

Cirrosis alcohólica, osteoporosis y marcadores del metabolismo óseo

Alcoholic cirrhosis, osteoporosis and metabolic bone markers

M. Escalante*, R. Franco*, L. Cubas**, J.I. Goiría***, M.L. Zulueta****, A. Cabarcos*****, C. Duque****, F. Miguel*

*Departamento de Medicina Interna. Hospital de Basurto (Bilbao).

**Centro de Cálculo. Universidad de Deusto (Bilbao).

***Área de Salud. Excmo. Ayuntamiento de Bilbao.

****Departamento de Bioquímica. Hospital de Basurto (Bilbao).

*****Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Donostia.

RESUMEN

OBJETIVOS: 1) Conocer si existe predominio de un tipo de osteoporosis (OP) en estos pacientes formación ósea disminuida o reabsorción ósea aumentada). 2) Correlacionar esta enfermedad con diferentes marcadores óseos.

MATERIAL Y MÉTODOS: *Sujetos de estudio:* 52 pacientes varones cirróticos alcohólicos de 45 a 65 años de edad, con función renal normal, no sedentarios y sin ningún tratamiento que pudiera alterar el estudio. *Diseño y variables:* estudio descriptivo transversal. Se evaluaron las siguientes variables: *enfermedad ósea*, por medio de RX simple de columna dorsal y lumbar y densitometría ósea (absortimetría de doble haz de RX-DPX plus LUNAR-Sistema DEXA), *marcadores del metabolismo óseo* (osteocalcina, 25 OH vitamina D, calciuria, creatinina en orina, hidroxiprolinuria, desoxipiridinolina, fosfatasa ácida tartrato resistente, PTH intacta, testosterona libre y estradiol) y *analítica de rutina*.

Análisis estadístico: ordenador Mc Intosh con el programa Filemaker-PRO. **RESULTADOS:** se consideró osteopenia si la densidad mineral ósea (DMO) era mayor a 1 desviación standard (DE) pero menor a 3 DE y OP si la DMO era mayor a 3 DE por debajo de la T score (valores promedio para mujeres adultas) o había fracturas de compresión vertebrales. La prevalencia total de enfermedad ósea (osteopenia y OP) fue del 58%. La pérdida de hueso tuvo lugar sobre todo en la columna lumbar (80%). La PTH elevada y la disminución de Mg y vitamina D indicaron una alteración del metabolismo de la vitamina D. La osteodistrofia de la cirrosis alcohólica se caracteriza por un aumento en la reabsorción ósea.

PALABRAS CLAVE: cirrosis alcohólica, marcadores óseos, osteodistrofia hiperreabsortiva.

ABSTRACT

OBJECTIVES: 1) To know if there is a predominant type of osteoporosis in these patients (decreased bone formation or increased bone reabsorption). 2) To correlate this disease with different bone markers.

SUBJECTS AND METHODS: *Study population:* 52 alcoholic cirrhotic males from 45 to 65 years old, with normal values of kidney function, non-sedentary and without any treatment that could alterate the study.

Design and variables: transversal descriptive study. The following variables were evaluated: *bone disease* (thoracic and lumbar spine standard X rays and bone densitometry (dual energy X-ray absorptiometry DPX plus LUNAR-DEXA, *metabolic bone markers* (osteocalcin, 25-hydroxyvitamin D, urine calcium, creatinine, hydroxyproline and deoxypyridinoline, serum tartrate resistant acid phosphatase, intact PTH, free testosterone and estradiol) and *laboratory examination*.

Statistical analysis: Mc Intosh computer (program Filemaker- PRO). **RESULTS:** osteopenia was considered if bone mineral density (BMD) was higher than 1 standard deviation (SD) but lower than 3 SD and osteoporosis (OP) if BMD was higher than 3 SD below T score (mean values for adult women) or there were spinal compression fractures. The total prevalence of bone disease (osteopenia and OP) was 58%. The bone loss appeared above all in lumbar spine (80%). High PTH and decreased magnesium and D vitamin revealed an altered D vitamin metabolism. The osteodystrophy in alcoholic cirrhosis is due to an increase in bone reabsorption.

KEY WORDS: alcoholic cirrhosis, bone markers, hyperreabsorptive osteodystrophy.

LABURPENEA

HELBURUAK: 1) Gaixo hauengar osteoporosis (OP) mota baten nagusitasunik ote dagoen jakitea, hezur eraketa gutxiturik edo hezur birxurgapen handiturik. 2) Koerlazioanatu gaixotasun haue hezur markagailekin.

MATERIALA ETA METODOAK: *Azterketagai diren subjektuak:* 52 gaixo zirotoiko, 45 eta 65 urte artean, giltzurrun funtzio normalarekin, sedentarioak ez direna eta azterlana alda lezakeen edonolako tratamendurik gabe.

Diseinua eta aldagaiak: zehar azterlan deskribatzailea. Ondorengo aldagaiak ebaluatzen dira: *hezur gaixotasuna* X izpi arruntak egin zitzaizkion gerri bizkarrezurrari eta hezur densitometria (DPX plus LUNAR-DEXA X izpien aurpegi bikoitzeko absortimetria), *hezur metabolismoaren markagailuak* (osteokaltzina 25 OH bitamina D, kaltziuria, kreatinina gemuan, hidroxiprolinuria, desoxipiridinolina, fosfatasa azidoa tartrato erresistentea. PTH ukitu gabea, testosterona libre eta estradiola) eta *ohiko analisiak*.

Análisis estatistikoa: Macintosh ordenagailua Filemaker-PRO programarekin. **EMAITZAK:** osteopeniatzat hartu zen hezur mineral dentsitatea (HMD) 1 despidarapen estandarra (DE) baino handiagoa baina 3 DE baino txikiagoa bazen, eta OP HMD 3 DE baino handiagoa zen T score-ren azpitik (batez besteko balioak emakume nagusientzat) edo konpresio bertebraleko hausturarik bazeuden. Hezur gaixotasunaren (osteopenia eta OP) nagusitasuna %58koa izan zen. Hezur galtzea gerri bizkarrezurrean gertatu zen batez ere (%80). PTH altuak eta Mg eta D bitamina gutxitzeak D bitaminaren metabolismoaren alterazioa adierazi zuten. Zirrosi alkoholikoaren osteodistrofiak bereizgarritzat du hezur birxurgapena.

GILTZ HITZAK: zirrosi alkoholikoa, hezur markagailuak, osteodistrofia hiperxurgatzailea.

Correspondencia:
Miguel Angel Escalante Boleas
C/Gregorio Uzuquiano, 24, 1 dcha.
48920 Portugalete. Bizkaia

Recibido: 8-4-2002
Aceptado: 1-2-2003

Introducción

La osteoporosis (OP) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países occidentales.

La disminución de la masa ósea se traduce en la práctica clínica en la aparición de fracturas patológicas.

Hasta hace unos años la pérdida de masa ósea se polarizaba etiológicamente hacia el proceso fisiológico del envejecimiento y la menopausia (OP primarias). Sin embargo, se han identificado posteriormente un amplio grupo de enfermedades que conllevan osteopenia entre las que se incluyen las hepatopatías y, más concretamente, la cirrosis hepática.

Las alteraciones óseas encontradas en esta enfermedad se denominan en su conjunto osteodistrofia hepática y engloban OP, osteomalacia y anomalías en el metabolismo fosfocálcico.

Finalmente, la mayoría de los estudios realizados concluyen que la OP es la enfermedad ósea más común en las hepatopatías crónicas.

Material y métodos

Objetivos: 1) Conocer si hay un tipo predominante de OP en los varones cirróticos alcohólicos (hipoformativa o hiperreabsorptiva). 2) Correlacionar la enfermedad ósea con los diferentes marcadores del metabolismo mineral.

Metodología: 1) *Sujetos de estudio:* *Obtención de la muestra:* sobre el listado de todos los varones de 45 a 65 años de edad del Hospital de Basurto-Bilbao desde el 1-1-89 hasta el 30-3-94, diagnosticados de cirrosis alcohólica, y que totalizaban 194 individuos, se extrajeron, comenzando desde el final del listado, 1 de cada 3 sujetos hasta completar una primera relación de 74 pacientes que reunían las condiciones de selección del estudio.

De los 74 sujetos se esperaba conservar como mínimo 65 individuos válidos,

siendo este número el mayor y suficiente para alcanzar un alfa de 0,05, que es el estándar habitual en la literatura médica. La cirrosis hepática fue comprobada a través de la historia clínica, pruebas de laboratorio, ecografía abdominal, aparición de complicaciones propias de esta patología y biopsia hepática en algunos pacientes. Se envió información detallada de los objetivos y fases del estudio a los 74 individuos. Transcurridos 2 meses, se envió una segunda carta a los que no habían contestado a la primera. Finalmente, se les localizó telefónicamente, excluyéndose los que habían fallecido y los que declinaron participar en el proyecto. Un total de 52 pacientes contestaron afirmativamente, desarrollando 46 de ellos el estudio en su totalidad. Las 6 pérdidas, ocurridas durante los 2 años que duró la recogida de datos, se debieron a óbitos.

Requisitos de selección:

1) Sujetos varones cirróticos alcohólicos de edades entre los 45 y 65 años. 2) Criterios analíticos de función renal normal. 3) No estar sometido a tratamiento con vitamina D, estrógenos, antiandrógenos, esteroides y suplementos de Ca. 4) No ser individuos sedentarios. 5) Los seleccionados serán informados de los objetivos y protocolo del estudio, obteniéndose su conformidad por escrito.

2) **Diseño y variables:** se trata de un estudio descriptivo transversal completado en 2 años (1994 y 1995).

Para el desarrollo del mismo se dispuso de las instalaciones de los Servicios Generales Básicos del Hospital de Basurto (Bioquímica Clínica, Extracciones y Radiodiagnóstico) y del Centro Municipal de Salud del Excmo. Ayuntamiento de Bilbao, donde se realizaron las mediciones densitométricas.

Se valoraron los siguientes factores:

1. **Marcadores del metabolismo óseo:** a) FORMACIÓN ÓSEA: osteocalcina, 25 OH vitamina D.

b) REABSORCIÓN ÓSEA: *Marcadores urinarios: calciuria, creatinina en orina, OH prolina en orina de 24 horas y desoxipiridinolina-DPD.

Para la OH prolina los pacientes realizaron una dieta pobre en colágeno 48 horas antes de la recogida de la orina (sin carne, pescado, pollo, gelatinas, helados, etc.) y se usó el método colorimétrico-espectrofotométrico.

En la DPD la colección de orina no precisó restricción dietética y la medición fue por enzimoanálisis competitivo.

*Marcadores séricos: fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART), usando el

método cinético-espectrofotométrico, y PTH intacta, con el método RIA.

c) **HORMONAS SEXUALES:** testosterona libre y estradiol sérico (ambos medidos por RIA).

2. **Parámetros analíticos:** las determinaciones se realizaron en un autoanalizador Hitachi 717, con reactivos Boehringer-Mannheim. Se valoraron bioquímica (glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT, GGT, BR total y colesterol), electrolitos (Ca, P, Mg, Na, K y Cl), proteinograma, serie férrica, hematimetría y estudio de coagulación.

3. **Estudios radiológicos convencionales y densitométricos:** a) **RADIOGRAFÍA DE COLUMNA VERTEBRAL TORÁCICA Y LUMBAR:** estudio radiológico simple, en posición lateral, a 1 metro de distancia, abarcando de D7 a L3, para comprobar la presencia de fracturas de compresión vertebrales (considerando como tales fracturas la disminución del 20-25% de la altura del cuerpo vertebral).

b) **DENSITOMETRÍA ÓSEA:** se considera osteopenia desde el punto de vista densitométrico cuando la DMO está al menos 1 DE por debajo de la T score y OP si se encuentra a más de 2,5 DE por debajo de la T score (valores promedio para mujeres adultas) (5). Como la muestra era de varones, se habló de OP a partir de 3 DE por debajo de la T score en cualquiera de los 3 lugares de medición (columna lumbar y ambos cuellos femorales).

Se compararon los valores obtenidos en nuestros pacientes con los de 232 controles sanos, considerando que un individuo había perdido masa ósea si se cumplía lo arriba mencionado (6).

Obtuvimos los valores de DMO en columna lumbar y cuello femoral debido a que son las regiones anatómicas más representativas de hueso trabecular y cortical, respectivamente.

3) **Análisis de los datos:** se diseñó una base de datos en un ordenador Mc Intosh mediante el programa Filemaker PRO. La preparación de los datos se realizó en un ordenador Performa 6200 y la explotación de las variables en un ordenador Mc Intosh Performa 6200 con el programa Statview.

Se dividió al colectivo en 2 grupos de afectados o no por la pérdida de masa ósea y se compararon todas las variables entre los 2 grupos por medio de pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas. El nivel de significación se estableció a partir de un valor de alfa de 0,05.

Resultados

El 58% de los pacientes tenían enfermedad ósea (40% osteopenia y 18% OP). El 82,3% sufrieron pérdida de masa ósea en la columna lumbar y el 17,7% en cuello femoral (Figura 1).

Aunque dentro de la normalidad, la **urea y la creatinina** fueron más elevadas en los que perdieron masa ósea. Los valores de **GOT, GPT, BR total y VCM** en los sujetos osteopénicos fueron mayores y los del índice de protrombina y plaquetas menores que en los controles.

Los niveles de **Mg y P** estaban descendidos (media: M=1,46 y 3,16 respectivamente) y los de **Ca** ligeramente más altos en los osteopénicos que en los controles (M=4,84).

Los valores de **estradiol** fueron más altos (M=59,88, VR<80 pg/ml) y la concentración de **testosterona** más baja (M=5,90, VR=3-11 ng/ml) en los individuos con afectación ósea que en los controles (M=48,14 y 7,41 respectivamente).

Los niveles de **vitamina D** fueron claramente inferiores en los sujetos con osteopenia y la media estaba por debajo de los niveles normales de referencia (M=11,66, VR=12-96 ng/ml). La relación entre vitamina D y enfermedad ósea estaba próxima a la significación estadística (p=0,06).

Los valores de osteocalcina en los pacientes con enfermedad ósea de la muestra fueron más altos (M=7,28, VR=0,7-6,9 ng/ml) (Figura 2) y las concentraciones de esta proteína se relacionaron con la DMO en cuello femoral derecho (CFD).

Los valores de **FART** fueron ligeramente más altos en los individuos osteopénicos

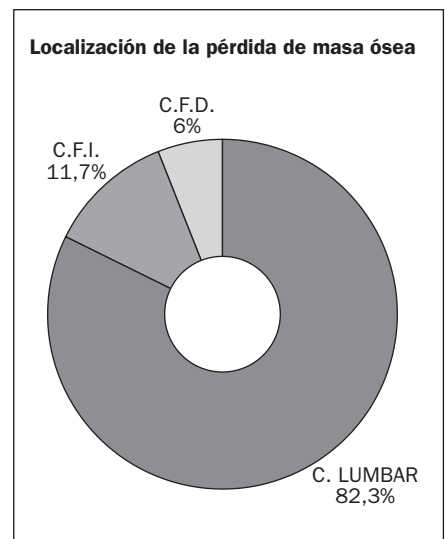


Fig. 1: Localización de la pérdida de masa ósea.

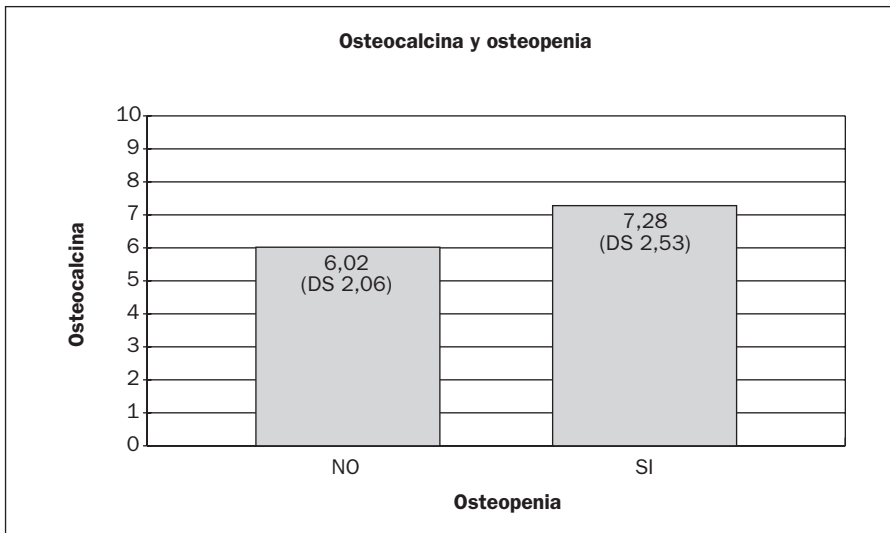


Fig. 2: Osteocalcina y osteopenia.

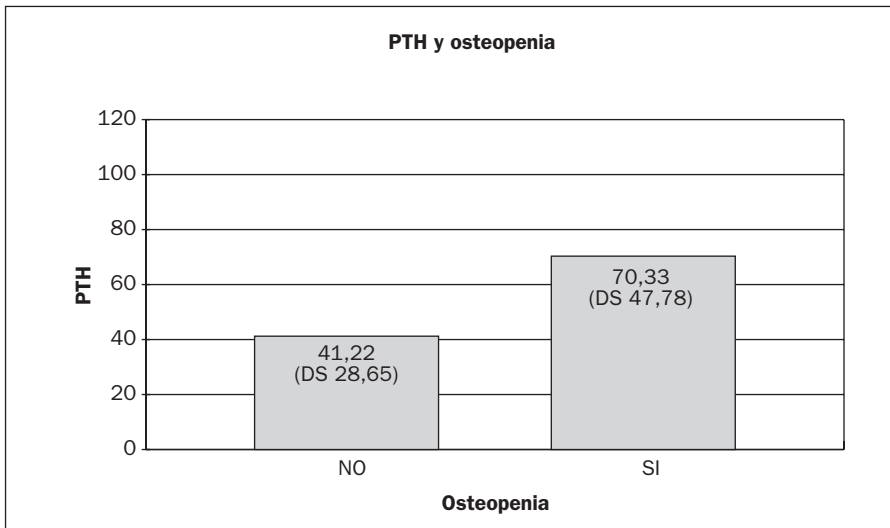


Fig. 3: PTH y osteopenia.

(M=1,37, VR=0-2,4 U/L), pero sin que se encontrara ninguna correlación estadística. La concentración de la **PTH intacta** estuvo por encima de los niveles normales en los sujetos que presentaban desmineralización ósea (M=70,33, VR=<65 pg/ml) (Figura 3). Se halló una relación significativa entre la PTH y la pérdida de masa ósea.

Finalmente, se encontraron algunos resultados reseñables con relación a los marcadores urinarios.

Los pacientes osteopénicos presentaron niveles más bajos de **calciuria** que los controles (M=9,22, VR=5-12,5 meq/24 horas).

La **excreción de creatinina** fue ligeramente más alta en los enfermos con pérdida de masa ósea (M=1,16, VR=1-2 g/24 horas) y se encontró correlación signifi-

cada con los valores de DMO en ambos cuellos femorales.

La **hidroxiprolinuria** estaba aumentada en los pacientes osteopénicos (M=13,55, VR=6-22 mg/m²/24 h) pero no se alcanzó la significación estadística.

Los niveles de **DPD** fueron más altos en los sujetos con enfermedad ósea de la muestra que en los controles (M=6,02, VR=2,5-5,5 nanomoles DPD/milimoles creatinina). El 78,6% de los individuos con OP en la columna lumbar tuvieron niveles altos de DPD (Figura 4).

Discusión

Diamond publicó en 1990 un artículo titulado "Osteoporosis and skeletal fractures in Chronic Liver Disease" y afirmó que la enfermedad hepática representa un riesgo de padecer OP tanto en el esqueleto axial como en los huesos periféricos (1).

Bonkovsky presentó ese mismo año "Prevalence and prediction of osteopenia in Chronic Liver Disease", manteniendo que la osteopenia es prevalente en las hepatopatías crónicas, sobre todo si la masa muscular esquelética está disminuida y aumenta la fosfatasa alcalina sérica (2).

El método que ofrece mayores garantías en el diagnóstico de OP es la densitometría ósea. El sistema DEXA usa una fuente de RX dirigida a la producción de 2 energías: un fotón detector y una interfase con un sistema computarizado para mostrar las áreas cortadas, calcular la DMO y el contenido mineral óseo (CMO). Además, permite medir la masa grasa, la masa muscular y el porcentaje de grasa (densitometría total corporal) (2).

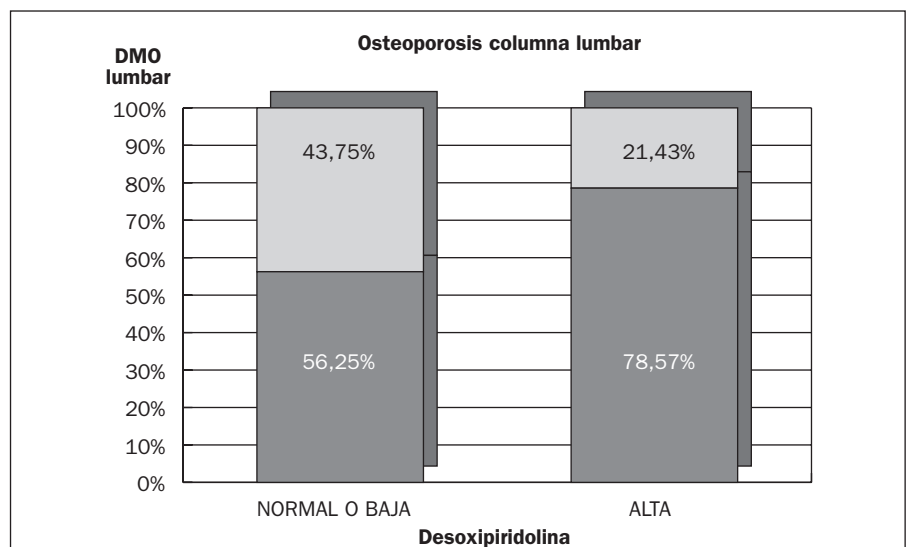


Fig. 4: Osteoporosis columna lumbar.

Los intentos de correlacionar las hepatopatías crónicas con la enfermedad ósea entremezclan las enfermedades hepáticas colestáticas y no colestáticas, de modo que no es posible establecer si la afectación es más prevalente para un tipo concreto de hepatopatía.

Asimismo, se suelen presentar muestras conjuntas de varones y hembras de arcos de edad muy amplios, por lo que surge la duda de si la OP es secundaria o pueden interactuar la edad y el sexo como “factores obligados” en la pérdida de masa ósea.

En 1984, el artículo de Mobarhan “Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D or supportive treatment” incluía sólo a varones menores de 65 años (3), al igual que el trabajo de Conte de 1989 “Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis” (4).

La localización más usual de la osteopenia en los cirróticos alcohólicos es la trabecular. Conte observó OP trabecular en el 50% de los cirróticos alcohólicos (4).

Jorge y cols también encontraron modificaciones óseas sobre todo en el esqueleto axial debido a que el turnover óseo en el hueso trabecular es 8 veces más intenso que en el cortical (7).

Bonkovsky informó de la existencia de desmineralización sobre todo a nivel del triángulo de Ward (lugar del cuello femoral compuesto fundamentalmente por hueso trabecular) (2).

El 82,3% de la enfermedad ósea de los pacientes de nuestra muestra tuvo lugar en la columna lumbar (compuesta por hueso trabecular) frente al 17,7% en cuello femoral (hueso cortical).

El hallazgo de valores más elevados de urea y creatinina en los sujetos osteopénicos que en los controles, aún sin existir criterios de osteodistrofia renal, podría deberse a un peor estado del funcionamiento renal en los cirróticos o a una mera casualidad estadística.

La alteración en los parámetros bioquímicos del funcionalismo hepático se interpretó como una tendencia a que cuanto más incidiera la hepatopatía mayor sería la probabilidad de patología ósea asociada.

Pitts afirmó que las concentraciones de Ca sérico en el alcoholismo crónico podrían ser bajas, normales o altas y que la hipocalcemia se debía primariamente a hipoalbuminemia (8).

Zarnitsky sostuvo que la hipomagnesemia severa interviene en la disminución de la secreción de PTH, induciendo resistencia a la acción periférica de esta hormona (9).

Sin embargo, si el descenso de Mg es ligero, puede contribuir al aumento en los niveles de PTH (10).

Los resultados de los niveles de PTH y Mg de nuestro estudio corroboran esta afirmación.

Las hormonas sexuales juegan su papel como marcadores de formación ósea. En los varones alcohólicos, los niveles de estrógenos séricos pueden aumentar por conversión de testosterona en estradiol y de androstendiona en estrona en la grasa periférica (11).

El hallazgo de valores más altos de estradiol en los sujetos osteopénicos de nuestra muestra podría explicarse por la gravedad de su hepatopatía o por el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio.

Jackson encontró déficit de testosterona en el 30% de los individuos con OP vertebral (12).

En nuestro estudio, la concentración de esta hormona fue más baja en los pacientes osteopénicos, pero no hubo relación significativa con la pérdida de masa ósea.

Las concentraciones de los metabolitos de la vitamina D están determinadas por las de las proteínas transportadoras más que por la función hepática, según algunos autores (13).

El déficit de vitamina D puede cursar con OP o agravarla, pero es improbable que sea un factor patogénico importante en el desarrollo de dicha enfermedad ósea (14). Dados los resultados encontrados en nuestro trabajo existe la posibilidad de que el metabolismo de la vitamina D pueda estar alterado en los cirróticos alcohólicos.

Así, los niveles deficientes de vitamina D provocaron una secreción anormal de PTH como efecto compensatorio y, por tanto, un aumento en los valores de esta hormona (15).

El aumento de la PTH con la edad lleva a un hiperparatiroidismo fisiológico secundario a la disminución de la función renal y a la hipocalcemia por malabsorción intestinal de Ca (16).

Algunos autores no han encontrado alteraciones (17) e incluso otros obtuvieron descensos de la PTH en pacientes cirróticos (18) (19) (20).

Por nuestra parte, se halló una relación significativa entre la PTH y la pérdida de masa ósea, con niveles elevados de la hormona en los sujetos con enfermedad ósea.

La osteocalcina es una proteína ósea cuya producción se estimula por la hipocalcemia y la disminución de calcitriol. Sus valores aumentan en OP, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, etc. (21).

Reisch afirmó que la osteopenia del cirrótico se debía a la disminución de la actividad osteoblástica reflejada por niveles bajos de esta proteína (22).

Otros autores defienden igualmente que la disminución de osteocalcina es el principal factor responsable en la etiopatogenia de la osteodistrofia hepática (23) (19). Sin embargo, en situaciones de recambio óseo alto, sus niveles pueden aumentar (24).

Nosotros encontramos niveles más altos de osteocalcina en los individuos osteopénicos, lo que podría atribuirse a dicho recambio óseo acelerado.

La FART aumenta en patologías con turnover óseo alto (Paget, hiperparatiroidismo), y con aumento en la reabsorción (metástasis óseas, mieloma múltiple, OP vertebral) (25) (26).

Como hemos dicho, no se halló ninguna relación estadística entre FART y enfermedad ósea.

La calciuria carece de sensibilidad para detectar desmineralización y sólo expresa un aumento marcado en la reabsorción ósea (26). Si disminuye, sugiere déficit de vitamina D u otra forma de malabsorción de Ca (27) (28) (29) (18).

Sin embargo, hay autores que han encontrado hipercalcemia en pacientes alcohólicos y con diversas hepatopatías (30) (17).

Los sujetos con desmineralización ósea del estudio presentaron niveles más bajos de calciuria, lo que podría asociarse a un déficit de vitamina D.

La excreción urinaria de creatinina podría ser un predictor útil de la disminución de la DMO (2). Esta aseveración se constató en nuestros pacientes, habiendo una relación significativa con los valores de DMO en cuello femoral.

La OH prolina no suele tener valor diagnóstico en OP, pero si aumentan sus niveles podrían predecirse aquellos casos con un mayor índice de remodelado (31).

Pudimos objetivar un ligero aumento de OH prolina, pero sin llegar a la significación estadística.

La DPD en orina se correlaciona con el turnover óseo en la OP vertebral (26) y sirve para valorar la pérdida ósea inmediatamente después de la menopausia, en el tratamiento corticoideo y si se ha padecido una fractura reciente (32).

Los niveles de DPD fueron más altos en los sujetos con enfermedad ósea de la muestra. El 78,6% de los individuos con OP en la columna lumbar presentaron valores altos de DPD, lo que podría orientar hacia su utilidad como marcador en la OP vertebral.

En cuanto al tipo de OP en las hepatopatías crónicas, Compston defendió que

sería de turnover alto o bajo. La de recambio alto cursa con formación ósea normal o aumentada, pero sobrepasada por la reabsorción. En cambio, en la de recambio bajo predomina la disminución de la formación ósea (33).

Varios trabajos de Diamond han informado de una alta prevalencia de OP de recambio bajo en la cirrosis hepática (34) (35).

Mobarhan mantuvo que no era probable que la pérdida ósea en la cirrosis alcohólica se debiera a un exceso en la actividad osteoclástica (3) y Chappard que la disminución de la actividad osteoclástica asociada a una función osteoclástica normal podría jugar un papel en la patogenia de la OP concomitante de esta enfermedad (36).

Sin embargo, autores como Johnell manifestaron que los cambios óseos secundarios al enlismo se caracterizaban por el aumento en la reabsorción ósea (20).

Los resultados de nuestro trabajo se acercan a esta afirmación, ya que los marcadores de reabsorción ósea (excepto la calciuria) y la osteocalcina, estaban aumentados en los sujetos con patología ósea.

Por todo ello, aún con la limitación de que el número de enfermos que participó en el estudio fue algo inferior al necesario, parece que los cambios óseos asociados a la cirrosis alcohólica podrían deberse a un aumento en la reabsorción del hueso.

Referencias bibliográficas

- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-7.
- Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12 (2): 273-80.
- Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect vitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4 (2): 266-73.
- Conte D, Caraceni MP, Duriez J, et al. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84 (10): 1231-4.
- Kanis JA. Osteoporosis y sus consecuencias. En: Kanis JA, ed. *Osteoporosis 1ªed* (ed. esp). Londres: Blackwell Science Ltd, 1996; 1-25.
- Goiría JJ, Pastor A. Densidad mineral ósea en los habitantes de Bilbao. Estudio mediante DEXA de la mineralización ósea de una muestra significativa de población sana. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología 1994; 183.
- Jorge JA, González CE, Torres A y cols. Valoración de la masa ósea en la cirrosis hepática alcohólica mediante tomografía computarizada de la cuarta vértebra lumbar. *Rev Esp Enf Digest* 1987; 72 (6): 705-11.
- Pitts TO, Van Thiel DM. Disorders of divalent ions and vitamin D metabolism in chronic alcoholism. *Recent Dev Alcohol* 1986; 4: 357-77.
- Zarnitsky C, Daragon A, Le Lôet X. Retentissement osseux de l'intoxication alcoolique. *Presse Med* 1989; 18 (20): 1005-6.
- Bikle DD, Genant HK, Cann C, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med* 1985; 103 (1): 42-8.
- De Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, et al. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. *Clin Orthop* 1983; 179: 107-15.
- Jackson JA. Osteoporosis in men. En: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 11ªed. Philadelphia; Lippincott-Raven publishers, 1993; 255-8.
- Diamond T, Stiel D, Mason R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 1234-9.
- National Osteoporosis Society and the European Foundation for Osteoporosis and bone disease. The endocrinology of osteoporosis. En: Christiansen C, Riis BJ, eds. *Postmenopausal osteoporosis*. Aalborg: Handelstrykkeriet Aps, 1990; 33-5.
- Schapira D. Alcohol abuse and osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19 (8): 371-6.
- Rapado A, Yagüe M, Díaz M, Peramo B, Velasco C. Osteoporosis e el varón. *Med Clin (Barc)* 1990;95: 389-93.
- Peris P, Pares A, Guañabens N, et al. Bone mass improves in alcoholics after 2 years of abstinence. *J Bone Miner Res* 1994; 9 (10): 1607-12.
- Farti B, Le Charpentier Y, Gueris J, Calmettes C, Dubrisay J. Vitamin D, parathormone calcitonine et histomorphométrie osseuse chez les cirrhotiques. *Rev Rhum Ed Fr* 1978; 45 (11): 631-40.
- Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis?. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11 (5): 417-21.
- Johnell O, Nilsson BE, Wiklund PE. Bone morphometry in alcoholic. *Clin Orthop* 1982; 165: 253-8.
- Del Pino J, García Talavera JR, Suquía B. utilidad de los marcadores bioquímicos óseos en el diagnóstico de la osteoporosis. *An Med Interna* 1991; 8 (supl 3): 5-14.
- Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Woloszczuk W, Wilvonseder R. Contenido mineral óseo periférico en los pacientes con hígado graso y cirrosis hepática. *Scan J Gastroenterol (ed esp)* 1991; 9: 119-22.
- Urrows ST, Freston MS, Pryor DL. Profiles in osteoporosis. *Am J Nurs* 1991; 91: 32-7.
- Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, D'Amada C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism* 1987; 36 (4): 322-6.
- De La Piedra C, Torres R, Rapado A, Díaz M, Castro N. Serum tartrate-resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 58-60.
- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover I: theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95 (Supl 5A):11S-16S.
- Eastell R, Riggs BL. Diagnostic evaluation of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 547-69.
- Laitinen K, Valimaki M, Landberg Allardt C, et al. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in finnish noncirrhotic male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 551-6.
- Albero R, Martínez ME, Lisbona A y cols. Evidencia de la existencia de hiperparatiroidismo secundario en la cirrosis hepática. Influencia de la terapéutica diurética. *Med Clin (Barc)* 1983; 80 (19): 819-22.
- Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism. Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med* 1986; 80: 393-7.
- De La Piedra C, Torres R. Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica: II Marcadores de reabsorción ósea. *An Med Interna* 1990; 7 (10): 534-8.
- León-Sanz M, Larrodera L. Marcadores bioquímicos en enfermedades óseas. *Rev Clin Esp* 1993; 193 (9): 494-502.
- Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27: 1073-90.
- Diamond T, Stiel D, Mason R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69 (6): 1234-9.
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Mc Dowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96 (1): 213-21.
- Chappard D, Plantard B, Petitjean M, Alexandre C, Riffat G. Alcoholic cirrhosis and osteoporosis in men: a light and electron microscopy study. *J Stud Alcohol* 1991; 52: 269-74.