

## COMUNICACIONES LIBRES



### CL1. PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD.

Larroude MS, Moggia MS, Díaz RD, Pérez Sainz M, Macías G, Man Z.

Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

La vitamina D es esencial para la salud ósea y músculo esquelética. En los últimos tiempos la deficiencia de vitamina D ha generado gran preocupación. La obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo para hipovitaminosis D debido a que los pacientes obesos suelen tener menor exposición a la radiación ultravioleta ya sea por realizar menor actividad física o por el posible secuestro de vitamina D por los adipocitos. Esto determinaría menor síntesis de 25(OH) vitamina D [25(OH)D] debido a un feedback negativo con la 1,25(OH)2D y la PTH. De acuerdo a un estudio reciente solo el 10,6% de las personas entre 20 y 49 años con sobrepeso y obesidad tienen valores mayores o iguales a 36 ng/ml de vitamina D. Objetivo: Establecer la prevalencia del déficit de vitamina D en una población de mujeres postmenopáusicas (MPM), osteoporóticas, con sobrepeso y obesidad. Material y método: Se evaluaron 397 MPM, edad promedio 65 (53-98) años con diagnóstico de osteoporosis realizado por absorciometría dual de rayos X (DXA) en la ciudad de Buenos Aires, área metropolitana (latitud 35° Sur) que asistieron al Centro TIEMPO entre octubre y diciembre de 2005, para la evaluación de masa ósea. Se excluyeron las pacientes con enfermedad tiroidea, hepática e insuficiencia renal y las que recibían corticosteroides, anticonvulsivantes y anticoagulantes. Se consideró el Índice de Masa Corporal (IMC) < 19 como bajo peso (BP), entre 19-25 normopeso (NP), entre 25-30 sobrepeso (SP) y mayor de 30 obesidad (O). La 25(OH)D fue medida por RIA con un kit Diasorin y fue dividida en < de 20 ng/ml, entre 20-30 ng/ml, entre 30-40 ng/ml y > de 40 ng/ml. Resultados: Se registró BP en el 2% (8) de las pacientes, edad promedio 66 (54-80) años, NP en el 37,8% (150) edad promedio 64 (53-79) años, SP en el 45,3% (180) edad promedio 66 (55-98) años y O en el 14,9% (59) edad promedio 67 (54-80) años. Detectamos en los pacientes con BP 12,5% (1) con valores < de 20 ng/ml, 75% (6) con valores entre 20-30 ng/ml, y 12,5% (1) con valores entre 20-30 ng/ml. Con NP 22,7% (34) con valores < de 20 ng/ml, 47,3% (71) con valores entre 20-30 ng/ml, 24,7% (37) entre 30-40 ng/ml y 5,3% (8) con valores mayores de 40 ng/ml. Con SP 23,9% (43) con valores < de 20 ng/ml, 53,3% (96) con valores entre 20-30 ng/ml, 22,2% (40) entre 30-40 ng/ml y 0,6% (1) con valores mayores de 40 ng/ml. Y en pacientes con O 44,1% (26) con valores < de 20 ng/ml, 42,4% (25) con valores entre 20-30 ng/ml, 13,5% (8) entre 30-40 ng/ml. Conclusión: Si bien la obesidad ha sido considerada como un factor protector para la osteoporosis nosotros detectamos un 60,2% de MPM osteoporóticas, con sobrepeso y/u obesidad en las cuales el 79,5% presentaban valores menores a 30 ng/ml de 25(OH)D.

### CL2. MODELOS EXPERIMENTALES EN RATAS ADULTAS DE DEFICIENCIAS: NUTRICIONALES (VITAMINA D Y/O PROTEÍNA) Y HORMONALES (ESTRÓGENOS) QUE INFLUYEN EN LOS CAMBIOS EN MASA ÓSEA.

Marotte C<sup>1,4</sup>, Gonzales Chaves MMS<sup>1,3,4</sup>, Pellegrini GG<sup>1,3</sup>, Mandalunis P<sup>2</sup>, Friedman SM<sup>3</sup>, Zeni SN<sup>1,3,4</sup>.

<sup>1</sup>Sección de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, UBA, Argentina. <sup>2</sup>Cát. Histología. FOUBA, Argentina. <sup>3</sup>Cát. Bioquímica Gral y Bucal. FOUBA, Argentina. <sup>4</sup> CONICET, Argentina.

La población añosa habitualmente presenta baja ingesta de alimentos junto a una baja exposición solar, lo que contribuiría a la alta prevalencia de osteopenia y riesgo de fracturas observadas en dicha población. Para evaluar la influencia de baja ingesta proteica y/o bajo aporte de vitamina D en la patogénesis



de osteoporosis se realizó el presente modelo experimental en ratas hembras adultas. De un total de 40 ratas Wistar ( $300 \pm 50$  g), se les practicó una ovariectomía bilateral (OVX) a 20 animales, y al resto una operación simulada (SHAM). Durante los 15 días posteriores todos ellos se alimentaron con una dieta comercial (Granave SA, Bs. As.) que aportaba 15% de proteínas y 200UI% de vitamina D. Luego, los animales se dividieron en 4 grupos que se alimentaron con la dieta explicitada durante un período adicional de 45 días: 1) SHAM+15+D: control (15% caseína) y 200UI% de vitamina D. 2) SHAM+2,5+D: 2,5% de caseína y 200UI% de vitamina D. 3) SHAM+2,5-D: 2,5% de caseína y sin aporte de vitamina D (0UI%). 4) OVX+2,5+D: 2,5% de caseína y 200UI% de vitamina D. 5) OVX+2,5-D: 2,5% de caseína y sin aporte de vitamina D (0UI%).

Basalmente (Tb) y al final (Tf) se midió densidad mineral (DMO) y contenido mineral (CMO) óseos de esqueleto total (DMOet y CMOet, respectivamente) por DXA (Software especial para pequeños animales, Lunar DPX). La DMO de tibia proximal (DMOtp) se evaluó sobre la pantalla utilizando una ventana (ROI). Se calculó la diferencia entre Tf y Tb. Basalmente y Tf se determinó en suero: Calcio (Ca), fósforo (P), 25 hidroxivitamina D (25OHD), fosfatasa alcalina ósea (FAO), osteocalcina (BGP). A Tf se extrajeron las tibias donde se midió volumen óseo total (BV/TV %) histológicamente. Se aplicaron los principios de cuidado de animales de laboratorio (National Institute of Health 85-23,1985). Resultados (promedio  $\pm$  error estándar).

	SHAM+15+D	SHAM+2.5+D	SHAM+2.5-D	OVX+2.5+D	OVX+2.5-D
25(OH)D (ng/dl)	29,4 $\pm$ 6,1a	50,0 $\pm$ 0,2b	29,4 $\pm$ 1,5a	8,6 $\pm$ 2,5c	10,3 $\pm$ 4,5c
Cas (mg/dl)	10,0 $\pm$ 0,2a	10,0 $\pm$ 0,1a	9,9 $\pm$ 0,6a	9,3 $\pm$ 0,1b	9,8 $\pm$ 0,1a
FAO (IU/l)	39,7 $\pm$ 5,4a	39,7 $\pm$ 4,6a	58,0 $\pm$ 4,9b	57,0 $\pm$ 4,0b	66,4 $\pm$ 6,5b
CMOet (f-b)(mg)	2,3 $\pm$ 0,3a	2,0 $\pm$ 0,3a	0,4 $\pm$ 0,4b	0,5 $\pm$ 0,1b	0,2 $\pm$ 0,2bc
DMOtp (f-b)(mg/ cm <sup>2</sup> )	55,0 $\pm$ 16,2a	23,0 $\pm$ 10,1b	-25,8 $\pm$ 11,7c	-3,0 $\pm$ 0,4d	-40,7 $\pm$ 13,7e
BV/TV (%)	25,0 $\pm$ 4,0a	9,4 $\pm$ 1,4b	3,1 $\pm$ 1,5c	5,3 $\pm$ 2,6c	1,0 $\pm$ 0,4d

Letras diferentes corresponden a una  $p < 0,05$

La tabla muestra que los niveles de 25(OH)D se encuentran significativamente disminuidos en los animales alimentados sin vit. D. La FAO se encontró elevada en los animales SHAM+2,5%-D y en ambos grupos OVX, respecto del control y SHAM+2,5%+D. La DMOtp y el BV/TV disminuyeron significativamente en todos los grupos respecto del control en forma paralela a la inclusión de deficiencias. Conclusiones: La deficiencia de proteína en ratas hembras SHAM induce la pérdida de masa ósea. Este efecto influiría en el desarrollo de osteopenia especialmente a nivel de un hueso metabólicamente activo como el trabecular (evaluado por una disminución en la DMO de tibia proximal y volumen óseo). La deficiencia adicional de vitamina D agrava el cuadro, condición que se acentúa aún más en condiciones de depleción estrogénica.

### CL3. INGESTA DE CALCIO Y SU RELACIÓN CON EL SOBREPESO Y LA OBESIDAD. DATOS OBTENIDOS DE LA ENCUESTA NACIONAL DE NUTRICIÓN Y SALUD DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN ARGENTINA DURANTE LOS AÑOS 2004-2005.

Kogan L<sup>1</sup>, Abeya-Gilardon E<sup>1</sup>, Mangiolavori G<sup>1</sup>, Biblieri A<sup>1</sup>, Zeni SN<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>Dirección Nacional de Maternidad e infancia. Ministerio de Salud de la Nación. <sup>2</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. <sup>3</sup>CONICET.

Diversos estudios realizados en el país demostraron la existencia en casi todos los grupos etáreos de alta prevalencia de deficiencia de calcio (Ca). Por otra parte, el sobrepeso y/o obesidad se encuentra en

aumento en el mundo y nuestro país no es ajeno a ello. En este sentido, varios estudios epidemiológicos evidenciaron una relación inversa entre adiposidad e ingesta de Ca expresado como un cociente de la ingesta calórica. En este sentido, MB Zemel postula que la inadecuada ingesta de Ca altera reacciones que participan en la producción de los *Ciclos Fútiles* que permiten al organismo deshacerse de la energía ingerida en exceso. A partir de una abultada muestra domiciliaria que permitió realizar inferencias en el total de la población urbana del país para diferentes grupos etáreos, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) realizada por el Ministerio de Salud de la Nación (2004-2005), registró un consumo inadecuado de Ca altamente prevalente en mujeres entre 10 y 49 años de edad. Sin embargo, la relación entre consumo de Ca y presencia de sobrepeso y obesidad aún no ha sido evaluada. Por lo que el presente trabajo se propone caracterizar el consumo de Ca en 4819 mujeres de 18 a 49 años, a partir de los datos obtenidos en la ENNyS, según su situación antropométrica clasificada de acuerdo al índice de masa corporal (IMC <18,5; normopeso = IMC 18,5 a 24,9; sobrepeso = IMC 25 a 29,9 y obesidad = IMC  $\geq$ 30).

Clasificación de IMC	Media de consumo	Intervalo de confianza		Muestra	Población
		Inferior	Superior		
<b>Bajo peso</b>	514,7	422,6	606,8	196	244513
<b>Normal</b>	476,7	451,8	501,6	2530	3793063
<b>Sobrepeso</b>	385,5	356,8	414,3	1164	1722138
<b>Obesidad</b>	318,6	287,8	349,5	929	1339509
<b>Total</b>	426,5	408,1	445,5	4819	7099224

El promedio de consumo de Ca en el grupo estudiado fue de 426,5 mg [IC al 95%: 408,1-445,5]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas de las medias de consumo según rango de intervalo de edades de 10 años cada uno. El análisis de la media de consumo según IMC reflejó menor ingesta de Ca en las mujeres con SP y OB, con diferencias significativas entre estas y aquellas con bajo peso y/o peso normal ( $p < 0,001$ ). Esto dio lugar a una relación inversa entre la prevalencia de SP y OB y consumo de Ca verificándose relaciones estadísticamente significativas entre los resultados de las mujeres que consumieron una ingesta de Ca comprendida dentro del primer cuartil (menor o igual a 166,6 mg) y las comprendidas dentro de los cuartiles 3 y 4 (mayor o igual a 347,5 mg de calcio). Conclusiones: Estos datos confirman la deficiente ingesta de Ca de la población de mujeres argentinas en edad fértil y sugiere la posible interrelación entre obesidad y/o sobrepeso y baja ingesta de calcio.

#### **CL4. NIVELES DE VITAMINA D EN DOS GRUPOS DE MUJERES QUE HABITAN EL SUR ARGENTINO: EFECTO DE LA ESTACIÓN ANUAL Y SU IMPLICANCIA EN EL METABOLISMO ÓSEO.**

Pellegrini GG<sup>1,2</sup>, Gonzales-Chaves MMS<sup>1,2</sup>, Fajardo M<sup>3</sup>, Ponce GM<sup>3</sup>, Somoza J<sup>1,2</sup>, Toyos GI<sup>4</sup>, Zeni SN<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. <sup>2</sup>CONICET. <sup>3</sup>Universidad Nacional de la Patagonia "San Juan Bosco", <sup>4</sup>Laboratorio privado en Ushuaia.

Diversos estudios demostraron que en nuestro país existe insuficiencia de vitamina D 25HOD en un amplio número de individuos independientemente del nivel socioeconómico y de la región habitada. Dicha insuficiencia desencadena un hiperparatiroidismo secundario que estimula la mayor actividad ósea y la consecuente elevación en los niveles de los marcadores bioquímicos, pérdida de la masa ósea e incre-



mento en el riesgo de fracturas. Teniendo en cuenta que en el sur de nuestro país la radiación solar es menor, el efecto sobre los niveles de 25HOD por el cambio estacional serían más marcados. Objetivo: Evaluar la variación estacional (invierno vs. verano) en los niveles de 25HOD, su dependencia con el estado estrogénico e influencia sobre distintos parámetros de metabolismo óseo. Para ello se evaluaron 40 mujeres (20 pre y 20 postmenopáusicas) que habitan en dos zonas australes de nuestro país (Cdro. Rivadavia 45° LS y Ushuaia 54° LS), al final del verano (fin de marzo - 1er semana de abril) y al final del invierno (fin de agosto - 1er semana de septiembre). Se tomaron muestras de suero entre las 8 y 9 de la mañana en ayunas donde se evaluó: Cas, Ps, 25HOD (Diasorin, Minessotta USA), PTH (medio molecular, RIA), CTX (Crosslaps, Nordic Bioscience Diagnostics A/S) y FAO (Precipitación con lectina de germen de trigo). Al evaluar a ambos grupos individualmente se observó que los valores promedio de las determinaciones bioquímicas efectuadas no mostraron diferencias significativas (ANOVA) entre ambas regiones; por lo cual fueron consideradas como un único grupo poblacional. Resultados: (tabla). Los valores promedio mostraron aumento significativo en los niveles de 25HOD entre invierno y verano sin diferencias entre pre y postmenopáusicas. Los niveles de CTX se encontraron aumentados en ambas estaciones anuales en las postmenopáusicas respecto de las premenopáusicas. Los niveles de FAO mostraron una tendencia al aumento en el verano en ambos grupos de mujeres sin diferencias entre ellos.

	Premenopáusicas		Postmenopáusicas	
	Invierno	Verano	Invierno	Verano
Cas (mg/dl)	9,6±0,5	9,4±0,4	8,3±0,9	9,7±0,6
Ps (mg/dl)	3,3±0,4	3,8±0,6	3,5±0,6	3,8±0,7
25HOD(ng/ml)	13,8±5,3	23,9±10,4*	14,2±7,2	23,1±10,6*
PTH(pg/ml)	51,6±17,8	52,6±37,3	59,3±25,2	54,8±36,1
CTX (ng/L)	223,0±69,2	217,8±77,1	313,1±119,4**	335,8±137,9**
FAO (UI/L)	56±10	61±11	62±15	73±20

\*p<0,05 invierno vs. verano \*\*p<0,05 post vs. premenopáusicas

Se observaron niveles inadecuados de vitamina D a fines del invierno en el 100% de las premenopáusicas y en el 95% de las postmenopáusicas, mientras que al fines del verano aún existía insuficiencia de vitamina D en el 65% de las premenopáusicas y en el 78% de las postmenopáusicas. Asimismo, los niveles de PTH correlacionaron negativamente con los niveles de 25HOD ( $r = -0.313$   $p > 0.024$ ). Conclusión: Se confirma la marcada insuficiencia de vitamina D al final del invierno tanto en pre y postmenopáusicas así como una amplia insuficiencia de vitamina D en ambos grupos al final del verano. M099 UBACyT.

#### CL5. COMPARACIÓN EN LA RECUPERACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE 25OHD POR CONSUMO DIARIO DE VITAMINA D2 O D3, EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE INSUFICIENCIA DE VITAMINA D Y OSTEOPENIA ESTABLECIDA

Gonzales Chaves M<sup>1,2,3</sup>, Marotte C<sup>1,2</sup>, Pellegrini G<sup>1,3</sup>, Friedman S3, Zeni S<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. UBA, <sup>2</sup>CONICET, <sup>3</sup>Bioquímica General y Bucal. Facultad de Odontología. UBA.

Estudios en humanos, han sugerido que el colecalciferol (D3) es más efectivo que el ergocalciferol (D2) para mejorar y mantener los niveles de 25OHD en suero. En este sentido se ha sugerido que la D3 es casi dos veces más potente que la D2 en el incremento en suero de la 25(OH)D, tanto cuando se admi-

nistra por vía oral o intramuscular (J Clin Endocrinol Metab 93:3015,2008). Con el objetivo de determinar experimentalmente si se cumple dicha relación hemos realizado el siguiente estudio experimental utilizando nuestro modelo de insuficiencia de vit D y osteopenia establecida (Bone 39: 837-844, 2006). Se estudiaron 64 ratas Wistar adultas (200±50g), 32 de las cuales fueron ovariectomizadas (OVX) y 32 sufrieron una operación simulada (SHAM). Durante 15 días postcirugía todas las ratas se alimentaron con una dieta comercial (Granave SA, Bs As) que aportaba 15% de proteínas, 200UI% de vitamina D y 0,6% de calcio. Luego por un período adicional de 45 días se les dió una dieta semisintética con la misma composición en todos los nutrientes sin el aporte de vit D (0UI%). Cumplido este término se las dividió en 4 grupos, a los cuales se las alimentó con una dieta conteniendo 200UI% de vitamina D2 ó D3 (OVX + vitD2, OVX + vit D3, SHAM + vit D2 y SHAM + vit D3). Al inicio de la experiencia se tomaron aleatoriamente 3 animales de cada grupo para obtener un nivel basal de vitamina D. Luego de la cirugía y en cada grupo por separado se analizaron a los 60, 85 y 105 días de la experiencia los niveles séricos de 25OHD (ng/ml). Para ello se utilizó una metodología el equipo comercial que en la actualidad se considera confiable para evaluar por igual los niveles de 25OHD3 y 25OHD2 (<sup>125</sup>I RIA Kit, DiaSorin, Stillwater, MN, USA). Los resultados de vitamina D fueron los siguientes (x ± ES): Basal 19,2±0,3.

	T:60	T:85	T:105
<b>OVX+D2</b>	5,0±0,9a	16,6±1,5b	15,5±0,3b
<b>OVX+D3</b>	5,0±0,6a	15,1±0,6b	15,9±1,0b
<b>SHAM+D2</b>	4,8±0,5a	14,7±1,4b	15,5±0,9b
<b>SHAM+D3</b>	6,0±1,2a	16,9±2,1b	18,0±1,3b

Letras diferentes indican un  $p < 0,05$

Los resultados indican que no existen diferencias en los niveles de 25OHD a los distintos tiempos de tratamiento en animales alimentados con vitamina D2 respecto de los alimentados con vitamina D3. Conclusiones: Bajo nuestras condiciones experimentales la vitamina D2 suministrada diariamente presentó la misma potencia para mantener y elevar los niveles de 25OHD que la vitamina D3, tanto en los animales con niveles estrogénicos normales como aquellos con depleción estrogénica. PIP 6483.

#### **CL6. SUPLEMENTACIÓN CON DOSIS INTERMITENTES DE VITAMINA D3 EN VOLUNTARIOS DE LA CAMPAÑA ANTÁRTICA 2008.**

Brito GM<sup>1,3</sup>, Ferro MV<sup>1</sup>, Méndez Navarro CM<sup>2</sup>, Guerrero LP<sup>1</sup>, Parisi MS<sup>1,4</sup>, Somoza J<sup>1,4</sup>, Mautalen CA<sup>1</sup>, Oliveri B<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup>Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina, <sup>2</sup>Comando Naval Antártico, Armada Argentina, <sup>3</sup>ANPCyT, <sup>4</sup>CONICET.

Los niveles adecuados de 25 hidroxivitamina D (25OHD) son fundamentales para la salud ósea y general en todas las edades. Estudios previos realizados por nuestro grupo mostraron que los niveles de 25OHD en los hombres sanos de la Campaña Antártica disminuían aproximadamente a la mitad en invierno, llegando a niveles mínimos entre 10-15 ng/ml de 25OHD en diferentes bases antárticas (San Martín 68°S, Belgrano 78°S, Esperanza 63°S), sin recuperarse en verano (Oliveri B. *et al* EJCN 1994, Oliveri B. *et al* EJCN 1999). El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad de la suplementación con dosis intermitentes de vitamina D<sub>3</sub> para obtener y mantener los niveles adecuados de 25OHD duran-



te la Campaña Antártica 2008 en la Base Orcadas (60° S). Población: 12 voluntarios sanos de ( $X \pm SD$ ) 33,7 $\pm$ 5,6 años, IMC 28,0 $\pm$ 4,6 kg/m<sup>2</sup>; quienes partieron de Buenos Aires (BA) (34°S) en Diciembre de 2007 y arribaron en Enero de 2008 a Base Orcadas, donde permanecieron un año; regresando a BA en Febrero 2009. Métodos: Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas en BA (basal y regreso), y en la Antártida en cuatro oportunidades (Marzo, Junio, Septiembre, Diciembre 2008) en las que se determinó 25OHD, calcemia (Cas), fosfatemia (Ps), fosfatasa alcalina total (FAL) y ósea (FAO). Se realizó densitometría (DXA) (Lunar-Prodigy) de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF), fémur total (FT) y esqueleto total (ET) para evaluar densidad mineral ósea (DMO) y composición corporal (masa grasa y masa magra) previo a la partida y al regreso. La población se dividió en dos grupos de suplementación: Grupo 1 (n=6): recibió 100.000 UI D<sub>3</sub> mensual, entre Marzo-Agosto 2008. Grupo 2 (n=6) recibió 200.000 UI D<sub>3</sub>, cada dos meses desde Marzo a Julio (600.000 UI D<sub>3</sub> total en ambos grupos). Resultados: Durante la Campaña Antártica los valores de Cas, Ps, FAL, FAO, se mantuvieron en rangos normales. Los niveles de 25OHD de marzo de 2008 (primera muestra en la Antártica previa a la suplementación) fueron menores a los de BA en diciembre 2007 (19,8 $\pm$ 5,6 vs 31,9 $\pm$ 9,39; p<0,004). Los niveles promedio de 25OHD alcanzados con la suplementación fueron similares y adecuados con ambos esquemas, los mismos variaron entre: 31,1 $\pm$ 8,1 ng/ml (julio) y 30,7 $\pm$ 11,7 ng/ml (septiembre), mostrando una tendencia a disminuir en diciembre (3-4 meses luego de última dosis de D<sub>3</sub>): 24,6 $\pm$ 5,8 ng/ml (p<0,07, NS), recuperándose los niveles en la muestra de arribo a BA: 31,2 $\pm$ 13,1 ng/ml. Comparando las mediciones pre y post-campaña, no se observaron cambios significativos en la DMO de CF, FT, ni ET, aunque la DMO de CL (L2-L4) aumentó luego de la Campaña Antártica: 1,247 vs 1,275 g/cm<sup>2</sup> (p<0,03). En la composición corporal se observó una tendencia en la mayoría de los sujetos a disminuir la masa grasa (X=2,3 kg) y a aumentar la masa magra (X= 0,5 kg) aunque estos cambios no fueron significativos. Los niveles promedio de heliofanía efectiva y de temperatura media, variaron en los rangos siguientes: valores mínimos en el período junio-agosto: 0,4 hs/día y -6.3 °C respectivamente y los máximos entre diciembre-enero 2009: 2,45 hs/día y 1,9 °C. Los valores de radiación global y UVB se encuentran en análisis. Conclusiones: Los dos regímenes de suplementación fueron suficientes para obtener y mantener niveles adecuados de 25OHD hasta septiembre de 2008, sugiriéndose una dosis adicional en dicho mes. El aumento de DMO observado en CL durante la Campaña Antártica (similar al descrito en la investigación anterior, Oliveri B. *et al* EJCN 1999), podría deberse a mayor actividad física con sobrecarga sobre la columna.

#### **CL7. COMPOSICIÓN CORPORAL Y MARCADORES ÓSEOS EN RATAS GENÉTICAMENTE OBESAS (β): INFLUENCIA DEL CONTENIDO DE CALCIO DE LA DIETA DURANTE EL CRECIMIENTO.**

Weisstaub A<sup>1</sup>, Hernández E<sup>2</sup>, González Chaves MMS<sup>2,3</sup>, Pellegrini GC<sup>2,3</sup>, Marotte C<sup>2,3</sup>, Olguin M<sup>4</sup>, Labourdette V<sup>4</sup>, Portela ML<sup>1</sup>, Zeni SN<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. <sup>2</sup>Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, <sup>3</sup>CONICET. <sup>4</sup>Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

Se ha descrito correlación genética y fenotípica entre dos enfermedades complejas como obesidad y osteoporosis, sugiriendo alguna relación fisiopatológica común. Se ha postulado que la ingesta de Ca jugaría un rol fundamental, existiendo una relación inversa entre la ingesta de Ca y aumento de peso corporal, ya que el peso corporal afectaría la secreción de hormonas por el tejido graso que, a su vez, alteraría los metabolismos óseo-mineral y lipídico-glucídico. Objetivo: estudiar el impacto del contenido de calcio de la dieta sobre el crecimiento, composición corporal y metabolismo óseo, en ratas macho genéticamente obesas (β) alimentadas con dietas conteniendo 3 diferentes niveles de Ca (alto, normal y bajo) en relación a ratas Wistar alimentadas con dietas preparadas según AIN'93. Metodología: ratas adultas,

genéticamente obesas (IIMbb), se alimentaron desde la preñez con dietas preparadas según AIN 93 para ratas en crecimiento, variando el contenido de Ca: 0,9 g % (GbA), 0,5% (GbN) o 0,2% (GbB). Las crías (n = 5-8 por grupo) recibieron “*ad libitum*”, desde el destete, las mismas dietas que sus madres hasta los 50 días de edad (Tf). Un grupo de ratas Wistar se alimentó con la dieta AIN 93 para ser tomado como control (GCW). Se registró consumo de dieta y peso corporal (PC), 3 veces/semana durante 30 días. A Tf se determinó: lípidos y contenido mineral (según métodos de AOAC); en suero: fosfatasa alcalina ósea (FAO) por colorimetría; osteocalcina (BGP) y telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX), por ELISA. Los resultados ( $\bar{X} \pm DS$ ) fueron:

	GbB	GbN	GbA	GCW
<b>Peso corporal (g)</b>	217,7 $\pm$ 30,7	220,7 $\pm$ 37,4	161,6 $\pm$ 17,6	192,1 $\pm$ 18,6
<b>Cenizas (g/100 g)</b>	1,26 $\pm$ 0,42	2,04 $\pm$ 0,25	2,51 $\pm$ 0,17	2,9 $\pm$ 0,4
<b>Lípidos (g/100 g)</b>	14,7 $\pm$ 1,3	13,6 $\pm$ 2,7	12,6 $\pm$ 2,2	10,9 $\pm$ 2,6
<b>FAO (UI/L)</b>	186 $\pm$ 27	193 $\pm$ 39	184 $\pm$ 30	67,8 $\pm$ 10,0
<b>BGP (UI/L)</b>	477 $\pm$ 45	375 $\pm$ 46	279 $\pm$ 73	825 $\pm$ 106
<b>SCTX</b>	70 $\pm$ 3	69 $\pm$ 12	87 $\pm$ 4	88 $\pm$ 16
<b>Relación BGP/CTX</b>	6,0 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 1,4	2,3 $\pm$ 0,6	7,2 $\pm$ 3,6

No existieron diferencias en el consumo de dieta entre los 4 grupos. El peso corporal de GbA fue menor al de los otros 3 grupos ( $p < 0,01$ ). El % de cenizas se incrementó significativamente con el aumento del % de Ca de la dieta ( $p < 0,01$ ), sin alcanzar aún en GbA el valor de GCW. El % de lípidos de GbB fue mayor a GbA y a GCW ( $p < 0,05$ ): FAO no mostró diferencias significativas entre los grupos Gb, sin embargo en todos los casos fue superior a GCW. Los niveles de BGP en Gb guardaron una relación inversa con el nivel de Ca de la dieta y fueron, en todos los casos, menores que en GCW ( $p < 0,01$ ). El CTX no presentó diferencias entre GCW y GbA, siendo en ambos grupos significativamente superior a GbN y GbB ( $p < 0,01$ ). La relación BGP/CTX fue más elevada ( $p < 0,01$ ) en GCW que en los 3 grupos de ratas obesas. Conclusiones: Estos resultados sugieren que, en estas ratas genéticamente obesas, el incremento del Ca de la dieta produce disminución del incremento del peso corporal y del contenido de lípidos corporales durante el crecimiento, acompañado de alteraciones en el proceso de mineralización. Por otra parte, los resultados de los marcadores óseos indican la interrelación entre remodelamiento óseo y la actividad del tejido adiposo. UBACYT (2008-10) B 091.

#### **CL8. ESTADO NUTRICIONAL CON RESPECTO AL CALCIO, SU RELACIÓN CON LA SALUD BUCAL, EJERCICIO Y ESTILO DE VIDA EN UN GRUPO DE ESTUDIANTES DE 18 A 34 AÑOS DE EDAD.**

Antonenko O<sup>1,2</sup>, Pellegrini GG<sup>1,2</sup>, Brito G<sup>2</sup>, Somoza J<sup>2,3</sup>, Zeni SN<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Cátedra de Bioquímica Gral. y Bucal. FOUBA; <sup>2</sup>Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. UBA; <sup>3</sup>CONICET.

Con el objeto de evaluar el estado nutricional con respecto al calcio (Ca) y su relación con la salud bucal, ejercicio y estilo de vida llevamos a cabo un estudio en un grupo de alumnos universitarios correspondiente al primer año de la Licenciatura en Nutrición (Universidad Isalud). Los datos que aquí se informan corresponden a una primera muestra compuesta por 25 estudiantes de 18 a 34 años (edad promedio 22,8 $\pm$ 3,5 años): 28% de varones y 72% de mujeres. Para ello, se realizó una encuesta nutricional de recordatorio semanal, frecuencia de consumo y prácticas alimenticias, ejercicio y estilo de vida (consumo de tabaco y gaseosas, anticonceptivos, etc). Se extrajo sangre y orina de dos horas en ayunas. Asimismo, se realizó un examen buco-dental y densitometría ósea de esqueleto total por DXA (Lunar). El peso promedio fue de



59,8±12,7 kg. El 100% del grupo presentó una DMO normal con un z-Score >-2 (SAO-AAOMM). El consumo de productos lácteos fue muy bajo, por lo que la ingesta de Ca fue inferior a la recomendada (1000 mg/d) en el 96% de los estudiantes. Asimismo, el 48% presentó una ingesta de Ca < 500 mg/día y sólo se cubrían las recomendaciones en el 4% del grupo estudiado. El 28% consumía frutas y el 32% consumía verduras diariamente; sin embargo, el 16% no consumía frutas y el 4% verduras; en el resto dicho consumo era de 3 a 4 veces/semana. La ingesta de proteínas de buena calidad (g/kg) fue deficiente (< 0,66 g/kg) en el 36% del grupo estudiado. El diagnóstico clínico bucodental mostró que el 100% de los estudiantes presentaba gingivitis marginal crónica asociada a placa; un 68% tenía diversas lesiones estomatológicas; un 72% bruxismo y el 84% apretamiento. El 68% presentaba momentos de azúcar (MA) > 4, lo cual se encuentra asociado al aumento en el riesgo de caries. Se observó pérdida parcial de piezas dentarias en el 48% del grupo, de los cuales el 83% presentaba MA > 4 y el 92% consumía gaseosas diariamente. Se debe recordar que estos dos últimos eventos están relacionados con alto riesgo y actividad cariogénicos; como indicadores de ello se tomó el componente careado (C) del índice epidemiológico CPOD (dientes careados, perdidos y obturados) el cual fue de un 5,92 + 2,68 para el total de la población, y de un 6,43 + 2,15 en varones y 5,72 + 2,89 en mujeres. Con respecto a la actividad física, sólo un 20% realizaba ejercicio todos los días, el 24% lo hace 2-3 veces por semana y un 20% no realizaba ningún tipo de ejercicio. El resto (36%) manifestó realizar caminatas en forma periódica. El 39% de mujeres tomaban anticonceptivos. El consumo de tabaco fue del 39% en las mujeres y del 14% en los varones. Conclusiones: En base a los resultados obtenidos surge una alta deficiencia en el consumo de Ca que junto a la escasa ingesta de frutas y verduras y la presencia de hábitos alimentarios y estilo de vida afectarían enormemente a la salud buco-dental y en el futuro al estado del esqueleto. Todo ello sería susceptible de fácil corrección modificando dichos hábitos alimentarios mediante educación nutricional y redundaría en un beneficio del estado nutricional previniendo el desarrollo de diversas patologías que mejoraría la calidad de vida de los sujetos. El número de estudiantes será ampliado al momento de presentación de este resumen. Para optar a la tesis doctoral de O Antonenko.

#### **CL9. EFECTO DEL CONTENIDO LIPÍDICO DE LA DIETA SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y CONTENIDO MINERAL ÓSEO. MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS A LO LARGO DE DOS GENERACIONES.**

Hernández E<sup>1</sup>, Suarez C<sup>1</sup>, Ferreira Monteiro A<sup>1</sup>, Rodriguez P<sup>1</sup>, Gonzáles-Chaves M<sup>1,2,3</sup>, Pellegrini G<sup>1,2,3</sup>, Orzuza R<sup>1</sup>; Zeni S<sup>1,2,3</sup>, Friedman S<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Cat de Bioq Gral y Bucal Facultad de Odontología UBA. <sup>2</sup>Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. UBA <sup>3</sup>CONICET.

Obesidad y osteoporosis tienen graves consecuencias para la salud humana. Estas patologías afectan a una célula progenitora común y recientemente se ha demostrado que el número elevado de adipocitos en la médula ósea está relacionado directamente con una pérdida de masa ósea debido, probablemente, al reemplazo de osteoblastos por adipocitos. El objetivo de este estudio experimental fue determinar el efecto del consumo a largo plazo de dietas adecuadas en calcio (Ca) pero con diferente contenido de grasa, sobre la composición corporal y el contenido mineral óseo. Ratas Wistar hembra (n = 30) fueron divididas al destete (21 días de edad) en 3 grupos, uno fue sacrificado para obtener valores basales (C<sub>0</sub>); los restantes recibieron *ad libitum* y durante todo el período experimental, una de 2 dietas isocalóricas (A, grasa = 7% p/p ó B, grasa = 15% p/p). A los 70 días de edad, se aparearon (M<sub>1A</sub> y M<sub>1B</sub>); sus crías se evaluaron al destete (C<sub>1A</sub> y C<sub>1B</sub>). A los 70 días, 20 de ellas se aparearon (M<sub>2A</sub> y M<sub>2B</sub>); las crías (C<sub>2A</sub> y C<sub>2B</sub>) se analizaron al destete. El número de crías por hembra se ajustó a 10. Se evaluó: peso corporal (P), porcentaje de grasa corporal (%G) por método químico (AOAC), contenido mineral (CMO)

por DXA (Lunar DPX-L) en madres y crías, y densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto total por DXA (Lunar DPX-L) en las madres. Resultados (Media  $\pm$  ES): P(g) se incrementó a través de los ciclos reproductivos alcanzando significación en las crías que consumieron dieta B (C<sub>2B</sub>: 53,6 $\pm$ 1,2 > C<sub>1B</sub>: 40,7 $\pm$ 0,6 > C<sub>0</sub>: 37,4 $\pm$ 0,5; p<0,01). El P de las crías aumentó a expensas de un incremento en el %G (C<sub>2B</sub>: 14,9 $\pm$ 0,5 > C<sub>1B</sub>: 11,6 $\pm$ 0,7 > C<sub>0</sub>: 7,7 $\pm$ 0,3; p<0,01). El CMO disminuyó significativamente en la segunda generación (C<sub>2B</sub>: 2,27 $\pm$ 0,08 > C<sub>0</sub>: 3,97 $\pm$ 0,24; p<0,01). CMO y DMO de las madres no fue significativo. Conclusión: el consumo crónico de dietas de contenido lipídico superior al requerimiento de grasa sería responsable de un cambio progresivo en la composición corporal de la progenie que se manifiesta en el aumento del depósito de grasa corporal acompañado de la disminución en CMO. UBACyT O 008.

#### **CL10. RELACIÓN MÚSCULO-ESQUELÉTICA EN EL SÍNDROME DE PRADER WILLI.**

Montangero V, Capiglioni R, Roldán E.

*Departamento de investigaciones músculo-esquelético y PQCT SA.*

Objetivo: Es conocida y poco estudiada la osteopenia y posterior osteoporosis que padecen los portadores del Síndrome de Prader Willi. Este síndrome se caracteriza por atonía muscular, obesidad por insaciable apetito, hipogonadismo, incompleto desarrollo sexual y el retraso mental. Este síndrome se debe a la delación intersticial de cromosoma 15q. El objetivo de este trabajo es la observación y cuantificación de la relación músculo-esquelética en pacientes con este síndrome. Material y métodos: 25 pacientes de ambos sexos, cuyas edades estaban comprendidas entre 7 y 25 años fueron estudiados por métodos radiológicos, morfometría vertebral, índice radiogramétrico y determinación de edad ósea (Rx palmar). La relación músculo-hueso fue estudiada por pQCT de tibia con cortes tomográficos al 50% de la longitud. Resultados: La morfometría vertebral mostró una tendencia al acunamiento mayor a los valores normales de referencia, el índice radiogramétrico indica osteopenia, la edad ósea difiere de la cronológica en porcentajes variables. Los estudios por pQCT indican disminución de la masa muscular, aumento de grasa subcutánea, infiltración muscular de grasa, osteopenia con disminución del índice de resistencia ósea en algunos casos, pudo observarse aumento en la remodelación interna. Conclusiones: De esta observación puede concluirse que una posible causa de la osteopenia se deba a la falta de una estimulación adecuada del mecanostato óseo. La carente masa macular y el sedentarismo debido al sobrepeso, son factores a tener en cuenta en este síndrome. Sin dejar de considerar la influencia hormonal y genética.

#### **CL11. ROL PROTECTOR DE HORMONAS SEXUALES EN APOPTOSIS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO.**

Pronsato L, Ronda A, Milanesi L, Vasconsuelo A, Boland R.

*Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. 8000 Bahía Blanca.*

La pérdida de masa y fuerza del músculo esquelético, patología conocida como sarcopenia, es una condición frecuente durante el envejecimiento. Conduce a incapacidad motora pudiendo resultar en internación y mortalidad. Puesto que los niveles de estrógenos y/o testosterona disminuyen con la edad, la sarcopenia se ha asociado al déficit de hormonas sexuales. Aunque los mecanismos moleculares involucrados en esta patología no están totalmente dilucidados, existen evidencias indicando que la apoptosis es en parte responsable de la pérdida de miocitos en la adultez. Coincidentemente, se ha observado mayor grado de apoptosis en ratas adultas con atrofia muscular aguda. En trabajos previos demostramos que el 17 $\beta$ -estradiol (E2) inhibe la apoptosis en la línea celular de músculo esquelético murino C2C12 a través de los receptores de estrógenos (ERs) con localización no clásica. Asimismo evidenciamos la participación de PI3K/Akt, MAPKs y HSP27 en dicho proceso. En este estudio, usando *siRNAs* específicos para silenciar



las isoformas del ER, comprobamos que el E2 activa ERK2 involucrando a ERα. En cambio, la activación de p38 MAPK es independiente de ERs. A su vez, confirmamos que el E2 puede inhibir la apoptosis a través de las MAPKs en cultivos primarios de músculo esquelético de ratón. Estas investigaciones demuestran también que la testosterona bloquea la apoptosis de forma similar al E2. Las alteraciones morfológicas típicas de la apoptosis, tales como la fragmentación nuclear, desorganización del citoesqueleto, reorganización/disfunción mitocondrial y liberación de citocromo c inducidos por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, fueron suprimidas al preincubar las células C2C12 con testosterona. Se requieren estudios adicionales para establecer un paralelismo entre los mecanismos de acción de ambas hormonas, que podrían estar implicados en patologías del músculo asociadas a apoptosis. Los datos presentados aquí profundizan el conocimiento de las bases moleculares de la sarcopenia relacionada con estados de déficit de hormonas sexuales.

#### **CL12. PARTICIPACIÓN DE CAVEOLINA-1 EN LA REGULACIÓN DE C-SRC, CASCADAS MAPKS Y LOCALIZACIÓN DEL VDR POR 1,25(OH)<sub>2</sub>-VITAMINA D<sub>3</sub> EN CÉLULAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS.**

Buitrago C, Boland R.

*Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. 8000 Bahía Blanca.*

Previamente demostramos que el 1α,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> [1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] induce respuestas rápidas no-transcripcionales mediante la activación de cascadas MAPKs en la línea celular de músculo esquelético C2C12. Sin embargo, no hay información sobre el mecanismo molecular involucrado en la iniciación de la señal del 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> a través de estas vías. Componentes de los microdominios lipídicos de la membrana plasmática han sido implicados en efectos no-genómicos de esteroides. En este estudio investigamos el rol de las caveolas y caveolina-1 (cav-1) en la fosforilación de MAPKs y la activación de c-Src por el 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Cuando células C2C12 proliferativas fueron pre-tratadas con metil-beta-ciclodextrina (MβCD), un agente disruptor de caveolas, bajo condiciones en las cuales la morfología celular no es afectada y no se observan signos de apoptosis, la activación de ERK 1/2, p38 MAPK y c-Src dependiente del 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> fue suprimida. Resultados similares se obtuvieron por tecnología de ARNi donde silenciando la expresión de cav-1 se abolió la fosforilación de c-Src y MAPKs inducida por el 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ensayos de inmunocitoquímica confocal y de co-inmunoprecipitación demostraron que cav-1 colocaliza con c-Src en zonas contiguas a la membrana plasmática en condiciones basales. El tratamiento con la hormona redistribuyó estas proteínas dentro del citoplasma y el núcleo y desacopló su colocalización. También se investigaron cambios en la localización del VDR en respuesta al 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en las células C2C12. Imágenes de microscopía confocal revelaron que la hormona induce la translocación del VDR a la membrana plasmática y que este evento es suprimido por MβCD. En estudios preliminares se observó que el 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> promueve la asociación del VDR con c-Src. En conjunto, estos datos sugieren que las caveolas intactas participan en etapas "upstream" tempranas en la transducción de la señal del 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vía c-Src-MAPKs y que el VDR y la cav-1 están involucrados en los eventos rápidos disparados por la hormona en células musculares esqueléticas.

#### **CL13. EFECTO DOSIS-DEPENDIENTE DE PROPRANOLOL SOBRE LA COMPETENCIA MECÁNICA ÓSEA EN UN MODELO ANIMAL DE RETARDO DEL CRECIMIENTO.**

Lezón ChE, Olivera MI, Bozzini C, Champín G, Alippi RM, Boyer PM.

*Facultad de Odontología, Cátedra de Fisiología, UBA.*

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio evidenciaron que el propranolol (P) atenúa el deterioro de la competencia biomecánica ósea en un modelo de retardo del crecimiento por restricción global, leve y crónica (ED), ejerciendo un efecto preventivo a través del incremento de la masa cortical y de la opti-

mización de su distribución espacial. Se ha sugerido que el P produciría efectos paradójales sobre los osteoblastos comportándose como un agonista y/o agonista inverso según la dosis administrada probablemente en respuesta a la activación diferencial de vías de señalización mediadas por los beta adrenoreceptores acoplados a proteína G. El objetivo del presente estudio fue evaluar en el ED, el efecto de diferentes dosis de P sobre las variables morfométricas y biomecánicas del esqueleto apendicular. Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar de 21 días. Los animales se dividieron en 8 grupos: Control (C), C + P3,5 (CP3,5), C + P7 (CP7), C + P10,5 (CP10,5), ED, ED + P3,5 (EDP3,5), ED + P7 (EDP7) y ED + P10,5 (EDP10,5). Los animales C con/sin P recibieron una dieta para roedores *ad libitum*; los ED con/sin P recibieron por cada 100 gr de peso corporal un 80% de la misma dieta que los C, durante 4 semanas (T4). Propranolol 3,5, 7 y 10,5 mg/Kg/día fue inyectado ip 5 días a la semana durante 4 semanas en CP3,5 y EDP3,5, CP7 y ED7, y CP10,5 y EDP10,5, respectivamente. A T4 los animales se sacrificaron por sobreexposición a éter y se extrajeron los fémures. Los huesos fueron estudiados morfométricamente. Para los estudios biomecánicos, los fémures fueron sometidos a un test de flexión a tres puntos en un equipo Instron modelo 4442. Los gráficos carga/deformación obtenidos permitieron determinar las siguientes propiedades estructurales óseas: resistencia o carga de fractura, carga elástica límite y rigidez óseas. Las propiedades materiales del hueso cortical, módulo de elasticidad de Young y estrés elástico límite se determinaron por expresión de las propiedades mecánicas estructurales en función de las siguientes propiedades geométricas: Área ósea de sección y momento de inercia del área calculado para flexión. La restricción leve y crónica produjo efectos negativos sobre el crecimiento global ( $p < 0,001$ ), el esqueleto apendicular ( $p < 0,05$ ) y las propiedades estructurales y geométricas óseas ( $p < 0,001$ ), confirmando estudios previos realizados en nuestro laboratorio. P no tuvo efectos sobre los parámetros morfo-antropométricos evaluados en ninguna de las dosis administradas. A 3,5 mg/Kg/día, P no previno los efectos negativos del estrés nutricional sobre la aptitud mecánica. Sin embargo, P mejoró la competencia biomecánica ósea en los animales ED con dosis de 7 y 10,5 mg/Kg/día, con un máximo de respuesta a 7mg/kg/día ( $p < 0,001$ ). Los resultados sugieren que en el presente modelo de estrés nutricional, los efectos de P sobre las propiedades estructurales óseas son dependientes de la dosis empleada. Las modificaciones resultantes podrían ser debidas a efectos de la droga sobre la distribución espacial del material. Las diversas respuestas observadas frente dosis crecientes de P podrían ser el resultado, al menos en parte, de modificaciones del sistema OPG/RANKL, vía efectora final de la osteoclastogénesis, relativas a la eficacia intrínseca del fármaco y/o a fenómenos de sensibilización de adrenoceptores dosis-dependiente. UBACyT O004.

#### **CL14. LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA PERIFÉRICA DE ALTA RESOLUCIÓN (HR-pQCT) IDENTIFICA LAS MUJERES CON FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN UN GRUPO DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON SIMILARES VALORES DENSITOMÉTRICOS.**

Zanchetta MB, Sesta M, Silveira F, Bogado C, Massari F, Zanchetta JR.  
*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina.*

Introducción: La tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) desarrollada recientemente permite la evaluación en vivo de la microarquitectura y de la densidad mineral ósea volumétrica en el radio distal y la tibia. Este nuevo método parece ser muy promisorio para el estudio de la relación entre estructura ósea y riesgo de fractura. Objetivo: Evidenciar diferencias en la microarquitectura ósea entre mujeres con y sin fracturas por fragilidad. Material y métodos: Doscientos cincuenta mujeres sanas, ambulatorias, con T-score  $\leq -2$  en columna lumbar fueron seleccionadas al azar de una base de datos de nuestra institución. La historia de fracturas por fragilidad fue obtenida por un cuestionario cara a cara y por una radiografía lateral de columna. Las mujeres no presentaban ninguna condición o tratamiento que



podiera afectar el metabolismo mineral. La densidad mineral ósea (DMO g/cm<sup>2</sup>) de columna lumbar y cuello femoral fue medida usando densitometría (Hologic QDR4500; Hologic, Bedford, MA). La densidad mineral ósea volumétrica (mg/cm<sup>3</sup>) y los parámetros microarquitectónicos fueron medidos en el radio distal y la tibia usando HR-pQCT (Xtreme CT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland). Las comparaciones entre los grupos fueron evaluadas por el T test. Cuando la distribución de las variables no fue normal, se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Resultados: Veintinueve pacientes (11,6%) habían padecido una fractura por fragilidad, 21 de las cuales eran vertebrales y 8 de muñeca. De las pacientes fracturadas, 9 tuvieron osteoporosis y 8 osteopenia según el T-score de columna lumbar. No hubo diferencias significativas en la edad, ( $65,1 \pm 6,3$  y  $62,8 \pm 5,9$ ;  $p = 0,0509$ ), IMC ( $28,4$  y  $26,8$ ;  $p = 0,0660$ ) o años desde la menopausia ( $18,7 \pm 8$  y  $16 \pm 7,7$ ;  $p = 0,2310$ ) entre los grupos de fracturadas y no fracturadas, respectivamente. El T-score de columna lumbar L1-L4 fue  $-2,7 \pm 0,6$  en el primer grupo y  $-2,6 \pm 0,5$  en el segundo ( $p = 0,6624$ ). En cuello femoral las mujeres fracturadas tuvieron un T-score de  $-1,9 \pm 0,81$ , y las no fracturadas  $-1,8 \pm 0,7$  ( $p = 0,6560$ ). La mayoría de los parámetros evaluados por HR-pQCT fueron significativamente diferentes entre las mujeres con fracturas osteoporóticas y las no fracturadas tanto en radio como en tibia. Las mujeres que habían sufrido fracturas tuvieron menores densidades volumétricas (densidad promedio, trabecular y cortical) y mostraron deterioro de la microarquitectura (menor grosor cortical, menor volumen total/volumen trabecular y menor grosor trabecular). Conclusiones: Los valores densitométricos no fueron distintos entre las mujeres con o sin fracturas por fragilidad. La determinación de la microarquitectura trabecular y cortical parece identificar mejor las mujeres con fracturas osteoporóticas. Se necesitan más estudios para determinar si este nuevo método, HR-pQCT, puede predecir el riesgo de fracturas con mayor sensibilidad y especificidad que la DXA.

#### **CL15. IMPORTANCIA RELATIVA DE LAS MODIFICACIONES DEL CONTENIDO MINERAL ÓSEO (CMO) Y DEL ÁREA (A) EN LA DETERMINACIÓN DEL DESCENSO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) DEL CUELLO FEMORAL (CF) EN LA POSTMENOPAUSIA.**

Claus Hermberg H, Lozano MP, Rey M, Pozzo MJ.

*Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires.*

La DMO del CF experimenta un descenso más acelerado a partir de la perimenopausia durante los primeros 5 a 7 años. En el presente estudio nos propusimos investigar el comportamiento del CMO y del A (las dos magnitudes determinantes de la DMO) a lo largo de la vida a partir de la edad en que la mayoría de las mujeres se encuentran perimenopáusicas. Material y métodos: En estudio observacional y transversal se evaluaron 191 mujeres estudiadas en el contexto de un examen de rutina de su salud ósea. Se midieron con un equipo DXA (Lunar Prodigy) la DMO (g/cm<sup>2</sup>), el CMO (g) y el A (cm<sup>2</sup>) del CF izquierdo. La influencia de la edad sobre estas tres variables se evaluó mediante test de regresión de Pearson en toda la población y en dos grupos etarios: grupo 1  $< 60$  y grupo 2  $\geq 60$  años, asumiendo que a los 60 años la mayoría de las mujeres se encuentran entre 5 y 7 años postmenopausia. La diferencia entre las medias de ambos grupos se evaluó mediante el test-t de Student. Resultados: La edad ( $X \pm 1DS$ ) fue  $63 \pm 11$ ,  $51 \pm 6$  y  $70 \pm 7$  años para toda la población, grupo 1 (N:73) y grupo 2 (N:118) respectivamente. Los coeficientes de correlación (r) de DMO, CMO y A vs. edad en toda la población fueron  $-0,49$ ,  $-0,32$  y  $0,26$  respectivamente (todos  $p < 0,001$ ). En el grupo 1 la correlación fue significativa (negativa) para DMO y CMO pero no para A, mientras que en el grupo 2 fue significativa para DMO (negativa) y A (positiva) pero no para CMO. El coeficiente de regresión (CR) de la DMO estuvo determinado en un 92% por el descenso del CMO y en un 75% por el incremento del A en los grupos 1 y 2 respectivamente. El CR de la DMO del grupo 1 ( $-0,0076$ ) es mayor que el del grupo 2 ( $-0,004$ ) en

valores absolutos. Tanto en el total de la población como en el grupo 2, la edad se mantuvo como una variable significativa en un modelo multivariado que incluyó talla y peso. Las diferencias de las medias ( $\pm$  DS) entre los grupos 1 y 2 para DMO ( $0,897\pm 0,11$  vs.  $0,80\pm 0,10$ ), CMO ( $4,2\pm 0,7$  vs.  $3,8\pm 0,5$ ) y A ( $4,69\pm 0,3$  vs.  $4,81\pm 0,3$ ) fueron significativas ( $p < 0,01$ ). Conclusiones: La DMO del CF disminuye con el aumento de la edad a partir de la perimenopausia. La pérdida de masa ósea sería la principal responsable del descenso durante los primeros años, mientras que el aumento del área lo sería en los años posteriores.

#### **CL16. EFECTO DE LA INTOXICACIÓN CRÓNICA CON ALUMINIO SOBRE LA CALIDAD BIOMECÁNICA ÓSEA EN LA RATA INMADURA POST-HIPÓXICA.**

Dmytrenko G, Conti MI, Olivera MI, Bozzini C, Champin GM, Martínez MP.

*Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.*

Aluminio (Al) es un elemento no esencial al cual estamos expuestos como resultado de la industrialización, el consumo de agua corriente y de medicamentos. Su administración crónica produce efecto negativo sobre el tejido óseo, afectando la síntesis de colágeno y la mineralización de la matriz ósea. Sus efectos son acumulativos y como resultado de ello la exposición a bajas dosis o el uso intermitente del metal se agregan a la carga total del mismo en el hueso. La hipoxia hipobárica (HX) es uno de los factores mejor conocidos como causa de estrés eritropoyético conduciendo a hipertrofia de la médula ósea eritropoyética pudiendo así afectar al hueso. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto crónico de la administración de Al sobre la estructura y la calidad biomecánica de la diafisis femoral frente al estrés producido por exposición a HX. Ratas hembra Sprague Dawley al destete fueron inyectadas con hidróxido de aluminio (Anebra) en dosis de 27 mg de Al elemental por Kg de peso corporal vía ip, durante 3 meses 3 veces por semana. Ratas controles fueron inyectadas con vehículo (glicerol 20%). Ambos grupos fueron separados en 2 subgrupos de  $n=9$  cada uno según fueran mantenidos en aire normal (control normoxia=CNX y aluminio normoxia=AINX) o expuestos a hipoxia hipobárica en cámaras de altura simulada a una presión de 506,5 mbar (control hipoxia=CHX y aluminio hipoxia=AIHX). La antropometría general se evaluó mediante estimaciones seriadas de peso y longitud total. La morfometría femoral se realizó mediante medidas tomadas entre puntos anatómicos estables del hueso. Para determinar las propiedades mecánicas del hueso cortical, el fémur fue sometido a un test de flexión en un equipo Instron 4442. La administración de Al no afectó la antropometría general ni femoral. En relación con las propiedades estructurales, en los grupos mantenidos en NX, el Al disminuyó significativamente la resistencia a la fractura ( $W_f$ ) y el límite elástico ( $W_y$ ) no encontrándose diferencias significativas en la resistencia elástica a la deformación ( $W_y/dy$ ). En los grupos expuestos a HX hubo disminución ( $p < 0,01$ ) en dichas propiedades estructurales, sin evidencias de efecto aditivo por la administración crónica de Al en HX. Los tratamientos por separado disminuyeron significativamente el módulo de elasticidad y el estrés en el punto de cesión, indicadores de las propiedades materiales intrínsecas del hueso, e incrementaron el momento de inercia ( $p < 0,01$ ), indicador geométrico de la eficiencia del diseño seccional, no observándose sinergismo entre ambos. El análisis de los resultados sugiere que la intoxicación crónica de ratas inmaduras con Al así como la exposición a HX producen deterioro de la calidad del material óseo y de la resistencia a la deformación y la fractura, evidenciada por la disminución de la capacidad máxima para soportar carga. El aumento del momento de inercia observado por efecto de ambos tratamientos indica un mejoramiento de la distribución arquitectónica del material posiblemente con el objeto de normalizar la resistencia ósea. Sin embargo, en las condiciones ensayadas no se observó efecto aditivo en el grupo que recibió ambos tratamientos en forma conjunta. Proyecto: UBACyT O407.



### **CL17. LAS INFLUENCIAS MECÁNICAS SUPERAN A LAS HORMONALES EN LA DETERMINACIÓN DE LAS DIFERENCIAS SEXUALES EN LA ESTRUCTURA TIBIAL DE INDIVIDUOS FÉRTILES.**

Feldman S, Capozza R, Mortarino P, Reina P, Yelin I, Rittweger J, Ferretti JL, Cointy G.

UNR, Rosario, y Manchester Univ, UK.

Un análisis de la distribución del CMO total (ToC) en cortes seriados tibiales (pQCT, XCT-2000) tomados cada 5% de la longitud del hueso (C5-C95 de tobillo a rodilla) en hombres y mujeres normales jóvenes mostró curvas paralelas, con valores siempre mayores para los hombres. Además, la proporción entre indicadores de la distribución arquitectónica de la corteza (momentos de inercia, MIs, proporcionales a la eficiencia del diseño seccional para resistir flexión y torsión,  $y$ ) y de la masa cortical disponible (ToC,  $x$ ) también fue mayor en los varones. Esto sugirió que las diferencias hormonales entre sexos determinarían que los varones presenten una mayor masa cortical que las mujeres fértiles, y una mejor eficiencia del *mecanostato* óseo para distribuirla según los requerimientos del uso mecánico de la pierna. No quedó claro, sin embargo, si el *mecanostato* óseo, desafiado o no mecánicamente, respeta leyes biológicas similares o diferentes para cada sexo antes de la menopausia. Este estudio analiza esas relaciones a lo largo de toda la tibia, y su asociación con la masa muscular sural (área seccional, AM, valor máximo, sitio S65) en un conjunto de 10 varones y 11 mujeres sedentarios y 8 hombres y 6 mujeres corredores de larga distancia, todos sanos, de 20-40 años, para describir e interpretar más completamente las diferencias sexuales en asequibilidad y distribución de la masa cortical, y su relación con el uso mecánico. El ToC, significativamente mayor en los hombres y en los corredores en todo el hueso (*extra-sum of squares*,  $p < 0,001$ ), mostró el consabido decaimiento de 1/3 entre C5 y C15, con crecimiento continuo proximal hasta C95. Sin embargo, la expresión del ToC como porcentaje del valor mínimo (C15) de cada individuo mostró curvas virtualmente coincidentes para varones y mujeres para todo el hueso, sean sedentarios o corredores, aunque siempre más altas para estos últimos. Las curvas de correlación entre MI's ( $y$ ) y ToC ( $x$ ) resultaron exponenciales crecientes, con los datos femeninos acumulados globalmente a la izquierda ( $y$  abajo), y los masculinos a la derecha ( $y$  arriba) de la gráfica. Los datos de los corredores dentro de cada sexo se ubicaron significativamente más a la derecha que los de los sedentarios, pero todos los datos en conjunto siguieron siempre la misma curva general, en forma muy ajustada ( $r = 0,838$ ,  $p < 0,001$ ). Las correlaciones entre el ToC ó los MIs ( $y$ ) y el AM ( $x$ ), siempre lineales positivas, mostraron MIs significativamente mayores para los varones y para los corredores para una misma AM (variable que no cambió dentro de sexo, pese a las diferencias en uso mecánico). La igualdad sexual en la distribución porcentual del ToC respecto del valor mínimo en todo el hueso sugiere que la estructura tibial responde normalmente a la misma clase de requerimientos (mecánicos) en varones y mujeres fértiles. La inclusión de los corredores en las correlaciones MIs vs ToC completó huecos en las gráficas y permitió establecer sin dudas una relación única para ambos sexos. El carácter exponencial de la curva, con los varones y los corredores corridos a la derecha, indica que la condición masculina y el uso mecánico de la pierna implican una distribución (MIs) proporcionalmente mejor del material óseo disponible (ToC) que la condición femenina y el sedentarismo; pero la unicidad de la relación indica que el esqueleto de *Homo sapiens* reacciona estructuralmente a la estimulación mecánica siguiendo leyes físicas constantes, independientes del sexo. Esta es la primera evidencia directa de estas relaciones fundamentales, que jerarquizan la influencia del entorno mecánico sobre la del hormonal en hombres y mujeres fértiles normales.

### **CL18. NO HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA MICROARQUITECTURA ÓSEA ENTRE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS OSTEOPORÓTICAS Y OSTEOPÉNICAS CON T-SCORE MENOR A -2.**

Zanchetta MB, Sesta M, Silveira F, Bogado C, Massari F, Zanchetta JR.

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Casi la mitad de las fracturas ocurren en mujeres con osteopenia. Las pacientes en el tercil

más severo de osteopenia presentan el mayor riesgo de fractura. La Tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) desarrollada recientemente permite la evaluación en vivo de la microarquitectura y de la densidad mineral ósea volumétrica en el radio distal y la tibia. Este nuevo método parece ser muy promisorio para el estudio de la relación entre estructura ósea y riesgo de fractura. Métodos: Comparamos los parámetros volumétricos y de microarquitectura medidos por HR-pQCT en el radio y en la tibia en 80 mujeres postmenopáusicas con osteopenia (T-score de Columna Lumbar -2 a -2,49) y 141 mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (T score de Columna Lumbar  $\leq$ -2,5). Estas 221 pacientes fueron seleccionadas al azar de una base de datos de mujeres sanas, ambulatorias que se habían realizado una densitometría y un HR-pQCT en nuestra Institución. Las mujeres no presentaban ninguna condición o tratamiento que pudiera afectar el metabolismo mineral ni fracturas clínicas ni radiográficas. La densidad mineral ósea (DMO  $\text{g/cm}^2$ ) de columna lumbar y cuello femoral fue medida usando densitometría (Hologic QDR4500; Hologic, Bedford, MA). La densidad mineral ósea volumétrica ( $\text{mg/cm}^3$ ) y los parámetros microarquitectónicos fueron medidos en el radio distal y la tibia usando HR-pQCT (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland). Las comparaciones entre los grupos fueron evaluadas por el T test. Cuando la distribución de las variables no era normal, se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Resultados: No había diferencias significativas en la edad ( $62,9 \pm 5,9$  y  $62,5 \pm 5,9$ ), IMC (26,6 y 27) o años desde la menopausia ( $16,1 \pm 8$  y  $15,8 \pm 7$  entre los dos grupos (osteoporóticas y osteopénicas respectivamente). El T-score de CL L1-L4 era  $-2,8 \pm 0,4$  en el primer grupo y  $-2,2 \pm 0,2$  en el segundo,  $p < 0,0001$ . En Cuello Femoral el T-score en el grupo osteoporótico era  $-1,9 \pm 0,7$  y en las mujeres osteopénicas era  $-1,6 \pm 0,5$  con una  $p = 0,0002$ . No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ningún parámetro volumétrico (densidad promedio, densidad trabecular, densidad cortical) ni estructural (número de trabéculas, volumen trabecular/volumen total, grosor trabecular, separación entre las trabéculas, homogeneidad trabecular, grosor de la cortical). Conclusión: Esta nueva técnica puede ayudar a entender porque hay similar riesgo de fractura en mujeres osteoporóticas y osteopénicas. En ambas la microarquitectura parece estar igualmente comprometida.

#### **CL19. RANELATO DE ESTRONCIO PARA TRATAR LA OSTEOPOROSIS: ¿A PARTIR DE QUÉ EDAD? DOS CASOS CLÍNICOS.**

Chiarpenello J, Sánchez A.

*Unidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario; Departamento de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis, Centro de Endocrinología de Rosario.*

El ranelato de estroncio ha surgido como un tratamiento de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y senil. Su mecanismo de acción dual combina la estimulación osteoblástica con la inhibición osteoclástica (anabólico y antirresortivo a la vez); su eficacia antifractura y su efectividad a largo plazo lo hacen un elemento importante en el armamentario terapéutico para esta enfermedad. No hay información publicada sobre su uso en sujetos jóvenes con osteopenia. Comentamos acá la experiencia en dos pacientes con osteoporosis secundaria: un varón con hipopituitarismo que persistió osteoporótico luego del reemplazo con testosterona, y una mujer premenopáusica con hipercalciuria idiopática. Ambos tuvieron una buena respuesta densitométrica al ranelato de estroncio al año de tratamiento. Caso 1: varón de 27 años con deficiencia anterohipofisiaria tratado con hidrocortisona y levotiroxina. Consultó por fenotipo prepuberal y baja talla; la edad ósea estaba atrasada, pero ya había cierre de los cartílagos de crecimiento, razón por la que no se le indicó tratamiento con rhGH, aunque se documentó hiposomatotrofinismo. Recibió 100 mg/mes de testosterona i.m. durante dos años. La DMO lumbar al finalizar ese tratamiento era baja (T-score: -4,4). Luego de un año de tratamiento con ranelato de estroncio (2 g/día) la fosfatasa alcalina aumentó 20%, y la DMO lumbar aumentó 58% (T-score: -2,2). Caso 2: Mujer



de 32 años que consultó a su ginecólogo por dolores óseos. Su DMO lumbar era baja (T-score: -2,4). Había tenido escasa ingesta de calcio durante su niñez y adolescencia, y su madre y su abuela materna tenían osteoporosis. Se documentó hipercalciuria idiopática. No había antecedentes personales ni familiares de nefrolitiasis. Había tomado risedronato 35 mg/semana más un suplemento diario de calcio y vitamina D durante 18 meses; abandonó el tratamiento por falta de mejoría. Iniciamos medicación con indapamida de liberación sostenida, 1,25 mg/día, normalizando la calciuria, y luego con ranelato de estroncio 2 g/día. Durante el tratamiento la osteocalcina sérica (normal de base) aumentó 5 veces, y al cabo de un año la DMO lumbar aumentó 6% (T-score: -2,0). Se plantea la utilización del ranelato de estroncio para tratar osteoporosis en pacientes jóvenes.

#### **CL20. FALLA OVÁRICA PRECOZ: EFECTO SOBRE LA MASA ÓSEA Y EL REMODELAMIENTO ÓSEO. RESPUESTA AL TRATAMIENTO HORMONAL.**

Mastaglia SR<sup>2</sup>, Bagur A<sup>2</sup>, Royer M<sup>1</sup>, Soto ML<sup>1</sup>, Oliveri B<sup>2</sup>, Onetto C<sup>1</sup>, Cortelezzi M<sup>1</sup>, Nolting M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Investigación de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.

<sup>2</sup>Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

La falla ovárica precoz (FOP) se caracteriza por amenorrea hipoestrogénica e hipergonadotrófica antes de los 40 años. Es sabido que los estrógenos protegen la densidad mineral (DMO) y la disminución de los mismos a edad temprana, la alteraría. Los objetivos del trabajo fueron: 1) evaluar el efecto *per se* de la FOP sobre la DMO y el remodelamiento óseo y 2) comparar a lo largo de 12 meses el efecto del tratamiento con anticonceptivos hormonales orales (ACO) (etinilestradiol 30 mcg/drospirenona 5 mg) vs. terapia de reemplazo hormonal oral (TRH) (estradiol (E<sub>2</sub>) continuo 2 mg/progesterona natural 200 mg cíclica) sobre la DMO en mujeres con diagnóstico de FOP establecido por: E<sub>2</sub> <20 pg/ml (11±6 pg/ml) y FSH >25 UI/ml (85±31 UI/ml) en dos determinaciones con un intervalo de 30-90 días entre cada una de las muestras. Veintiún mujeres (X±DS) de 35±4 años e índice de masa corporal de 25±5 kg/m<sup>2</sup> fueron invitadas a participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: condición médica o medicación que afecte el metabolismo mineral, TRH y ACO durante el año anterior, enfermedades autoinmunes, contraindicación para recibir tratamientos hormonales, amenorrea primaria, secundaria y/o trastornos anovulatorios. Se evaluó basal y a los 12 meses la DMO de la columna lumbar (CL) y el fémur total (FT) por DXA (Lunar-Prodigy). En suero se midió: calcio, fósforo, FSH, E<sub>2</sub>, creatinina, crosslaps (CTX) y fosfatasa alcalina ósea (FAO). En orina de 24 horas: calcio y creatinina. Estudio Basal: La tabla muestra los marcadores de remodelamiento óseo (X±DS).

	n	Edad (a)	CTX (182-411ng/ml)	FAO (31-95UI/l)
<b>FOP</b>	21	35±4	391±174	41±11
<b>Control</b> <sup>1</sup>	10	35±2	296±110	65±16
<b>P</b>		ns	ns	0,001

ns: no significativo

Basalmente no hubo diferencias significativas en el CTX entre los grupos FOP y Control, pero se destaca que el 29% (6/21) de las pacientes con FOP presentaron CTX (602±135 ng/ml) aumentados para sexo y edad. La DMO de CL en las pacientes con FOP fue menor que el grupo control<sup>2</sup> (1,087 g/cm<sup>2</sup> vs. 1,180 g/cm<sup>2</sup>; p<0,05). Seis de las 21 pacientes con FOP presentaron una DMO de CL por debajo de -2DS para sexo y edad. Estudio Longitudinal: Diecinueve de las 21 pacientes ingresaron al estudio longitudinal comenzando con TRH o ACO de acuerdo a su deseo de fertilidad. Doce participantes completaron el seguimiento (7/12 TRH y 5/12 ACO). Una paciente logró un embarazo durante el tratamiento y una pre-

sentó colecistitis. En ambos grupos se observó un incremento significativo de la DMO de CL (Basal 1,090 g/cm<sup>2</sup> vs. 12 meses 1,120 g/cm<sup>2</sup>; p<0,03) mientras que el FT se mantuvo estable (Basal 0,955 g/cm<sup>2</sup> vs. 12 meses 0,964 g/cm<sup>2</sup>; ns). No hubo diferencias en la evolución de la DMO en los dos grupos. Una disminución de los niveles séricos de CTX (Basal 450±184 ng/ml vs. 12 meses 265±170 ng/ml; p<0,04) fue observada con ambos tratamientos. No se halló una diferencia significativa en los niveles de FAO y E<sub>2</sub>. Conclusión: Las pacientes con FOP presentaban basalmente una reducción en la tasa de formación ósea y en la DMO de CL. Las terapias hormonales (THR y ACO) incrementaron la DMO a predominio trabecular y disminuyeron la resorción ósea. Ambos tratamientos fueron efectivos y seguros para mejorar la salud ósea en pacientes con diagnóstico de FOP. <sup>1</sup>Zeni SN et.al. J. Bone Min Res, 2006. <sup>2</sup>Vega et.al. Medicina (Buenos Aires), 1993.

### **CL21. LOS FITOESTRÓGENOS REGULAN EL CRECIMIENTO, LA ADHESIÓN CELULAR Y LA APOPTOSIS DE CÉLULAS ENDOTELIALES.**

Sandoval M, Cutini P, Rauschemberger MB, Massheimer V.

*Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS. UTN-FRBB. CONICET.*

Los fitoestrógenos (FE) son compuestos naturales propuestos para minimizar los síntomas postmenopáusicos. Evidencias epidemiológicas muestran que dietas ricas en FE previenen la pérdida de masa ósea en mujeres menopáusicas. En nuestro laboratorio investigamos los efectos vasculares de estos compuestos. La regulación de la proliferación, migración, adhesión celular y apoptosis es vital para la homeostasis vascular. Disminución de la proliferación endotelial, pérdida de endotelio por aceleración de apoptosis y aumento en la adhesión leucocitaria favorece la lesión vascular y constituyen eventos desencadenantes de la principal patología vascular la aterosclerosis. Previamente hemos reportado que el FE genistéina (Gen) estimula la síntesis de óxido nítrico (NO) e inhibe la agregación plaquetaria dependiente de endotelio. El objetivo del presente trabajo fue investigar el efecto de Gen sobre la proliferación, adhesión y apoptosis de células endoteliales (CE). Se utilizaron cultivos primarios de CE obtenidos a partir de aorta torácica murina. Observamos que la proliferación celular (medida por incorporación de timidina radiomarcada) se estimula significativamente luego de 24 hs de tratamiento con Gen 10 nM (70,52±6,77 vs. 41,24±4,49 cpm 10<sup>3</sup>/mg prot, Gen vs. Control). Este efecto regulatorio sobre el crecimiento celular se manifiesta en un amplio rango de concentraciones (0,01-10 nM). La acción mitogénica fue suprimida por el antagonista del receptor de estradiol (ICI182780) sugiriendo la participación del mismo en el mecanismo de acción. El estímulo de Gen sobre la síntesis de ADN depende de NO, ya que la preincubación de las CE con L-NAME (inhibidor de óxido nítrico sintasa) bloqueó la acción del FE (71 vs 2% s/control, Gen vs. Gen + L-NAME). Para evaluar el efecto del FE sobre la interacción leucocito-endotelio, se midió el efecto de la Gen sobre la adhesión de monocitos a monocapas de CE. Se aislaron monocitos (gradiente de Ficoll) a partir de sangre periférica, se adicionaron a CE en cultivo y se cuantificó por recuento celular. Se empleó como control positivo de adhesión, el agente proinflamatorio LPS (lipopolisacarido bacteriano). El LPS estimuló significativamente la adhesión leucocitaria y la Gen la inhibió comparado con el grupo control (267±36; 417±21,5; 160±9,8 cel/μl, control, LPS, Gen respectivamente, p<0,01). Si Gen se adiciona 24 hs antes que el LPS, se bloquea la adhesión inducida por el proinflamatorio (417±21,5 vs. 237±17,8 cel/μl, LPS vs. Gen+LPS). La adhesión monocítica depende de la presencia de moléculas de adhesión celular (CAMs) en la superficie endotelial. Empleando la técnica de RT-PCR se midieron los niveles del ARNm de las moléculas de adhesión VCAM-1; P-selectina y E-selectina. Las CE se trataron 24 hs con Gen (10 nM) ó LPS (1 μg/ml). Se observó que los niveles de expresión del ARNm para las tres CAMs fueron significativamente menores en el grupo tratado con Gen respecto



a los grupos control y LPS, sugiriendo que la menor adhesión monocítica inducida por Gen podría deberse a un efecto del FE sobre la expresión del ARNm. Para evaluar el efecto del FE sobre la apoptosis de CE, empleamos la técnica de fragmentación de ADN. Como inductor de apoptosis se seleccionó peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Tratamientos de 6 hs con  $H_2O_2$  200  $\mu$ M indujeron una máxima fragmentación. Si previo al agregado de  $H_2O_2$  las células se tratan 24 hs con Gen se inhibe parcialmente la fragmentación de ADN inducida por el  $H_2O_2$ . En resumen, los resultados presentados muestran que Genisteína estimula la proliferación y reduce la adhesión monocítica y la apoptosis celular inducida por agentes proinflamatorios, sugiriendo una potencial acción beneficiosa del FE a nivel vascular.

## CL22. DENSITOMETRÍA DUAL DE CADERA: ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DENSITOMÉTRICAS Y GEOMÉTRICAS.

Claus Hermberg H, Lozano MP, Rey M, Pozzo MJ.

*Hospital Aleman, Servicio de Endocrinología y Metabolismo.*

La densitometría ósea de ambas caderas es un método no específicamente recomendado para la categorización densitométrica según criterios de OMS ni validado en cuanto a su superioridad predictiva de fracturas osteoporóticas comparado con la densitometría convencional unilateral de cadera. Sin embargo, es solicitada frecuentemente en la evaluación de la salud ósea de rutina. En el presente estudio hemos utilizado los datos de mujeres que en forma sucesiva realizaron una densitometría dual de cadera para analizar las variaciones de las magnitudes densitométricas y geométricas entre ambas caderas. Material y métodos: la densitometría ósea de ambas caderas se realizó con un equipo DXA Lunar Prodigy. Las variaciones de la densitometría mineral ósea (DMO,  $g/cm^2$ ) del cuello y cadera total entre ambas caderas se analizó en términos de Z Score. Las diferencias de DMO, contenido mineral óseo (CMO, g), área (A,  $cm^2$ ), momento seccional de inercia del cuello (CSMI,  $mm^4$ ), longitud del eje femoral (LEF, mm) y ángulo eje cuello/eje diáfisis (ángulo, grados) se computaron por la diferencia de los valores de la cadera derecha menos los valores de la cadera izquierda, por lo que un valor positivo indica un mayor valor de esa variable en la cadera derecha. Las medias se confrontaron con el valor de referencia cero (no hay diferencia entre caderas) por la estadística de test t de Student para muestra simple. Además se estimó el volumen del cuello femoral (Vol.  $cm^3$ ) partiendo del ancho del mismo =  $\text{área } (cm^2)/1,5$  (cm), y aplicando una función matemática que lo considera un cilindro de sección elíptica que se aleja de la forma circular cuanto mayor el ancho. Este cálculo se ajusta más a las variaciones de la forma del cuello y no sobrestima el volumen como lo hacen los cálculos basados en un modelo cilíndrico circular del mismo. Esto permitió además estimar la DMO volumétrica (DMOvol  $g/cm^3$ ) del cuello. Resultados: la mediana de la variación de la DMO del cuello fue de 0,28 y del fémur total 0,2 Z Score. El 75% (cuartil superior) de las mujeres tenían una diferencia menor de 0,4 Z Score en el cuello y menor de 0,3 Z Score en fémur total, entre ambas caderas. No hubo ningún caso con una diferencia mayor de 0,8 Z Score. No hubo diferencias significativas en ninguna de las mediciones correspondientes al fémur total, ni del LEF o ángulo. En el cuello hubo las siguientes diferencias significativas (media  $\pm$  DS): A =  $0,074 \pm 0,16$ , Vol =  $0,264 \pm 0,69$  (ambos  $p < 0,001$ ), CSMI =  $313 \pm 1343$  ( $p = 0,036$ ), y marginalmente significativas; DMOvol =  $-0,007 \pm 0,03$  ( $p = 0,051$ ), CMO =  $0,051 \pm 0,25$  ( $p = 0,06$ ), mientras que no hubo diferencia en la DMO (areal). El mayor A en el cuello femoral derecho se observó en 58 de 85 pares de caderas (68%), proporción significativamente más elevada ( $p < 0,001$ ) de lo esperado (50%) si la distribución fuera aleatoria. Conclusiones: las variaciones de DMO entre ambas caderas son discretas. El cuello femoral derecho es ligeramente más grande (área y volumen) y muestra una tendencia a un mayor CMO. Debido al efecto opuesto de estas dos magnitudes en la determinación de la DMO, ésta no presenta diferencias significativas, mientras si las hay en el CSMI que es influenciado positivamente por el tamaño y la masa ósea.

**CL23. DIFERENCIAS HISTOLÓGICAS DEL TEJIDO ÓSEO DE RATAS TRATADAS CON FLUORURO DE SODIO (NaF) Y MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO (MFP).**

Brun LR, Roma SM, Pérez F, Rigalli A.

*Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.*

El fluoruro aumenta la diferenciación y proliferación de precursores de osteoblastos, y de esta manera aumenta la masa ósea. El MFP, al producir fluoruro por hidrólisis, comparte con el NaF esta propiedad. Además, el MFP se une a las alfa-macroglobulinas, las cuales son captadas por el tejido óseo, entre otros. Se ha demostrado el doble de biodisponibilidad de flúor para el MFP respecto de NaF y la presencia de proteínas con flúor ligado luego del tratamiento con MFP. Por otra parte los tratamientos con MFP y NaF han demostrado efectividad en aumentar la masa ósea en ratas durante 30 días de tratamiento. El objetivo de este trabajo fue evaluar la calidad del hueso formado bajo el tratamiento con MFP y NaF. Se utilizaron ratas IIM/Fm hembras de 21 días las que se trataron durante 30 días con 1 ml de agua conteniendo 80 mmol de flúor, como NaF (n=8) o MFP (n=8) . El grupo control (n=8) recibió el mismo volumen agua por sonda orogástrica. A los 30 días se realizó la eutanasia, se extrajeron la tibia y el fémur derecho. La tibia se fijó en formol, descalcificó con EDTA y procesó para obtener cortes histológicos de 5 mm, en los que se realizaron estudios histomorfométricos e histopatológicos del hueso trabecular de la epífisis. Histomorfométricamente se determinó volumen óseo, número de trabéculas, ancho de trabéculas y separación de las mismas. En el fémur se midió el diámetro endóstico y perióstico y el área cortical de la diáfisis. En el análisis histopatológico se evaluó el estímulo de la proliferación celular, el ordenamiento del tejido óseo formado y la presencia de inflamación. Los resultados se expresan como media±SEM, los grupos se compararon con ANOVA y post test de Newman Keuls y las diferencias se consideraron significativas si  $p < 0,05$  (\* indica diferencia respecto del grupo control).

Variables histomorfométricas de hueso trabecular de la tibia de los grupos experimentales.			
<b>Medida hueso trabecular</b>	<b>Controles</b>	<b>NaF</b>	<b>MFP</b>
Volumen óseo (%)	22,06 ± 2,65	35,15 ± 8,15 *	33,33 ± 7,08 *
Ancho trabecular (µm)	24,88 ± 1,87	30,33 ± 4,77 *	29,05 ± 2,94 *
Número de trabéculas (1/mm)	8,86 ± 0,82	11,63 ± 2,16 *	11,66 ± 1,95 *
Separación trabecular (µm)	88,79 ± 11,29	58,67 ± 19,58 *	60,13 ± 20,51 *
<b>Medidas hueso cortical</b>			
Área Cortical (mm <sup>2</sup> )	4,66 ± 0,18	4,86 ± 0,34	5,04 ± 0,07
Perímetro perióstico (mm)	11,14 ± 0,12	11,46 ± 0,34	11,80 ± 0,04 *
Perímetro endóstico (mm)	7,40 ± 0,09	7,83 ± 0,30	8,18 ± 0,05 *
Ancho cortical (mm)	0,56 ± 0,11	0,54 ± 0,08	0,53 ± 0,06

El hueso de ratas tratadas con NaF mostró un aumento de la celularidad de la medula ósea y el tejido óseo. A nivel óseo se observaron trabéculas ósea irregulares, desorganización de osteocitos, osteoblastos activos distribuidos en dos o tres líneas y osteoclastos abundantes, indicando un tejido óseo inmaduro y desorganizado. Un rasgo destacable fue la presencia de múltiples focos de inflamación aguda y bandas de fibrosis peritrabecular. Los animales tratados con MFP mostraron características de hueso en formación, con un patrón más organizado, con osteoblastos dispuestos en capas continuas de una célula de espesor. La falta de inflamación y fibrosis fue una característica distintiva respecto de ratas tratadas con NaF. A nivel de la diáfisis femoral, el MFP aumento el área seccional, con aumento de



los perímetro endóstico y perióstico y mantenimiento del ancho cortical. Conclusiones: Si bien NaF y MFP producen aumento del hueso trabecular, en el caso de tratamientos con NaF se observó inflamación y fibrosis. A nivel cortical el MFP tiene efecto aumentando el área seccional. Estudios biomecánicos en curso permitirán determinar el impacto de la inflamación y el aumento de los perímetros corticales sobre la resistencia a la fractura.

#### **CL24. RECLUTAMIENTO OSTEOCLÁSTICO EN ANIMALES TRATADOS CON BISFOSFONATOS Y SU RELACIÓN CON LA POBLACIÓN DE MACRÓFAGOS MEDULARES Y ESPLÉNICOS.**

Escudero N, Mina N, Mandalunis P.

*Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires.*

Introducción: Los bisfosfonatos (BPs) han sido extensamente estudiados en relación a sus efectos antirresortivos. Sin embargo en relación al osteoclasto (Oc) los datos *in vivo* son controversiales: algunos autores describen una disminución, mientras que otros describen un aumento significativo de su número y de la cantidad de núcleos por Oc. En trabajos previos en nuestro laboratorio hemos observado y descrito "osteoclastos gigantes", observado y publicado recientemente por Manolagas et al (NEJM 2009). Los BPs no sólo tienen efectos sobre las células óseas, sino también en células de la médula ósea tales como linfocitos, megacariocitos y macrófagos. No está dilucidado si las alteraciones observadas en los Ocs tienen repercusiones en otras células del sistema fagocítico mononuclear (SFM) como son los macrófagos medulares o viceversa, y si la acción de los BPs excede el microambiente óseo y afecta también a macrófagos del resto de la economía y sus precursores circulantes. Objetivo: Evaluar el reclutamiento de osteoclastos, su número y características y la posible relación de los hallazgos con la población de macrófagos en animales tratados con alendronato y olpadronato. Materiales y métodos: Se utilizaron ratas Wistar hembras divididas en 3 grupos: ALN: recibió alendronato; OPD: recibió olpadronato (Gador S.A.); ambos en una dosis de 0,3 mg/kg/semana vía i.p. durante 5 semanas. El grupo Sham recibió el vehículo equivalente durante el mismo intervalo de tiempo. Todos los animales recibieron 5-Bromo dioxi-uridina (BrdU, que se incorpora al núcleo celular durante el período S y luego puede ser detectado mediante inmunohistoquímica) vía i.p. (0,1 mg/g animal). Dentro de cada grupo experimental los animales fueron divididos en dos subgrupos según recibieran BrdU el día 28 o 34 de experiencia (1 semana y 1 día antes del sacrificio respectivamente). Previo al sacrificio (día 35) se les extrajo sangre para la realización de hemogramas. Luego del sacrificio, se extrajeron el bazo y fémur izquierdo. Se procesaron ambas piezas para detección inmunohistoquímica de ED1 (marcador específico de células del SFM) y el fémur para la detección de BrdU. Los resultados fueron analizados con el test de Anova de 1 vía o el test de Kruskal Wallis según correspondiera y el test post hoc de Bonferroni. Resultados: En los parámetros sanguíneos evaluados no se hallaron diferencias entre los grupos. Fémur: El número de Ocs en los grupos tratados con BPs fue mayor que en el control. El número de núcleos por célula también fue mayor, mostrando Ocs gigantes con gran cantidad de núcleos (Sham  $4,5 \pm 1,7$ , OPD  $8,1 \pm 5,1$ , ALN  $8,9 \pm 5,5$  núcleos por Oc;  $p < 0,01$ ), pérdida de la polaridad y separados de las trabéculas óseas por sectores o completamente. Se observó una estrecha relación de los Ocs de los grupos tratados con los sinusoides medulares, e incluso prolongaciones y fragmentos de Ocs penetrando en la luz de dichos vasos. En los cortes con detección de BrdU se contabilizó el número de núcleos marcados por Oc, mostrando un aumento en el número de núcleos incorporados en los animales tratados con BPs en ambos tiempos de administración de BrdU (día 28 y 34). En los cortes con detección de ED1, a nivel medular se observó una depleción marcada en el número de macrófagos (Sham  $1,5 \pm 1,2$ , OPD  $0,6 \pm 0,8$ , ALN  $0,3 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ). Bazo: El número de macrófagos por  $\text{mm}^2$  en la pulpa roja esplénica fue significativamente menor en los animales tratados con BPs (Sham  $25,7 \pm 10,3$ , OPD  $15,4 \pm 6,4$ , ALN  $15 \pm 5,2$ ,  $p < 0,01$ ). Conclusión: El aumento del número de osteoclastos y la formación de osteoclastos

gigantes durante el tratamiento con bisfosfonatos se debe a un aumento en la fusión de precursores que se evidenció como un aumento de los núcleos marcados con BrdU. La disminución de macrófagos, sugiere que los BPs desvían la línea de diferenciación de los monocitos hacia el linaje osteoclástico.

#### **CL25. OSTEOPOROSIS EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE THOMSEN.**

Bagur A<sup>1</sup>, Levy M<sup>2</sup>, Oliveri B<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Sección Osteopatías Médicas. <sup>2</sup>Departamento de Docencia e Investigación, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad de Thomsen es una enfermedad muscular herencia autosómica dominante poco frecuente. Se caracteriza por un desorden hereditario de los canales de cloro (gen CLCN1 en cromosoma 7) que ocasiona un retardo en la relajación de los músculos esqueléticos. El espectro fenotípico de la mionía congénita puede variar desde una mionía leve diagnosticada solo en el exámen clínico a la forma severa e invalidante con debilidad y miopatía. La presentación del caso clínico tiene por objetivo describir un paciente con enfermedad de Thomsen y osteoporosis como así también la respuesta obtenida con el tratamiento con bisfosfonatos. Se estudió un hombre de 54 años quién consultó al médico clínico por dolor óseo inespecífico. Al ser estudiado presentó una densidad ósea muy disminuida para su edad y el profesional deriva al paciente al especialista en enfermedades metabólicas óseas. Se realizaron los siguientes estudios: densidad mineral ósea (DMO, Lunar DXA) de columna lumbar (CL), fémur proximal (FP) y esqueleto total (ET), radiografías de columna dorsal y lumbar (frente y perfil) y marcadores óseos: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea (FAO), PTH, 25OHD, crosslaps (CTX) en suero y calcio/creatinina en orina de 24 hs. Se descartaron causas secundarias de osteoporosis mediante determinaciones bioquímicas: tiroidea, renal, hepática, hematológica, hipogonadismo y mieloma múltiple. Los estudios realizados se encontraron dentro de límites normales. El paciente tiene 4 hermanos, 3 de ellos con enfermedad de Thomsen y 4 hijos (sin síntomas de la enfermedad). No se ha estudiado aún la presencia de osteoporosis en los familiares. La DMO basal fue: CL 0,675 g/cm<sup>2</sup> (Z score -4,2), FT 0,604 g/cm<sup>2</sup> (Z score -4,0) y ET 0,888 g/cm<sup>2</sup> (Z score -4,2). En las radiografías se observó un acuñamiento vertebral en D7. Los resultados bioquímicos a destacar fueron: FAO 143 UI/L (VN hasta 95), y CTX 402 ng/l, en el límite superior de los valores normales (VN 14 a 450). Se realizó el diagnóstico de osteoporosis asociada con enfermedad de Thomsen y el paciente comenzó su tratamiento con lbandronato 150 mg por mes y calcio 1.000 mg/día. Después de 1 año, la DMO aumentó +7,0% en CL y +7,3% en FT. No hubo cambios significantivos en el ET. El paciente mejoró los síntomas y se mantuvo sin dolores óseos hasta la última consulta. No presentó eventos adversos relacionados con el tratamiento. Conclusión: Esta es la primera descripción de la asociación de osteoporosis con enfermedad de Thomsen. La osteoporosis podría ser parte del cuadro clínico de la enfermedad. Por lo mencionado, sería importante que el estudio de la salud ósea forme parte de los estudios que se realicen a estos pacientes.

#### **CL26. PROPIEDADES ANTIOXIDANTES Y ANTIAPOPTÓTICAS DE QUERCETINA PREVIENEN EL ESTRÉS OXIDATIVO CAUSADO POR MENADIONA EN INTESTINO.**

Marchionatti AM, Tolosa de Talamoni N.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

En un trabajo previo hemos demostrado que menadiona (MEN) inhibe la absorción intestinal de Ca<sup>2+</sup> por disfunción mitocondrial, como consecuencia del estrés oxidativo generado vía depleción del glu-



tación (GSH) y alteración de la permeabilidad de membrana interna mitocondrial, desencadenando liberación de citocromo c y fragmentación de ADN (Marchionatti y col., BBA 2008). Posteriormente, se observó que el flavonoide quercetina (QT) protegía al enterocito del estrés oxidativo ocasionado por MEN, ya que mantenía intacto el contenido de glutatión (GSH) y la actividad de enzimas del sistema antioxidante como glutatión peroxidasa (GPX) (Marchionatti y col., Bone 2008). El objetivo de este trabajo fue valorar los mecanismos moleculares apoptóticos, por los cuales QT restaura la función intestinal alterada por MEN. Para ello, se utilizaron pollos de cuatro semanas de edad alimentados con una dieta comercial normal. Se aislaron enterocitos maduros del ápice de la vellosidad intestinal, los cuales fueron tratados con MEN 500  $\mu$ M ó QT 50  $\mu$ M o con ambas drogas a la vez durante 30 minutos. En ellos se estudió la actividad de caspasa-3 mediante método espectrofotométrico y la expresión de FAS en forma semicuantitativa mediante el análisis de Western blot. Tanto la actividad de la caspasa-3 como la expresión de proteína FAS se incrementaron con MEN, pero no con QT o con el tratamiento combinado de ambas drogas. Estos resultados sugieren que QT tiene roles antioxidante y antiapoptótico por los cuales se previenen la inducción de proteínas involucradas en las vías apoptóticas extrínseca e intrínseca ocasionadas por MEN. Este efecto protector puede ser debido al mantenimiento del contenido de GSH y a la actividad de enzimas antioxidantes, que eliminarían las especies reactivas del oxígeno generadas por MEN, restaurando el estado redox tiólico del enterocito y, en consecuencia, la función intestinal.

#### **CL27. NIVELES DE 25-OH-VITAMINA D EN PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN VENEZUELA.**

Herrera González EY, Fradinger E, Negri AL.

*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina.*

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad autonómica dominante causada por un defecto en un gen productor de colágeno tipo 1, que produce un incremento en la fragilidad esquelética. Los bisfosfonatos son usados frecuentemente en esta enfermedad para reducir el dolor óseo y la tasa de fracturas, pero estas drogas son capaces de provocar hipocalcemia en presencia de déficit de vitamina D. El objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles de 25-OH-vitamina D en 41 pacientes venezolanos con OI seleccionados al azar de la población total de pacientes afectados de esta enfermedad de Venezuela; 31 de ellos habían recibido tratamiento con pamidronato con anterioridad, pero ninguno de ellos había sido suplementado con vitamina D oral. Los niveles de 25-OH-vitamina D se determinaron en Buenos Aires por un radioinmunoensayo comercial (Diasorin, Stillwater, Minn, USA). Los pacientes se clasificaron según Holick en deficientes (<20 ng/ml), insuficientes (20 a 30 ng/ml), suficientes (30 a 100 ng/ml). De los 41 pacientes, 26 (63%) eran mujeres y 15 eran varones (37%). La edad promedio de los pacientes fue de  $15,7 \pm 13,2$  años (con un rango de 2 a 45 años). El 39% de los pacientes presentaba OI tipo Ia (leve), el 32% OI tipo III (moderada) y el 22% OI tipo IV (severa). El valor promedio de 25-OH-vitamina D de la muestra estudiada fue de  $29,83 \pm 8,85$  ng/ml (rango de 13,2 a 59,4 ng/ml). El 44% de los pacientes eran insuficientes, mientras que el 5% eran deficientes. El 44% de la muestra se encuentra dentro de valores suficientes. No se evidenció una correlación significativa entre los niveles de vitamina D y la edad de los paciente ( $r=0,18$ ) ni con la altura sobre el nivel del mar de las localidades de donde provenían los pacientes ( $r=0,22$ ; ns). Concluimos que la deficiencia de 25-OH-vitamina D (<20 ng/ml) es poco frecuente en esta muestra de pacientes con osteogénesis imperfecta probablemente por la latitud geográfica de donde proviene la población estudiada.

**CL28. OSTEONECROSIS DE MAXILAR EN PACIENTES CRÓNICAMENTE TRATADOS CON BISFOSFONATOS.**

Picardo S<sup>1</sup>, Pellegrini GG<sup>2,3</sup>, Rey E<sup>1</sup>, Zeni SN<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>Cátedra de Cirugía y Traumatología Buco-Máxilo-Facial II. Facultad de Odontología. UBA; <sup>2</sup>Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. <sup>3</sup>CONICET.

Es sabido que los bisfosfonatos (BPs) inhiben la actividad osteoclástica y que en la actualidad es la droga de elección para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, se presume que los BPs podrían, bajo ciertas circunstancias, inducir el desarrollo de Osteonecrosis Maxilar (ONM). En este estudio informamos acerca de nuestra experiencia en el control de pacientes con historia de terapia crónica con BPs que desde enero de 2007 fueron remitidos por diversos Hospitales de la Ciudad de Buenos Aires y odontólogos particulares a la Cátedra de Cirugía y Traumatología Buco-Máxilo-Facial II de la Facultad de Odontología de la UBA. Se evaluó a un individuo de sexo masculino y quince de sexo femenino (edad: 62,75±4 años) con diagnóstico de ONM, bajo tratamiento crónico con BPs prescritos en forma ininterrumpida durante un intervalo mayor a seis meses. Resultados: De los 16 pacientes analizados, 12 fueron tratados con BPs con un único BP (alendronato 56,25%; pamidronato 12,50%; ácido zoledrónico 25%; risendronato 6,25%) y 4 fueron tratados con más de un BPs (pamidronato y luego ácido zoledrónico: 2 pacientes; alendronato y luego ácido zoledrónico: 1 paciente; alendronato y luego pamidronato: 1 paciente). Dos de los pacientes no presentaron ninguna sintomatología de tipo inflamatorio-patológica postoperatoria en terapéutica quirúrgico-odontológica por lo cual se descartó la presencia de ONM. En los 14 pacientes restantes se observaron signos clínicos de ONM (hueso expuesto: 62,50%; inflamación: 100%; osteomielitis 43,75%; cambios mucosos: 81,25%; daño tisular: 56,25%; secuestro óseo: 50%). La sintomatología clínica se produjo en un 37,5% en maxilar superior y en un 50% en maxilar inferior. El 12,5% manifestó signos en forma espontánea mientras que el 87,50% manifestó dichos signos posteriormente a una intervención odontológica (exodoncia: 87,50%; implantes dentales 12,50%; tratamiento endodóntico 6,25%). El 68,75% de los casos presentaban como patología de base osteoporosis y el 31,25% recibía BPs como tratamiento preventivo oncológico (mieloma múltiple: 60%, cáncer de mama: 20% y cáncer de ovarios: 20%). Conclusión: Si bien la ONM se ha reconocido como una secuela del tratamiento con BPs de última generación administrados por vía endovenosa, la ONM inducida por BPs suministrado por vía oral existe, aunque es menos frecuente. Por este motivo se deberían implementar las medidas preventivas ya descritas que incluyen la consulta odontológica antes de iniciar una terapia con BPs, especialmente en aquellos pacientes que reciben dicho tratamiento por neoplasias.

**CL29. CIRCULARIDAD SECCIONAL: NUEVA VARIABLE TOMOGRÁFICA QUE CONVALIDA EL ANÁLISIS BIOMECÁNICO DE LA TIBIA DISTAL HUMANA PARA EL DIAGNÓSTICO SELECTIVO DE OSTEOPENIA TRABECULAR Y DE FRAGILIDAD ÓSEA.**

Cointry G, Feldman S, Mortarino P, Reina P, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza R.  
UNR, Rosario; Manchester Metropolitan University, UK.

Por análisis integral tibial seriado (pQCT, XCT-2000, cortes cada 5% de la longitud ósea, C5-C95 de tobillo a rodilla) demostramos que la masa cortical, máxima hacia el centro del hueso, se distribuye distinto hacia la rodilla (sección geoméricamente compleja, grande, paredes finas) que hacia el tobillo (diseño redondeado, pequeño, paredes más gruesas). Este patrón refleja las necesidades estructurales del pasaje progresivo, del soporte de cargas sólo compresivas en el tobillo, a una combinación de compresión, flexión ántero-posterior y lateral y torsión hacia la rodilla, derivada de las contracciones musculares locales, y descrita por los momentos de inercia del área cortical (indicadores de eficiencia del diseño) cal-



culados para los ejes  $x$ ,  $y$ , y  $z$  de la imagen, respectivamente. Este trabajo evalúa la eficiencia de la estructura tibial *distal* para resistir en compresión, para lo cual los momentos de inercia, mínimos allí, son irrelevantes. El diseño diafisario óptimo para compresión requeriría la asociación de mínima masa cortical y máxima *circularidad* (Circ) para todo el hueso en una misma sección. Para demostrar y localizar esa asociación en el tobillo, analizamos por primera vez la circularidad seccional tibial (calculada como  $2\sqrt{\text{área}}/\text{perímetro}$ , variando de 0 a 1) empleando el mismo modelo, y la correlacionamos con el BMC total (ToC) de cada imagen, en 10 hombres y 11 mujeres voluntarios sanos de 20-40 años. El ToC, mayor en los hombres ( $p < 0,001$ ), cayó 1/3 de C5 a C15 (valor mínimo) y creció luego hasta C95. La Circ varió en espejo con el ToC en todo el hueso, con máximo en C15, sin diferencias sexuales. Las curvas de ajuste mostraron la coincidencia ToC mínimo/Circ máxima, con mínima dispersión de ambos (CVs 8,2 y 8,5%), en C15, en ambos sexos. Estos datos confirman la existencia de stress compresor puro en C15 (estructura cortical), extrapolable distalmente hasta el tobillo (estructura combinada trabecular/cortical). Esto convalida el análisis de la proporción entre CMO trabecular y cortical (medibles por separado) determinados en los sitios estándar de diagnóstico, C4 (próximo a C5) y C14 (próximo a C15) del aparato, con un criterio biomecánico muy simple: 1. Si sólo existe stress compresor (para el cual sólo la masa del material resistivo es importante), entonces la proporción 3:2 entre ToC C4:C14 expresa la relación natural, tanto entre las masas como entre las respectivas *eficiencias de sostén* de ambas estructuras. 2. Como el tejido trabecular tiende a perderse más rápido que el cortical, una reducción de la proporción de ToC entre C4 y C14 evaluaría la *pérdida de resistencia mecánica* (fragilidad) de la estructura trabecular, con referencia a la masa cortical del mismo individuo, sin necesidad de recurrir a comparaciones con muestras de individuos distintos, más jóvenes, como requiere el diagnóstico de osteopenia mediante DXA. Un estudio estándar de esa proporción en 300 hombres y mujeres pre- y post-MP normales corroboró ya su linealidad, con pendiente 1.5, y con SEE suficientemente pequeño como para otorgarle valor diagnóstico comparativo como referencia *Z-scorizada*. Este sencillo estudio constituye la primera validación biomecánica de un diagnóstico no-invasivo de osteoporosis como "fragilidad osteopélica" (moderno criterio del NIH) basado en la consideración de la circularidad seccional de un hueso tubular para proponer un esquema de stress compresivo puro, fácil y seguro de analizar, sensible, y referido al estado osteomuscular del mismo individuo, independientemente de su sexo, edad, y antropometría.

### **CL30. CONTROL DE LA CALCEMIA Y TETANIA EN MODELOS DE HIPOCALCEMIA EN LA RATA.**

Lupo M, Rigalli A.

*Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Facultad de Ciencias Médicas. UNRosario.*

La remodelación ósea es un proceso bajo el control de un complejo mecanismo que involucra factores endócrinos, autócrinos y parácrinos. La hipocalcemia tiene en parte el control de la remodelación ósea por modificación de los niveles de parathormona. La parathormona tiene un efecto estimulador de la remodelación ósea. Por otra parte, la disminución de la acción de la parathormona produce en la rata un estado de baja remodelación ósea. La disminución de la función paratiroidea se puede lograr en la rata por ablación simultánea de tiroides y paratiroides (tiroparatiroidectomía: TPTX) o por ablación de las glándulas paratiroides (paratiroidectomía: PX). TPTX es una cirugía de baja complejidad y requiere administración posterior de hormonas tiroideas en agua de bebida. PX requiere más entrenamiento pero no necesita la administración de tiroxina. En ambos casos la hipocalcemia es el signo indicador del éxito de la ablación, cuyo valor es cercano o inferior a 7,5 mg/dl. La búsqueda de modelos de hipocalcemia para obtener estados de baja remodelación ósea ha demostrado que la tetania asociada a la hipocalcemia es la complicación más importante en el mantenimiento de los animales y la realización de posteriores intervenciones quirúrgicas. El objetivo de este trabajo fue la puesta a punto de modelos animales con hipo-

calcemia y procedimientos tendiente a evitar la hipocalcemia severa antes o durante posteriores intervenciones experimentales. Se determinó la calcemia y se evaluó la tetania y la sobrevida de ratas Sprague Dawley macho de 7 semanas sometidas a cirugías PX y TPTX. En un grupo se realizó hemiparatiroidectomía de la glándula paratiroidea derecha (1/2 PX). Los animales se anestesiaron con una mezcla de ketamina y xilazina. Se realizaron los siguientes grupos para estudiar la hipocalcemia, tetania y mortalidad: G1: PX, G2: PX + gluconato de calcio en un bebedero de agua de bebida (GluCa). Al 5to día este grupo se dividió en dos subgrupos que fueron sometidos a cirugía con anestesia general: G2a: sin tratamiento, y G2b: que recibió gluconato de calcio intramuscular. En estos subgrupos no se determinó la calcemia a los 20 días. G3: PX + GluCa + Agua (dos bebederos disponibles a elección de la rata), G4: 1/2PX + GluCa, G5: TPTX. Todos los grupos tuvieron 8 animales, a excepción de G2a y G2b que tuvieron 4 animales. La tabla siguiente muestra medias $\pm$ SEM. Tres muestras de datos se compararon con ANOVA medidas repetidas mientras que en el caso de dos muestras se utilizó T de Student para datos apareados. <sup>a</sup> indica diferencias significativas respecto de la calcemia basal, <sup>b</sup> diferencias entre días 5 y 20 dentro de un mismo grupo.

	Calcemia basal	Calcemia a 5to día	Calcemia a día 20	% de animales que presentaron tetania		% de muerte durante cirugía
				Al día 20	Intraquirúrgica	
G1	10,34 $\pm$ 0,01	4,76 $\pm$ 0,72 <sup>a</sup>	2,13 $\pm$ 1,25 <sup>a</sup>	100		
G2	9,32 $\pm$ 0,59	7,57 $\pm$ 0,77 <sup>a</sup>	—————	0		
G2a	9,42 $\pm$ 0,07	7,21 $\pm$ 0,49 <sup>a</sup>	—————	0	100	100
G2b	9,47 $\pm$ 1,04	7,73 $\pm$ 1,29 <sup>a</sup>	—————	0	100	0
G3	10,27 $\pm$ 0,42	5,90 $\pm$ 0,76 <sup>a</sup>	3,50 $\pm$ 0,36 <sup>a,b</sup>	0		
G4	10,29 $\pm$ 1,29	3,45 $\pm$ 4,82 <sup>a</sup>	10,29 $\pm$ 0,97 <sup>b</sup>	0		
G5	9,96 $\pm$ 0,24	7,57 $\pm$ 0,29 <sup>a</sup>	7,72 $\pm$ 0,31 <sup>a</sup>	0		

Los grupos G1 y G4 tuvieron menor calcemia al 5to día con respecto a los demás grupos. Conclusiones: 1. La PX y 1/2PX producen hipocalcemia más severa que TPTX. 2. La 1/2 PX produce un modelo de hipocalcemia muy severa pero transitoria. 3. La administración de gluconato de calcio en agua de bebida evita la presencia de tetania durante el mantenimiento de los animales, pero no durante cirugías con anestesia general. 4. La administración de gluconato de calcio intramuscular aumenta la sobrevida durante cirugía con anestesia general.

### CL31. OSTEOMALACIA HIPOFOSFATÉMICA DE MANIFESTACIÓN TARDÍA Y ESPORÁDICA LIGADA AL X.

Plantalech L, Buttazzoni M, González S, Redal MA.

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología y Unidad de Medicina Molecular y Genómica, Instituto de Ciencias Básicas y de Medicina Experimental (ICBME) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

El raquitismo y la osteomalacia hipofosfatémica ligada al X se caracteriza por talla baja, miembros inferiores arqueados, abscesos dentarios asociada a hipofosfatemia/ hiperfosfaturia, normocalcemia, niveles normales de PTH y normales o bajos de calcitriol y elevación de la fosfatasa alcalina. Su presentación es temprana, familiar y de herencia dominante. Diferentes mutaciones del gen PHEX son la causa de esta enfermedad. Recientes estudios dan cuenta de formas esporádicas (Gaucher, 2009) y de manifestaciones tardías y con variado fenotipo (Econs, 1998). Se describe un caso clínico, sin antecedentes familiares, de aparición tardía de osteomalacia hipofosfatémica. Caso clínico: Una mujer paraguaya de 33 años consulta por dolores óseos a predominio de ambas caderas de 11 años de evolución. Se manifiestan luego del primer parto (22 años) y se acentúan en el segundo embarazo (24



años). Fue tratada mediante osteotomías correctoras en ambos fémures proximales de caderas y alendronato, calcio y 0,25 mcg de calcitriol por considerar que padecía osteoporosis. No refiere problemas óseos en su familia de origen (madre, padre, hermanos, primos e hijos). El examen físico revela: 70 kg, 1,60 m, IMC 27,3. Miembro inf izq acortado y miembro inferior derecho en abducción, dolor a la percusión del raquis, y a la palpación de miembros superiores. Marcha tipo "pato". Exámenes complementarios: 1) Rx: zona de Looser en peroné derecho, Fx de ambas ramas ileo-púbicas, algunas vértebras biconcavas. 2) Centellograma óseo con rosario costal bilateral e hipercaptación en cadera, pelvis y rodillas. 3) DMO de raquis: valor abs z -2,9 y cuerpo entero z-1,2. 4) Laboratorio: Cap 8,4 mg%, Pp 2,0 mg%, Ca/cru 0,03, Cl P 24 ml/min, RTP 64%, PTHmm 298 pg/ml (100), 25OHD: 26 ng/ml, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> <4 pg/ml (25-45). Anticuerpos anti gluten negativos. 5) Por centellograma y RNM se descartan tumores productores de FGF23. Se interpretó el cuadro como manifestación tardía de raquitismo y osteomalacia dependiente de vitamina D (hiperparatiroidismo secundario asociado a deficiencia de calcitriol); se indicó calcio 1,5 gr y calcitriol 0,75 mcg/día. A los dos años: mejoría clínica, radiológica y de parámetros de DMO raquis z -1,5, cuerpo entero z-1,7, CF z -1,1, troc z -2,1. Persiste con hiperfosfaturia se agrega fosfatos vía oral 2 gr/día. Se efectúan estudios genéticos: 1) CYP27B1 (codifica 1 $\alpha$  hidroxilasa) no se observaron mutaciones en los exones 2 y 8 y 1,3-7,9. (GeneDx)CYP27B1 (codifica 1 $\alpha$  hidroxilasa) no se observaron mutaciones en los exones 2 y 8 y 1,3-7,9. (GeneDx). 2) FGF23: No se observaron mutaciones en los 3 exones del gen (ICBME). 3) PHEX: Se comprobó una mutación (A>G) en posición 41 del intrón 8 que determina error de "splicing" y por ende síntesis defectuosa de la proteína miembro de la familia M13 de metaloproteasas (ICBME). Esta mutación ya ha sido comunicada (ver n° 53, [www.phexdb.mcgill.ca](http://www.phexdb.mcgill.ca) de Dixon PH, 1998 y Compton J, 2002). Conclusiones: En esta paciente los altos requerimientos de calcio y fósforo y la síntesis inadecuada de calcitriol durante los embarazos evidenció la enfermedad. La investigación genética se impone en pacientes con osteomalacia y raquitismo hipofosfatémicos de aparición tardía y esporádica (FGF23-PHEX-DMP1). Alteraciones del PHEX son frecuentes en casos esporádicos (75%) y de presentación tardía, con variada expresión del fenotipo clínico y bioquímico (C Gaucher 2009). La detección de la alteración genética desactiva la búsqueda de tumores inductores de osteomalacia por pérdida de fosfatos que tienen una lenta y tardía expresión clínica.

### **CL32. EFECTOS TEMPRANOS DE LA ESTIMULACIÓN MECÁNICA SOBRE LA EXPRESIÓN DE ESCLEROSTINA EN LOS OSTEOCITOS DEL HUESO ALVEOLAR.**

Bozal CB, Sánchez LM, Mandalunis PM, Ubios AM.

*Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, UBA.*

Los osteocitos como mecanotransductores ejercen regulación sobre las células efectoras de la remodelación ósea. En los últimos años el descubrimiento de la proteína esclerostina como inhibidor de la formación ósea ha sido objeto de estudio en diversos trabajos *in vitro* e *in vivo*. Esta proteína, producto del gen *SOST*, es expresada exclusivamente por los osteocitos. Recientemente se encontró que los niveles de esta proteína se reducen dramáticamente 24 hs después de la aplicación de cargas en el hueso en asociación directa a la distribución de la fuerza, sugiriendo que la reducción es magnitud-dependiente (Robling *et al*, 2008). Se desconocen los efectos inmediatos de las fuerzas mecánicas sobre la expresión *in vivo* de esclerostina, como así también la diferente acción que fuerzas compresivas y traccionales pudieran ejercer sobre dicha expresión. El objetivo del presente trabajo fue evaluar *in vivo* la expresión temprana de esclerostina en los osteocitos del hueso alveolar sometidos a fuerzas compresivas y traccionales de distinta magnitud. Se utilizaron 18 ratas Wistar machos de 200 grs de peso corporal promedio, divididas en 3 grupos: GI: control, GII: fuerza liviana (16 gr), GIII: fuer-

za fuerte (230 gr). Los animales se sacrificaron a 1h de aplicadas las fuerzas. Para inducir las fuerzas se utilizó un modelo de ortodoncia experimental con arco de canto que provoca la movilización en bloque de los primeros molares superiores de la rata hacia la tabla palatina del alvéolo dentario. Este modelo nos permite generar fuerzas compresivas hacia la tabla alveolar palatina y fuerzas traccionales en la tabla alveolar vestibular. Los maxilares superiores se fijaron en formol buffer, se descalcificaron en EDTA, se procesaron histológicamente y se obtuvieron cortes para tinción con HE e inmunomarcación para esclerostina. Se midió la actividad ósea sobre la superficie y se midieron la cantidad de osteocitos positivos para esclerostina en áreas predeterminadas para cada tabla. Los valores se expresaron como medias y desviaciones estándar y se evaluaron estadísticamente mediante los tests ANOVA, Kruskal-Wallis y Dunnett según correspondiere. Los resultados mostraron que las fuerzas traccionales produjeron una reducción significativa del 30% en la expresión de esclerostina en los grupos experimentales (GII y GIII) con respecto al control. El grado de reducción en la expresión de esclerostina no mostró diferencias en función de la magnitud de la fuerza ejercida. Las fuerzas compresivas mostraron una reducción significativa del 22% en la expresión de esclerostina pero sólo ante las fuerzas leves (GII). La actividad ósea sobre la superficie no mostró diferencias en los grupos experimentales con respecto al control. Nuestros resultados evidencian que los niveles de esclerostina *in vivo* se ven sensiblemente reducidos en forma temprana ante la aplicación de fuerzas mecánicas en el hueso, independientemente de ser fuerzas compresivas o traccionales. Sin embargo, las fuerzas traccionales que se asocian con la activación de la formación ósea, muestran mayores reducciones en el nivel de expresión de la proteína que las fuerzas compresivas. Nuestros hallazgos confirman claramente que la reducción en la expresión de esclerostina está directamente relacionada con la función mecanotransdutora de los osteocitos. Dado que es la primera vez que se estudian los cambios a tan corto tiempo de la expresión de esclerostina *in vivo* y diferencialmente ante fuerzas compresivas y traccionales, como conclusión podemos indicar que la regulación de la remodelación ósea mediada por los osteocitos frente a fuerzas mecánicas se asocia con una marcada disminución en la expresión de esclerostina en forma temprana.

### **CL33. CX43 MODULA LA SEÑAL ANTI-APOTÓTICA DE PTH EN OSTEÓBLASTOS A TRAVÉS DE SU INTERACCIÓN CON $\beta$ -ARRESTINA.**

Lezcano V<sup>1</sup>, Bivi N<sup>2</sup>, Bellido T<sup>2,3</sup>, Plotkin LI<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Dept. Bqca., Biol. y Farm., Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. <sup>2</sup>Dept. Anatomy & Cell Biology, <sup>3</sup>Div. Endocrinology, Dept. Internal Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, EEUU.

El efecto anabólico de la hormona paratiroidea (PTH) está asociado con un aumento en la viabilidad de los osteoblastos a través de un mecanismo que requiere el incremento en los niveles de AMP cíclico. Varios grupos de investigación han demostrado que conexina (Cx) 43 es necesaria para algunas de las acciones de PTH tanto *in vitro* como *in vivo*. El objetivo del presente estudio fue determinar si Cx43 es necesaria para el efecto anti-apoptótico de la PTH e investigar el mecanismo de este efecto. Observamos que la PTH inhibe apoptosis en células Ob-6 que expresan Cx43, que la respuesta se pierde cuando Cx43 es silenciada usando *short hairpin RNA*, y se recupera transfectando Cx43 *wild type* o una mutante incapaz de formar uniones gap. Por el contrario, la respuesta antiapoptótica de PTH no se recupera transfectando 2 mutantes distintas de Cx43, una en la que los aminoácidos 245-382, correspondientes a la región C-terminal, fueron removidos (Cx43<sup>D245</sup>) y otra incapaz de ser fosforilada en Ser368 (Cx43<sup>S368A</sup>). Estos resultados indican que la actividad de canal no es necesaria, mientras que la fosforilación en Ser368 es indispensable para el efecto antiapoptótico de PTH.  $\beta$ -arrestina es una proteína que se une al recep-



tor de PTH (PTHrP) reduciendo la señalización intracelular mediada por AMP cíclico. Nuestro grupo ha demostrado previamente que  $\beta$ -arrestina interactúa con Cx43 en células osteoblásticas. Basándonos en esto, hipotizamos que Cx43 secuestra a  $\beta$ -arrestina, permitiendo así la señal antiapoptótica inducida por PTH. Sabiendo que el dominio C-terminal de Cx43 es necesario para el efecto anti-apoptótico, investigamos si este dominio es también requerido para interactuar con  $\beta$ -arrestina y, en consecuencia, reducir la interacción de  $\beta$ -arrestina con el PTHrP. Para esto utilizamos un sistema en el que 2 fragmentos inactivos y complementarios de la enzima  $\beta$ -galactosidasa unidos al PTHrP y a  $\beta$ -arrestina, fueron expresados en células CHO. Cuando PTHrP y  $\beta$ -arrestina interactúan, los fragmentos de la enzima se unen, aumentando la actividad celular de  $\beta$ -galactosidasa, que es medida usando un sustrato luminiscente (DiscoverX). Como se esperaba, PTH incrementó la interacción del PTHrP con  $\beta$ -arrestina  $10 \pm 1$  veces con respecto a las células tratadas con vehículo ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ). La transfección de Cx43 en estas células redujo esta interacción en un 30% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ), en 3 experimentos independientes; mientras que las mutantes Cx43<sup>D245</sup> o Cx43<sup>S368A</sup> que no confieren anti-apoptosis, tampoco interfirieron con la interacción, indicando que la fosforilación del dominio C-terminal es requerida para la interacción de Cx43 con  $\beta$ -arrestina y el consecuente liberación del PTHrP. Consistente con esto, el ácido  $\alpha$ -glicirritínico, aumentó la fosforilación de Cx43 en Ser368 y redujo la asociación PTHrP/ $\beta$ -arrestina en un 20% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) en 3 experimentos independientes, mientras que su análogo inactivo ácido glicirrizico no tuvo efecto. En conjunto, nuestros estudios sugieren que Cx43 es necesaria para obtener el efecto anti-apoptótico de PTH en osteoblastos debido a su capacidad de secuestrar  $\beta$ -arrestina uniéndose a través de la Ser368 fosforilada, eliminando la inhibición de  $\beta$ -arrestina sobre la función del PTHrP mediada por AMP cíclico y permitiendo la transmisión de las señales antiapoptóticas. Estos descubrimientos revelan una nueva función de Cx43 independiente de su actividad formadora de canales gap, modulando la acción antiapoptótica de PTH a través de su habilidad de interactuar con  $\beta$ -arrestina y, posiblemente, con otras moléculas que participan en esta vía de señalización.

#### **CL34. DIETA ATEROGÉNICA: EFECTO SOBRE EL VOLUMEN ÓSEO EN MANDÍBULA DE RATA.**

Gamba CA<sup>1,2</sup>, Macri V<sup>1</sup>, Gonzalez Chaves M<sup>1</sup>, Orzuza R<sup>1</sup>, Zago V<sup>3</sup>, Rodriguez P<sup>1</sup>, Mandalunis P<sup>2</sup>, Zeni S<sup>1</sup>, Friedman SM<sup>1</sup>.

*Cátedras de <sup>1</sup>Bioquímica e <sup>2</sup>Histología. Facultad de Odontología, y <sup>3</sup>Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Argentina.*

En estudios previos hemos observado que una dieta aterogénica en etapas de rápido crecimiento no modifica el crecimiento macroscópico general de la mandíbula, pero cambios en ciertas unidades esqueléticas mandibulares y la disminución en el contenido y densidad, mineral óseos (DXA, Lunar DPX) reflejarían alteraciones en su estructura. En el presente estudio se propone como hipótesis que la remodelación ósea en mandíbula, podría estar alterada cuando se consume una dieta aterogénica. Ratas Wistar macho ( $n=11$ ) al destete loteadas por peso en 2 grupos: Control (C) y experimental (E), recibieron a libre demanda: C dieta stock para roedores (pellets) y E dieta aterogénica (pellets+grasas saturadas+colesterol) por 7 semanas (Tf) en las que se monitorearon antropometría y consumo dieta. A Tf en suero (mg/dL) el perfil lipídico-lipoproteico aterogénico: colesterol total (col-T), triglicéridos (TG), col HDL y noHDL. Se removieron las hemimandíbulas, fijándolas en formol-buffer fosfato al 10%. Luego se decalcificaron en EDTA (pH 7,2) e incluyeron en parafina. Cortes orientados en sentido mesio-distal entre las raíces del primer molar se colorearon con hematoxilina-eosina para realizar la valoración histomorfométrica del volumen óseo (VO). Análisis estadístico: test t de Student y correlación de Pearson (nivel de significación  $p < 0,05$ ). Resultados (media  $\pm$  DE): a Tf no hubo diferencias antropométricas ni en la ingesta ( $p > 0,05$ ), E mostró mayor col-T ( $96,17 \pm 8,93$  vs  $56,4 \pm 2,51$ :

$p < 0,0001$ ), col noHDL ( $57,83 \pm 6,97$  vs  $21,00 \pm 3,46$ :  $p < 0,0001$ ); mientras que los TG ( $76,5 \pm 16,38$  vs  $163,2 \pm 47,38$ :  $p = 0,002$ ) fueron menores que en C. El VO mostró una reducción significativa en E ( $35,85 \pm 6,79$  vs  $47,71 \pm 7,42$ :  $p = 0,022$ ) frente a los valores de C. La correlación col-T vs VO fue altamente significativa ( $p = 0,0095$ ). Estos resultados sugieren que una dieta aterogénica altera la remodelación ósea del hueso interradicular en mandíbula, evidenciada por su menor volumen óseo. Subsidado por UBACyT O008.

### **CL35. EL ATP EXTRACELULAR ACTIVA LAS CASCADAS DE MAP QUINASAS E INCREMENTA LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS INTESTINALES Caco-2.**

Buzzi N, Scodelaro Bilbao P, Boland R, Russo de Boland A.

*Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. 8000 Bahía Blanca.*

En el presente trabajo se evalúa el rol del ATP en la activación de las quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) ERK1/2, JNK1/2 y p38, su participación en la modulación de factores de transcripción y en la proliferación de las células Caco-2 de cáncer de colon humano. Los resultados demuestran que el ATP induce la fosforilación de las MAPKs de manera tiempo y dosis dependiente, observándose la máxima activación con una dosis de  $10 \mu\text{M}$  ATP a los 5 minutos de tratamiento. Esta estimulación también se observó en presencia UTP y ATPÁS, efecto que no se produjo con ADP y ADP,S, sugiriendo la participación de los subtipos de receptores P2Y<sub>2</sub> y P2Y<sub>4</sub> en el mecanismo de activación. Estudios de RT-PCR y la secuenciación de sus productos confirman la expresión de dichos receptores en esta línea celular. Mediciones espectrofluorimétricas indican que el ATP aumenta la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular en estas células. Más aún, análisis por western blot revelan que la fosforilación de las MAPKs depende tanto del influjo como de la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de depósitos intracelulares, de la activación de la tirosina quinasa c-Src, y parcialmente de las vías AMPc/PKA y PKC. Además se observó que el inhibidor específico del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), AG1478, disminuyó la fosforilación de las MAPKs, sugiriendo que su transactivación por el ATP, participa en la estimulación de las cascadas mitogénicas en estas células. Por microscopía confocal se observó en células estimuladas con ATP, la translocación de las MAPKs al núcleo, donde fosforilan a los factores de transcripción ATF-1, ATF-2 y JunD e inducen la expresión de c-Fos y miembros de la familia Jun y estimulan la proliferación de las células Caco-2. Además las MAPKs participan en la inducción y en la fosforilación de la fosfatasa dual MKP-1, capaz de inactivar a ERK, JNK y p38 MAPK mediante la desfosforilación de dos residuos críticos en el *loop* de activación. Estos resultados proveen nuevas bases moleculares para el mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en las funciones del ATP, como transductor de señales y activador de las MAPKs, en las células Caco-2 derivadas de adenocarcinoma de colon humano.

### **CL36. EL EFECTO ANTIAPOPTÓTICO DE MELATONINA REVIERTE LA INHIBICIÓN DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO PROVOCADA POR MENADIONA.**

Carpentieri AR<sup>1,2</sup>, Marchionatti AM<sup>1</sup>, Perez A del V<sup>1</sup>, Centeno VA<sup>1</sup>, Tolosa de Talamoni NG<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas. <sup>2</sup>Química y Física Biológicas, Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

En este laboratorio se demostró que menadiona (MEN) inhibe la absorción intestinal de calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ) mediante el desencadenamiento de mecanismos apoptóticos mitocondriales (BBA, 2008). Posteriormente se observó que la inhibición podía ser revertida mediante la administración de melatonina



(MEL). El presente trabajo tiene como objetivo dilucidar los mecanismos moleculares que median el efecto protector de MEL. Para ello se utilizaron pollos de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en cuatro grupos: 1) controles, 2) tratados i.p. con MEN (2,5 mmol/kg de peso), 3) tratados i.p. con MEL (10 mg/kg de peso) y 4) tratados con MEL i.p. después de la administración i.p. de MEN. Se midió el contenido de glutatión total (GSH) y las actividades de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y caspasa 3 por métodos espectrofotométricos. En cortes de mucosa intestinal, se evaluó la muerte por apoptosis empleando la técnica de TUNEL y la liberación de citocromo C por inmunocitoquímica. Los resultados indican que la depleción de GSH producida por MEN se revierte completamente con el posterior tratamiento de MEL. Las repuestas antioxidante del intestino provocadas por MEN tales como el aumento de la actividad de las enzimas SOD y CAT se suprimieron con la administración de MEL. La liberación de citocromo C de las mitocondrias y el aumento de la actividad de caspasa 3, ambos desencadenados por MEN, también retornaron a sus valores controles tras el tratamiento con MEL. En conclusión, MEL revierte la alteración de la absorción intestinal de  $Ca^{+2}$  producida por MEN contrarrestando el estrés oxidativo y la activación de la vía mitocondrial de la apoptosis. Es decir, MEL tiene propiedades antiapoptóticas que protegen al intestino de la apoptosis producida por MEN y quizás por otros oxidantes, lo cual sugiere que MEL podría ser una potencial droga de elección para la reversión de la alteración de la absorción intestinal de  $Ca^{+2}$  producida por estrés oxidativo. Trabajo subsidiado por SECYT (UNC), FONCYT (PICT2005-32464) y CONICET (PIP 2005-2006) (Dr. N. T. de T.). La Dras. Tolosa de Talamoni y Carpentieri son miembros de Carrera del Investigador Científico del CONICET.

### **CL37. PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO EN NIÑOS.**

Tau C, Viterbo G, Geniuk N.

*Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría Garrahan, Buenos Aires.*

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una enfermedad hereditaria caracterizada por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia a la hormona paratiroidea. Los pacientes con PHP-Ia a menudo tienen asociadas otras resistencias hormonales y presentan características físicas llamada osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) (bradidactilia, pequeña talla, obesidad, facies de luna llena, retardo mental, calcificaciones ectópicas). Se presentan 13 niños (8 niñas y 5 niños) afectados de PHP, sus características clínicas y biológicas, y la implicancia del tratamiento. La edad de inicio de la enfermedad fue variable: ( $X \pm DS$ )  $4,7 \pm 4,4$  años, (0,1-12,4 años). La edad de consulta fue  $7,9 \pm 3,9$  años (2,2-14 años). Los motivos de consulta fueron convulsiones en 6 pacientes, tetania en 1 paciente, calcificación en muslo 1 paciente, obesidad 1 paciente, retraso madurativo 2 pacientes. Dos niños con PHP fueron estudiados por tener un familiar con la enfermedad. En el momento de la consulta el Z-score de talla fue  $-0,11 \pm 1,5$  (rango -2,66 a 2,30) y de peso:  $0,93 \pm 1,93$  (rango -1,51 a 4,7). Dos pacientes tenían pequeña talla. El Z-score de índice de masa corporal fue de  $2,2 \pm 2,0$  (-0,60-5,59), 6 pacientes eran obesos y 1 tenía sobrepeso. Todos presentaron facies lunar y 12 tenían calcificaciones extraesqueléticas en lugares variados: ganglios de la base del cráneo, subcutáneas como calcinosis cutis en abdomen, miembros, dorso, o grandes calcificaciones en muslo. Nueve pacientes tuvieron retraso madurativo. Nueve presentaron bradimetacarpia, más comúnmente en 4ª y 5ª metacarpianos. Todos los pacientes tuvieron por lo menos 2 estigmas del fenotipo de OHA. De los 13 niños, 3 tenían antecedentes familiares de la enfermedad; dos de ellos un hermano, y otro la madre afectada. Todos los pacientes presentaron hipocalcemia ( $7,0 \pm 1,5$ , rango 4,2-8,7 mg/dl), hiperfosfatemia ( $8,2 \pm 1,8$ , rango 6,2-11 mg/dl) y PTH elevada ( $483 \pm 543$  pg/ml, rango 88-2100), en el momento de la consulta. En 5 pacientes se estudió la reabsorción tubular de fósforo, fue  $>95\%$  en 2 pacientes. Las radiografías

mostraron osteopenia en 5 pacientes y signos de osteólisis en 2. Los pacientes fueron tratados con 0,25 a 1 mg de calcitriol ( $26 \pm 12$  ng/kg/día) y de 1 a 3 g de calcio/día al realizarse el diagnóstico. Los pacientes que concurren a control en forma periódica como se indicaba, regularizaron el calcio y el fósforo sérico en 1 mes y mostraron la típica imagen en espejo. La dosis de calcitriol fue monitoreada con la calciuria. Doce niños tuvieron hipotiroidismo a los  $6 \pm 3,9$  años de edad (rango 5 meses-13,8 años) debido a resistencia a la TSH. La TSH de ingreso fue de  $15,6 \pm 9,8$ . Los 12 niños fueron tratados con levotiroxina. En 7 niños se estudió resistencia a la GhRH por tests de estimulación de arginina y clonidina, hallándose baja respuesta en 4 pacientes. Si bien se detectó déficit de hormona de crecimiento (HC) en 4 de 7 pacientes estudiados, solo en 2 de ellos se pudo iniciar tratamiento con HC, a los 10,3 y 11,8 años de edad. En 6 niños se estudió resistencia gonadal con test de LHRH, hallándose resistencia en 2 pacientes. A pesar de la heterogenicidad de esta enfermedad, el tratamiento con derivados de la vitamina D fue beneficioso, y la tolerancia a la medicación excelente. El objetivo de la terapia es mantener la calcemia normal, evitar la hipercalcemia y suprimir los niveles de PTH para evitar aumento de la remodelación ósea y enfermedad ósea por hiperparatiroidismo. El diagnóstico temprano, el estudio de otras resistencias hormonales y el control periódico de los pacientes, son de relevancia para promover el crecimiento y disminuir las secuelas de hipocalcemia de estos pacientes.

### CL38. HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA ESPORÁDICA: REPORTE DE CUATRO CASOS.

Pozzo MJ, Lozano MP, Rey M, Claus Hermberg H.

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán.

La presencia de hipercalcemia, hipocalciuria relativa y parathormona (PTH) inapropiadamente normal o discretamente elevada hacen sospechar el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). La presencia de patrón familiar confirma el diagnóstico. En el caso individual puede resultar muy difícil separar HHF de hiperparatiroidismo primario (HPT 1°) leve. Se ha propuesto la relación clearance de calcio/clearance creatinina (clca/clcr) para diferenciar ambas entidades. Más del 80 % de individuos con HHF tienen relación  $<0,01$  y la mayoría de los HPT 1°  $>0,02$ . Se han descrito casos aislados de hipercalcemia hipocalciúrica adquirida por anticuerpos contra el receptor sensor del calcio (CASR) en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca). Objetivo: reportar pacientes que mostraron el fenotipo bioquímico descrito y que crearon dificultades en el diagnóstico diferencial. Casos clínicos: 4 pacientes de sexo femenino en las que se encontró hipercalcemia (en examen de rutina en 3 y en evaluación de retraso de consolidación de fractura en 1). Los datos bioquímicos se presentan en la siguiente tabla. Los valores de calcemia fueron los máximos hallados para cada paciente.

P	Edad	Ca total (mg/dl)	Ca iónico (mg/dl)	P (mg/dl)	Creat (mg/dl)	PTH (pg/ml)	Ca u 24 hs (mg/24 hs)	Ca/cr u ayuno	Cl ca / cl cr
1	76	11,2	5,67	2,1	1,05	100	52	0,03	0,006
2	72	10,4	5,49	2,5	0,91	107	67	0,07	0,009
3	75	11,1	5,78	3,7	1,06	77	44	0,02	0,005
4	53	11,1	5,70	4,1	0,81	84,7	43	0,03	0,003

Valores de referencia: Ca total : 8,8-10,2 mg/dl, Ca iónico: 4,5-5,2 mg/dl

P: 3,0-4,5 mg/dl, Creatinina: 0,6-1,20 mg/dl, PTH intacta:10-65 pg/ml



En todos los casos se descartó uso de litio o tiazidas. Las calciurias fueron reevaluados después de tratar con vitamina D en los casos que existía insuficiencia. En pacientes 1, 3 y 4 se descartó enfermedad celíaca. Ninguna paciente tenía litiasis. El screening de calcemia fue negativo en todos los familiares en primer grado disponibles. En la P1 se le realizó secuenciación del gen CASR buscando mutación de novo, que resultó negativo. Las pacientes 2 y 3 elevaron los valores de PTH en el seguimiento (en P3 coincidente con la caída transitoria del filtrado glomerular). Ambas fueron exploradas quirúrgicamente previa realización de centellograma con MIBI que fue positivo. Se hallaron y reseccionaron adenomas de paratiroides de 1,5 g en P2 y 0,24 g en P3 coincidentes con la localización del centellograma. Las calcemias se normalizaron en los dos casos. P4 es portadora de tiroiditis de Hashimoto y artritis reumatoidea, con anticuerpos positivos para ambas. Conclusiones: es probable que la hipocalciuria relativa no sea tan infrecuente en los HPT 1° asintomáticos. Las pacientes presentaron valores de PTH más altos que los reportados en la HHF, lo que pueden orientar al diagnóstico a HPT1°. El mismo pudo comprobarse en 2 pacientes. La relación entre la hipercalcemia y enfermedad autoinmune en P4 es por el momento puramente especulativa.

### **CL39. LAS NUEVAS FUENTES DE LÍPIDOS MONOINSATURADOS, ¿MEJORAN EL PERFIL LIPÍDICO LIPOPROTEICO Y EL CONTENIDO MINERAL ÓSEO, EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA NUTRICIONAL?**

Macri EV<sup>1</sup>, Juiz N<sup>1</sup>, Ramos C<sup>1</sup>, Gonzales Chaves MM<sup>1</sup>, Gamba A<sup>1</sup>, Zago V<sup>2</sup>, Scherier L<sup>2</sup>, Rodriguez P<sup>1</sup>, Zeni S<sup>1</sup>, Friedman S<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología. <sup>2</sup>Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas-INFIBIOC. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

En los últimos años, la industria demostró interés en diseñar alimentos ricos en aceite de girasol alto oleico (AGAO,  $\omega$ -9), underivado del girasol convencional (AG,  $\omega$ -6), para sustituir o reducir el consumo de grasas *trans*. Si bien, estos alimentos son recomendados para el tratamiento de la hipercolesterolemia de origen nutricional (HCN), el efecto de su consumo sobre el perfil lipídico-lipoproteico y la masa ósea está poco estudiado. Objetivo: Estudiar en ratas con HCN, el efecto de dietas elaboradas con esta nueva fuente de lípidos (rica en grasa monoinsaturada; AGAO,  $\omega$ -9) sobre los lípidos séricos y su relación con el contenido mineral óseo (CMO). Ratas Wistar macho (n=34) de  $21 \pm 2$ d fueron asignadas aleatoriamente a uno de 5 grupos (C=control y E=experimental). Todos los grupos recibieron durante 3 semanas (T3) una dieta aterogénica (DA= pellets+grasa saturada+colesterol). Luego por 3 semanas más (T6) siguieron el siguiente protocolo: C continuó con la DA mientras que E1 y E2 reemplazaron DA por  $\omega$ 9 (AGAO) o  $\omega$ 6 (AG), respectivamente. E3 y E4 reemplazaron grasa saturada por grasa insaturada de  $\omega$ 9+col o  $\omega$ 6 +col, también proveniente de AGAO y AG, respectivamente. A T3 se midió en todos los grupos la colesterolemia total (col-T) y a T6: col-T, triglicéridos (TG), sustancias reactivas al ácido tio-barbitúrico (TBARS), col HDL, col noHDL y CMO total (DXA, Lunar DPX). Resultados (media  $\pm$  DE, SNK y coeficientes de correlación de Pearson, nivel de significación 5%). A T3 se observó hipercolesterolemia en todos los grupos ( $p < 0,001$ ). A T6, E3 ( $\omega$ 9+col) presentó valores más elevados de col-T [ $314,8 \pm 32,5$  vs  $189,4 \pm 22,9$  y  $231,4 \pm 35,7$  mg/dL ( $p < 0,001$ )] y TBARS [ $2,7 \pm 0,3$  vs  $2,0 \pm 0,2$  y  $2,4 \pm 0,2$   $\mu$ mol/L ( $p < 0,001$ )] respecto a E4 ( $\omega$ 6+col) y C (DA), respectivamente. Col-noHDL disminuyó en los grupos con grasas insaturadas ( $p < 0,001$ ). Los coeficientes de correlación entre perfil lipídico y CMO en ratas hipercolesterolémicas (n=20) fue, r(p): -0,78 (0,0001); -0,78(0,0001) y +0,44(0,06) para Col-T, Col-noHDL y Col-HDL, respectivamente y en normocolesterolémicas (n=14): 0,03 (ns); -0,60(0,02) y +0,48(0,08) para Col-T, Col-noHDL y Col-HDL, respectivamente. Los triglicéridos no mostraron correlación. Estos hallazgos sugieren que el manejo nutricional de individuos HCN no resultaría adecuado con

dietas ricas en  $\omega$ 9; entonces, se cuestionaría en esta situación, la incorporación en la dieta de alimentos con AGAO. Asimismo dado el efecto negativo del colesterol sobre la masa ósea, se recomienda el seguimiento del CMO. UBACyT O-008 y O-015.

#### **CL40. BAJA MASA BLANDA MAGRA EN PIERNAS DE PORTADORAS DE ENFERMEDAD DE DUCHENNE/BECKER**

Saraví FD, Mampel A, Echeverría MI, Vargas AL.

*Escuela de Medicina Nuclear e Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, 5500 Argentina.*

**Introducción:** La enfermedad de Duchenne/Becker (DMD/BMD) es una distrofia muscular progresiva causada por alteraciones en el gen DMD. Este gen se ubica en el cromosoma Xp21, tiene 79 exones y codifica la proteína distrofina. Cerca de 70% de los errores moleculares son deleciones o duplicaciones. El resto es causado por mutaciones puntuales. El patrón de herencia de la enfermedad es ligado al sexo, por lo que los varones son afectados y las mujeres son portadoras sanas. Su incidencia se estima en 1 cada 3000 varones nacidos vivos. Un problema práctico en genética clínica es que el enorme tamaño del gen (2,9 Mpb) complica el diagnóstico molecular y hace deseable contar con métodos confiables de rastreo de mujeres portadoras. En los varones afectados se ha descrito elevación de la creatina kinasa sérica, pseudohipertrofia de los gemelos y cambios en la composición corporal por diversos métodos, incluida la DXA. Entre los citados cambios se destacan menor contenido mineral óseo y masa magra y mayor masa adiposa. Dado que en las portadoras también se ha informado aumento de la creatina kinasa y otras alteraciones, como debilidad muscular, evaluamos si es objetivable en ellas alguna diferencia en la composición corporal estudiada por DXA. **Métodos:** De madres de pacientes derivados al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Cuyo se identificaron ocho portadoras ciertas, cuya edad era de 44,1 (SD 11,6) años. El status de portadora cierta se asignó en tres casos por tener la mujer dos hijos afectados con DMD. En las restantes cinco mujeres, que tenían un solo hijo afectado, el estado de portador se confirmó mediante la técnica molecular MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*) que detecta deleciones y duplicaciones del gen de la distrofina. La composición corporal de las portadoras se analizó por DXA (Lunar Prodigy) y se comparó con la de ocho mujeres clínicamente sanas, sin antecedentes familiares de trastornos genéticos, apareadas por edad. Además del análisis convencional de cuerpo entero, se determinó la composición de las piernas fijando la región de interés entre la rodilla y el tobillo. Los resultados se analizaron por prueba *t* de Student de dos colas y regresión simple. Se consideró significativa  $p < 0,05$ . **Resultados:** La edad de las portadoras fue 44,1 (SD 11,6) años y la de las controles 44,9 (SD 6,0) años;  $p = 0,868$ . Para el cuerpo entero, los valores medios de índice de masa corporal, contenido mineral óseo, masa blanda magra y masa grasa fueron menores en las portadoras, sin que las diferencias con los controles fueran significativas. En el análisis localizado en las piernas, no hubo diferencia significativa en las medias de contenido mineral óseo ni de masa grasa. No obstante, en las portadoras la masa blanda magra de las piernas fue de 3005 (SD 424) g mientras que en las controles fue de 3484 (SD 300) g;  $p = 0,021$ . Adicionalmente, en las portadoras se halló una alta correlación entre masa blanda magra y contenido mineral óseo de las piernas ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,003$ ). Por el contrario, no hubo correlación significativa entre estas variables en las mujeres controles. **Conclusiones:** Los presentes resultados indican menor masa blanda magra en las piernas en las portadoras y una relación estrecha entre la masa blanda magra y el contenido mineral óseo no observada en los controles. Hasta donde sabemos este es el primer informe de diferencias en la composición corporal de portadoras de DMD/BMD y mujeres sanas. Los presentes resultados sugieren que la DXA merece atención como método complementario de estudio de posibles portadoras de mutaciones del gen de la distrofina, cuya adición a otras variables como la creatina kinasa sérica podría facilitar el rastreo previo a pruebas moleculares.



#### CL41. REPORTE DE DOS FRACTURAS EN SACRO.

Gómez Acotto C<sup>3</sup>, Santini Araujo E<sup>1</sup>, Galloso C<sup>2</sup>, Roldan E<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Anatomía Patológica, Universidad de Buenos Aires, <sup>2</sup>Centro Médico Las Lomas, <sup>3</sup>Universidad Maimonides, Buenos Aires. Argentina.

Las fracturas en sacro son poco frecuentes. Se producen por metástasis, insuficiencia en osteoporosis, stress en jóvenes y postradioterapia. Presentamos: a) una paciente de 64 años, con osteopenia leve, solo tratada con calcio, presentaba dolor en cintura con irradiación en miembros inferiores. No tenía antecedente de caída o lesión traumática. En placas radiográficas impresionaba trazo fracturario en alerón de sacro y el centellograma óseo con Tec 99 se observaba hipercaptación en alerón de sacro con imagen lítica. Por el antecedente, de adenocarcinoma de mama 14 años antes, se realizó biopsia bajo control tomográfico que mostró metástasis de adenocarcinoma. b) Paciente de 82 años, sin antecedente patológicos de importancia, salvo degeneración de macular y trastornos de la visión. Medicada con alendronato, hacia tres años por osteopenia, sin fracturas. Comienza sin traumatismo con dolor intenso en cintura baja y dificultad en la marcha. En guardia traumatológica se realiza tomografía axial computada que muestra fractura de sacro, se interna y para descartar metástasis probable. Se realiza biopsia dirigida. El examen anatomopatológico muestra: no atipia celular, se interpreta la fractura por insuficiencia. En control posterior en consultorio se observa antecedente de fosfatasa alcalina ósea elevada. Se revisa la biopsia, la paciente presenta enfermedad de Paget. La primera paciente, recibió radioterapia en la zona de la fractura y pamidronato endovenoso en dosis de 90 mg, con buena respuesta. La segunda mejoro dolor con reposo y también recibió pamidronato endovenoso.

#### CL42. GENOTIPOS DEL RECEPTOR DE VITAMINA D Y DE ESTRÓGENO EN TRES MIEMBROS OSTEOPORÓTICOS DE UNA FAMILIA.

Echecury M<sup>1</sup>, Nebel E<sup>1</sup>, Pérez A<sup>2</sup>, Picotto G<sup>2</sup>, Tolosa de Talamoni N<sup>2</sup>, Sánchez A<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Sanatorio Británico de Rosario; <sup>2</sup>Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. <sup>3</sup>Centro de Endocrinología, Rosario.

Existe una relación entre algunos sitios polimórficos del gen del receptor de vitamina D (VDR) y del receptor de estrógenos (ER) con la densidad mineral ósea (DMO). El objetivo del presente trabajo fue estudiar esta relación en tres pacientes con osteoporosis, relacionados familiarmente. Las características de los pacientes estudiados fueron las siguientes: Paciente PC: Varón, 28 años de edad, soltero, empleado gastronómico. Pesa 55 kg; IMC 19,2 kg/m<sup>2</sup>. Fuma 10 cigarrillos diarios. Tuvo cinco fracturas periféricas entre los 8 y los 20 años de edad. A los 23 años le tomaron radiografías en examen preocupacional y se detectó osteopenia. La densitometría (DXA) mostró T-score lumbar de -3,3 y femoral de -3,4. Se descartaron causas de osteoporosis secundaria, y solamente se le indicó aumentar la ingesta de calcio con la alimentación. Recientemente ha iniciado tratamiento con ranelato de estroncio. Paciente LB: Mujer, 53 años de edad, 3 años postmenopausia, ama de casa, sin antecedentes de fracturas. Diagnóstico de osteoporosis a los 50 años (8 meses de amenorrea), por antecedente de un hijo con osteoporosis. Historia familiar: madre viva de 78 años, sana; padre fallecido a los 80 años con demencia. La DMO lumbar por QCT es baja (T-score -2,73). Paciente NB: Mujer, 31 años de edad, soltera, empleada administrativa, sin antecedentes de fracturas. Peso: 62 kg; talla: 1,54 m. Diagnóstico de osteoporosis a los 27 años, por antecedente de un medio hermano con dicha enfermedad. DMO lumbar (DXA) T-score -2,4; cuello femoral T-score -1,6. No tiene factores de riesgo para osteopenia y se descartan causas de osteo-

porosis secundaria. Recientemente inició tratamiento con ranelato de estroncio y suplemento oral de calcio. Los tres pacientes están emparentados: PC y NB son medios hermanos, hijos ambos de LB, pero de padres diferentes. Se estudiaron los alelos del receptor de estrógeno (sitio polimórfico PvuII), y del receptor de vitamina D (sitios polimórficos BsmI y Fok I) por la técnica de RFLP. Los genotipos se indican con letra imprenta mayúscula (ausencia del sitio de corte de la enzima de restricción) y letra imprenta minúscula, para la presencia de sitio de corte. Los resultados obtenidos fueron: Paciente PC: Pp, bb, Ff. Paciente LB: Pp, bb, Ff. Paciente NB: pp, bb, FF. Se destaca el hallazgo de que los tres pacientes son homocigotas para el alelo bb, que indica presencia de sitios de restricción en ambos alelos, y que es el que resultó más frecuentemente asociado con baja DMO en la población de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis estudiadas en la ciudad de Córdoba y alrededores (cf. Pérez A, et al. *JBMM* 26:358, 2008).