

Ejercicio y masa ósea

Exercise and bone mass

E. CRESPO Y F. GOMAR

SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Resumen. La actividad física es imprescindible para alcanzar una correcta arquitectura y masa ósea, ya que a nivel tisular, las cargas mecánicas locales desencadenan un proceso de adaptación encaminado a la contención de esas cargas. Por lo tanto, la práctica deportiva generará un aumento del estrés tisular óseo, provocando la activación de los procesos de formación y modelado óseo. Los ejercicios con elevadas intensidades de carga son los que generan mayor masa ósea. Pero no todas las circunstancias de la práctica deportiva producen un incremento de la masa ósea. El ejercicio extenuante puede producir una disminución de los niveles de esferoides sexuales en adolescentes, aumenta la acidosis tisular y aumentan los niveles de glucocorticoides. Estando todos estos factores asociados a una disminución de la masa ósea.

Summary. Physical activity is essential to develop a correct architecture and bone mass by means of the adaptation process of the tissues to hold the forces produced during exercise activities. Therefore, sports practice will produce higher bone tissue stress increasing the formation and remodeling of bone. Weight-bearing exercises produce the higher increase of bone mass, but not all circumstances of sport practice generate such increase of bone mass. Strenuous exercise may actually decrease bone mass in teenagers by various possible mechanisms like sexual steroids decrease, with an increase of tissue acidosis and glucocorticoids levels.

Correspondencia:

Dr. Eusebio Crespo Romero
Servicio de Traumatología
y Cirugía Ortopédica
Hospital Clínico Universitario
de Valencia
Av. Blasco Ibañez nº17
46010 Valencia

Introducción. La influencia que el ejercicio posee sobre la formación y el desarrollo del sistema esquelético, se ejerce desde las primeras semanas y prosigue durante toda la vida. La obtención durante el desarrollo del sistema esquelético de un buen capital óseo y su mantenimiento posteriormente, gracias a una correcta actividad física, es la mejor manera de prevenir la aparición de una de las epidemias actuales, como es la osteoporosis. Por ello, es importante conocer los mecanismos fisiológicos óseos de adaptación a las diferentes cargas mecánicas, y las circunstancias relacionadas con el aumento y con la disminución de la masa ósea.

Influencia sobre el desarrollo del sistema esquelético. Aproximadamente a las 5 o 7 semanas de vida, la mayoría de los elementos esqueléticos, músculos, tendones y ligamentos ya están formados, la osificación se ha iniciado en el endoesqueleto cartilaginoso, y comienzan a contraerse de mane-

ra involuntaria las fibras musculares recién formadas (1). Sobre el esqueleto se empieza a generar estrés tisular, deformaciones y movimientos causados por contracciones musculares involuntarias, que comienzan a ejercer un importante papel en el control del cartílago de crecimiento, y del proceso de osificación de todo el esqueleto, a excepción del cráneo. A las 15 semanas de gestación, todos los movimientos básicos característicos de un recién nacido, pueden ser observados en el feto (2), desarrollándose de manera progresiva, un aumento de la fuerza y de la variedad de cargas mecánicas sobre los componentes esqueléticos en proceso de osificación y crecimiento, lo que es de vital importancia en la regulación de la esquelétogénesis intraútero. La inhibición de las contracciones musculares y de los movimientos, producirá severas alteraciones en el desarrollo esquelético (3). El modelado y remodelado óseo están regulados por las cargas mecánicas locales que se producen a nivel tisular.

Los factores físicoquímicos que regulan el desarrollo del sistema músculo-esquelético persisten a lo largo de toda la vida, y son los responsables de mantener la estructura fisiológica más adecuada. Las adaptaciones de los tejidos óseos maduros a los cambios en la actividad física son, simplemente, manifestaciones en el adulto de los factores físicos que actúan durante el desarrollo. La intensidad del estímulo mecánico sobre el tejido óseo, se define como estímulo de estrés diario, que incluye la magnitud y el número de ciclos de carga que se producen durante la actividad física (4-6). En caso de que la media del estímulo de estrés diario sea superior a un valor determinado, se produce formación ósea a nivel diafisario, pero si es inferior, se desencadena un proceso de resorción con pérdida de masa ósea. El nivel de carga a partir del cual se determina la formación o resorción es constante durante toda la vida, y similar en las diferentes diáfisis óseas. Si se produce una reducción del estímulo mecánico, disminuye el crecimiento circunferencial óseo a nivel diafisario, disminuyendo tanto el radio perióstico como el endóstico y el espesor cortical (7). En cambio, el crecimiento endocranal (del cual depende la longitud ósea), y la osificación, pueden producirse sin necesidad de estímulos mecánicos locales de nivel tisular, siempre que el ambiente biológico sea adecuado para la formación ósea. Sin embargo, como consecuencia de la diferente distribución del estrés mecánico, el proceso de osificación puede ser acelerado o retardado, dependiendo de la intensidad del estrés en cada zona (4,8), de esta manera se desarrolla, la geometría fisiológica de los frentes de osificación, la aparición de centros de osificación secundarios y la geometría del cartílago de crecimiento. El estrés cíclico tisular no solo regula el proceso de osificación endocranal, además, influye directamente en la organización y remodelado del hueso esponjoso, ajustando la orientación trabecular (7). Todo ello, encaminado al desarrollo de una arquitectura ósea adaptada a las cargas mecánicas que va a soportar.

Influencia de la carga mecánica sobre la arquitectura Ósea.

Aunque el control del modelamiento y remodelamiento óseo, es un complicado proceso donde intervienen numerosas citokinas y factores de crecimiento, en el hueso adulto se lleva a cabo mediante las hormonas reguladoras del metabolismo cálcico y el estímulo de la carga mecánica. Otros factores como nutrición, corticoesteroides y estrógenos, pueden ejercer intensos efectos sobre el proceso, pero no ejercen el control primario y esencial. En individuos sanos, la arquitectura ósea es determinada por la carga genética del individuo, y la respuesta a las cargas mecánicas. La carga genética es responsable del tamaño corporal y de la morfología ósea, como consecuencia de las adaptaciones evolutivas del hueso. Excepto en regiones como el cráneo, donde la principal función es la de protección, la contención de las cargas mecánicas es el único requerimiento funcional. Las células responsables de la secreción de hormonas sistémicas, no pueden recibir información de las diversas cargas locales que se producen, por lo que no influyen de manera primaria sobre la arquitectura ósea de cada zona. La nutrición y la actividad tanto hormonal como metabólica actúan amentando, limitando o distorsionando la respuesta adaptativa funcional primaria, que se desarrolla como respuesta a las cargas mecánicas locales (9).

La producción y el mantenimiento de una adecuada arquitectura ósea, requiere un proceso de regulación mediante feedback, sobre las células que controlan la masa ósea, la arquitectura y las propiedades mecánicas, para poder adaptarse a los distintos tipos e intensidades de carga. La célula ósea puede detectar una variación de la tensión en el tejido circundante, a la que responde activando el modelado o el remodelado óseo, dependiendo si la tensión aumenta o disminuye, respectivamente. Puesto que las cargas varían dependiendo de la localización, es necesario que se trate de un proceso de regulación local, no dirigido de manera sistémica. Este control local influye sobre el modelado y remodelado

óseo, asegurando que en cada zona haya suficiente tejido óseo, con la adecuada arquitectura, para poder soportar la carga específica de esa zona, y poder reparar de manera sencilla los daños que se produzcan.

Tanto plantas como animales, tienen zonas en la membrana que responden a los estímulos mecánicos, que son traducidos a señales intracelulares proporcionales al estímulo. Varios tipos de células, endoteliales, musculares, fibroblastos, osteoblastos y osteocitos, demuestran la presencia de estos mecanorreceptores en sus membranas (10,11) sugirió que osteoblastos y osteocitos, debido a sus numerosas y físicas conexiones, están bien situados para detectar los cambios en la carga mecánica del hueso. En cultivos celulares, osteoblastos y osteocitos han demostrado responder a la carga mecánica mediante la formación de segundos mensajeros (12,13); inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG) y adenosina 3', 5'-monofosfato cíclica (c-AMP). Estos mensajeros son también activados por la hormona paratiroidea y la calcitonina. La interacción de IP3 con el retículo endoplásmico produce una rápida liberación de Ca^{++} (14,15). Esta liberación de Ca^{++} activa la enzima protein kinasa, que está relacionada con la fosforilación de proteínas celulares, y activa enzimas importantes en la división y proliferación celular. Tanto en osteoblastos como en osteocitos, se aumenta la producción de prostaciclina, prostaglandina I2, prostaglandina E2 y óxido nítrico (16-18). Las células óseas son entonces estimuladas para aumentar la actividad enzimática intracelular de la glucosa-6-fostato deshidrogenasa (G6PD), aumento que es directamente proporcional a la intensidad de la tensión tisular local (19,20). Tras estos cambios enzimáticos, se produce la liberación de factores de crecimiento (IGF-I), por parte tanto de osteoblastos como de osteocitos, que actúan sobre la actividad de los osteoblastos, que a su vez, incrementan la producción de colágeno (Fig. 1) (18,21).

Efecto de la actividad física sobre hormonas calciotrópicas y balance cálcico. El ejercicio intenso y puntual, se ha

relacionado con un incremento del calcio sérico e ionizado, posiblemente, como resultado de la acidosis que se desarrolla durante ejercicio anaeróbico, o por hemoconcentración (22-24). La influencia sobre el nivel sérico de PTH, que ha sido descrita en diversos estudios, es contradictoria: sin variación (23-24), disminución (25) y aumento (22). Durante un ejercicio prologado de baja intensidad, se produce un incremento del calcio total sérico y de los niveles séricos de PTH, pero se aprecia una disminución del calcio ionizado (26). Un entrenamiento de resistencia, se ha asociado con disminución (27) o mantenimiento (28) de los niveles séricos de PTH y somatomedina C, pero aumento de 1-25(OH)₂ vitamina D3. Los niveles de 1-25(OH)₂ vitamina D3 disminuyen con la inmovilización (29).

Yeh y cols. (30) demostraron, que el incremento del balance fosfo-cálcico que se desarrolla tras un entrenamiento, es producido de manera primaria, por un incremento de la eficiencia en la absorción intestinal, que no se produce (en ratas) hasta la 3^a o 4^a semana de entrenamiento. Sin embargo, la excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina, aumenta previamente al incremento de la absorción intestinal. Esto sugiere que el ejercicio en su inicio, aumenta el turnover óseo, antes de cualquier respuesta por parte de las hormonas calciotrópicas, PTH y 1-25(OH)₂ vitamina D3. El incremento de la excreción urinaria de calcio, que se observa en las primeras semanas de ejercicio, podría ser debido a la intensa actividad muscular, que aumentaría el calcio sérico, y por lo tanto la filtración renal del mismo. En cambio, numerosas evidencias apoyan la teoría del aumento de la resorción ósea;

- 1) La excreción de hidroxiprolina urinaria y los niveles séricos de fosfatasa alcalina, aumentan en las primeras semanas de entrenamiento.
- 2) La absorción intestinal de calcio y fósforo no aumenta durante este periodo.
- 3) Se ha demostrado, mediante histomorfometría y estudios isotópicos, un incremento de la resorción ósea (31).

Por lo tanto, el ejercicio puede estimular el turnover óseo inicialmente, con mayor

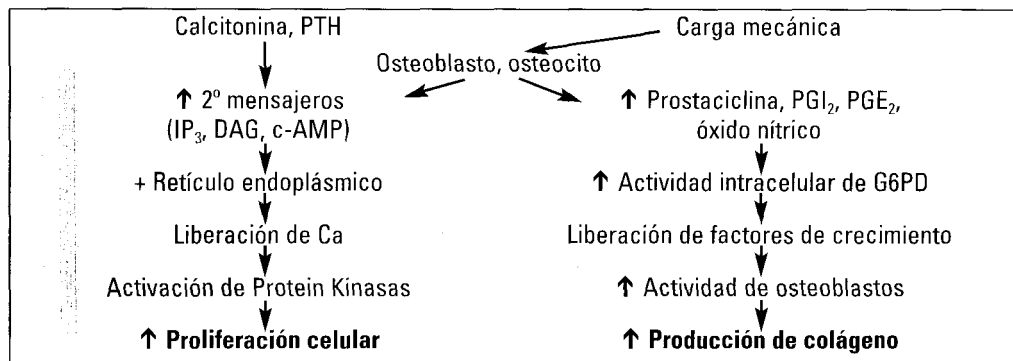


Fig 1. Influencia de la carga mecánica sobre el metabolismo óseo.

grado de resorción que de formación. Sin embargo, con la prolongación del ejercicio, el grado de formación superará al de resorción, resultando un balance óseo positivo. Los niveles séricos de 1-25(OH)₂ vitamina D₃ aumentan tras el ejercicio en la rata (30). Una posible razón para este aumento, sin que se produzca una elevación de la secreción de PTH, es que la producción renal de 1-25(OH)₂ vitamina D₃ se estimula por los bajos niveles de fosfato sérico (32). Otra posibilidad, es que se estimule la secreción de hormona del crecimiento, y ésta a su vez, aumente la secreción de 1-25(OH)₂ vitamina D₃ (27), ya que hay evidencias de que la hormona del crecimiento estimula la producción de 1-25(OH)₂ vitamina D₃, incluso cuando la PTH no está alterada (33).

En resumen, se puede afirmar que el aumento del turnover óseo, que se produce en la rata en desarrollo, en respuesta tanto a los incrementos como a las disminuciones de la actividad física, ocurre antes de que se produzca la respuesta de las hormonas calciotrópicas. Aunque, tanto el ejercicio en sus fases iniciales como la inmovilización, incrementan el turnover óseo, el ejercicio produce una mayor excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina (índices de resorción ósea), seguidos por un aumento del crecimiento óseo. El incremento de la demanda de minerales para el crecimiento óseo tras el ejercicio, puede producir un aumento en los niveles de 1-25(OH)₂ vitamina D₃ y consecuentemente un incremento de la absorción intestinal de calcio (34).

Efecto de los diferentes tipos de ejercicio sobre la masa ósea. Análisis mecá-

nicos en humanos, demostraron que la intensidad de la carga, posee mayor efecto sobre la masa ósea que el número de ciclos de carga (7), sugiriendo que la actividad aeróbica sin impactos de carga, puede ser menos efectiva que el ejercicio que descarga más tensión en el hueso en cada ciclo. Así se ha podido comprobar como levantadores de peso tienen mayor masa ósea que corredores o jugadores de fútbol (35-36), y como las gimnastas presentan mayor densidad mineral ósea del cuello femoral que las corredoras (37). Puesto que, las fuerzas mecánicas generadas por los impactos de carga, y la contracción muscular que se desencadena en el entrenamiento de las gimnastas, poseen un mayor efecto osteogénico que el producido por la carrera aeróbica.

Sin embargo, no todos los estudios han demostrado de manera inequívoca la superioridad del entrenamiento de carga. Block y cols. (38) encontraron que, el contenido mineral óseo vertebral era mayor en atletas que se dedicaban a entrenamiento aeróbico y de carga, que en los que se dedicaban a un tipo de entrenamiento solo, no habiendo diferencias significativas entre los distintos tipos de entrenamiento. Se ha descrito también, que las densidades óseas vertebrales son en nadadores y en levantadores de peso superiores a los controles, no demostrándose diferencias significativas entre ellos (39).

En el caso de deportes, en los que la carga y la contracción muscular se ejerce fundamentalmente sobre una parte concreta del esqueleto, se ha apreciado una mayor densidad ósea de la zona implicada en el ejercicio. Así, se ha demostrado una mayor hipertrofia ósea sobre el brazo dominante de tenistas (40-43), y densidades óseas tanto lumbares como de calcá-

neos, aumentadas en jugadoras de voleibol y de baloncesto (44).

La natación, en ratas, ha mostrado tener un marcado efecto positivo en el crecimiento y desarrollo óseo (45). Orwoll y cols. (46) encontraron que los nadadores, pero no así las nadadoras, tenían mayor densidad ósea radial y vertebral que los controles. Heinrich (47) describió que nadadoras adultas tenían contenido óseo mineral lumbar, femoral y radial, similar a las corredoras y a los controles. En otro estudio (44), la densidad ósea de nadadoras en edad escolar era inferior a los controles, y a las jugadoras de voleibol y baloncesto. La natación es una forma de ejercicio diferente al tipo de ejercicio que ha sido relacionado con los mayores aumentos de masa ósea. Ya que en él predomina la resistencia en un ambiente de escasa carga mecánica. A pesar de ello, se produce un aumento en la fuerza muscular, que puede explicar los efectos positivos que se han descrito en varios estudios, y las diferencias entre hombres y mujeres (ya que los hombres desarrollan mayor potencia muscular).

También se ha demostrado como diferentes ejercicios, que afectan a diferentes zonas del hueso, pueden tener similares efectos funcionales. Por ejemplo, un grupo de ratones fue sometido a cargas de alta intensidad y corta duración, y a otro grupo, a cargas de baja intensidad pero larga duración. En el grupo con alta intensidad de carga, aumentó principalmente el hueso trabecular, mientras que en el grupo de baja intensidad, aumentó el área de sección cortical. A pesar de estas diferencias, la resistencia del fémur en ambos grupos aumentó en un 64% (48).

A pesar de que, la mayoría de los estudios que demuestran, que la actividad física posee un claro efecto positivo sobre la masa y estructura ósea, varios trabajos describen que, los ejercicios de alta intensidad pueden producir una disminución de la masa ósea, por aumento de la resorción y disminución de la formación óseas (49-59).

El consumo de oxígeno (expresado en % de V_{O2max}) durante el ejercicio, es un buen reflejo de la intensidad del ejercicio, y del estrés metabólico a que es sometido el organismo (60). Bourrin y cols. (61), des-

criben en ratas, que un ejercicio de alta intensidad con un 80% de V_{O2max} , produce modificaciones en la estructura trabecular de la epífisis tibial, con un aumento del 33% del número de trabéculas, pero una disminución del 25% del grosor trabecular, sin variar el volumen óseo y sin producir aumento de la masa ósea. En cambio, cuando la intensidad del esfuerzo disminuye hasta el 60% de V_{O2max} (intensidad de esfuerzo media) se produce un aumento de la masa ósea (61), y cuando la intensidad alcanza niveles bajos (30%-40% V_{O2max}), disminuye el volumen óseo trabecular (55). Otros estudios, describen una ausencia de variación en la masa, o en la densidad ósea, como consecuencia de una actividad física de baja intensidad (<40% V_{O2max}) (57,62). Si la intensidad del esfuerzo es alta (>70-80% V_{O2max}), se produce pérdida de masa ósea, y de la resistencia mecánica de los huesos largos (56,63). Por lo tanto, en el hueso esponjoso metafisario, se produce una pérdida ósea con intensidades de esfuerzo menores del 30-40% V_{O2max} , y mayores del 70-80% V_{O2max} , produciéndose ganancia ósea con intensidades comprendidas entre el 40% y el 70% (56).

Ejercicio, esferoides gonadales y masa ósea. La gran mayoría de la masa ósea se adquiere al final de la segunda década (64-66), y el mayor incremento del tamaño y densidad ósea se produce al inicio de la pubertad. Esta aceleración de la mineralización ósea afecta especialmente al hueso trabecular. Pasado 2 años tras la menarquia, el incremento en la masa ósea es mínimo (66). Un pequeño, pero potencialmente importante incremento de la masa ósea, se produce en la tercera década (67). En mujeres menopausicas, la influencia más importante sobre la masa ósea es claramente, la deprivación estrogénica, desencadenándose una disminución progresiva, con el desarrollo de osteoporosis. Por lo tanto, las etapas con mayor incremento y disminución en la masa ósea, se relacionan directamente con periodos de aumento y disminución de los niveles de esferoides gonadales (menarquia, menopausia). Además

en patologías como el hipogonadismo se aprecia un déficit tanto de hueso trabecular como cortical. El déficit de testosterona en el hombre contribuye al desarrollo de osteoporosis, desconociéndose el mecanismo por el que los andrógenos ejercen su influencia sobre la fisiología ósea. Producen un aumento en la masa muscular, por lo que es posible que su efecto sobre la masa ósea sea secundario al incremento del estrés mecánico (68).

La disminución de estrógenos parece tener un doble efecto. En primer lugar, disminuye la eficiencia del manejo intestinal y renal del calcio. Y en segundo lugar, los estrógenos afectan de manera directa a la función celular ósea, inhibiendo la producción de interleukina-6 por parte del osteoblasto, que actúa como regulador del reclutamiento osteoclástico (69,70). Por lo que, una deficiencia de estrógenos puede aumentar la producción osteoblástica de citocinas, que a su vez aumentan la actividad y efectividad osteoclástica, desencadenándose una mayor resorción y pérdida ósea. Aunque, todavía no son claros los mecanismos por los que los estrógenos regulan la producción ósea de citocinas.

El efecto de los estrógenos sobre la masa ósea, puede estar en relación directa con el proceso de adaptación ósea a las variaciones de la carga mecánica. Por lo tanto, la etiología de la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas, debe ser considerada como un fallo de la respuesta de adaptación ósea a la carga, secundario al hipoestrogenismo (71). En estudios *in vitro*, se ha demostrado que, tanto la carga mecánica como los estrógenos, aumentan la división celular perióstica y la síntesis de matriz en hombres y en mujeres. En el hueso del hombre, el efecto de estos dos factores combinados es simplemente la suma aritmética de ambos. Sin embargo, en mujeres la combinación del efecto estrogénico junto con el de la carga mecánica, excede al que se produce por la suma de los dos factores por separado (72). Estos hechos apoyan la hipótesis que, en mujeres, los estrógenos juegan un papel importante en la respuesta adaptativa del hueso a la carga. Si los resultados *in vitro*, reflejan los hechos que se produ-

cen *in vivo*, entonces se puede afirmar que los estrógenos incrementan la respuesta osteogénica a la carga mecánica. El hipoestrogenismo en la mujer, disminuiría y/o limitaría la cascada de cambios bioquímicos, que se desencadena en las células óseas tras la carga, por lo que tras un estímulo de carga mecánica la respuesta osteogénica estaría disminuida (71).

La prevalencia de amenorrea secundaria en atletas y bailarinas varía entre el 3% y el 66% (73-75), estimándose que entre el 5% y el 33% tienen alteraciones de la ingesta (76,77). La prevalencia de anorexia nerviosa entre adolescentes está estimada entre el 0,1% y el 1% (78). Por tanto, el riesgo de amenorrea y oligomenorrea hipotalámica, está aumentado en jóvenes atletas y bailarinas, estando el ejercicio y la dieta, asociados a disminuciones y alteraciones de los niveles de esteroides gonadales (79-82). Hay una elevada incidencia de menarquia tardía y disfunciones menstruales, en niñas que comenzaron con un intenso entrenamiento atlético antes de la menarquia (73). Sin embargo, la menarquia tardía se puede producir en esas atletas de cualquier forma, ya que podían estar predispuestas sin que influyera un intenso entrenamiento (83). Los ciclos menstruales pueden ser más vulnerables a la alteración por parte del ejercicio y de la dieta, durante el periodo postmenarquia precoz (56,84). En relación con la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, embarazos previos, se asocian con un efecto protector contra la amenorrea inducida por el ejercicio, mientras que las mujeres y niñas en las que la amenorrea se desarrolló durante el periodo de entrenamientos, eran más propensas a tener alteraciones menstruales antes de comenzar con los entrenamientos (86,87).

La amenorrea asociada con el ejercicio y las alteraciones en la ingesta, está caracterizada por una alteración del pulso de hormonas liberadoras de gonadotropinas, disminuyendo el nivel plasmático de gonadotropinas, y secundariamente los estrógenos y la progesterona plasmáticos. Estas alteraciones hormonales son más intensas con elevadas frecuencias e intensidades del ejercicio (88). El mecanismo por el que el

intenso entrenamiento predispone a estas alteraciones hormonales es desconocido. Se ha relacionado con una disminución de la ingesta calórica (73,89), ya que se ha comprobado una ingesta calórica inferior en atletas amenorreicas que en las eumenorreicas (84). Por el contrario, Wilmore y cols. (90) no hallaron diferencias en la ingesta calórica entre corredoras amenorreicas y eumenorreicas. En mujeres susceptibles, y tras reducir en un 60% la ingesta calórica habitual, se ha producido una inhibición de la ovulación y de la menstruación (91). En ratas con una estricta restricción de la ingesta calórica, y antes de que cualquier cambio en el tamaño y en la composición corporal pudiera ocurrir, el hecho de permitirles la ingesta calórica ad libitum desencadenaba el pulso de hormona luteinizante, y 3 o 4 días más tarde, se producía la ovulación, demostrando la influencia controladora que sobre la secreción de gonadotropinas tiene la ingesta calórica (más que el peso o la composición corporal) (80,92). Menor porcentaje de grasa corporal, mayor pérdida de peso y menor peso inicial al comienzo del entrenamiento, son más frecuentes en las corredoras amenorreicas que en las eumenorreicas, desconociéndose el mecanismo por el que la grasa corporal afecta a la función menstrual (36,93,94).

Tanto la osteopenia, como las fracturas osteoporóticas, son complicaciones reconocidas en casos de anorexia nerviosa (95-97). Incrementos de la densidad mineral ósea se pueden producir cuando la mujer se recupera de su anorexia nerviosa, pero cuanto más dure la enfermedad, más osteopenia se producirá, alcanzándose un menor capital óseo.

Con anterioridad, se ha expuesto como los niveles de esteroides gonadales tienen una relación directa y positiva sobre la masa ósea, y como, un intenso entrenamiento durante la pubertad puede producir disminuciones de la secreción de esteroides gonadales y alteraciones menstruales. Además, se ha demostrado, que incluso cortos periodos de oligo/amenorrea, pueden tener una influencia negativa sobre la masa ósea total del adulto (98). Por lo tanto, podemos afirmar que adetas con eleva-

das intensidades de entrenamiento que desarrollan amenorrea, y por ello una disminución en los niveles circulantes de esteroides gonadales, sufrirán un descenso de la masa ósea (84,99-101). Marcus y cols. (84) encontraron que los mayores valores de masa ósea se producían en corredoras eumenorreicas, seguidas por los controles, y en último lugar, con los menores valores de masa ósea, estaban las corredoras amenorreicas. Estas mujeres con menor densidad mineral ósea, tienen un desproporcionado aumento de la resorción ósea.

Ejercicio, acidosis y masa ósea.

Durante la realización de ejercicio de alta intensidad, se producen grandes cambios en el balance ácido-base del organismo, debido principalmente, a la gran producción de ácido láctico, proveniente del metabolismo anaeróbico de la glucosa, y en menor medida, a la producción de ácido carbónico (metabolismo aeróbico de la glucosa), ácido acetoacético (por oxidación incompleta de ácidos grasos), ácido fosfórico (por hidrólisis de fosfoproteínas y nucleoproteínas) y ácido sulfúrico (por oxidación de grupos sulfuro contenidos en los aminoácidos). Se produce un descenso del pH sanguíneo e intramuscular, por la gran producción de H⁺, alcanzándose valores de 7'0 en sangre y de 6'4 en el interior del músculo. El mantenimiento de un equilibrio ácido-base en el organismo, durante el ejercicio, se produce gracias a la interacción de tres sistemas básicos. El primero, a través de los sistemas tampón de los líquidos corporales. El segundo, excretando por la orina un mayor componente ácido. Y el tercero, eliminando CO₂ a través del sistema respiratorio.

A los tres sistemas básicos antes descritos, se ha de añadir al sistema esquelético, que ha sido descrito, por Green y Kleeman (102), como una gran columna de cambio iónico que está cargada con un tampón alcalino. Mientras que, el músculo juega un importante papel al inicio de la acidosis, el sistema de tampón óseo predomina tras varias horas de acidosis metabólica (103). La fase iónica cristalina del hueso contiene en su superficie una fina capa de agua en

permanente absorción, que es descrita como la cubierta hídrica del hueso (104). El 80% del carbonato y del citrato calcico corporal y el 35% del sodio corporal, se encuentran en solución dentro de esta cubierta hídrica. En respuesta al desarrollo de acidosis metabólica, la cubierta hídrica del hueso puede desprender grandes cantidades de sodio, carbonato y citrato cálcico, para actuar como sistema tampón, en una reacción fisicoquímica acelular (105,106). Además, mecanismos celulares producen una resorción activa de hueso y solubilización de cristales de hidroxapatita, en respuesta a la acidosis metabólica (107-111). Los efectos mediados celularmente sobre la resorción ósea, pueden ser el resultado de una disminución de la actividad osteoblástica y/o aumento de la osteoclástica. Se produce una estimulación de la producción de podosomas en osteoclastos (112), y la aparición de zonas de resorción (113). En experimentos humanos y animales, la acidosis metabólica incrementa la excreción urinaria de calcio sin alterar la absorción intestinal, produciéndose un balance cálcico negativo (114,115).

Los niveles plasmáticos de PTH durante la acidosis metabólica pueden estar aumentados (debido a la hipercalcemia) (116), sin cambios (117), o disminuidos (118). El papel de la PTH en la acidosis metabólica permanece incierto. La acidosis directamente disuelve hueso a pesar de la presencia o ausencia de PTH. El efecto sobre el metabolismo de la vitamina D es controvertido. Se ha descrito una supresión de la producción de 1-25(OH)₂D₃ en pollos y ratas con déficit de vitamina D. Sin embargo, en ausencia del déficit de vitamina D la acidosis no afecta a su metabolismo (119). Durante un ejercicio de alta intensidad, se desencadena una importante acidosis metabólica, a expensas sobre todo de la acidosis láctica, y para compensar la alteración del pH se activan varios sistemas de tampón, entre los que se encuentra el aumento de flujo cálcico (en forma de carbonato cálcico) desde el hueso, produciéndose un balance negativo dentro del metabolismo óseo. Por lo tanto, una activi-

dad física intensa puede producir una alteración del metabolismo mineral (120).

Ejercicio, estrés, glucocorticoides y masa ósea. Los glucocorticoides poseen un marcado efecto sobre el metabolismo óseo, y una continua exposición del tejido óseo a elevadas concentraciones de estos esteroides, puede desencadenar osteoporosis. Aunque el mecanismo exacto de acción de los glucocorticoides sobre el hueso está por determinar, recientes investigaciones han aumentado el conocimiento de los mecanismos por los que los glucocorticoides afectan al hueso.

Los glucocorticoides aumentan el grado de resorción ósea y disminuyen la formación, siendo este efecto el más influyente, por lo que disminuyen la masa ósea y aumentan el riesgo de fracturas (121). Este aumento de la resorción es debido a un efecto directo sobre el hueso, a una disminución de la absorción intestinal de calcio y a un aumento de las pérdidas urinarias, no habiéndose descrito hasta el momento el mecanismo por el que disminuye la absorción intestinal (122,123). El aumento de la resorción, está en relación con un aumento transitorio de los niveles de PTH, o bien, con aumento de la actividad, incrementando la expresión del receptor de PTH en el osteoblasto (124), ya que no se han encontrado niveles altos de PTH (122,125). La disminución de la formación ósea que se produce con niveles excesivos de glucocorticoides, está asociada con una disminución de los niveles de osteocalcina (marcador de función osteoblástica) (126), y se produce, por una acción directa sobre los osteoblastos, y de manera indirecta, por una inhibición en la producción de gonadotropinas y esteroides sexuales, ya que pacientes en tratamiento glucocorticoideo desarrollan hipogonadismo (121).

Los glucocorticoides producen complejas acciones sobre el proceso de maduración y diferenciación de los osteoblastos. Inducen la diferenciación de los preosteoblastos y de las células de la línea osteoblástica hacia células maduras (127). Además disminuyen la

replicación celular, disminuyen la población celular capaz de producir colágeno, y se reduce la expresión genética de colágeno tipo I en el osteoblasto (128). Actúan sobre el proceso de degradación del colágeno tipo I, mediante la estimulación de la producción de colagenasa 3 (enzima que actúa en el proceso de remodelado de la matriz), y regulan la síntesis de metaloproteinasas de la matriz, disminuyendo la expresión del inhibidor de la metaloproteasa-1 (129,130). La combinación del aumento de la colagenasa, con el aumento de actividad de la metaloproteasa (por disminución de la actividad de su inhibidor), desencadena un aumento de la degradación del colágeno, con disminución de la matriz colágena ósea y del proceso de formación ósea.

Además de las acciones sobre el colágeno, los glucocorticoides poseen la capacidad para modificar la síntesis, liberación, unión al receptor o producción de proteínas de transporte de factores del crecimiento producidos localmente en el hueso (que actúan sobre la replicación y diferenciación de las células de la línea osteoblástica) (131).

La osteoporosis producida por glucocorticoides se observa en pacientes crónicamente expuestos a excesivas cantidades, como por ejemplo, en enfermos de síndrome de Cushing. Se observa una disminución del grado de formación de matriz ósea, del volumen trabecular óseo y aumento de la resorción (122,132,133). Histomorfométricamente, se aprecia disminución de los parámetros de formación ósea, excepto en el frente de calcificación. La función y el número de osteoblastos están alterados, y como consecuencia hay una disminución del volumen trabecular óseo, pero no en el número de trabéculas (134). Se puede observar además, disminución de la densidad mineral ósea, y entre el 35-50% de los pacientes desarrollan fracturas vertebrales. Las pérdidas óseas son mayores a nivel trabecular que cortical, por lo que hay una mayor pérdida vertebral (121,132). Los niveles séricos de osteocalcina y actividad de fosfatasa alcalina están disminuidos (126).

El Cortisol es el principal glucocorticoide en el hombre. Durante el ejercicio físico, las

variaciones de la cortisolemia son consecuencia de diversas acciones, a veces opuestas, tales como el incremento de la destrucción periférica de Cortisol, la disminución de la tasa de aclaramiento hepático, o el aumento de la secreción de ACTH, derivadas en su mayoría de la influencia de mecanismos relacionados con el estrés, siendo el estrés uno de los principales mecanismos estimuladores de la secreción de Cortisol (135).

El comportamiento del Cortisol durante el ejercicio físico es variable, dependiendo de la intensidad del esfuerzo. En ejercicios de poca intensidad, el aumento de la cortisolemia es muy débil, de modo que la variación nictameral es suficiente para enmascararla. Si la potencia del ejercicio es mayor del 60% V_{O2max} , el Cortisol plasmático aumenta más cuanto mayor es la potencia alcanzada por el deportista. El aumento del Cortisol y de las catecolaminas en el plasma durante el ejercicio físico, es tanto mayor, cuanto mayor agotamiento de las reservas de glucógeno se produzca. Es importante tener presente que las lesiones deportivas que implican un dolor agudo, suelen ocasionar un aumento de la concentración plasmática de Cortisol, habiendo una diferencia en cuanto a la respuesta entre hombres y mujeres, siendo siempre más elevada en las mujeres y en el periodo inmediato a la lesión (136,137). Puesto que los niveles de cortisolemia aumentan de manera importante durante la realización de ejercicio físico (sobre todo por encima del 60% V_{O2max}), bajo condiciones de estrés (muy frecuentes durante la práctica deportiva), y como se ha descrito con anterioridad, los glucocorticoides producen aumento de la resorción y disminución de la formación de tejido óseo, podríamos relacionar el desarrollo de osteopenia con el ejercicio físico de elevada intensidad (>60% V_{O2max}), mediante el aumento de la cortisolemia.

Conclusiones. Como se ha expuesto anteriormente, la actividad física es esencial para el desarrollo del sistema esquelético y para alcanzar un adecuado capital óseo. Cuanto mejor adaptada esté la arquitectura

ósea a las cargas y cuanto mayor masa ósea se alcance al final de la adolescencia, habrá un menor riesgo de fracturas. Es por lo tanto la práctica deportiva, sobre todo en la adolescencia, junto con una correcta alimentación, el mejor tratamiento preventivo de una futura osteoporosis.

No todas actividades deportivas poseen el mismo efecto sobre la masa ósea, siendo la actividad con intensa carga la que mayor masa ósea produce, pero circunscrita a la zona sometida a la carga. Por lo tanto, es necesario un estudio más preciso de las diferentes actividades físicas para diseñar un

modelo que produzca el máximo de beneficio sobre el capital óseo.

Pero no todo tipo de actividad física es beneficioso, la práctica deportiva de muy alta intensidad está asociada a una disminución de la masa ósea debido a la acidosis metabólica prolongada, el estrés y las alteraciones hormonales, sobre todo en mujeres adolescentes. Por ello se debe evitar alcanzar niveles de esfuerzo máximos de manera continuada y situaciones competitivas de elevado estrés, sobre todo en adolescentes, ya que es la época donde se alcanza un mayor capital óseo. ■■■■■

Bibliografía

1. **Trueta J.** Studies of the development and decay of the human frame. Philadelphia: W. B. Saunders 1968.
2. **De Vries JIP, Visser GHA, and Prechtl HFR.** The emergence of fetal behavior. I. Qualitative aspects. *Early Human Dev* 1982; 7:301-22.
3. **Ogden JA.** Chondro-osseous development and growth. Urist MR, Ed. *Fundamental and clinical bone physiology*. Philadelphia: Lippincott 1980; 108-71.
4. **Carter DR, Fyhrie DP, Whalen RT.** Trabecular bone density and loading history: Regulation of connective tissue biology by mechanical energy. *J Biomech* 1987;20:785-94.
5. **Mikic B, Carter DR.** Bone strain gage data and theoretical models of functional adaptation. *J Biomech* 1995; 201:1138-41.
6. **Whalen RT, Carter DR, Steel CR.** Influence of physical activity on the regulation of bone density. *J Biomech* 1988; 21:825-37.
7. **Carter DR, Van der Meulen MCH, Beaupré GS.** Mechanical factors in bone growth and development. *Bone* 1996; 18(1):5-10.
8. **Carter DR, Wong M.** Mechanical stresses in joint morphogenesis and maintenance. Mow VC, Ratcliffe A, Woo SL, Eds. *Biomechanics of diarthrodial joints*. New York: Springer 1990; 155-74.
9. **Lanyon LE.** Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanism, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. *Bone* 1996; 18(1):37-43.
10. **Vandenburg, HH.** Mechanical forces and their second messengers in stimulating cell growth in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262:350-55.
11. **Lanyon LE.** Strain reloaded bone modeling and remodeling. *Topics Geriatr Rehab* 1989; 4:13-24.
12. **Jones DB, Nolte H, Scholubbers JG, Turner E, Veltet D.** Biochemical signal transduction of mechanical strain in osteoblast-like cells. *Biomater* 1991; 12:101-10.
13. **Lanyon LE.** Control of bone architecture by functional load bearing. *J Bone Miner Res* 1992; 7(2):369-75.
14. **Jones DB, Bingman D.** How do osteoblast respond to mechanical stimulation?. *Cells Mater* 1991; 1:1-12.
15. **Jones HH, Priest JD, Hayes WC, Tichenor CC, Nagel DA.** Humeral hypertrophy in response to exercise. *J Bone Joint Surg* 1977; 59A:204-08.
16. **Pitsillides AA, Rawlinson SCF, Suswillo RFC, Lanyon LE.** Nitric oxide production is stimulated by mechanical loading. *Proc Bone & Tooth Autumn meeting*: 1994. *Bone* 1995;16:682.
17. **Rawlinson SCF, El-Haj AJ, Minier SL, Tavares IA, Bennet A, Lanyon LE.** Loading related increases in prostaglandin production in cores of adult canine cancellous bone in vitro: a role for prostacyclin in adaptative bone remodeling. *J Bone Miner Res* 1991; 6:1345-51.
18. **Rawlinson SCF, Subbaraman M, Baylink DJ, Lanyon LE.** Exogenous prostacyclin, but not prostaglandin E2, produces similar responses in both G6PD activity and RNA production as mechanical loading, and increases IGF-2 release, in adult cancellous bone in culture. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:324-7.
19. **Cheng MZ, Zaman G, Lanyon LE.** Estrogen enhances the stimulation of bone collagen synthesis by loading and exogenous prostacyclin, but not prostaglandin E2, in organ cultures of rat ulnae. *J Bone Miner Res* 1994; 9:805-16.
20. **Skerry TM, Bitensky L, Chayen J, Lanyon LE.** Early starin-related changes in enzyme activity in osteocytes following bone loading in vivo. *J Bone Miner Res* 1989; 4:783-8.
21. **Lean JM, Jagger CJ, Chambers TJ, Chow JWM.** Insulin like growth factor I mRNA expression in osteocytes precedes the increase in bone formation in response to mechanical stimulation. *J Bone Miner Res* 1994; 9 Suppl 1;142.
22. **Blum JW, Bianca W, Naf F, Kuntz P, et al.** Plasma catecholamine and parathyroid hormone responses in cattle during treadmill exercise at stimulated high altitude. *Hormone Metab Res* 1979; 11:246-51.
23. **Cunningham J, Segre GV, Slatopolsky E, Avioli LV.** Effect of heavy exercise on mineral metabolism and calcium regulating hormones in humans. *Calcif Tissue Int* 1985;37:598-601.
24. **Vora NM, Kukreja SC, York PAJ, Bowser EN, et al.** Effect of exercise on serum calcium and parthyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:1067-9.

25. Aloia JF, Rasulo P, Deftos L, et al. Exercise-induced hypercalcemia and the calciotropic hormones. *J Lab Clin Med* 1985; 106:229-32.
26. Ljunghall S, Joborn H, Roxin E, et al. Prolonged low-intensity exercise enhances the serum parathyroid hormone levels. *Clin Endocrinol* 1986; 25:535-42.
27. Nelson ME, Meredith CN, Dawson-Hughes B, et al. Hormone and bone mineral status in endurance-trained and sedentary postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:927-33.
28. Bell NR, Godsen N, Henry DP, et al. The effects of muscle building exercise on vitamin D and mineral metabolism. *J Bone Miner Res* 1988; 3:369-73.
29. Evans RA, Bridgeman M, Hills E, Dunstan CR. Immobilization hypercalcemia. *Miner Electrolyte Metab* 1984; 10:244-8.
30. Yeh JK, Aloia JF, Yasumura S. Effect of physical activity on the calcium and phosphorus metabolism in the rat. *Am J Physiol* 1989; 256 (19):1-6.
31. Yeh JK, Liu CC, Aloia JF. Effect of exercise training and immobilization on bone formation and resorption in the rat. (Abstract) *J Bone Miner Res* 1989; 4, Suppl. 1:1140.
32. Gray RW, Wilz DR, Caldas AE, Lemann J. The importance of phosphate in regulating plasma 1-25(OH)₂ vitamin D levels in humans. Studies in healthy subjects, in calcium-store forms and patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:299-306.
33. Spanos E, Barret D, McIntyre I, et al. Effect of growth hormone on vitamin D metabolism. *Nature Lond* 1978; 273:246-7.
34. Yeh JK, Aloia JF. Effect of physical activity on calciotropic hormones and calcium balance in rats. *Am J Physiol* 1990; 258(21):263-8.
35. Dalen N, Olsson KE. Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop Scand* 1974; 45:170-4.
36. Colletti LA, Edwards J, Gordon L, Shary J, Bell NH. The effects of muscle building exercise on bone mineral density of the radius, spine and hip in young men. *Calcif Tissue Int* 1989; 45:12-4.
37. Robinson TL, snow-Harter C, Taaffe DR, Gillis DS, Shaw J, Marcus R. Gymnasts exhibit higher bone mass than runners despite similar prevalence of amenorrhea and oligomenorrhea. *J Bone Miner Res* 1995; 10:26-35.
38. Block J, Génant H, Black D. Greater vertebral bone mineral mass in exercising young men. *West J Med* 1986; 145:39-42.
39. Block J, Friedlander A, Brooks G, Steiger P, Stubbs H, Génant H. Determinants of bone density among athletes engaged in weight-bearing and non-weight bearing activity. *J Appl Physiol* 1989;67:1100-5.
40. Jones HH, Priest JD, Hayes WC, Tichenor CC, Nagel DA. Humeral hypertrophy in response to exercise. *J Bone Joint Surg* 1977; 59A:204-8.
41. Maughan R, Abel R, Watson J, Weir J. Forearm composition and muscle function in trained and untrained limbs. *Clin Physiol* 1986;6:389-96.
42. Pirnay F, Bodeux M, Crielaard J, Franchimont P. Bone mineral content and physical activity. *Int J Sports Med* 1987;8:331-5.
43. Huddleston A, Rockwell D, Kulund D, Harrison B. Bone mass in lifetime tennis athletes. *JAMA* 1980; 224:1107-9.
44. Risser W, Lee E, Le Blanc A et al. Bone density in eumenorrheic female college athletes. *Med Sci Sports Exercise* 1990; 22:570-4.
45. Swissa-Sivan A, Simkin A, Leichter I et al. Effect of swimming on bone growth and development in young rats. *Bone Miner* 1989;7:91-105.
46. Orwoll E, Ferar J, Oviatt S, McClung M, Huntington K. The relationship of swimming exercise to bone mass in men and women. *Arch Intern Med* 1989; 149:2197-200.
47. Heinrich C, Going S, Pamerter R, Perry C, Boyden T, Lohman T. Bone mineral content of cyclically menstruating female resistance and endurance trained athletes. *Med Sci Sports Exercise* 1990; 22:558-63.
48. Gordon K, Perl M, Levy C. Structural alterations and breaking strength of mouse femora exposed to three activity regimens. *Bone* 1989; 10:303-12.
49. Sandler RB, Cauley JA, Horn DL, Sashin D, Kriska AM. The effects of walking on the cross sectional dimensions of the radius in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1987;41:65-9.
50. Sinaki M, Wahner HW, Offord KP, Hodgson SF. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women: a controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1989;64:762-9.
51. Brahm H, Piehl-Aulin K, Ljunghall S. Bone biomarkers during long term running (Abstract). *Bone* 1996; 18(1):104.
52. Bilanin J, Blanchard M, Russek-Cohen E. Lower vertebral bone density in male long distance runners. *Med Sci Sports Exercise* 1989; 21:66-70.
53. Pouilles J, Bernard J, Tremolieres F, Louvert J, Ribot C. Femoral bone density in young male adults with stress fractures. *Bone* 1989; 10:105-8.
54. Bourrin S, Zerath E, Vico L, et al. Bone mass and bone cellular variations after five months of physical training in Rhesus monkeys: histomorphometric study. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:404-10.
55. Bourin S, Ghaemmaghami F, Vico L, et al. Effect of a five-week swimming program on rat bone: a histomorphometric study. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:137-42.
56. Bourin S, Genty C, Palle S, et al. Adeverse effects of strenuous exercise: a densitometric and histomorphometric study in the rat. *J Appl Physiol* 1994; 76:1999-2005.
57. Cavanaugh DJ, Cann CE. Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 1988; 9:201-4.
58. Kiiskinen A, Heikkinen E. Physical training and connective tissues in young mice: biochemistry of long bones. *J Appl Physiol* 1978;44:50-4.
59. Michel BA, Block DA, Fries JF. Weight-bearing exercise, overexercise, and lumbar bone density over age 50. *Arch Inter Med* 1989;149:2325-9.
60. Astrand PO, Rhodal K. *Precis de physiologie de l'exercice musculaire*. Masson. Paris. 1980:222-4.
61. Bourrin S, Palle S, Pupier R, Vico L, Alexandre C. Effects of physical training on bone adaptation in three zones of the rat tibia. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1745-52.
62. Yeh JK, Aloia JF, Chen MM, et al. Influence of exercise on cancellous bone of the aged female rat. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1117-25.
63. Matsuda JJ, Zernicke RF, Vailas AC, et al. Structural and mechanical adaptation of immature bone to strenuous exercise. *J Appl Physiol* 1986; 6:2028-34.
64. Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF, et al. Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology* 1988; 166:847-50.
65. White CM, Hergenroeder AC, Klish WJ. Bone mineral density in eumenorrheic and amenorrheic, 15-21 year old females. *Am J Dis Child* 1992; 146:31-5.
66. Theintz G, Buchs D, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1060-5.
67. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268:2403-8.
68. Marcus R. Endogenous and Nutritional Factors Affecting Bone. *Bone* 1996; 18(1):11-13.

- 69. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, Manolagas SC.** 17 β -estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro; a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89:883-91.
- 70. Kassem M, Harris SA, Spelsberg TC, Riggs BL.** Estrogen inhibits interleukin-6 production and gene expression in a human osteoblastic cell line with high levels of estrogen receptors. *J Bone Miner Res* 1996; 11(2):193-9.
- 71. Lanyon LE.** Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanism, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. *Bone* 1996; 18(1):37-43.
- 72. Cheng MZ, Zaman G, Lanyon LE.** Estrogen enhances the stimulation of bone collagen synthesis by loading and exogenous prostacyclin, but not prostaglandin E₂, in organ cultures of rat ulnae. *J Bone Miner Res* 1994; 9:805-16.
- 73. Warren WP.** The effect of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1150-7.
- 74. Hergenroeder AC, Fiorotto ML, Klish WJ.** Body composition in ballet dancers measured by total body electrical conductivity. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:528-33.
- 75. Luter JM.** Prevalence of menstrual change in athletes and active women. In: Puhl J, Brown C, eds. *The menstrual cycle and physical activity*. Champaign, Illinois; Human Kinetics Publishers 1986; 29.
- 76. Garner DM, Garfinkel PE.** Socio-cultural factors in the development of anorexia nerviosa. *Psychol Med* 1980; 10:647-56.
- 77. Brooks-Gunn J, Warren MP, Hamilton LH.** The relation of eating problems and amenorrhea in ballet dancers. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19:41-4.
- 78. Kurtzman FD, Yager J, Landvesk J, Wiesmeier E, Bodurka DC.** Eating disorders among selected female student populations at UCLA. *J Am Diet Assoc* 1989; 89:45-53.
- 79. DeSouza MJ, Metger DA.** Reproductive dysfunction in amenorrheic athletes and anorexic patients: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:995-1007.
- 80. Loucks AB, Vaitukaitis J, Cameron JL, et al.** The reproductive system and exercise in women. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:288-93.
- 81. Loucks AB.** Physical activity, fitness and female reproductive morbidity. In: Bouchard C, Shepard RJ, Stephens T, eds. *Physical activity, fitness and health*. Champaign, Illinois Human Kinetics Publishers 1994.
- 82. Golden NH, Shenker IR.** Amenorrhea in anorexia nerviosa: etiology and implications. *Adolescent Medicine. State of the Art Reviews* 1992; 3:503-17.
- 83. Stager JM, Wigglesworth JK, Hatler LK.** Interpreting the relationship between age of menarche and prepubertal training. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22:54-8.
- 84. Marcus R, Cann R, Madvig, et al.** Menstrual function and bone mass in elite women distance runners: endocrine and metabolic features. *Ann Intej Med* 1985; 102:158-63.
- 85. Frisch RE, McArthur JW.** Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185:949-51.
- 86. Baker Er.** Menstrual dysfunction and hormonal status in athletic women. *Fertil Steril* 1981; 36:691-6.
- 87. Schwartz B, Cumming DC, Riordan E, Selye M, Yen SSC, Rebar RW.** Exercise-associated amenorrhea: a distinct entity?. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:662-70.
- 88. Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, von Mering G, Turnbull BA, McArthur JW.** Introduction of menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women. *N Engl J Med* 1985;312:1349-53.
- 89. Loucks AB.** Physical activity, fitness and female reproductive morbidity. In: Bouchard C, Shepard RJ, Stephens T, eds. *Physical activity, fitness and health*. Champaign, Illinois Human Kinetics Publishers 1994.
- 90. Wilmore JH, Wambsgans KC, Brenner M.** Is there energy conservation in amenorrheic compared with eumenorrheic distance runners?. *J Appl Physiol* 1992; 72(1):15-22.
- 91. Kurz MS, Calloway DH.** Effects of energy deprivation on sex hormone patterns in healthy menstruating women. *Am Physiol Soc* 1986; 251:483-8.
- 92. Branson FH.** Food-restricted, prepubertal rats: rapid recovery of luteinizing hormone pulsing with excess food, and full recovery of pubertal development with gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 1986; 118:2483-7.
- 93. Sanborn CF, Albrecht BH, Wagner WW.** Athletic amenorrhea lack of association with body fat. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19:207-12.
- 94. Ridder CM, Thijssen JHH, Brunning PF, Van der Brande JL, Zonderland ML, Erich WBM.** Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:442-6.
- 95. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM.** Osteoporosis in women with anorexia nerviosa. *N Engl J Med* 1984;311:1601-6.
- 96. Brotman AW, Stern TA.** Osteoporosis and pathologic fractures in anorexia nerviosa. *Am J Psychiatry* 1985; 142:495-6.
- 97. Dugowson CE, Drinkwater BL, Clark JM.** Nontraumatic femur fracture in an oligoamenorrheic athlete. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:1323-5.
- 98. Micklesfield LK, et al.** Bone mineral density in mature, premenopausal ultramarathon runners. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:688-96.
- 99. Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB.** Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984; 251(5):626-9.
- 100. Drinkwater BL, Bruemner B, Chestnut CH.** Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 1990; 263(4):545-8.
- 101. Drinkwater BL, Nilson K, Chestnut CH, Bremner WJ, Sheinholtz S, Southworth MB.** Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *N Engl J Med* 1984; 311(5):277-81.
- 102. Green J, Kleeman R.** Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. (Editorial review) *Kidney Int* 1991;39:9-26.
- 103. Eiam-ong S, Kurtzman NA.** Metabolic acidosis and bone disease. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 2-80.
- 104. Newman WF, Newman MW.** The chemical dynamics of bone mineral. University of Chicago Press. Chicago. 1958.
- 105. Bushinsky DA, Lam BC, Nespeca R, Sessler NE, Grynpsas MD.** Decreased bone carbonate content in response to metabolic, but not respiratory, acidosis. *Am J Physiol* 1993; 265:530-6.
- 106. Bushinsky DA, Sessler NE, Glana RE, Featherstone JD.** Proton-induced physicochemical calcium release from ceramic apatite disk. *J Bone Miner Res* 1994; 9:213-20.
- 107. Bushinsky DA, Sessler NE, Krieger NS.** Greater unidirectional calcium efflux from bone during metabolic, compared with respiratory, acidosis. *Am J Physiol* 1992; 262:425-31.
- 108. Bushinsky DA.** Net calcium efflux from live bone during chronic metabolic, but not respiratory, acidosis. *Am J Physiol* 1989; 256:836-42.
- 109. Goldhaber P, Rabadjija L.** H⁺ stimulation of cell-mediated bone resorption in tissue culture. *Am J Physiol* 1987;253:90-8.

- 110. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ.** Studies of the mechanisms by which chronic metabolic acidosis augments urinary excretion in man. *J Clin Invest* 1967; 46:1318-28.
- 111. Barzel US.** Parathyroid hormone, acid-base balance, and calcium metabolism: interrelations and interactions. In: Bronner F, Coburn JW (eds). *Disorders of mineral metabolism*. Vol III. Academic Press. New York, 1981:251-81.
- 112. Teti A, et al.** Extracellular protons acidify osteoclasts, reduce cytosolic calcium, and promote expression of cell-matrix attachment structures. *J Clin Invest* 1989; 84:773-80.
- 113. Arnet TR, Dempster DW.** Effect of pH on bone resorption by rat osteoclasts in vitro. *Endocrinology* 1986; 119:119-24.
- 114. Bushinsky DA, Favus MJ, Schneider AB, Sen PK, Sherwood LM, Coe FL.** Effects of metabolic acidosis on PTH and 1-25(OH)₂D₃ response to low calcium diet. *Am J Physiol* 1982; 243:570-5.
- 115. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ.** Studies of the mechanisms by which chronic metabolic acidosis augments urinary excretion in man. *J Clin Invest* 1967; 46:1318-28.
- 116. Coe FL, Firpo JJ, Hollandsworth DL, Segil L, Canterbury JM, Reiss EM.** Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. *Kidney Int* 1975; 8:262-73.
- 117. Weber HP, Gray RW, Domínguez JH, Lemann J Jr.** The lack of effect of chronic metabolic acidosis on 25-OH vitamin D metabolism and serum parathyroid hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:1047-55.
- 118. Martin KJ, Freitag JJ, Bellorin-Font E, Corades MB, Klahr S, Slatopolsky E.** The effect of acute acidosis on the uptake of parathyroid hormone and the production of adenosine 3', 5'-monophosphate by isolated perfused bone. *Endocrinology* 1980; 106:1607-11.
- 119. Gafter U, Kraut JA, Lee DBN, Silas V, Walling J, Kurokawa K, Haussier JR, Coburn JW.** Effect of metabolic acidosis on intestinal absorption of calcium and phosphorus. *Am J Physiol* 1980; 239:480-4.
- 120. Kristoffersson A, Hultdin J, Holmlund I, Thorsen K, Lorentzon R.** Effects of short-term maximal work on plasma calcium, parathyroid hormone, osteocalcin and biochemical markers of collagen metabolism. *Int J Sports Med* 1995; 16:145-9.
- 121. Lukert BP, Raisz LG.** Glucocorticoid-induced osteoporosis; pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112:352-64.
- 122. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH.** Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. *J Clin Invest* 1979; 64:655-65.
- 123. Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Bridges A, Nordin BEC.** Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1990; 46:305-8.
- 124. Urena P, Iula Klein A, Kong X-F, et al.** Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS17/2.8 and OK cells. *Endocrinology* 1994; 134:451-6.
- 125. Hattersley AT, Meeran K, Burrin J, Hill P, Shiner R, Ibbertson HK.** The effect of long- and short-term corticosteroids on plasma calcitonin and parathyroid hormone levels. *Calcif Tissue Int* 1994; 54:198-202.
- 126. Peretz A, Praet J-P, Bosson D, Rozenberg S, Bourdoux P.** Serum osteocalcin in the assessment of corticosteroid induced osteoporosis. Effect of long and short term corticosteroid treatment. *J Rheumatol* 1989; 16:363-7.
- 127. Bellows CG, Aubin JE, Heersche JNM.** Physiological concentrations of glucocorticoids stimulate formation of bone nodules from isolated rat calvaria cells, in vitro. *Endocrinology* 1987; 121:1985-92.
- 128. Delany A, Gabbitas B, Canalis E.** Cortisol down-regulates osteoblast $\alpha 1$ (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Cell Biochem* 1995; 57:488-94.
- 129. Freije JMP, Diez-Itza I, Balbin M, et al.** Molecular cloning and expression of collagenase-3, a novel human matrix metalloproteinase produced by breast carcinomas. *J Biol Chem* 1994; 269:16766-73.
- 130. Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, Canalis E.** Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* 1995; 270:26607-12.
- 131. Canalis E. Clinical Review 83.** Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(10):3441-7.
- 132. Reid IR, Grey AB.** Corticosteroid osteoporosis. *Bailliere Clin Rheumatol* 1993; 7:573-87.
- 133. Jowsey J, Riggs BL.** Bone formation in hypercorticism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1970; 68:21-8.
- 134. Aaron JE, Francis RM, Peacock M, Makins MB.** Contrasting microanatomy of idiopathic and corticosteroid-induced osteoporosis. *Clin Orthop* 1989; 243:294-305.
- 135. Williams GH, Dluhy RG.** Enfermedades de la corteza suprarrenal. En: Braunwald E, ed. *Harrison: Principios de medicina interna*. Interamericana. McGraw-Hill. Madrid, 11ª edición, 1988; 2139-62.
- 136. González J.** Hormonas y ejercicio. En: Javier González Navarro, ed. *Fisiología de la actividad física y del deporte*. McGraw-Hill-Interamericana de España. Madrid 1992; 102-3.
- 137. Lindholm, Hirschberg AL, Carlstrom K, Vonschultz B.** Hormone anabolic/catabolic balance in female endurance athletes. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36:176-80.