ng/mL
25(OH)D total	15-50 ng/mL
24-25(OH) ₂ D	1-4 ng/mL
1.25(OH) ₂ D	
Lactancia	70-100 pg/mL
Infancia	30-50 pg/mL
Adolescencia	40-80 pg/mL
Edad adulta	20-35 pg/mL

Chesney RW 20006



Moya M, 2000 (5)

Figura 1. Acciones del 1,25 OH₂, mediados por su receptor específico VDR.

Receptores de la vitamina D. El 1,25(OH)₂D₃ se comporta como una hormona esteroidea. Tras su síntesis renal se transporta unido a la DBP, hasta las células diana (fundamentalmente hueso e intestino), donde se une a un receptor específico (VDR) de alta afinidad, miembro de los receptores nucleares, con cierta homología con los receptores de estrógenos y progesterona. El complejo VDR-1,25D₃ forma un heterodímero, con el receptor para el retinoide X (RXR), que se une al DNA específico, gen que, mediante la acción de una serie de coactivadores, regulará la síntesis de ADN, la traducción de mRNA específicos (activando la polimerasa II) y, en última instancia la síntesis de una serie de proteínas, de entre las cuales las más importantes son la calbindinas (varias, de diferentes p.m.) que permiten la absorción del Ca a través del enterocito. En otras células diana como las paratiroides o la renales, disminuye respectivamente la síntesis de PTH y de 1-α-hidroxi-1,25(OH)₂D₃ (y con ello se autorregula la síntesis de 1,25D) (figura 1)⁸.

Existen otros mecanismos rápidos estimulantes de la absorción de calcio, presumiblemente por mecanismos no genómicos, quizá a través de una modificación directa de los fosfolípidos de las membranas de los enterocitos, con flujo de iones de Ca, vía trans e intracelular⁹.

El efecto predominante sobre el hueso es aumentar la resorción ósea, probablemente independientemente de los efectos directos sobre el osteoclasto. El efecto neto de estas acciones es, como hemos dicho, elevar el Ca sérico y hasta cierto punto el P.

Acciones "no clásicas" de la vitamina D⁸

Dado que los receptores para la vitamina D se han identificado en múltiples tejidos, se le presupone otras muchas acciones, algunas ya mencionadas, como regular la síntesis de PTH, y de 1-α-hidroxi-1,25(OH)₂D₃ renal, junto a otras como intervenir directamente sobre los osteoblastos (facilitando la síntesis de proteínas como la osteocalcina y osteopontina), estimular la diferenciación de los osteoblastos, y facilitar, probablemente, la reabsorción de Ca y P a nivel renal etc. Al mismo tiempo de inhibir la 1-α-hidroxi-1,25(OH)₂D₃ estimula la 24-hidroxi-1,25(OH)₂D₃ con lo cual se inhibe su propia síntesis, y se facilita su metabolización inactivante.

Però su acción más característica es, repetimos, la mineralización del hueso en crecimiento, una alteración de esta función conduce al raquitismo, resultante de una defectuosa mineralización de la matriz del cartílago epifisario. El osteoide no calcificado da lugar a la característica metafisis raquítica. Remitimos al lector interesado a alguna de las revisiones citadas, que sobre el tema se han realizado recientemente²⁴.

Solamente sintetizaremos que a estos procesos se puede llegar por interferencia de cualquiera de los mecanismos que hemos mencionado (figura 2⁸ y tabla 2).

Polimorfismos en el receptor de la vitamina D

VDRGP, ("VDR gen polymorphism"). El gen del receptor de la vitamina D (VDR), está situado en el cromosoma 12 (q¹³⁻¹⁴), posee 11 exones¹⁰, los tres primeros (IA, IB, IC) codifican la región no traducida 5'UTR, los 8 restantes van

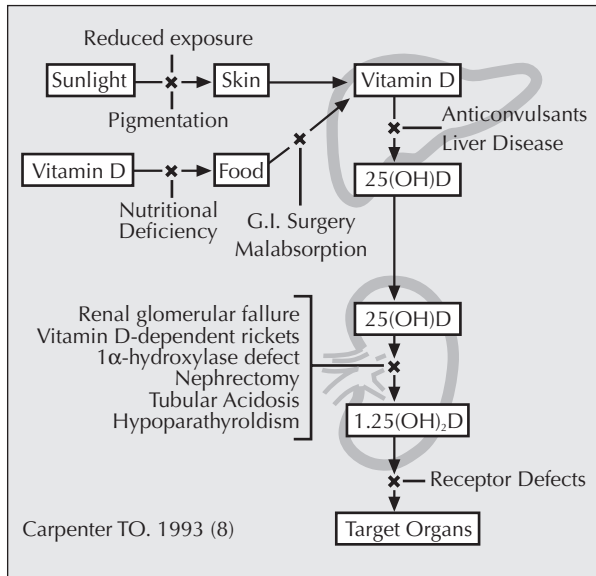


Figura 2. Alteraciones del metabolismo de la vitamina D.

ordenados del II al IX. Se han descrito diversos polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), en los exones II y IX y en el intrón VIII.

Para el estudio del exón II se ha utilizado el enzima de restricción Fok I. Al estar situados en este exón los codones que inician la traducción del código, se originan dos variantes polimórficas del receptor, una corta de 424 aa (F o M4), y otra larga de 427 aa (f o M1). En el intrón VIII, se encuentran los sitios para dos enzimas de restricción la Bsm I (genotipos BB, Bb y bb), y Apa I (genotipos AA, Aa, y aa). Recientemente se ha descrito un nuevo polimorfismo en este mismo intrón, el Tr9 I, un alelo que ha podido pasar desapercibido, al estar situado en el primer punto de unión de los "primers" utilizados originalmente para genotipar los fragmentos de restricción Bsm I. Está situado a + 443 pb del final del exón VIII (12). Su importancia está por definir. Finalmente, en el exón IX actúa la enzima Taq I, detectándose en el codón 352 un cambio silente (genotipos TT, Ttytt). Un resumen de ello se recoge en la tabla 3.

La importancia y el significado de estos polimorfismos en el VDR, es motivo de investigación en el momento actual. En primer lugar, existen bastantes trabajos en los que se demuestra que la relación entre los VDRGP, y la densidad mineral ósea es, por lo menos, débil¹³⁻¹⁵. Sin embargo, y a pesar de estas opiniones, el meta-análisis de 75 artículos aparecidos antes de 1997, demuestra una asociación con alto nivel de confianza entre VDRGP, y la densidad mineral ósea, efecto que no se interfiere por la heterogeneidad genética ni factores no-genéticos, cuando se analizan los factores concurrentes en los resultados "positivos"¹⁶. Estos factores concurrentes obligan a estudiar grupos, según consideremos el sexo, la iniciación o no de la menopausia, la inclusión o no de individuos osteoporóticos, el lugar donde se realiza la densitometría, y, sobre todo, porque no

todos los polimorfismos descritos tienen el mismo significado. Por ejemplo, los distintos genotipos de los fragmentos Bsm I del intrón VIII, no parecen guardar correlación con la densitometría ósea en distintos estudios¹³⁻¹⁵. Sin embargo los polimorfismos Fok I, del exón II, que, como hemos señalado, determina receptores con distinto nº de aminoácidos, sí que parecen modificar la afinidad del receptor por el 1,25(OH)₂D¹⁷, y su reflejo en la osificación.

Se ha demostrado la interacción con otros factores que regulan el metabolismo del Ca. Por ejemplo, existe una interacción entre la acción de la vitamina D y la respuesta del metabolismo óseo al ejercicio, que varía con los polimorfismos Fok I, incrementándose la "up-regulation" en los portadores del alelo f y no los del F¹⁸. Otro ejemplo, en relación con la predisposición genética a la osteoporosis: la ausencia del sitio de restricción para el Fok I (F o M4), en la que faltan los 3 primeros aminoácidos del VDR, hace que el receptor interactúe más eficientemente con el fac-

TABLA 2. Variantes clínicas de raquitismo

<p>I. Raquitismos calciopénicos:</p> <p>Déficit nutricional de Ca (Sudáfrica, Bélgica).</p> <p>Vitamina D deficiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raquitismo carencial (déficit alimentario de Vitamina D, falta de sol, etc.). - Deficiente absorción intestinal (celiaquía, s. intestino corto, F-Q, déficit de sales biliares por atresia vías biliares, etc). <p>Pérdida acelerada de vitamina D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incremento de su metabolización (anticonvulsivantes, rifampicina, glutetimida). - Recirculación enterohepática alterada <p>Falta de 25-hidroxilación,</p> <ul style="list-style-type: none"> - hepatopatía - ismiazida - mutación gen de la 25-hidroxilasa? Casella et al. 1994⁹ <p>Falta de 1-α-hidroxilación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuficiencia renal crónica -osteodistrofia renal, nefrectomía. - Ketoconazol - Osteomalacia oncogénica - Raquitismo "vitamin D-dependiente" tipo I (déficit congénito de 1-α-hidroxilasa renal). <p>Resistencia del órgano diana:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raquitismo "vitamin D-dependiente tipo II" (mutación del VDR) - Fenitoína
<p>II. Raquitismos hipofosfatémicos (sin hipoparatiroidismo secundario)</p> <p>Hipofosfatemias familiares (genéticas primarias)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado a X. - Síndrome de Fanconi (cistinosis, s.de Lowe, metales pesados etc.) <p>- Hipofosfatemias oncogénicas.</p>

tor de transcripción IIB, o, en otras palabras, el genotipo *fVDR* si que está asociado a menor actividad y, con ello menor densidad ósea¹⁹. Esta interacción entre distintos factores, puede explicar los resultados aparentemente contradictorios, que estamos comentando. Un ejemplo final muy claro, e interesante, es la interacción gen con gen. Hemos mencionado varias veces que las distintas isoformas de los fragmentos de restricción *VDR Bsm I*, no están asociadas a diferencias en la densidad mineral ósea; pero ello, si se evalúan aisladamente. Se han demostrado influencias entre los distintos genotipos de los receptores de vitamina D (*VDR Bsm I*) y genotipos del receptor de estrógenos (*ER*): las mujeres con la combinación (-/-)*PVII ER* y *bb VDR* presentan una media muy alta de densidad mineral ósea, mientras la combinación (-/-)*PVII ER* con *BBVDR*, tienen niveles significativamente mas bajos²⁰. Estos datos sugieren que variaciones genéticas del locus *ER* en relación con el *VDR*, si que tienen influencia en la obtención y mantenimiento de la masa ósea en mujeres jóvenes²⁰.

El papel de los polimorfismos en la masa ósea se pone mas de manifiesto cuando existen otros factores desfavorables que pueden interferir la aposición cálcica, por ejemplo el genotipo *BB* en pacientes hemodializados parece contribuir a la mayor o menor severidad del hiperparatiroidismo secundario, por un mecanismo relacionado con la fosfatemia²¹. En Nigeria el déficit de vitamina D es raro sin embargo hay raquitismo por déficit alimentario de calcio. Es frecuente demostrar una asociación familiar. Estudiando los distintos genotipos determinados por la presencia o ausencia de puntos de actuación de los enzimas de restricción conocidos, *Bsm I*, *Apa I*, *Taq I* y *Fok I*, se demuestra que la presencia del alelo *F* (y ninguno de los demás, ni sus combinaciones), está asociado a la mayor presencia de raquitismo²².

Los receptores para la vitamina D, como hemos señalado, se han descrito en múltiples tejidos, por lo cual sus funciones deben suponerse múltiples y no todas conocidas, de ahí que se haya sugerido su participación en procesos cuya contribución patogénica no es fácil de explicar. Citarémos, como ejemplo, la diabetes. En un reciente estudio²³, se han analizado 157 diabéticos tipo 1, frente a 248 controles, determinando anticuerpos *ICA* y tasas de *ác. glutámico decarboxilasa (GAD)*, correlacionándolo con los polimorfismos de tres enzimas de restricción para el *VDR (Bsm I, Apa I y Taq I)*. Las diferentes frecuencias de todos los alelos de los polimorfismos están asociados a diabetes, excepto los de *Taq I*, pero solo en los polimorfismos *Bsm I*, fue significativa esta asociación. Hacen falta futuros estudios funcionales para establecer su papel en la patogenia de la enfermedad.

Polimorfismos de vitamina D y talla corta

Para terminar este apartado, comentaremos uno de los aspectos mas interesantes y de gran interés pediátrico, cual es la posible relación entre los polimorfismos del *VDR* y el

TABLA 3. Estudio de los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción

Situación del polimorfismo	Enzima de restricción	Genotipos
Exón II	<i>Fok I</i>	<i>FF, Ff, ff</i>
Intrón VIII	<i>Bsm I</i> <i>Apa I</i>	<i>BB, Bb, bb</i> <i>AA, Aa, aa</i>
Exón IX	<i>Taq I</i>	<i>TT, Tt, tt</i>

crecimiento, mas concretamente la talla corta. Es sabido que la vitamina D deficiencia o vitamina D resistencia, está asociado a talla extremadamente corta, lo cual se corrige con el tratamiento de vitamina D, excepto cuando hay severa resistencia. También hemos mencionado que uno de los papeles de la *1,25 D3* en el cartílago de crecimiento es regular la diferenciación y proliferación de los condrocitos. No es de extrañar por ello que diferentes investigaciones se hayan polarizado en el estudio de los polimorfismos del *VDR*, en relación con este problema.

Los polimorfismos de exón 2 del gen *VDR*, estudiado con *Fok I* predicen en el niño en crecimiento la mayor o menor absorción de *Ca*, de tal forma que en un estudio en este sentido los homocigotos *FF* tenían un 45.5% mas de absorción que los *ff* y un 17% mas que los heterocigotos *Ff*²⁴. El genotipo *tt* del polimorfismo *Taq I*, se asocia con mayor peso al año de vida (25). Es sabido que el exón 2 del *VDR*, posee los codones de inicio de la traducción, habiendo ya comentado que existen dos polimorfismos para iniciar esta traducción. Los individuos con el polimorfismo de inicio *ATG* codifican una proteína *VDR* de 427-aa, mientras que el codón de inicio *ACG* codifica un *VDR* de 424-aa. La secuencia *CGATG* crea un sitio de restricción para la endonucleasa *Fok I (f)*, lo cual permite detectar polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción. Este polimorfismo del exón 2 es uno de los determinantes mas importantes de la talla adulta, al menos en la mujer japonesa, donde se realizó este estudio²⁶. La importancia del diferente tamaño de estos receptores no está clara, pero parece que, a pesar de que la afinidad de ambos por la *1,25 D3* es similar, su eficiencia no es la misma, siendo la variante mas larga hasta un 50% menos eficaz en la transactivación de ciertos genes mediada por la vitamina D²⁷.

Para terminar, en un estudio transversal y longitudinal *Lorentzon M et al (2000)*²⁸, demuestran la asociación de determinados polimorfismos con el peso al nacimiento, el crecimiento hasta la adolescencia y la talla final. Los individuos con genotipo *BB* (del *Bsm I* en el intrón 8), son mas pequeños al nacimiento, crecen menos hasta la pubertad y al final tienen menos talla que los genotipos *bB* y *bb*. Si incluimos la talla media parental, el peso y talla al nacimiento y los alelos del *VDR*, se podía predecir hasta un 39% de la talla final y donde las variantes alélicas del *VDR*, aisladas, contribuyen hasta el 8% de todas las variaciones. Podemos concluir señalando que quizá en el futuro estos

estudios puedan permitir el sacar del "cajón de sastre" de las tallas cortas idiopáticas algunos casos para los que se pudiera encontrar una explicación.

El CARS ("Calcium-ion-sensing cell-surface receptor") y la PTH. Mecanismos reguladores de la homeostasis del Ca²⁺.

El CARS

Si el mecanismo fundamental que regula la absorción del Ca, está ligado a la vitamina D, el mecanismo que regula la concentración sérica de Ca²⁺ se sabe desde antiguo que está encomendado básicamente a la PTH, regulando su eliminación renal y el intercambio del calcio sérico con el gran "pool" cálcico representado por el hueso. Que la PTH era sensible, por lo tanto, a la concentración sérica de Ca²⁺, era evidente, pero hasta que en 1993 Brown EM et al. no clonaron y caracterizaron el receptor sensible al calcio, en paratiroides bovina, se desconocía su mecanismo de actuación²⁹. El receptor clonado resultó también sensible a otros agonistas catiónicos, como el magnesio y el gadolinio, y otros no iónicos, como la neomicina. La identificación del gen del receptor sensible al calcio (CARS), permitió localizar otros tejidos que expresaban esta proteína, aparte de las células paratiroides: las células parafoliculares paratiroides, que secretan calcitonina, las células de la porción ascendente del asa de Henle, y otras células que no tienen nada que ver, al parecer, con la regulación cálcica, como células en el cerebro.

Mecanismo de acción. Se trata de un receptor de la numerosa familia de los receptores con siete dominios transmembrana, acoplados a una proteína G. El gen está situa-

do en el brazo largo del cromosoma 3 (3q1.3), y codifica una proteína de 1.078 aa., la cual posee un gran dominio N-terminal extracelular de 600 aa, al que se une el Ca ionizado, con los 7 dominios transmembrana y un dominio intracelular carboxi-terminal. Es el primer receptor de este tipo cuyo ligando es un ion y no una molécula completa. La activación del receptor activa la proteína Gq lo cual provoca un aumento transitorio del segundo mensajero, el inositol-3-fosfato, liberando el Ca almacenado en el compartimento intracelular. El aumento de Ca citoplásmico frena la secreción de PTH en las células paratiroides y bloquea la reabsorción renal de Ca.

En última instancia, y recopilando lo que llevamos dicho, del Ca²⁺ extracelular depende todo el manejo del Ca²⁺ por el hueso, riñones e intestino, como se aprecia en el esquema tomado de Brown EM et al. (1995)³⁰ (figura 3) (ver también más adelante "La PTH y su receptor"). Antes de describirse el CARS, toda la fisiología de estas interacciones, se suponían mediadas, directa o indirectamente por la PTH. Efectivamente, la PTH ocupa una posición central del proceso, pero la presencia de receptores en el riñón, y las enseñanzas que nos han proporcionado las enfermedades originadas por mutaciones del gen del CARS, sugieren que gran parte de los mecanismos reabsorptivos renales del calcio se deben a un efecto directo del Ca²⁺, paratiroides-independiente, hecho que, si conocido desde hace algún tiempo³¹, es ahora cuando tiene su explicación. Aclarando también otros fenómenos, como la diabetes insípida vasopresin-resistente que acompaña a la hipercalcemia. Específicamente, la hipocalcemia es detectada por los CARS a nivel renal, lo cual incrementa la reabsorción del Ca, tendente a corregir el desequilibrio. Además, a nivel de la nefrona distal existen, junto a los receptores para el Ca²⁺, re-

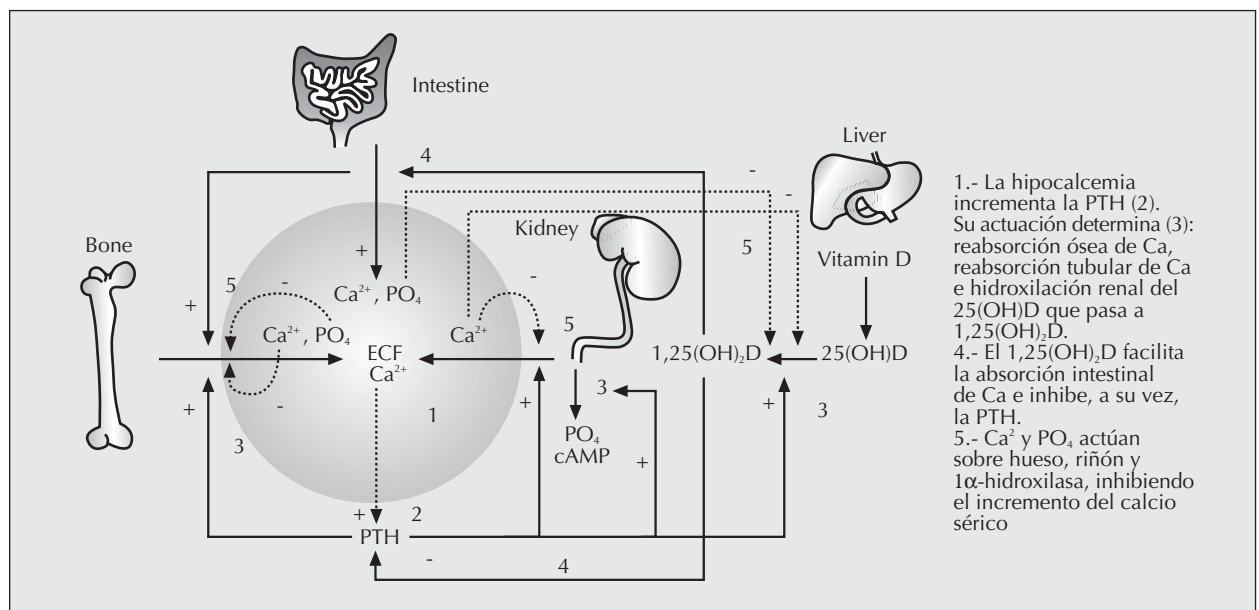


Figura 3. Sistema que regula la homeostasis extracelular del calcio (Brown EM et al. 1995)²⁹.

TABLA 4. Enfermedades del CARS ("calcium-ion-sensing cell-surface receptor")

Alteración del Ca	Enfermedad	Herencia	Tipo de mutación	Comentarios
Hipercalcemia	Hipercalcemia familiar benigna	Dominante	Pérdida de función	Casos familiares fenotípicamente idénticos no ligados a 3q
	Hiperparatiroidismo neonatal severo	Recesivo o esporádico	Pérdida de función	Mutaciones homocigóticas o heterocigóticas
Hipocalcemia	Hipocalcemia con hipocalciuria	Dominante	Ganancia de función	Antes considerada forma de hiperparatiroidismo

ceptores para la PTH, lo cual permite un efecto sinérgico de ambos receptores, y de sus mecanismos de acción, en orden a un mejor control renal de este ion.

Por otra parte, este receptor, el CARS, es de una relativa baja afinidad, lo cual le permite seguir manteniendo sensibilidad, ante concentraciones de Ca²⁺ superiores al rango fisiológico.

Enfermedades producidas por mutación del CARS. Se han descrito mutaciones activantes e inactivantes que, como señalábamos mas arriba, nos han permitido un mejor conocimiento del funcionamiento de este receptor. Sus principales características las recogemos en la tabla 4.

Mutaciones con pérdida de función. La hipercalcemia familiar benigna (HFB), fue descrita en 1972 por Foley et al.³²; forma de hipercalcemia bien tolerada, con herencia autosómica dominante, y muy poco frecuente. Cursa con hipocalciuria e hipermagnesemia. La hipocalciuria persiste a pesar de la paratiroidectomía, lo que sugiere la autonomía renal del proceso, la PTH es normal. El análisis genético demuestra que el rasgo de la enfermedad está ligado al 3q13, pero no en todos los casos, lo cual supone la existencia de otros locus³³. El hiperparatiroidismo neonatal severo (HPNS), es un trastorno a menudo fatal, los pacientes muestran signos bioquímicos y radiológicos de hiperparatiroidismo importante. Las dos enfermedades se dan en la misma familia, lo que condujo a Marx et al.³⁴, a pensar que la primera fuera la forma heterocigota, y la segunda la homocigótica de un rasgo común. Dadas las características de estos procesos, y una vez conocido el CARS, la investigación se dirigió a este receptor. Los estudios de Pollak et al, demostraron todas estas suposiciones, al describir las mutaciones de este gen en ambos procesos³⁵, la forma leve heterocigota (HFB) y homocigota en la neonatal grave. Sin embargo, las investigaciones de Pearce SH et al, contradicen estos hechos³⁶, al encontrar pacientes con hiperparatiroidismo neonatal severo, con mutaciones del CARS, tanto homo, como heterocigotas.

Mutaciones con ganancia de función. Son varias la enfermedades consecuencia de este tipo de mutaciones en receptores acoplados a proteínas G (pubertad precoz gonadotropin-independiente en varones, el bocio nodular etc). Una mutación de este tipo conduce a la hipocalcemia

con hipercalcemia autosómica dominante (HHAD). Pearce et al.³⁷ demostraron un cierto número de mutaciones de este receptor con un incremento de sensibilidad al Ca²⁺ y otros ligandos agonistas.

Por último el descubrimiento de este receptor ha permitido la búsqueda de agentes calcimiméticos con fines terapéuticos, cuya importancia en el futuro para el tratamiento de los hiperparatiroidismos (síndromes MEN, niños dializados etc.) está por definir. Recientemente Coburn et al.³⁸ ha recogido los ensayos clínicos con un ligando agonista artificial (NPS-R-658), que demuestra su actividad, a dosis en rango nanomolares, con resultados prometedores.

La PTH y su receptor

Como acabamos de ver (figura 2) la parathormona es el elemento central que el organismo posee para mantener la concentración extracelular de Ca²⁺, dentro de los estrictos límites de normalidad. Sus órganos diana son el riñón y el hueso e, indirectamente (a través de la vitamina D), el intestino. La hipocalcemia determina un estímulo del CARS, y la secreción inmediata de PTH, por parte de las células de las glándulas paratiroides. La PTH tiene una acción inmediata sobre el riñón estimulando la reabsorción de calcio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y el túbulo distal. Al propio tiempo se estimula la 1α-hidroxilasa renal convirtiendo el 25 (OH)D en 1,25 (OH)₂D, activando con ello la absorción intestinal de Ca. Un mecanismo mas lento es la movilización del calcio óseo, aumentando el nº y la actividad de los osteoclastos, células en las que no se han demostrado receptores de la PTH, lo que hace suponer que su mecanismo de acción no es directo sino mediada por substancia liberada por los osteoblastos, cuando la PTH actúa sobre ellos.

El receptor de la PTH es, como el CARS, otro prototípico receptor ligado a la membrana celular, dependiente de una proteína G y que, tras la unión con su ligando activa el AMP-c como segundo mensajero, pertenece por ello, también, al amplio grupo de receptores con siete dominios hidrófobos transmembrana y bucles de unión intra y extra celulares. Ha sido clonado y su gen asignado al cromosoma 3p22-p21.1. El PTHrP es también ligando de este receptor, para alguna o todas sus funciones. Los receptores de PTH de hueso y riñón no son idénticos, con 591 y 585 aa. respectivamente, tienen 78% de identidad.

El sistema de transducción de la señal es el de la adenilato-ciclasa (receptor hormonal-proteínas G de acoplamiento-adenilato-ciclasa). El mecanismo de activación de la proteína G heterotrímica inactiva ($\alpha\text{GDP}\beta\gamma$), se inicia con la activación del receptor por el ligando que interactúa con la subunidad α de la proteína G, induciendo cambios conformacionales y liberando el nucleótido GDP, lo que permite la unión del GTP. La unión del GTP al trímero produce la disociación del receptor y la liberación del nuevo heterodímero $\beta\gamma\alpha\text{GTP}$. Con la hidrólisis del GTP unido a la subunidad α , debido a la actividad GTP-ásica intrínseca de la subunidad α , acaba la activación del efector. Las subunidades α activadas, pueden ser activadoras (α_s), o inhibitoras (α_i), de la adenilato ciclasa. La activación de la adenilato ciclasa, lleva consigo un incremento del AMP-c, y éste segundo mensajero regula la permeabilidad de los canales del Ca y, finalmente el incremento del Ca^{2+} citosólico. Otro mecanismo es la vía del fosfo-inositol (IP3), activado por la proteína G α_q que estimula la liberación del Ca de las organelas al citosol.

El término "pseudohipoparatiroidismo" recoge diversos procesos en los que los tejidos muestran un grado variable de resistencia a la PTH. Aparte del clásico test de Ellsworth-Howard (respuesta a la PTH en términos de fosfatúria o cambios en la relación AMPc / creatinina), lo definitorio es la presencia de un hipoparatiroidismo clínico con PTH sérica alta. Sin diferentes las alteraciones genéticas del sistema adenilato-ciclasa del receptor de la PTH:

-Tipo IA. Defecto genético, por una mutación³⁹, de la subunidad α de la proteína estimuladora de la unión del nucleótido guanina ($G_{\alpha s}$), cuyo gen se sitúa en el cromosoma 20q13.2. Se trata de un defecto celular generalizado, por lo que además de la resistencia a la PTH, hay resistencia de otros receptores (TSH, gonadotropinas, glucagón), acoplados a la proteína G. Presenta un fenotipo conocido, característico: talla corta, braquidactilia del 4º metacarpiano, facies redonda, etc. (ostodistrofia hereditaria de Albright). Se ha descrito asociada a pubertad precoz independiente de las gonadotropinas: a la temperatura corporal (37°C), la proteína G mutada se degrada, pero a la temperatura de los testículos (33°C), la mutación de G produce una activación del receptor de la PTH y pubertad precoz.

-Tipo IB. Fenotipo normal, resistencia a la PTH, pero no a otras hormonas y con proteína G normal. La causa no está clara (anomalía del receptor?, de la adenilato-ciclasa?, PTH bioinactiva?), posiblemente sea heterogénea.

-Tipo II. Se trata de un cuadro muy raro, que cursa con hipocalcemia, pero que difiere del tipo I en que el AMP-c urinario está elevado, tras el estímulo con PTH la fosfatúria no aumenta. Fenotipo normal. El defecto parece ser del AMP-c distal, pues generalmente está activado pero la célula no responde a la señal.

La calcitonina y el "parathyroid hormone-related peptide" (PTHrP)

La calcitonina es una hormona peptídica de 32 aa. sintetizada en las células C parafoliculares del tiroides (derivadas de la última bolsa branquial, la 5ª), desarrolladas al comienzo de la gestación. Pero también por otros tejidos (SNC, hipófisis, timo, pulmón etc.). Su gen se ha situado en el cromosoma 11p, muy cercano al de la PTH. Codifica tres péptidos: la CT, la catacalcina y otro péptido de 37 aa, el CGRP ("péptido relacionado genéticamente con la CT"). La expresión de cada mRNA, se debe al procesamiento alternativo del gen y depende de cada tejido: en las células parafoliculares predomina la CT y en el SNC el CGRP.

Su receptor, como el CARS o el de la PTH, pertenece a la super familia de receptores con 7 dominios transmembrana, ligado a proteína G y sistema adenilato-ciclasa, presenta 482 aa. De forma aguda, la calcitonina, disminuye el Ca^{2+} ionizado extracelular, mediante una inhibición de la resorción ósea, debido a una disminución del número y la actividad de los osteoclastos. Su papel en la especie humana, y, en general en los mamíferos, parece poco relevante, desde el momento en que la calcemia se mantiene en rangos de normalidad, tanto en su ausencia (atireosis), como cuando se segrega en cantidades excesivas (cardioma medular de tiroides). Su papel en la vida prenatal y neonatal no está claro, habiéndose sugerido que la hipercalcitoninemia puede ser responsable de hipercalcemia neonatal.

El "parathyroid hormone-related peptide" (PTHrP). Buscando el factor responsable de la hipercalcemia, con que cursan algunos tumores, (particularmente de mama, y de epitelio escamoso)⁴⁰, se aisló una proteína que estimulaba los receptores de PTH, produciendo AMP-c, pero en estos tejidos no se expresaba el gen de la PTH. Se trataba de una sustancia similar, pero que no era PTH. Efectivamente su gen se ha clonado y se sitúa en el cromosoma 12p en situación análoga al de la PTH en el cromosoma 11. Los 13 aa. del extremo aminoterminal de la proteína son idénticos a la PTH, siendo los dos primeros claves para la activación de la adenilato-ciclasa. La porción 14-34, aunque distinta a la de la PTH, es fundamental para su unión al receptor.

Activa los receptores de PTH en las células renales y óseas, con acciones similares sobre el AMP-c urinario y sobre la 1α -hidroxilasa renal, sintetizando $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Se produce en casi todas las células del organismo, y en todos los tejidos embrionarios, pareciendo ser necesaria para un normal desarrollo fetal. Las mutaciones inactivadoras del receptor PTH/PTHrP conduce a un trastorno óseo letal, la condrodisplasia de Blomstrand. El PTHrP parece ser fundamental para la transferencia materno fetal del calcio, requiriéndose unos 30 g, para la maduración normal del feto y su correcta osificación. Los altos niveles encontrados también en la leche, hacen suponer alguna acción en el lactante⁴¹.

FINALMENTE, EL CALCIO, EL CRECIMIENTO Y LA EVOLUCIÓN

El crecimiento en longitud de los huesos largos, es el determinante último de la talla adulta, y crecer, en última instancia, es poner sales cálcicas a la zona de osificación endocranal del cartílago epifisario de crecimiento. La gran cantidad de calcio que se deposita en el esqueleto, -por término medio 1 kg. en el individuo adulto-, nos obliga a pensar si en alguna circunstancia la disponibilidad de este elemento pudiera ser un factor limitante del crecimiento. Tanto a nivel individual, (el hecho de que la juventud bebiera más leche, a lo que parece se nos incita desde la pantalla en algunas películas americanas, ¿puede tener influencia en la talla adulta?), como colectivo, (a lo largo de la evolución, - y no hablamos de siglos, sino de eras, - la talla de la especie humana ha sufrido variaciones, ¿ha podido tener alguna influencia en ello, aparte de otros nutrientes, la biodisponibilidad del calcio?), ha sido motivo de estudio.

Aunque el raquitismo está ligado al déficit de vitamina D, el ingreso inadecuado de Ca en la dieta puede ser también un factor desencadenante: Niveles habitualmente bajos de ingesta de Ca del orden de 150 a 250 mg/día, está demostrado que produce alteraciones de la masa ósea en niños, y cuadros de raquitismo, tanto sutil -bioquímico-, como clínico. A nivel de bibliografía es sobradamente conocida la situación en Nigeria, donde a la falta de consumo lácteo, se unen las dietas ricas en maíz, con alto contenido en fitatos⁴², pero que también se ha descrito en países desarrollados (dietas macrobióticas, etc.)⁴³. Ya hemos mencionado, que hay factores genéticos predisponentes, lo que explica el acúmulo familiar de casos en estos países. Los recientes estudios de polimorfismos en el VDR, son parte de la explicación genética del problema^{22,24}.

Pero, dejando a un lado estos casos de claro déficit de Ca en la dieta, que induce patología evidente, se han acumulado en las dos últimas décadas muchos estudios y experiencia sobre contenido mineral óseo (CMO) en la infancia. El reciente desarrollo de la absorciometría con doble haz de RX (DXA), ha hecho que se conozcan mejor los factores genéticos y ambientales que afectan a la adquisición de masa ósea en lactantes y niños, lo cual ha sido motivo de recientes revisiones⁴⁴. Entre los factores genéticos que pueden afectar a la masa ósea y el crecimiento en longitud, figuran los que hacen referencia a la efectividad en el funcionamiento de diferentes receptores. Los principales genes que pueden jugar un papel son el VDR, el gen del receptor de estrógenos y el gen para el factor de crecimiento transformación $\beta 1$, TGF $\beta 1$, ("transforming growth factor $\beta 1$ "). Para no ser reiterativos remitimos al lector a los comentarios hechos más arriba, de aspectos como la influencia de los polimorfismos del gen VDR en la absorción intestinal de Ca y en la masa ósea en niños²⁴, en el crecimiento del lactante y en la masa ósea adulta²⁵, o su aso-

ciación con el peso al nacimiento, el crecimiento en la adolescencia y talla adulta^{26,28}. También hemos mencionado la demostrada interacción entre genes, que puede modificar la expresión clínica, dependiendo de las diferentes coincidencias²⁰. Todos estos aspectos pueden dar explicación a la documentada observación de las diferencias raciales⁴⁵. Si la adquisición de masa ósea tiene una base genética, la interacción con los factores nutricionales ambientales y el estilo de vida, es importante.

Contando con la genética y el ambiente, cabe preguntarse si puede ser un factor beneficioso la suplementación de calcio en la dieta. En el último decenio se ha recogido mucha información acerca de la relación existente entre ingesta de calcio, y la acumulación de masa ósea y el crecimiento durante la niñez y adolescencia. El tema también ha sido motivo de recientes revisiones^{46,47}. Varios estudios observacionales, aunque no todos, sugieren que un aumento en la ingesta de Ca estimularía una mayor ganancia de masa ósea. Bonjour J-P et al 1999⁴⁷, hacen una revisión del tema y añaden dos estudios consecutivos de este tipo, realizados por ellos. Estudian el contenido mineral óseo (CMO), la densidad mineral ósea (DMO), y el crecimiento longitudinal, en un grupo de 200 niños y niñas, evaluando la ingesta diaria de nutrientes, (2 registros diarios durante 5 días). Como grupo completo no hubo diferencias significativas, ni tampoco en el grupo que incluía los estadios P2 a P4 de Tanner, y tampoco las hubo separados por sexo. Sin embargo, en el estadio P1 (prepuberales) hubo correlación significativa entre ingesta de Ca, la DMO, la CMO y el aumento de talla, tanto como grupo, como separado por sexos. Como resumen podemos decir que, estudios observacionales, concluyen que en estadio prepuberal, la suplementación de Ca estimula la ganancia de masa ósea y está asociado a una influencia positiva sobre la talla. Con los métodos de medición actuales debemos señalar que el efecto sobre la masa ósea podría estar mediado, al menos en parte, por el aumento del tamaño del hueso y el crecimiento longitudinal. Como hemos señalado no todos los estudios encuentran resultados positivos, por ejemplo, el grupo de Lee WT⁴⁸, que lleva publicando anualmente sus resultados desde 1993, en un estudio observacional, no encuentra correlación entre la ingesta de calcio y la DMO de columna y radio. Tampoco con el ejercicio físico. Pero teniendo en cuenta las conclusiones del trabajo el trabajo anterior sobre la influencia de los estadios de Tanner, hemos de señalar que aquí se trataba de adolescentes.

De todas formas, en todos estos estudios no es fácil separar la influencia del mayor ingreso de proteínas y/o de energía, que suele acompañar al mayor ingreso de calcio. Para ello, se han llevado a cabo unos pocos estudios de intervención clínica, mediante la administración de suplementos de Ca. Estos mismos autores (Bonjour J-P et al 1999)⁴⁷ realizaron un estudio a doble ciego, con placebo, en 149 niñas de 7 a 9 años, (de los cuales 108 terminaron

el estudio). Idénticas proteínas y energía, con suplemento de 850 mg de Ca de la leche o placebo. Hubo un incremento de DMO y de la talla en el grupo suplementado con Ca. El incremento fue más significativo en la niñas que consumían espontáneamente menos Ca (por bajo de 800mg/día), las cuales alcanzaron a las niñas consumidoras espontánea de niveles elevados de Ca. Los resultados obtenidos en columna lumbar y diáfisis femoral sugieren que el Ca podría estimular el crecimiento en longitud y el aumento de la sección transversal. Un año después del estudio todavía persistían los efectos. Las conclusiones de un estudio similar a largo plazo, realizado en China, efectuada por el otro grupo citado anteriormente (Lee WT et al)⁴⁸, con aporte suplementario de 300 mg de calcio/día, en niños de 7 años, encuentran resultados similares, pero a diferencia del anterior, seguidos 30 meses después, el efecto había desaparecido⁴⁹. En vista de ello, la ganancia mineral tras el aporte suplementario cálcico, lo interpretan como una reducción transitoria de la tasa de "turn-over" del hueso.

Parece que, efectivamente, los suplementos de Ca inhiben la remodelación. La osteocalcina sérica, marcador de remodelado óseo disminuye al administrar suplementos de calcio⁵⁰, mecanismo que parece relacionado con inhibición de la PTH. Pero se sugiere otro efecto positivo sobre el remodelado, ya que el Ca estimula *in vitro* la proliferación celular y la síntesis de ADN, acción mediada por los receptores celulares de Ca (CARS), sin excluir otros mecanismos, que expliquen el efecto estimulador de la proliferación osteoblástica, como podrían ser la síntesis de IGF-I⁵¹, y diferentes hormonas calciotrópicas, incluido el PTHrP, que juega un gran papel en la diferenciación del cartílago a nivel de placa epifisaria⁵².

Hay que tener en cuenta que la ingesta alimentaria de Ca se puede ver modificada por otros componentes de la alimentación, algunos conocidos desde antiguo, como los fitatos, en los que son ricos algunos cereales⁵³, o el elevado contenido de las agua en fluoruros⁵⁴, y otro de conocimiento más reciente, como la demostración de que en ni-

ños, la mayor ingesta de Na incrementa significativamente la excreción urinaria de Ca, y que puede conducir a un menor depósito óseo⁵⁵. En este sentido se conoce que la activación de la bomba del Na, con aumento de la actividad de la Na⁺/K⁺-ATP-asa, bloquea el incremento del calcio citosólico libre e inducido por la GH en adipocito de rata, al interferir los canales del Ca voltaje-sensibles, bien por hiperpolarización de la membrana, o por interacciones desconocidas entre las bombas de Na y Ca⁵⁶.

Aporte alimentario cálcico y la evolución de la talla en la especie humana

Al inicio de este trabajo, hacíamos referencia al origen de la vida y la evolución. Para terminar esta revisión, volveremos al principio haciendo unos breves comentarios sobre este tema. Es sobradamente conocido efecto que tiene sobre la talla la mejoría de los factores socioeconómicos. La mejora en la alimentación supone un mayor ingreso de calorías y de proteínas, pero estudios bien documentados, acerca de la relación entre la evolución de estos factores y la talla, demuestran que el incremento en la ingesta de Ca es mucho mayor que la de los otros factores, lo cual ha llevado a considerar que el calcio por se pudiera jugar un papel en este bien conocido efecto promotor del crecimiento, afectando positivamente el remodelado óseo e inhibiendo el remodelado, como acabamos de ver. Todo ello ha conducido a la hipótesis, formulada por diferentes autores⁵⁷⁻⁵⁹ de que los ajustes en el tamaño de los huesos, que constatan los estudios paleontológicos, guardaría relación con la disponibilidad de la ingesta diaria de calcio, pudiendo representar un mecanismo adaptativo en el proceso de la evolución de la especie humana.

Los requerimientos de nutrientes en la especie humana fueron establecidos a lo largo de siglos de experiencia evolucionaria y la evidencia disponible indica que esta evolución se desarrolló, inicialmente, en un ambiente nutricional muy rico en calcio. El ejercicio y los patrones alimentarios de los humanos que vivieron hasta el final de la Edad de Piedra, como señalan Eaton y Nelson⁵⁸ se pue-

TABLA 5. Evolución de la talla en los homínidos

Bonjour J-P et al 1999 ⁴⁷ ; Eaton Sb, Nelson SA 1991 ⁵⁸ ; Styne DM, McHenry 1993 ⁵⁹ ; Nickens, 1976 ⁶³ .			
	Talla media, cm		Edad fósil. Años
	Hombre	Mujer	
<i>Australopithecus afarensis</i>	151	105	3-4 millones
<i>Australopithecus africanus</i>	136	115	2,4-2,8 millones
<i>Homo habilis</i>	157	100	2-2,4 millones
<i>Homo erectus</i>	176	176	1,6 millones
<i>Homo sapiens</i> (África Oeste)	184	169	300.000
<i>Homo sapiens</i> (Europa)	184	167	100.000
<i>Homo sapiens</i> (Cro-Magnon)	177,2	165,7	30.000 (paleolítico)
<i>Homo sapiens</i>	168,9	156,3	10.000 (neolítico)
<i>Homo sapiens</i> (actual USA)	177	163	

de considerar un paradigma: El ingreso cálcico era el doble que en el hombre actual, y el ejercicio físico, en pueblos nómadas de cazadores, también era, obviamente, mucho mayor que el del hombre moderno. El estudio de los huesos fósiles que nos han llegado de este período sugiere que desarrollaron una masa ósea mucho mayor y que experimentaban menos pérdida de masa ósea relacionada con la edad, que los huesos de los humanos del siglo XXI.

Las primitivas especies de homínidos, eran de muy corta estatura (homo habilis 2-2,4 millones de años)⁶⁰. Pero la talla de sus sucesores, el homo erectus, 1,5 millones de años, eran como los hombres actuales⁶¹ y durante todo el paleolítico permaneció constante: el hombre de Cro-Magnon medía, casi exactamente, la media actual⁵⁸. Pero ya en el mesolítico la talla media empezó a declinar, llegando en el neolítico una disminución de entre 5,0-15,2 cm, por debajo de las tallas anteriores (tabla 5).

Se ha estudiado la alimentación de estos períodos. Hace 150 millones de años la mayor parte de los mamíferos que poblaban la tierra, nuestros antepasados, eran insectívoros, cuya riqueza en calcio es muy alta (124 mg/100 gr), localizado fundamentalmente en su exoesqueleto de quitina, y aunque en los grandes primates de hoy, la utilización de esta fuente es muy limitada, los actuales prosimios, como los lemurinos, aún se alimentan de insectos y pueden digerir quitina. Hace 50 millones de años los primates de aspecto moderno, nuestros antepasados más inmediatos, eran omnívoros, consumiendo insectos y otros invertebrados, pequeño número de vertebrados y, sobre todo, gran cantidad de fruta. Los monos actuales de gran peso, como los gorilas, con 150 kg de peso, deben consumir un 6-10% de su peso para satisfacer sus necesidades energéticas, puesto que siendo la dieta a base de vegetales fundamentalmente, con pocas calorías, necesitan ingerir grandes cantidades, lo que supone un gran aporte de calcio.

Referido ya a la especie humana, durante el alto paleolítico, en pueblos pre-agricultores y sin animales domésticos (que aparecieron hace ~10.000 a.), la base de la alimentación eran vegetales salvajes, pequeños animales, y ausencia de productos lácteos, (pasada la lactancia). En estas condiciones y remitiendo al lector interesado a artículos científicos especializadas^{58,62}, sobre tipo de plantas que se podían consumir, animales, composición de los mismos, etc. se ha calculado la ingesta media diaria de calcio, en la Edad de Piedra, era ~1.800 mg/día. Incluso se han hecho estudios alternativos en diferentes situaciones de subsistencia. De todas formas, muy por encima de los 500-8000 mg/día del hombre actual.

El paleolítico tardío, entre 25.000 y 35.000 millones de años, puede considerarse el último período en el que el colectivo humano interactúa con circunstancias bioambientales típicas de los períodos en los que originalmente se seleccionó la especie. A partir de entonces cambió la alimentación y el patrón de ejercicio. De nómada y caza-

dor pasó a ser cultivador y sedentario. La revolución del neolítico llevó consigo el pasar de las plantas silvestres a las cultivadas, lo que conlleva una serie de circunstancias: menos proteínas, mucho menos calcio, alimentación rica en fibras y muchos fitatos (maíz, trigo), lo cual disminuyó notablemente su biodisponibilidad de calcio. Las investigaciones antropológicas citadas, en las que tampoco podemos extendernos, sugieren que las fluctuaciones en la disponibilidad diaria de calcio ha jugado un gran papel, como mecanismo de adaptación, en la evolución secular de la talla^{59,63}, verificándose una disminución de la misma que, iniciada en el mesolítico, fue máxima como hemos visto en el período neolítico.

BIBLIOGRAFÍA

- Holland HD. The history of ocean water and its effect on the chemistry of the atmosphere. *Proc Nat Acad Sci USA* 1965; 53: 1173-1183.
- Yeste D, Audí L Carrascosa A. Metabolismo fosfoalcalico (I), (II) y (III). En: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª ed. Argente J, Carrascosa A, Gracia R y Rodríguez F editores. Edit Doyma. Barcelona 2000. pp 1117-1182.
- Prieto S. Hormonas calcitropicas. Cap 81. en Tratado de Endocrinología Básica y Clínica. Tomo II. Tresguerras J. A, Aguilar E, Devesa J, Moreno B. Editores. 2000. Editorial Síntesis. Madrid. pp 1824-1864.
- Moya M. Paratiroides y metabolismo fosfoalcalico. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M. editor. 2ª edic.1997. Editorial Díaz de Santos. Madrid. pp. 621-71. Próxima edición: En prensa.
- Adelman RD, Solhaug MJ. Capítulo 49. Calcio. En Nelson: Tratado de Pediatría. Mac Graw Hill-Interamericana. 2.000. 16 ed. Madrid. pp 217-219.
- Moya M. Hipovitaminosis D en España. Monografía del Fondo Editorial de la FHOEMD. Capítulo 3. Rapado A y Díaz M editores. 2.000. pp 29-43.
- Chesney R.W. Cap. 706. Osteopatías metabólicas, en Nelson Tratado de Pediatría. Mac Graw Hill-Interamericana. 2.000. 16 ed. Madrid. pp 2319-2321.
- Carpenter TO. Vitamin D metabolism and phosphate homeostasis: Physiology and clinical application. A current review of Pediatric Endocrinology. *Serono Symposia USA*. 1993 pp 213-223.
- Revelli, Massobrio M, Tesarik J. Non genomic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *TEM* 1998; 9: 419-427.
- Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC et al. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr* 1994; 124:929.
- Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 325-349.
- Ye WZ, Reis AF, Velho G. Identificación of a novel Tru9 I polymorphism in the human vitamin D receptor gene. *J Hum Genet* 2000; 45: 56-57.
- Poggi M, Aterini S, Nicastro L et al. Lack of association between body weight, bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphism in normal and osteoporotic women. *Dis Markers* 1999; 15: 221-227.
- Fountas L, Moutsatsou P, Kastanias I et al. The contribution of vitamin D receptor gene polymorphism in osteoporosis and familial osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 392-398.
- Sosa M, Torres A, Domínguez C et al. Polimorfismo genético del receptor de la vitamina D y osteoporosis. *Med Clin* 1998; 110: 646-650.

16. Gong G, Stern HS, Cheng SC et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporos Int* 1999; 9: 55-64.
17. Colin EM, Weel A, Uitterlinden AG et al. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 211-216.
18. Tajima O, Ashizawa N, Ishii T et al. Interaction of the effects between vitamin D receptor polymorphism and exercise training on bone metabolism. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1271-1276.
19. Jurutka PW, Renus SL, Whitfield GK et al. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 401-420.
20. Willing M, Sowers M, Aron D et al. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 695-705.
21. Chudek J, Karkoszka H, Schmidt-Gayk H et al. Plasma parathyroid hormone, phosphatemia and vitamin D receptor genotype: are they interrelated?. *J Nephrol* 2000; 13: 54-58.
22. Fischer ER, Thacher TD, Pettifor JM et al. Vitamin D receptor polymorphism and nutritional rickets in Nigerian children. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2206-2210.
23. Chang TJ, Lei HH, Yeh JJ et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 575-580.
24. Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK et al. Vitamin D receptor gene Fok I polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 740-746.
25. Keen RW, Egger P, Fall C et al. Polymorphisms of the vitamin D receptor infant growth and adult bone mass. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 233-235.
26. Minamitani K, Takahashi Y, Mingawa M et al. Difference in height associated with a translation start site polymorphism in the vitamin D receptor gene. *Pediatr Res* 1998; 44: 628-632.
27. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 915-921.
28. Lorentzon M, Lorentzon R, Nordstrom P. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with birth height, growth to adolescence, and adult stature in healthy caucasian men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1666-7026.
29. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-580.
30. Brown EM, Pollak M, Seidman CE et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995; 333: 234-240.
31. Attie MF, Gill JR, Stock JL et al. Urinary calcium excretion in familial hypocalciuric hypercalcaemia: persistence of relative hypocalcaemia after induction of hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1983; 72: 667-676.
32. Foley TP, Harrison HP, Anand CD et al. Familial benign hypercalcaemia. *J Pediatr* 1972; 81: 1060-1067.
33. Trump D, Whyte MP, Wooding G et al. Linkage studies in a kindred from Oklahoma with familial benign (hypocalciuric) hypercalcaemia (FBH) and developmental elevations in serum parathyroid hormone levels, indicate a third locus for FBH. *Hum Genet* 1995; 96: 183-187.
34. Marx SJ, Fraser R, Rapoport A. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: mild expression of the gene in heterozygotes and severe expression in homozygotes. *Am J Med* 1985; 78: 15-22.
35. Pollak MR, Brown EM, Chou YH et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcaemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 75: 1297-1303.
36. Pearce SH, Brown EM, Chou YH et al. Calcium-sensing receptor mutation in familial benign hypercalcaemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995; 96: 2683-2692.
37. Pearce SH, Williamson C, Kifor O et al. A familial syndrome of hypocalcaemia with hypercalcaemia due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996; 335: 1115-1122.
38. Coburn JW, Elangovan L, Goodman WG et al. Calcium-sensing receptor and calcimimetic agents. *Kidney Int Suppl* 1999; 73: S52-S58.
39. Patten JL, Johns DR, Valle D et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1412-1419.
40. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ et al. Immunohistochemical characterization of circulating parathyroid hormone related protein in patients with humoral hypercalcaemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1106-1112.
41. Burbayr AA, Halloran BP, King JC et al. High levels of parathyroid-like protein in milk. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 718-735.
42. Oginni IM, Worsfold M, Oyelami CA et al. Etiology of rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 1996; 128: 692-694.
43. Legius E, Proesmans W, Eggermont V et al. Rickets due to dietary calcium deficiency. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 784-785.
44. Specker EL. Factors affecting bone mass in infants and toddlers. In: Nutrition and bone development. Bonjour J-P and Tsang RC editors. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 41. Lippincott-Raven. 1999. Philadelphia. pp. 111-126.
45. Morrison NA, Qui JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
46. Specker EL. Factors affecting bone mass in infants and toddlers. In: Nutrition and bone development. Bonjour J-P and Tsang RC editors. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 41. Lippincott-Raven. 1999. Philadelphia. pp. 111-126.
47. Bonjour JP, Ferrari S, Slosman D, Rizzoli R. Calcium and bone growth. In: Nutrition and bone development. Bonjour J-P and Tsang RC editors. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 41 Lippincott-Raven. 1999. Philadelphia. pp. 189-190.
48. Cheng JC, Leung SS, Lee WT et al. Determinants of axial and peripheral bone mass in Chinese adolescents. *Arch Dis Child* 1998; 78: 524-530.
49. Lee WT, Leung SS, Leung DM et al. Bone mineral acquisition in low calcium intake children following the withdrawal of calcium supplement. *Acta Paediatr* 1997; 86: 570-576.
50. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
51. Sugimoto T, Kanatani M, Kano J et al. IGF-I mediates the stimulatory effect of high calcium concentration on osteoblastic cell proliferation. *Am J Physiol* 1994; 266: E709-E716.
52. Vortkamp A, Lee K, Lanske B et al. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian Hedgehog and PTH-related protein. *Science* 1996; 273: 613-622.
53. Sasson A, Etzion Z, Shary S et al. Growth and bone mineralization as affected by dietary calcium, phytic acid and vitamin D. *Comp Biochem Physiol A* 1982; 72: 43-48.
54. Pettifor JM. Dietary calcium deficiency. In: Glorieux FH, ed. Rickets. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol 21. Lippincott-Raven. 1991. NY. pp. 123-43.
55. O'Brien KO, Abrams SA, Stuf J et al. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 8-129.

56. Gaur S, Yamaguchi H, Goodman HM. Activation of the sodium pump blocks the growth hormone-induced increase in cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology* 2000; 141: 513-519.
57. Frayer D. Body size weapon use, and natural selection in the European Upper Paleolithic and Mesolithic. *Am Anthropologist* 1981; 83: 57-73.
58. Eaton SB, Nelson DA. Calcium in evolutionary perspective. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 281S-287S.
59. Styne DM, McHenry H. The evolution of stature in humans. *Hum Res* 1993; 39(suppl): 3-6.
60. Johanson DC, Masao FT, Eich GG et al. New partial skeleton of *Homo habilis* from Olduvai Gorge, Tanzania. *Nature* 1987; 17: 393-402.
61. Brown F, Harris J, Leakey R, Walker A. Early *Homo erectus* skeleton from West Lake Turkana, Kenya. *Nature* 1985; 316: 788-92.
62. Eaton SB, Konner MJ. Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985; 312: 283-289.
63. Nickens ER. Stature reduction as an adaptive response to food production in Mesoamerica. *J Archeol Sci* 1976; 3: 41-41.