

## ACCION EXTRAGONADAL DE LOS ESTROGENOS

Abraham Guitelman, Blanca Wappner \*

### RESUMEN

*En esta publicación expondremos una revisión de las investigaciones y de las opiniones de los grupos científicos que más se han dedicado al estudio de las acciones de los estrógenos sobre los órganos no sexuales.*

*Este estudio es necesario pues, con el empleo cada vez mayor de estas hormonas como anticonceptivos y en terapias de reemplazo, es indispensable conocer lo mejor posible las ventajas e inconvenientes que dichos tratamiento pueden ocasionar sobre sistemas a los cuales no van dirigidos.*

### SUMMARY

*Extragenadal action of estrogens. This is a review about estrogen activity in tissues or systems other than the reproductive system.*

*1.—Osteoporosis and metabolism of the Ca and P: in the post menopausal women, osteoporosis consists in a progressive reduction in bone mass.*

*The equilibrium between bone deposition and resorption depends on the interrelationship between calcium intake, serum concentration of calcium and phosphorus and secretion of parathyroid hormone, calcitonin and 1.25 (OH)<sub>2</sub> vit D<sub>3</sub>.*

*The precise role of estrogen on bone metabolism is unknown. Treatment with estrogen reduces urinary calcium secretion and inhibits bone resorption by decreasing the bone response to parathyroid hormone. In order to have a better effect, estrogen should be given soon after the onset of menopause or oophorectomy.*

*2.—Skin: the thin and dry skin of post menopausal woman improve with estrogen treatment.*

*3.—Urinary tract: With again and estrogen deprivation there is progressive atrophy of the urinary system, pelvic relaxation and decrease in elastic tissue.*

*4.—Lipid Metabolism: It was a common observation that men below 50 years old have risk of coronary artery disease 5 times that of women of similar age. It was assumed that estrogen has a protective role against arteriosclerosis. The lipoproteins associated with a higher risk of cardiovascular disease were LDL and VLDL. Estrogen may protect against atherosclerosis by increasing high density lipoprotein (HDL) and decreasing low-density lipoprotein (LDL).*

\* Hospital Alveaz. Servicio de Endocrinología Buenos Aires Argentina.  
Profesor Universidad Buenos Aires - Argentina.

### *Acción extragonal de los estrógenos:*

Las acciones de los estrógenos han sido objeto de estudios detallados en los últimos 10 años por su empleo cada vez más frecuente en la mujer. En efecto, poco tiempo después de la menarquía empiezan a tomar anticonceptivos, lo cual podría hacerlo durante toda su vida fértil, excepto algún intervalo. Después de esa época, las terapias de reemplazo hormonal en la menopausia y post menopausia completarán, fácilmente, 40 ó 50 años de tratamiento con estas hormonas. Como se comprende es indispensable tratar de conocer a fondo los beneficios y los inconvenientes que pueden resultar de su uso.

Podemos dividir las acciones de los estrógenos en dos tipos:

- 1.—Sobre los órganos que componen el aparato reproductor.
- 2.—Sobre todos los demás sistemas del organismo, las que serán material de nuestra revisión.

Cuando se trata de las acciones de los estrógenos es muy importante recordar que los métodos de estudio han consistido en observar las alteraciones producidas por su defecto en mujeres con función gonadal disminuida o en mujeres normales bajo los efectos de una sobredosis, como en el caso de la píldora anti-conceptiva, —en este caso acompañados por progestágenos—, o en terapias de reemplazo en ooforectomizadas y menopáusicas. Las técnicas basadas en fijación de estrógenos marcados y de determinación de receptores son las que nos han permitido sospechar la posible interacción de la hormona en dosis biológicas con determinados tejidos, pero sin poder comprobar el resultado de la acción. Es difícil discriminar cual es la verdadera acción de los estrógenos en una mujer normal, en plena vida sexual. Evidentemente, no es lo mismo evaluar esa acción en una mujer hipoestrogénica, en una normoestrogénica con una sobredosis, o en una hipoestrogénica, que está tratando de normalizar la concentración con una terapia de reemplazo.

Podemos separar los efectos no gonadales de los estrógenos en:

- 1.—Osteoporosis
- 2.—Piel
- 3.—Tracto urinario
- 4.—Metabolismo de los lípidos
- 5.—Coagulación

6.—Metabolismo de los hidratos de carbono

7.—Sistema endocrino

8.—Sistema nervioso central y psiquis.

En cada uno de estos sistemas ocurrirá modificaciones y síntomas al alterarse la presencia de los estrógenos en los tejidos en más o en menos.

De los tres estrógenos principales ( $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ), salvo que se especifique, se hablará siempre de  $E_2$  y de su acción sobre la mujer.

Sería interesante, al hablar de mujeres menopáusicas, diferenciar una edad menopáusica, como se hace al hablar de adolescentes, al establecer una edad ginecológica.

### *Osteoporosis y Metabolismo del Ca y del P.:*

La osteoporosis se define como una pérdida de hueso entero, por contraposición a la osteomalacia que presenta solamente una desmineralización del mismo. Según Albright 1, en la osteoporosis hay muy poco hueso, pero el que hay es normal. La pérdida de hueso sería de 25% por año, inmediatamente después de la pérdida de la función ovárica; y a los 3 años sería = 0.7% por año, estable. Los hombres pierden algo menos. El debilitamiento de los huesos lleva a producir fracturas, de las cuales la de Colles (antebrazo y cúbito distales) y los aplastamientos vertebrales ocurren más en menopáusicas y la de cuello de fémur más en seniles.

Los métodos de estudio son principalmente la densitometría de radiografías de metacarpo, de las vértebras, de biopsia de cresta ilíaca, la absorción de un haz de neutrones por diferentes huesos tales como la muñeca, o la cantidad total de calcio del organismo determinado por activación con haz de neutrones. Antes de esto, muchos autores usaron las disminuciones de talla, medidas por métodos convencionales, como índice de fractura de vértebras, amén del estudio de las alteraciones en el metabolismo del Ca y P.

Los niveles plasmáticos de calcio son normales, con Ca aumentado en las primeras etapas de la enfermedad o si la absorción intestinal está estimulada por altas dosis de vitamina D; lo mismo acontece si el Ca se administra por vía endovenosa, como si no hubiera aprovechamiento posible para ese mineral o como si la absorción de Ca por el hueso estuviera disminuida. Se encuentra también aumentada la excreción de Ca en heces y en orina. En general, la mayor parte de las osteoporosis tienen PTH (parathormona) normal o disminuida y sólo un 10% la tienen aumentada, como si consintieran un grupo aparte.

La hidroxiprolina y la fosfatasa alcalina están aumentadas, como si la actividad ósea, tanto en la reconstrucción como en la destrucción, hubiera aumentado. La vitamina D puede estar alta o baja. La osteoporosis es heterogénea con respecto a la histología, ya que el cuadro que se presenta no es siempre el mismo. Hay dos imágenes: 1) activa o de alta remodelación, con abundantes osteoclastos grandes y fibrosis peritrabecular; 2) inactiva, con apenas 2-3 trabéculas y poca celularidad. Entre estos extremos se ve hueso normal. El 34% de las pacientes tiene reabsorción ósea mayor que lo normal y la calcificación está disminuida en un tercio de pacientes. La reconstrucción del hueso no llega a compensar la destrucción, ocasionando un balance negativo. Puede ser el resultado de varias condiciones: actividad osteoblástica deficiente u osteoclástica aumentada, imposibilidad de retener los componentes nitrogenados que forman la matriz, disminución en la formación de matriz ósea con porosidad y rarefacción debido al agrandamiento de los canales óseos o a espacios anormales (Albright 1, Nordin 6), alteración de la matriz o de las condiciones endocrinas o nutritivas.

No se pudo demostrar cambios significativos en las funciones hipofisaria, tiroidea, paratiroidea, pancreática o suprarrenal en las pacientes osteoporóticas que justificaran pensar en una acción directa de estas glándulas sobre el hueso. Con la edad, se producen situaciones que podrían influenciar en el metabolismo del hueso negativamente. Estas son, en pacientes con función renal disminuida, un aumento de la PTH y una disminución de la hidroxilasa renal, que transforma la 25 (OH) Vit D en 1,25 (OH)<sup>2</sup> Vit D, y un aumento de úrea. La calcitonina circulante es mayor en los hombres que en las mujeres y en ambos disminuye con la edad, facilitando así la reabsorción del hueso. Las mujeres osteoporóticas parecen tener una reserva disminuida de esta hormona. Después de la menopausia, hay un aumento de la pérdida de hidroxiprolina, hay aumento de condroitinsulfato en relación al ácido hialurónico y al querato sulfato y, bien aumenta la polimerización del colágeno, esta es inadecuada y no impide una disminución de la matriz ósea ni de la mineralización, coincidiendo con lo que se llama pérdida hueso. También influyen la menor actividad física y la menor concentración de andrógenos en relación a los corticoides.

Albright (2) fue el primero que hace más de 40 años, empezó a relacionar la pérdida de hueso con la menopausia, y por consiguiente, con la disminución de estrógenos. Reinstein (3) probó el uso de es-

trógenos en mujeres post menopáusicas con osteoporosis bien establecida, las cuales con este tratamiento podían mejorar su masa ósea hasta en un 30%, en 5 años.

Hennemann y Walach (4), observaron que la pérdida de estatura, como signo de osteoporosis, podía evitar si las mujeres recibían tratamiento de estrógeno al comienzo de la menopausia. Siguieron luego numerosas publicaciones (5-6), que demostraron que el tratamiento con estrógenos mejora el estado osteoporótico de las pacientes post menopáusicas y que la osteoporosis está estrechamente ligada a la acción de los estrógenos en el hueso.

Hay diferentes hipótesis sobre los mecanismos responsables de la de la producción de osteoporosis en mujeres post menopáusicas. Kauritzen (20) planteó como posibles mecanismos: 1) un efecto anticatabólico de los estrógenos sobre el colágeno en general y, al faltar esta hormona, un empobrecimiento del hueso en esta sustancia. 2) Una hipersensibilidad del hueso a la hormona paratiroidea, en ausencia de estrógenos, así como una hiposensibilidad a la somatotrofina y a la hormona tiroidea. 3) Una posible deficiencia en STH y calcitonina.

La teoría de Albright - Fuller es que hay un aumento de la absorción de hueso, produciendo un balance negativo con respecto a la reconstrucción. Es en la acción de los estrógenos sobre el hueso que encontramos la respuesta a las propuestas de estas teorías y a las manifestaciones bioquímicas de la osteoporosis menopáusica. Esta acción es indirecta, como (1) demuestra el hecho de no haberse encontrado los receptores correspondientes a pesar de haberlos buscado. Según L.B. Riggs (7-8) los estrógenos disminuyen el nivel de reabsorción del hueso por una desensibilización del hueso a la PTH. En los trabajos realizados, sólo consiguió resultado en tratamientos de larga duración entre 26 y 42 meses, con una disminución de la acción protectora si el periodo se prolongaba. Otros autores no han encontrado el mismo resultado.

En la terapéutica antiosteoporótica los estrógenos son: hipofosfatemiantes, disminuyen el calcio urinario, lo que persistiría por lo menos tres años después de iniciarse el tratamiento, frenan los osteoclastos, disminuye la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina, además de mejorar la calidad de la sustancia osteoide. En el colágeno de hueso de rata orquidectomizada y tratada con estrógenos se encontró aumento de piridolina con reducción de hidroxilisina, lo cual estabiliza más la matriz. En el hueso normal, los estrógenos estimulan los osteoblastos e imprimen a la sustancia os-

teoide características especiales que facilitan su correcta mineralización (9, 10, 11). En pequeñas dosis, sobre el hueso en crecimiento, favorecen la osteogénesis endostal y endocondral, pero en dosis mayores inhiben esta última, pues frenan la hipófisis. La inyección de estrógeno en ratas enteras demostró que cesa la proliferación de los cartílagos de crecimiento con formación de un platillo óseo terminal, que cierra los espacios medulares de la metafisis. Hay una osteoesclerosis concomitante. Al mismo tiempo las columnas de células cartilaginosas se hacen irregulares y la matriz ósea se calcifica precozmente. En las aves, los estrógenos producen un aumento en la producción de 1,25 (OH)<sub>2</sub> VIT D; pero, en los mamíferos se necesita más estudios para confirmarlo. Gallagher (12) refiere haber encontrado también un efecto positivo de los estrógenos sobre la 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D, en mujeres menopáusicas.

Christiansen, Larsen y Transbol (13) estudiaron el mecanismo fisiopatológico del efecto de los estrógenos sobre el metabolismo óseo. Establecieron la relación entre dosis y tipo de estrógeno con el balance de calcio y actividad ósea en mujeres normales postmenopáusicas tempranas. El balance de calcio se estimó por cambios en el contenido mineral del hueso del antebrazo medido por absorciometría de fotones. La actividad ósea se estimó por la fosfatasa alcalina en la

formación y por excreción de Ho prolina y Ca en orina, en ayuno en la destrucción. Un total de 92 voluntarias fueron sometidas a 12 meses de tratamiento con placebo y una de 3 dosis (alta, mediana, o baja) de 17% E<sub>2</sub> y E<sub>3</sub> en combinación secuencial con 1 mg. de acetato de noretisterona durante 10 de los 28 días del ciclo. El estudio fue completado por 79 mujeres de las cuales 57 recibieron hormonas (Tabla N° 1).

Después de un año de tratamiento, las mujeres post menopáusicas mostraron valores de fosfatasa alcalina y de OH prolina, algo menores en algún momento valores menores que los premenopáusicos.

La más pequeña dosis de 17% E<sub>2</sub> que impidió pérdida ósea fue de 1 mg. Esta dosis indujo sangrado menstrual en solamente la mitad de las pacientes tratadas, con niveles de E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> en el más bajo rango pre menstrual.

Dosis mayores de E<sub>2</sub> (2-4 mg./d) indujeron sangrado en 70-90% de las pacientes, con un aumento del contenido mineral de 1 y 1.5% respectivamente, después de un año de tratamiento y niveles sanguíneos de E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> normales premenopáusicos. (Tabla N° 2). No se puede prever cual será el resultado de tratamientos más prolongados que un año, la inicial velocidad de aumento de contenido mineral no parece mantenerse durante mucho tiempo, pero la dosis mayor pudo mantener el aumento durante 3 años. En otro estudio 14,

TABLA N° 1

## RESULTADOS

Grupo	Contenido Mineral	Fosfatasa Alcalina	Hidroxi Prolina	Calcio Urinario	Fosfato Sérico
Placebo	- 2%	=	=	=	=
Dosis baja sin variación		-(25-30%)	-3 (0-40%)	-30-40%	-10%
" mediana	+ 0.8%	-(25-30%)	-(30-40%)	-30-40%	-20%
" alta	+ 1.5%	-(25-30%)	-(30-40%)	-30-40%	-20%

TABLA N° 2

## DOSIS UTILES

Dosis	Sangrado	Cont. Mineral	E <sub>1</sub> Sangre	E <sub>2</sub> Sangre
1 mg. E <sub>2</sub>	50%	=	bajo	bajo pre-menopáusica
2 "	70-90%	+ 1%	normal	normal
4 "	70-90%	+ 1,5%	normal	normal

un tratamiento detuvo la pérdida de hueso durante 10 años y en general se notó una disminución en la frecuencia de fracturas en mujeres tratadas con estrógenos después de la menopausia.

En la fig. 1 se ve que la caída de la fosfatemia está relacionada con la dosis de estrógenos, así como el aumento de contenido mineral. En cambio los índices de actividad ósea, como la fosfatasa alcalina la OH prolina urinaria y el Ca urinario, no lo están, como si la dosis de estrógeno necesaria para el debido funcionamiento de las hormonas reguladoras del calcio fuera pequeña. Con relación a esto, citaremos más adelante los trabajos del grupo Campell. Tanto los índices de actividad ósea reconstructiva, como destructiva, están aumentados en estas pacientes, como si ambas estuvieran exaltadas. Tal es el caso, con predominio de la destrucción. El tratamiento con estrógenos normaliza ambas con una mayor caída en la resorción ósea, restableciendo así el balance del Ca. Este trabajo, además de aclarar cuál sería el papel de los estrógenos en la dinámica ósea post menopáusica, indicaría que la pérdida de hueso en la primera etapa de la menopausia es secundaria a la deficiencia hormonal y reversible con ella.

En una interesante revisión Stevenson 15-16, trata el control de la secreción de calcitonina y parathormona por los estrógenos. La calcitonina es una hormona producida principalmente por las células C de la tiroides, cuya principal función sería controlar la resorción ósea. Se encontró que los estrógenos regulan la secreción de calcitonina y la pérdida de función ovárica en la menopausia aceleraría su declinación ya natural con la edad. Así las mujeres post menopáusicas tendrían una deficiencia en calcitonina acentuada por la caída de estrógenos y estos dos factores serían los principales responsables de la pérdida de hueso ya que los niveles de PTH y 1.25 (OH)<sub>2</sub> Vit D (hormonas que reabsorben hueso) no se hallan especialmente elevadas en esta época de la vida (fig. 2). El trabajo fue hecho detectando calcitonina, PTH, 25OH Vit D 1.25 (OH)<sub>2</sub> Vit D y Ca y P, en sanfre de mujeres menopáusicas antes y después de 12 meses de tratamiento con estrógenos percutáneos y orales.

Resultados: Antes del tratamiento no hubo diferencias. Al cabo de 12 meses de tratamiento ambos grupos mostraron valores elevados de calcitonina al mediodía, no así de la mañana (fig. 3). Con el tratamiento, los fosfatos plasmáticos disminuyeron en ambos grupos. El calcio también disminuyó. La PTH aumentó levemente en ambos grupos, lo cual hace pensar que fue una reacción a la caída del calcio.

No hubo cambios importantes en las vitaminas D en ningún grupo. Dos semanas después de la suspensión del tratamiento, los niveles de calcitonina volvieron al nivel pre tratamiento, en el grupo con estrógenos percutáneos. Este estudio confirma los resultados de Morimoto 17 sobre el efecto de los estrógenos sobre la calcitonina. Los estrógenos disminuyen la calcemia y la fosfatemia e inhiben la resorción del hueso. Por lo menos en parte, a esto se debe su efecto benéfico en la osteoporosis.

Aitken 18 encontró que 1) la ooforectomía después de los 45 años no influenciaba demasiado la pérdida de hueso con la edad. En cambio, una ooforectomía más temprana y especialmente antes de los 40 años se asociaba con el desarrollo de una considerable osteoporosis. 2) El tratamiento con estrógeno (mestranol 20  $\mu$ /g puede ser efectivo contra la pérdida de densidad ósea, según el tiempo transcurrido entre la ooforectomía y el comienzo del tratamiento: tratamientos iniciados hasta 3 años después de la operación pueden detener el progreso de la enfermedad, y pueden aumentar la masa ósea. Iniciaciones 6 años después de la cirugía ya no detienen el progreso de la osteoporosis ni reponen masa ósea. 3) En el mismo trabajo se encontró que, en ambos grupos, tanto en el que comenzó el tratamiento a los tres años como el de los seis años, se producía una leve caída en Ca sanguíneo y Ca urinario, como si los estrógenos pudieran tener una acción "per se" en el metabolismo del Ca, no relacionada con la osteoporosis. 4) Habría una acción inversa entre el cortisol plasmático y los estrógenos. Los estrógenos aumentan el cortisol plasmático por aumento de CBG, y esos disminuyen la acción antiosteopórtica de los estrógenos. Es necesario encontrar la dosis de equilibrio de los estrógenos que al mismo tiempo anule los efectos vasomotores. Las pacientes con cortisol aumentado perdían hueso, luego Aiken considera medir el cortisol libre urinario de las 9 horas de la mañana para determinar la dosis de estrógeno necesaria.

Davidson 19, H. L. Judd y colaboradores, en un estudio efectuado sobre 25 pacientes, encontraron que los pacientes que tuvieron fracturas de cadera tenían un porcentaje de peso ideal más bajo y globulina fijadora de estrógeno más alta que el grupo control que no había tenido fracturas. OPr lo tanto, los estrógenos libres plasmáticos serían los importantes en el mantenimiento de la salud del hueso y su concentración es inversamente proporcional al porcentaje de peso ideal del paciente. La opinión de la mayor parte de los autores, especialmente después de los estudios de

los últimos años, que han dado una base parcialmente teórica de la acción de los estrógenos sobre el hueso. es que éstos son todavía el mejor recurso que tiene el médico frente a un caso importante de osteoporosis, especialmente si es del tipo menopáusico o senil 20.

*Se han usado diferentes tipos de estrógenos:*

Estrógenos conjugados equinos (0.625 ó 1.24mg.) 17% E<sub>2</sub> en forma de valerianato 50 mg./d (3 de 4 semanas), Etinil Estrodiol, fluoruro de sodio 50-150 mg./d, Ca oral 1 g/d, Vit. D 50,000 U (2 semanas), 1.25 (OH)<sub>2</sub> Vit. D (1-2 mg./d.).

Los estrógenos deben ser administrados en dosis

bajas. Todos estos compuestos pueden combinarse en un mismo tratamiento, pero la efectividad, sobre todo a plazo más largo, no esta probada para los no estrógenos. No está demostrado que la mayor masa de calcio aumente la masa ósea. Este es más recomendable por que disminuye la PTH. Los estrógenos son de acción dudosa a largo plazo. La Calcitonina disminuye la reabsorción, pero no hay prueba que aumente la masa ósea a largo plazo. Esta se da en dosis de 100 U — (2-3 semanas). PTH: Dosis bajas producen balance (+) durante seis meses con aumento de absorción intestinal de Ca y deposición de sueso. Somatotrofina: aumenta algo la formación de hueso. Difosfonatos: Disminuyen la actividad ósea: reabsorción como formación.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Albright F.P.H. Smith A.M. Richardson. Postmenopausal osteoporosis, its clinical features. J. Amer med. Ass. 1941, 116.
- 2.—Albright, F. The effect of hormones on osteogenesis in man. Recent. Prog. Hormone Res. I, 1947, 293.
- 3.—Reinfeinstein, E.C. The relationship of steroid hormones to the development and management of osteoporosis in aging people Clin. Orthoped. 1957, 10, 206.
- 4.—Henneman, P.H. Wallach S. Archa Intern. Med. 1957, 100, 715.
- 5.—Dent, C.E. Post menopausal changes in calcium and phosphorus metabolism. The Management of the menopause and post menopause years. Edit. S. Campell, Lancaster, Inglaterra: MPT press, 1976, 221.
- 6.—Nordin, B.E.C., Gallagher, J.C. Aaron J.C. Post menopausal osteopenia and osteoporosis. Front Horm Res, 1975, 3, 131-149.
- 7.—Rigg, L.B. Arnaud, C.D. y Jowsey J. Parathyroid function in primary osteoporosis. J. Clin. Investig. 52, 1973, 181.
- 8.—Riggs, B.L. Jowsey J. Kelley P. J.: Effect of sex hormones therapy with Ca and Vit D in primary osteoporosis J. Clin. Endocrinol and Metab. 42, 1976, 1139-1144.
- 9.—Schimittmans.: Osteopatias Endocrino Nutritivas. Ed. Stilcograph Buenos Aires 1954 — 190.
- 10.—Timiras, P.S. Developmental Physiology and aging. Mc Millan Publishing. Co. Inc., N.Y. 1972.
- 11.—Schnittman, S. Osteopatias Metabólicas. Edit. Stilcograph 1968, Buenos Aires.
- 12.—Gallagher, J.C. Biochemical effects of estrogen and progesterone on Ca metabolism. Osteoporosis: Recent advances in pathogenesis and treatment. p. 231. Edit. De Luca, Frost Jee, Johnston Parfitt University Park Press. Baltimore.
- 13.—Christiansen, C.M.S. Christiansen, N.E. Larsen, I.E. Transbol. Pathophysiological Mechanisms of estrogen effect on bone metabolism. Dose response relationship in early post menopausal woman. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 1982 - 1124-30.
- 14.—Nachtigall L.E. Nachtigall R.H. Nachtigall R.D. Beckman E.M. Estrogen replacement therapy I: a 10 year prospective study in the relationship to osteoporosis. Obst. Gynecol. 1979 - 53-77.
- 15.—Stevenson J.C. Regulation of calcitonin and PTH hormone secretion by estrogens. Maturitas 1982 - 4.
- 16.—Stevenson J.C., Campell S. Townsend P y col. Calcitonin and the calcium regulating hormones in post menopausal women: effect of estrogens. The Lancet, march 28. 1981 - 693.
- 17.—Morimoto S. Comparisin of human calcitonin secretion after a 1 minute calcium infusion in young normal and elderly subjects. Endocr. Jap. 1979 - 26, 207 y Clin. Endocr. 1980 - 13: 135.
- 18.—Aiken J.M. Osteoporosis and its relation to estrogen deficiency. The manegement of the menopause and post menopause years. 1975 225. Ed. S. Campell London.
- 19.—Davidson B.R.K. Ross Paganini A. Total and free estrogens and androgens in post menopausal women with hip fracture. J. Clin. Endocr. and Metabolism 1982 - 54 115 - 120.