

O R I G I N A L E S

LAS EXPLORACIONES FUNCIONALES
DEL ESQUELETO

A. LICHTWITZ, S. DE SEZE, D. HICCO, PH. BORDIER y L. FÉRGOLA-MIRAVET.

Hasta estos últimos años, para identificar las diferentes osteopatías teníamos que contentarnos, además de los datos clínicos, siempre parsimoniosos, de los criterios morfológicos proporcionados por radiografías óseas: partes claras y oscuras y modificaciones de la textura y contornos.

La contribución de la bioquímica se limitaba a la determinación del calcio, fósforo y fosfatasas en sangre. Ahora bien, como la constancia del medio interno es un imperativo que el organismo no transgrede sino en circunstancias excepcionales, hubiera sido muy sorprendente que esas simples dosificaciones nos proporcionaran informes decisivos, salvo en los casos de hiperparatiroidismo primitivo y, cuanto más, en los de la enfermedad de Paget o en ciertas formas de osteomalacias.

Numerosos y recientes descubrimientos han trastornado nuestros conocimientos acerca del metabolismo fosfocálcico. Ya no se considera el hueso como simple almacén de partes blandas o como agente de locomoción. Elevado al rango de formación metabólica, conviértese en el igual del hígado o riñón. Se descubre al mismo tiempo que sus actividades se encuentran tan imbricadas con las de la célula intestinal y las del aparato glomerulotubular del riñón que, para comprender cuáles le corresponden, era menester tratar de determinar en cada caso la parte respectiva de intestino y riñón. Desde el momento en que se comprendió que existía un verdadero sistema intestino-óseo-renal, resultaba necesario dedicarse a la exploración combinada de estos tres polos del metabolismo fosfocálcico.

* * *

El primer test dinámico para la exploración del esqueleto consistió en crear una corriente cálcica vena-hueso-riñón. Así nacieron las pruebas de perfusión de calcio, cuyo empleo está hoy más o menos generalizado^{14, 7, 26, 49, 13, 43, 24, 25, 27, 12 y 18}. Pero las causas de error propias de este modo de exploración nos condujeron a modificarlo y, sobre todo, a asociarle el estudio de las modificaciones provocadas por ciertas hormonas y por la vitamina D₂ en el calcio y fósforo sanguíneos y urinarios para explorar al mismo tiempo esqueleto, riñón e intestino.

Ello nos llevó a utilizar tres grupos de pruebas:

— Minerales: Perfusión y restricción de Ca y P.

— Hormonales: Administración de estrógenos, andrógenos y cortisona.

— Vitamínicos: Calciferol.

* * *

El empleo de estos tests no solamente ha cambiado nuestra concepción del metabolismo fosfocálcico, sino que ha transformado, en numerosos aspectos, nuestros conocimientos de la patología ósea.

Si el estudio de las osteopatías parece aún hoy tan incómodo, es porque tanto el intestino como el hueso y el riñón se comportan como órganos de absorción y excreción fosfocálcica.

a) Absorción escalonada en la primera parte del intestino delgado, primero del Ca, luego del fósforo alimenticio y también excreción difusa de estos dos electrolitos a lo largo de todo el tubo digestivo.

b) Absorción, o más exactamente fijación del P y Ca en los polisacáridos de la trama orgánica del tejido óseo y, al mismo tiempo, excreción del Ca endógeno a expensas del hueso adulto.

c) Reabsorción y eliminación, en proporciones variables, en las células de los tubos renales del P y Ca filtrados por el glomérulo.

Veremos cuán difícil es en clínica determinar la importancia respectiva de estas tres etapas del circuito fosfocálcico y tener en cuenta en cada una de ellas lo que es fijado o retenido y perdido o eliminado.

Pero antes de estudiar la técnica de estos diferentes tests de exploración funcional del esqueleto y los resultados obtenidos en patología es indispensable, para comprenderlos e interpretarlos correctamente, indicar brevemente las concepciones fisiológicas recientes relativas a los circuitos seguidos por el Ca a través del organismo y al papel desempeñado en dichos circuitos por los centros de distribución, que son: el intestino, el riñón y el hueso.

VÍAS METABÓLICAS DEL CALCIO.

Los estudios que hemos realizado en numerosas osteopatías decalcificantes^{32, 37 y 50} nos han permitido separar el circuito del calcio exógeno del circuito del calcio endógeno. Esta concep-

ción está de acuerdo con los resultados obtenidos por BRONNER y cols.⁹ y por GEISSBERGER y colaboradores¹⁷ gracias al Ca^{45} y al P^{32} .

El circuito del calcio exógeno.

De los 600 mg. de Ca ingeridos con los alimentos, alrededor del 50 por 100 se absorbe en intestino, principalmente por influencia de la vitamina D. Estos 300 mg. que han atravesado la pared intestinal se fijan en su casi totalidad en las zonas de trama orgánica no calcificada (tejido osteoide).

Menos de un 10 por 100 de los 300 mg. absorbidos pasan a orina (alrededor de 30 mg.) y aproximadamente un 5 por 100 se reencuentra en intestino (de 10 a 20 mg.).

El calcio exógeno va simplemente del intestino al esqueleto, donde se fija, y no se le encuentra más que en pequeña cantidad en orina. En heces hay, por el contrario, la mitad del Ca exógeno que no fué absorbido, alrededor de 300 miligramos, además del 5 por 100 que después de haber sido absorbido ha sido reexcretado.

El circuito del calcio endógeno.

El calcio endógeno proviene únicamente del esqueleto. Del cual se separa por:

1. Liberación continua del revestimiento mineral del hueso prístino, en constante transformación provocada por las neoformaciones vasculares que, antes de edificar las nuevas laminillas de trama orgánica, destruyen las viejas trabéculas del hueso compacto.

2. Simple traspaso electrolítico de la corona iónica lábil que rodea el cristal óseo (NEUMAN y NEUMAN⁴¹) hacia los líquidos extracelulares.

3. Desorganización, finalmente, en los casos patológicos, del mismo cristal óseo.

La hormona paratiroidea interviene en los dos últimos procesos. Acelera los intercambios electrolíticos y modifica en los casos de destrucción del cristal óseo la trama orgánica por despolimerización de los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental y por multiplicación de los osteoclastos.

El calcio endógeno, al mantener la calcemia a un valor constante, asegura a las membranas celulares, y más especialmente a las neuromusculares, la cantidad de calcio indispensable para los intercambios iónicos.

El calcio endógeno es conducido de la sangre hacia los emuntorios:

— Al riñón, donde representa el 80 por 100 de los 150 mg. \pm 30 de la calciuria cotidiana; el 20 por 100 restante es, como ya lo hemos visto, de procedencia exógena.

— Al intestino, con las otras secreciones gastrointestinales, donde representa el 45 por 100 del total del calcio fecal, ya que el resto corresponde al Ca exógeno no absorbido o reexcretado. Dicho de otra manera: de los aproximada-

mente 450 mg. de Ca que se encuentran en estado normal en las heces, alrededor de 300 miligramos son de origen alimenticio (exógeno) y alrededor de 150 mg. de origen óseo (endógeno).

De esta manera la calcemia, mantenida a un valor constante gracias a la continua entrada de calcio endógeno de procedencia ósea, parece prácticamente independiente de los aportes de Ca exógeno, ya que el 85 por 100 de este último acaba su circuito en hueso.

* * *

Estas nociones nos procuran una serie de enseñanzas de gran interés práctico.

Si el circuito exógeno del calcio se termina en las zonas no calcificadas de la trama orgánica (tejido osteoide), se podrá apreciar, en cierta medida, el *extendido de dichas playas osteoides* inyectando Ca en vena y midiendo luego su excreción renal. Habrá tanto menos Ca en orina cuanto el hueso sea más rico en tejido osteoide, como sucede en la osteomalacia, en ciertos períodos de la enfermedad de Paget y en los cánceres osteoblásticos. Por el contrario, el osteoporótico privado de tejido osteoide no fija el Ca inyectado, el que se encuentra en gran proporción en orina.

Como el Ca sanguíneo es casi únicamente de origen endógeno, el descubrimiento de una *hipercalcemia* nos hará sospechar siempre en una desagregación ósea (proliferación neoplásica, mieloma, hiperparatiroidismo), pues las hipercalcemias de origen renal o por aumento de los aportes cálcicos exógenos (síndrome de Burnett, hipervitaminosis D) son excepcionales.

En cambio, aunque el Ca urinario también es principalmente de origen endógeno, y por consiguiente óseo, las *hipercaliurias* pueden tener origen renal, por reducción de la reabsorción tubular o por ser acarreado por otras valencias ácidas (nefropatías tubulares), y, por fin, también pueden ser de origen alimenticio cuando el esqueleto no posee tejido osteoide (osteoporosis).

IMPORTANCIA RESPECTIVA DEL INTESTINO, RIÑÓN Y HUESO EN EL CIRCUITO CÁLCICO.

I. *El problema de la absorción y excreción intestinal del calcio.*

Las proporciones respectivas del Ca exógeno absorbido en duodeno y del Ca endógeno reexcretado por intestino son quizá las más difíciles de determinar si se carece de Ca radioactivo.

El *aumento de Ca fecal* no se debe únicamente a la insuficiencia de absorción del Ca exógeno precipitado en forma de sales insolubles (fosfatos, fitatos), a la alteración de la célula intestinal o a la insuficiencia de vitamina D. La hipercalcemia fecal también puede ser provocada por reexcreción excesiva del Ca endógeno, fre-

cuentemente de origen paratiroideo, como ya hemos insistido repetidas veces^{37, 38 y 54}.

Por el contrario, en los raros casos en que la cantidad de *Ca fecal está reducida* no se trata, salvo raras excepciones, de insuficiencia de excreción de *Ca* endógeno (como en la tetania); sino que casi siempre se trata de un aumento de la absorción intestinal del *Ca* exógeno provocado por exceso de vitamina D o por hipersensibilidad a la misma, tal el caso de la hipercalcemia idiopática del lactante y, en el adulto, de la sarcoidosis.

¿Cómo conocer, en la práctica, la proporción exógena y endógena del *Ca* fecal?

Puede apreciarse en parte cómo se efectúa la absorción del *Ca* exógeno y la excreción del *Ca* endógeno administrando la misma cantidad de *Ca* primero por boca y luego por vena. Si existe insuficiencia de vitamina D, gran parte del *Ca* ingerido se reencuentra en materias fecales. Al contrario, la inyección endovenosa de *Ca* no aumenta notablemente el *Ca* intestinal.

Creyése poder distinguir el origen endógeno del *Ca* intestinal administrando vitamina D, la que, como es sabido, aumenta la absorción intestinal del *Ca* exógeno; desgraciadamente, es casi seguro que dicha vitamina también tiene el poder de reabsorber parte del *Ca* endógeno reexcretado. Así, cuando las heces contienen cantidades excesivas de *Ca* y que esta hipercalcia fecal se reduce con vitamina D, no hay que deducir que se trata de una insuficiencia de vitamina D o de una alteración intestinal, ya que algunas veces la vitamina D ha reabsorbido el *Ca* endógeno reexcretado. La cortisona, al oponerse a esta vitamina, aumenta el *Ca* fecal. Lo hemos visto con PARLIER, CLÉMENT y DELAVILLE³² en osteoporóticos; HENNEMAN, CARROL y DEMPSEY²¹, ANDERSON, DENT y cols.³ lo han comprobado en la sarcoidosis.

Es siempre difícil determinar si el aumento del *Ca* fecal inducido por la cortisona se debe a una disminución de la absorción intestinal de *Ca* (acción antivitamina D) o a un aumento de la reexcreción de *Ca* endógeno.

Puede también aumentarse el *Ca* intestinal mediante la ingestión de *fitato de soda*, como lo han hecho HENNEMAN, CARROL y ALBRIGHT²² en el tratamiento de la sarcoidosis y en la hipercalcemia idiopática; en este caso la precipitación de *Ca* intestinal en forma de *fitato de calcio* es el origen de la hipercalcia fecal.

A pesar de su carácter aproximativo, estas tres pruebas, sobrecarga cálcica, vitamina D y cortisona, permiten apreciar con bastante exactitud la parte exógena y la endógena del *Ca* fecal.

II. El problema de la reabsorción y excreción urinaria de calcio y fósforo.

A primera vista parece fácil saber cómo el riñón actúa en las eliminaciones fosfocálcicas, pues conocemos mucho mejor el funcionamiento de la célula glomerular o tubular que el de la

célula intestinal. En realidad, es menester distinguir dos órdenes de hechos: las modificaciones fosfocálcicas en el transcurso de nefropatías y, por otra parte, los cambios provocados en el terreno renal por los desórdenes fosfocálcicos.

Las modificaciones fosfocálcicas en el transcurso de las nefropatías.—La lesión del glomérulo, como asimismo la de los tubos, provoca una serie de reacciones complejísticas, muchas veces en cadena y, sobre todo diferentes, según la lesión renal sea principalmente glomerular o tubular.

Las alteraciones glomerulares van acompañadas de hiperfosfatemia e hipocalcemia, que, ambas, provocan un hiperfuncionamiento paratiroideo. Pero este último es ignorado generalmente:

— Porque el *Ca* disminuye en sangre y en orina y sólo se encuentra en materias fecales en cantidad excesiva.

— Porque se ignora que en los hiperparatiroidismos secundarios la osteoblastosis con las proliferaciones osteoideas que determina es generalmente más importante que la osteoclastosis.

Las alteraciones tubulares, o al menos algunas de ellas (diabetes fosforada, acidosis hipercloremica, hipercalcemia idiopática), al revés de las nefropatías glomerulares provocan hipercalcemia, la que produce como consecuencia una hipocalcemia; de ello resultan lesiones de osteomalacia y algunas veces de reabsorción osteoclástica.

La eliminación de cantidades de calcio, relativamente importantes en los osteomalácicos, que debieran, por el contrario, fijarlo en mayor cantidad, se explica de la siguiente manera:

— Ya sea por una alteración anatómica o funcional de las células tubulares, y por consecuencia una mala reabsorción del calcio (hipercalcemias con litiasis o sin ella).

— Ya sea por la disminución de fósforo sanguíneo en las tubulopatías proximales de tipo diabetes fosforada, pues la fijación del calcio en hueso no es posible sino en presencia de un exceso de fósforo (síndrome de Toni, Debré y Fanconi).

— Ya sea por la acidosis, que convirtiendo las proteínas óseas en alcalinas, reduce la fijación de cationes, y especialmente del calcio (acidosis hipercloremica).

La hipercalcemia y la hipofosfatemia de estas nefropatías tubulares suelen desaparecer apenas la lesión renal alcanza el glomérulo: la fosfatemia se eleva; la calcemia, y especialmente la calciuria, se reducen, pues desde ese momento el calcio desprendido de hueso es excretado por materias fecales; el síndrome tubular podría entonces pasar inadvertido si no existieran otros signos para exteriorizarlo: glucosuria y aminoaciduria, en las lesiones tubulares proximales y acidosis hipercloremica en las lesiones tubulares distales.

MODIFICACIONES RENALES PROVOCADAS POR DES- ÓRDENES FOSFOCÁLCICOS.

A pesar de su complejidad, estas modificaciones fosfocálcicas provocadas por el riñón enfermo son mejor conocidas que las *disfunciones glomérulo-tubulares que se observan en el transcurso de ciertas osteopatías*. En efecto, aparte algunas precipitaciones fosfocálcicas canaliculares (nefrolitiasis) o renales (nefrocalcinosis), todas las demás reacciones del riñón en el transcurso de las osteopatías están llenas de misterio.

Es así que las enfermedades del esqueleto acompañadas de hipercalcemia (cáncer secundario de hueso, mieloma, sarcoidosis) suelen complicarse con albuminuria y retención azoada. Pero esta nefritis glomerular de las hipercalcemias no provoca ni la hipocalcemia, ni la hipocalcaliuria, ni la hiperfosfatemia de las nefritis glomerulares primitivas. Muy por el contrario, se decela la hipercalcemia apenas el riñón está alterado y la fosfatemia casi no se eleva.

En los casos de osteomalacia el riñón, a pesar de estar sano, reabsorbe el Ca en exceso; con una calcemia apenas disminuida, de 90 mg. por ejemplo, obsérvense calcaliurias muy bajas, de 30 a 40 mg. Esta hipocalcaliuria de las osteomalacias desciende aún, algunas veces, a 20, 10 y 5 mg., como consecuencia de la administración de vitamina D₂, sin que pueda observarse al mismo tiempo una modificación importante de la calcemia.

La dificultad de apreciar el Ca difusible, el único que filtra a través del glomérulo, hace incierto todo estudio comparativo preciso del funcionamiento glomerular y tubular. Se ignora aún dónde se realiza la reabsorción del Ca y bajo qué influencia. La cantidad de Ca sanguíneo y la proporción de Ca iónico desempeñan sin duda un papel esencial, pero otros factores intervienen y, en especial, el estado del esqueleto.

Nuestros conocimientos respecto al modo de filtración y reabsorción del fósforo son mucho más precisos. El P es reabsorbido en su mayor parte en los tubos contorneados proximales, en una proporción del 89 por 100 \pm 5. Disminuye la reabsorción del mismo, cuando la fosfatemia aumenta y, sobre todo, por efecto de la hormona paratiroidea y accesoriamente de la cortisona.

En definitiva, el papel desempeñado por el riñón se nos presenta muy diferente, según la nefropatía sea primitiva o secundaria a una osteopatía.

En el primer caso, la alteración renal desencadena una serie de modificaciones fosfocálcicas muy variable, según la lesión sea primitivamente tubular o glomerular.

En el segundo caso, la repercusión de la osteopatía sobre la actividad glomérulo-tubular se limita a precipitaciones fosfocálcicas o a signos de insuficiencia renal.

III. El problema de la fijación (acreción) y reabsorción del calcio en hueso.

La dificultad para poder apreciar la función del hueso respecto al Ca y P se debe, pues, a nuestra frecuente ignorancia del funcionamiento de la célula intestinal y del funcionamiento renal. Se debe igualmente a la variabilidad del estado de la trama orgánica.

Como la función esencial de dicha trama orgánica consiste en fijar el Ca y P, se puede apreciar la extensión y calidad del tejido osteoide dosificando simplemente el Ca y P urinario (síndrome fosfocálcico estático). Una calcaliuria baja está, a priori, en favor de un osteoide extenso (ostemalacia, Paget, cáncer osteoblástico). Pero para suprimir las causas de error proporcionadas por la absorción intestinal y no tener que dosificar el Ca alimenticio, se perfusa una determinada cantidad de Ca y P y se estudia sus formas de eliminación en las orinas en veinticuatro horas. Vimos así que la eliminación urinaria del Ca se reduce considerablemente cuando hay hiperplasia osteoide, mientras que en las hipoplasias osteoides, o sea en las osteoporosis, se encuentra en orina la mayor parte del Ca perfusado.

Al poseer así un test dinámico de exploración de la trama orgánica, tratamos de estudiar las modificaciones que le provocan los cuerpos capaces de cambiar la composición de la sustancia fundamental o alterar el funcionamiento de los osteoblastos.

Conociendo las propiedades terapéuticas de los *esteroides* genitales (estrógenos y andrógenos) en la osteoporosis, de la *cortisona* en ciertas proliferaciones malignas, así como en hipervitaminosis D, sarcoidosis e hipercalcemias idiopáticas, estudiamos sistemáticamente las modificaciones provocadas por dichas hormonas en el Ca y P sanguíneos y especialmente urinarios.

Pero fué explorando las diferentes acciones de la *vitamina D* sobre el hueso que llegamos a separar osteopatías aparentemente idénticas. En este momento sabemos que la vitamina D, además de su capacidad de aumentar la absorción intestinal del calcio, ejerce efectos osteolíticos del tipo paratiroideo¹⁰, pero sólo en ciertas condiciones, pues en presencia de tejido osteoide pareciera más bien aumentar la fijación cálcica, lo que permite diferenciar las osteopatías de tipo osteomalácico (ausencia de modificaciones de la calcaliuria bajo vitamina D₂) de las osteopatías de tipo osteoporótico (hipercalcaliuria vitamínica).

Por fin, en los casos difíciles tratamos de conocer igualmente las variaciones provocadas por las perfusiones cálcicas, los esteroides hormonales (sobre todo cortisona) y vitamina D, en la cantidad de calcio y fósforo fecales; en otros términos, agregamos a la vieja prueba de los *balances estáticos* la de los *balances dinámicos*.

La técnica de estas nuevas pruebas dinámicas

y los resultados obtenidos con las mismas son el objeto de los tres artículos siguientes.

RESUMEN.

Dada la necesidad de mantener una calcemia constante y una concentración suficiente de Ca en las membranas celulares, que no puede dejarse librados al azar de los aportes alimenticios, se comprende que el hueso actúe como un amortiguador destinado a preservar los tejidos de todo exceso así como de toda insuficiencia cálcica. Efectivamente, parece que las vías metabólicas del calcio comprendan dos circuitos: uno, de aporte de calcio exógeno, que va desde el intestino hasta el hueso, y otro, de distribución de calcio endógeno a los humores, que va desde hueso hasta tejidos y emuntorios. Este papel de tampón que el esqueleto desempeña gracias a la aptitud del osteoide para fijar el calcio exógeno y al poder de las paratiroides de desprender el calcio endógeno, puede alterarse no sólo cuando el hueso o las paratiroides están lesionados, sino también cuando los aportes intestinales o las eliminaciones por riñón o intestino están perturbados.

Asimismo toda exploración del esqueleto debe comprender el estudio de los tres centros de regulación fosfocálcica: célula intestinal, trama orgánica del hueso y sistema glomérulo-tubular del riñón.

BIBLIOGRAFIA

(Al final del último trabajo.)

SUMMARY

Granted the necessity of securing constant blood calcium levels and a sufficient concentration of Ca in cell membranes, which cannot be committed to the haphazard action of food supply, it may be readily understood that bone acts as a buffer keeping the tissues free from any excess or deficiency of calcium. Indeed, it would seem that the metabolic routes of calcium involve two circuits: one of supply of exogenous calcium, from the bowel to the bones; the other of distribution of endogenous calcium to body-fluids, from the bones to the tissues and emuntoria. This buffer role played by the bones thanks to the capacity of the osteoid for the fixation of exogenous calcium and to the power of the parathyroid glands to release endogenous calcium, may be altered not only when the bones or the parathyroids are damaged but also when intestinal supply or excretion through the kidney or bowel are disturbed.

Any examination of the skeleton should include the study of the three centres of phosphorus-calcium regulation: intestinal cell, organic

framework of bones and glomerulo-tubular system in the kidney.

ZUSAMMENFASSUNG

Angesichts der Notwendigkeit eines konstanten Blutkalkspiegels und einer ausreichenden Konzentrierung von Ca in den Zellmembranen, die nicht von der zufälligen Nahrungszufuhr abhängen dürfen, wird es klar, dass der Knochen als Blender dient, der die Gewebe vor Kalküberschuss und Kalkunzulänglichkeit zu schützen hat. Tatsächlich scheint der Calciumstoffwechsel in zwei Etappen zu verlaufen und zwar, eine die exogene Calciumzufuhr vom Darm zum Knochen und die zweite die Verteilung des endogenen Calciums unter die Körpersäfte, vom Knochen zu den Geweben und Ausscheidungsstellen. Diese vom Knochengerüst ausgeübte Pufferung, die der speziellen Gabe des Osteoids zur Fixierung des exogenen Calciums zu verdanken ist, sowie die Fähigkeit der Parathyreoidea das endogene Calcium abzugeben, können nicht nur durch eine Läsion des Knochens oder der Parathyreoidea gestört werden, sondern auch durch eine Veränderung in der Darmzufuhr oder Nieren- und Darmausscheidung beeinträchtigt werden.

Auch muss jede Untersuchung des Knochengerüsts eine Überprüfung der drei Phosphor-Kalkregulierungszentren einschliessen und zwar: Darmzelle, Knochengefüge und glomerulo-tubuläres System der Niere.

RÉSUMÉ

Etant donné le besoin de maintenir une constante calcémie et une concentration suffisante de Ca dans les membranes cellulaires que l'on ne peut pas laisser au hasard des apports alimentaires, on comprend que l'os agisse comme amortissant destiné à préserver les tissus de tout excès ainsi que de toute insuffisance calcique. Il semble, en effet, que les voies métaboliques du calcium, comprennent deux circuits: un d'apport de calcium exogène, qui va de l'intestin à l'os et l'autre de distribution de calcium endogène aux humeurs, qui va de l'os aux tissus et aux émonctoires. Ce rôle de tampon que le squelette exerce grâce à l'aptitude de l'ostéoïde pour fixer le calcium exogène et au pouvoir des parathyroïdes de détacher le calcium endogène, peut s'altérer non seulement lorsque l'os ou les parathyroïdes sont lésés, mais aussi lorsque les apports intestinaux ou les éliminations par rein ou intestin sont troublés. De même toute exploration du squelette doit comprendre l'étude des trois centres de régulation phosphocalcique: cellule intestinale, trame organique de l'os et système glomérulo-tubulaire du rein.