

Elena Cáncer Gaspar

Estudios de la masa ósea en
distintas situaciones de
hipocrecimiento infantil, déficit de
hormona de crecimiento,
Síndrome de Turner e
hipotiroidismo congénito

Director/es

Ferrández Longás, Angel
Mayayo Dehesa, Esteban
Sinués Porta, Blanca

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIOS DE LA MASA ÓSEA EN DISTINTAS
SITUACIONES DE HIPOCRECIMIENTO INFANTIL,
DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO,
SÍNDROME DE TURNER E HIPOTIROIDISMO
CONGÉNITO

Autor

Elena Cáncer Gaspar

Director/es

Ferrández Longás, Angel
Mayayo Dehesa, Esteban
Sinués Porta, Blanca

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

1998

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ESTUDIO DE LA MASA ÓSEA
EN DISTINTAS SITUACIONES DE
HIPOCRECIMIENTO INFANTIL:
DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO,
SÍNDROME DE TURNER E
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

M^a ELENA CANCER GASPAR

ESTUDIO DE LA MASA ÓSEA
EN DISTINTAS SITUACIONES DE
HIPOCRECIMIENTO INFANTIL:
DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO,
SÍNDROME DE TURNER E
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Memoria presentada por
M^ª Elena Cancer Gaspar
para optar al grado de
Doctora en Medicina y Cirugía.

Zaragoza, Mayo de 1998.

A Santiago por su apoyo.

A mis hijas Alba y Celia.

A mi padre.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Ángel Ferrández Longás, director y promotor de este trabajo, por su confianza, y su asesoramiento y estímulo permanentes.

Al Dr. D. Esteban Mayayo Dehesa, director y promotor de este trabajo, por su orientación y favorable disposición.

A la Dra. Dña. Blanca Simnés Porta, codirectora de este trabajo, por su intervención facilitando el correcto desarrollo del mismo.

Al Departamento de Radiología y Medicina Nuclear y al Servicio de Genética del "Hospital Miguel Servet" de Zaragoza, sin cuyo trabajo no hubiese sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. Jesús Gracia Romero, por su orientación en los temas estadísticos e informáticos.

Al Dr. D. José Ignacio Labarta Aizpún, por su colaboración en el día a día de este trabajo.

Al Dr. D. Manuel Ruiz-Echarri, por sus enseñanzas del método de medida de masa ósea.

Al Dr. D. José Antonio Castillo Laita, por la facilitación de referencias bibliográficas.

A M^ª José Lallave, Concepción Bolea, Pablo Bailo e Isabel Zuriaga por su colaboración.

A Yolanda Alejandre y al resto del Equipo de Archivos del Hospital Infantil "Miguel Servet" de Zaragoza, por su eficacia y dedicación. Un recuerdo especial a todo el personal del Hospital Infantil "Miguel Servet" de Zaragoza, donde he recibido mi formación como médico y pediatra.

AGRADECIMIENTOS

Al DR. D. ÁNGEL FERRÁNDEZ LONGÁS, director y promotor de este trabajo, por su confianza, y su asesoramiento y estímulo permanentes.

Al DR. D. ESTEBAN MAYAYO DEHESA, director y promotor de este trabajo, por su orientación y favorable disposición.

A la DRA. DÑA. BLANCA SINUÉS PORTA, codirectora de este trabajo, por su intervención facilitando el correcto desarrollo del mismo.

Al DR. D. JESÚS GRACIA ROMERO, por su orientación en los temas estadísticos e informáticos.

Al DR. D. JOSÉ IGNACIO LABARTA AIZPÚN, por su colaboración en el día a día de este trabajo.

Al DR. D. MANUEL RUIZ-ECHARRI, por sus enseñanzas del método de medida de masa ósea.

Al DR. D. JOSÉ ANTONIO CASTILLO LAITA, por la facilitación de referencias bibliográficas.

A M^{ra} JOSÉ LALLAVE, CONCEPCIÓN BOLEA, PABLO BAILO E ISABEL ZURIAGA por su colaboración.

A YOLANDA y al resto del EQUIPO DE ARCHIVOS del Hospital Infantil "Miguel Servet" de Zaragoza, por su eficacia y dedicación.

Un recuerdo especial a todo el PERSONAL DEL HOSPITAL INFANTIL "Miguel Servet" de Zaragoza, donde he recibido mi formación como médico y pediatra.

ABREVIATURAS

- ACTH = hormona estimulante de la corteza suprarrenal
CMO = contenido mineral óseo
CORR = coeficiente de correlación lineal
CT = cortical
DEXA o DXA = absorciometría de rayos-X de doble energía
DM = diámetro
DMO = densidad mineral ósea
DPA = absorciometría bifotónica
DS = desviación típica
E.DEC = edad decimal
E2 = estrógenos
EO = edad ósea
FSH = hormona folículo estimulante
GH = hormona de crecimiento
GHBP = proteína transportadora de la hormona de crecimiento
CHD = déficit de hormona de crecimiento
GHRF = factor estimulante de la secreción de hormona de crecimiento
HC = hipotiroidismo congénito
hGH = hormona de crecimiento exógena
IGF-I = factor de crecimiento tipo insulina-I (SM-C)
IGF-II = factor de crecimiento tipo insulina-II
IGFBP = proteína transportadora de factores de crecimiento tipo insulina
IGFs = factores de crecimiento tipo insulina
L-T₄ = tiroxina L sódica
LH = hormona luteo estimulante
n = número de casos
OX = oxandrolona
P = peso
PMO = pico de masa ósea
PS = pliegue subescapular
PT = pliegue tricípital
PTH = hormona paratiroidea
R² = coeficiente de determinación
rhGH = hormona de crecimiento recombinante
rhIGF-I = factor de crecimiento tipo insulina-I, recombinante
S.T. = síndrome de Turner
SDS = desviación standard score
SM-C = somatomedina C (IGF-I)
SPA = absorciometría monofotónica
SS = somatostatina
T = talla
T₃ = triyodotironina
T₄ = tetrayodotironina
TBC = globulina transportadora de tiroxina
TBPA = prealbúmina transportadora de tiroxina
TRH = hormona hipotalámica liberadora de tirotropina
TSH = hormona estimulante del tiroides
TTO = tratamiento
TTTO = tiempo de tratamiento en años
UEB = unidades estructurales básicas
UI = unidades internacionales
UMB = unidades multicelulares básicas
 \bar{X} = media aritmética

ÍNDICE

I- INTRODUCCIÓN	1
I.1- Tejido óseo	1
I.1.1- Estructura y química del hueso	1
I.1.1.1- Matriz ósea	1
I.1.1.2- Células óseas	2
I.1.2- Mineralización del hueso	3
I.1.3- Crecimiento y modulación de los huesos	3
I.1.3.1- Crecimiento en longitud	3
I.1.3.2- Crecimiento en espesor	3
I.1.3.3- Remodelación y modelación	4
I.2- Efectos de las hormonas y factores locales de crecimiento sobre el hueso y metabolismo fosfocálcico	5
I.2.1- Hormonas reguladoras del calcio	5
I.2.1.1- Vitamina D	6
I.2.1.2- Hormona paratiroidea	7
I.2.1.3- Calcitonina	8
I.2.2 - Hormonas reguladoras del crecimiento	9
I.2.2.1- Hormona de crecimiento	9
I.2.2.2- Hormonas tiroideas	13
I.2.2.3- Glucocorticoides	16
I.2.2.4- Somatostatina	17
I.2.2.5- Insulina	17
I.2.2.6- Esteroides sexuales	17
I.2.3- Factores locales de crecimiento tipo insulina	19
I.2.3.1- Efectos biológicos	20
I.3- Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia	22
I.4- Osteoporosis-osteopenia	23
I.5- Hipotiroidismo congénito	23
I.5.1- Síntesis y control de las hormonas tiroideas	23
I.5.2- Masa ósea y metabolismo del calcio en el HC	25
I.5.3- Hipotiroidismo y tratamiento sustitutivo con L-T4	27

I.6- Déficit de hormona de crecimiento	28
I.6.1- Hormona de crecimiento	28
I.6.1.1- Biosíntesis	28
I.6.1.2- Regulación de la secreción de hormona de crecimiento ..	29
I.6.1.3- Periodo postnatal de secreción de GH	31
I.6.2- Déficit de hormona de crecimiento	31
I.6.2.1- Etiología	31
I.6.2.2- Manifestaciones clínicas	32
I.6.2.3- Diagnóstico	32
I.6.2.4- Tratamiento	35
I.6.2.5- Estado de la masa ósea en el GHID	37
I.6.2.6- Fisiopatología ósea del GHD	38
I.7- Síndrome de Turner	39
I.7.1- Introducción	39
I.7.2- Anomalías órgano específicas	40
I.7.3- Estado de la masa ósea en el síndrome de Turner	42
I.7.4- Alteraciones en el sistema endocrino	43
I.7.4.1- Hipogonadismo hipergonadotrópico	43
I.7.4.2- Hormona de crecimiento	44
I.7.4.3- Hormonas calcio reguladoras	47
I.7.5- Marcadores de remodelación ósea	48
I.7.6- Aspectos terapéuticos	48
I.7.6.1- Insuficiencia ovárica	49
I.7.6.2- Retraso del crecimiento	49
I.7.6.3- Osteopenia	53
II- MOTIVACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
III- MATERIAL Y MÉTODOS	60
III.1- Pacientes y material	60
III.1.1- Pacientes	60
III.1.1.1- Hipotiroidismo congénito	60
III.1.1.2- Déficit de hormona de crecimiento	61
III.1.1.3- Síndrome de Turner	62
III.1.1.4- Grupos control	64
III.1.2- Material general	64
III.1.3- Material estadístico	65

III.2- Métodos	65
III.2.1- Método de medida de la masa ósea	65
III.2.2- Estudio de correlaciones	66
III.2.3- Método estadístico	66
III.2.3.1- Ecuación de regresión	66
III.2.3.2- Contraste de medias	67
III.2.3.2- Estudio de correlación	68
IV- RESULTADOS	69
IV.1- Hipotiroidismo congénito	69
IV.1.1- Niveles de T4 en niñas	69
IV.1.2- Cortical de los metacarpianos en niñas	70
IV.1.3- Diámetro de los metacarpianos en niñas	71
IV.1.4- Niveles de T4 en niños	73
IV.1.5- Cortical de los metacarpianos en niños	74
IV.1.6- Diámetro de los metacarpianos en niños	75
IV.1.7- Estudio de correlación	76
IV.1.8- Parámetros clínicos y óseos	84
IV.1.9- Parámetros clínicos y óseos. Estudio longitudinal	86
IV.2- Déficit de hormona de crecimiento	88
IV.2.1- Pacientes antes de iniciar el tratamiento	88
IV.2.1.1- Cortical de los metacarpianos	88
IV.2.1.2- Diámetro de los metacarpianos	90
IV.2.2- Pacientes en tratamiento con hGH	93
IV.2.2.1- Cortical de los metacarpianos	93
IV.2.2.2- Diámetro de los metacarpianos	94
IV.2.3- Estudio de correlación	96
IV.2.3.1- Pacientes antes de iniciar el tratamiento.....	96
IV.2.3.2- Tratamiento con hGH	102
IV.2.4- Parámetros clínicos y óseos	111
IV.2.4.1- Pacientes antes de iniciar el tratamiento.....	111
IV.2.4.2- Tratamiento con hGH	113
IV.2.5- Parámetros clínicos y óseos. Estudio longitudinal	115
IV.2.5.1- Tratamiento con hGH	115
IV.3- Síndrome de Turner	117
IV.3.1- Pacientes antes de iniciar el tratamiento.....	118
IV.3.1.1- Cortical de los metacarpianos	118
IV.3.1.2- Diámetro de los metacarpianos	119

IV.3.2- Pacientes en monoterapia con hGH	121
IV.3.2.1- Cortical de los metacarpianos	121
IV.3.2.2- Diámetro de los metacarpianos	122
IV.3.3- Pacientes en monoterapia con oxandrolona	124
IV.3.3.1- Cortical de los metacarpianos	124
IV.3.3.2- Diámetro de los metacarpianos	125
IV.3.3.3- Prueba de Newman-Keuls	125
IV.3.4- Pacientes en tratamiento con hGH y estrógenos	127
IV.3.4.1- Cortical de los metacarpianos	127
IV.3.4.2- Diámetro de los metacarpianos	127
IV.3.5- Pacientes en tratamiento con estrógenos y oxandrolona	128
IV.3.5.1- Cortical de los metacarpianos	128
IV.3.5.2- Diámetro de los metacarpianos	128
IV.3.6- Pacientes en tratamiento con hGH, estrógenos y oxandrolona	129
IV.3.6.1- Cortical de los metacarpianos	129
IV.3.6.2- Diámetro de los metacarpianos	129
IV.3.7- Pacientes en monoterapia con estrógenos a partir del punto cero	130
IV.3.7.1- Cortical de los metacarpianos	130
IV.3.7.2- Diámetro de los metacarpianos	130
IV.3.8- Estudio de correlación	131
IV.3.8.1- Pacientes antes de iniciar el tratamiento	131
IV.3.8.2- Tratamiento con hGH	136
IV.3.8.3- Tratamiento con oxandrolona	141
IV.3.9- Parámetros clínicos y óseos	146
IV.3.9.1- Pacientes antes de iniciar el tratamiento.....	146
IV.3.9.2- Tratamiento con hGH	148
IV.3.9.3- Tratamiento con oxandrolona	150
IV.3.10- Parámetros clínicos y óseos. Estudio longitudinal	152
IV.3.10.1- Tratamiento con hGH	152
IV.3.10.2- Tratamiento con oxandrolona	154
 V- DISCUSIÓN	 156
V.1- Métodos de lectura de masa ósea	156
V.2- Hipotiroidismo congénito	160
V.3- Déficit de hormona de crecimiento	163
V.4- Síndrome de Turner	166
 VI- CONCLUSIONES	 172
 VII- BIBLIOGRAFÍA	 174

I. INTRODUCCIÓN

1.1- TEJIDO ÓSEO

1.1.1- ESTRUCTURA Y QUÍMICA DEL HUESO

El hueso es un tejido muy vascularizado y en continuo remodelamiento. Está compuesto por células de origen mesenquimal (osteoblastos, osteocitos, y osteoclastos) y por una matriz extracelular que, a su vez, posee un componente orgánico que representa un 35% del peso óseo, y otro inorgánico o mineral con el 65% restante.

1.1.1.1- MATRIZ ÓSEA

La matriz ósea orgánica o sustancia osteoide se compone en más del 90% de colágeno tipo I. Entre los aminoácidos que componen la molécula de colágeno se encuentran la glicina, prolina, 3 hidroxiprolina y 4 hidroxiprolina, alanina e hidroxilisina. Con el acoplamiento termino-terminal y la unión de múltiples moléculas de colágeno se forman fibrillas que, a su vez, al disponerse en haces, forman fibras de colágeno. La sustancia fundamental, el otro componente de la sustancia osteoide, es una materia amorfa, en la que se encuentran pequeñas cantidades de proteínas séricas como la albúmina y α^2 glicoproteína, y al menos otras 15 proteínas de origen no plasmático entre ellas la actina, los proteoglicanos, osteonectina, osteocalcina, factor de crecimiento transformante β , β^2 microglobulina, factores de crecimiento tipo insulina (IGFs) y el factor de crecimiento de las plaquetas^(1,2). Las moléculas de proteoglicanos se unen al colágeno mediante interacciones electrostáticas, y por su gran carga aniónica atraen fuertemente cationes como sodio, potasio, calcio y magnesio. La osteonectina es una glicoproteína con un Pm de 29 kd que posee una gran afinidad por el calcio y por el colágeno, y actúa como puente entre ambos componentes del hueso. La osteocalcina contiene tres residuos de ácido gammacarboxiglutámico, por lo que su síntesis depende de la presencia de vitamina K. Dicho aminoácido es el único capaz de ligar calcio^(3,4).

La matriz ósea inorgánica está constituida básicamente por calcio y fosfato, y en menor proporción por magnesio, sodio, manganeso y potasio en forma de fosfatos, carbonatos, citratos, fluoruros e hidróxidos. El calcio y el fosfato se hallan fundamentalmente de dos formas: como fosfato cálcico amorfo, que es un precursor de la apatita y como hidroxapatita. Sobre esta superficie se produce un gran depósito de agua e iones, el agua llega a significar más del 75% del peso del cristal, los iones son absorbidos en las superficies del cristal

por fuerzas electrostáticas y se encuentran en continuo intercambio con otros circulantes por fuera de la cubierta de hidratación⁽⁵⁾.

1.1.1.2- CÉLULAS ÓSEAS

Los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos constituyen la parte celular del hueso. Aunque cuantitativamente las células sólo representan una parte muy pequeña del volumen óseo, funcionalmente sintetizan y segregan la matriz orgánica, regulan su distribución y reabsorción, y son claves en el mantenimiento de la calcemia⁽⁶⁾.

Los osteoblastos, se encuentran de dos formas bien definidas: osteoblastos activos o de primer orden (osteoblastos tipo I), y osteoblastos inactivos, de segundo orden (osteoblastos tipo II). Los osteoblastos activos sintetizan el colágeno, proteoglicanos, osteonectina y osteocalcina de la matriz osteoide, desempeñan un papel importante en la fase inicial de la mineralización, la fosfatasa alcalina del hueso se encuentra en los osteoblastos y las concentraciones celulares de esta enzima son proporcionales al potencial de mineralización de estas células. A medida que los osteoblastos activos se extienden hacia la matriz osteoide se aplanan de forma progresiva, y estas células se van imbricando unas con otras y posteriormente se van alineando, para seguidamente irse separando y constituir los osteoblastos tipo II o inactivos. De forma simultánea, el núcleo de estas células se va reduciendo de tamaño y haciéndose más densa su cromatina, y en el citoplasma aumentan los proteoglicanos y gránulos de colágeno. Una capa de estos osteoblastos inactivos de citoplasma aplanado recubre la superficie del hueso y controla el flujo de iones a su través⁽⁷⁾.

Cuando los osteoblastos quedan rodeados por la matriz sintetizada por ellos se denominan osteocitos, anatómicamente se caracterizan por su núcleo de aspecto fusiforme orientado según las líneas de sobrecarga estática y por prolongaciones que ponen en contacto con otras células. Se ha propuesto que transmiten señales estáticas a las células óseas, se encuentran alojadas en una laguna ósea u osteoplasto. La presencia de vacuolas citoplásmicas y numerosas mitocondrias en algunos de estos osteocitos sería un índice de su participación en la reabsorción ósea. Estas formas activas pueden movilizar el mineral óseo conservando la matriz (osteolisis osteocitaria), o reabsorber el componente mineral simultáneamente con la matriz. No obstante, los osteocitos activos también poseen la capacidad de sintetizar matriz osteoide y facilitar su mineralización⁽⁸⁾.

Los osteoclastos son células óseas multinucleadas, que desempeñan un papel esencial en la resorción de tejido óseo.

1.1.2- MINERALIZACIÓN DEL HUESO

La formación del núcleo de osificación es fundamental para la mineralización. En este hecho intervienen los iones calcio y bifosfato del líquido extracelular. Las concentraciones de estos iones en tal fluido superan en mucho su producto de solubilidad, y esa sobresaturación en contacto con la matriz osteoide facilitará la formación del núcleo de cristalización. Dado que los osteoblastos sintetizan abundante fosfatasa alcalina, se ha postulado que ésta podría causar un aumento local en la concentración de fosfato en los núcleos de cristalización, y activar así mismo la mineralización. El colágeno también influye en la mineralización, su estructura fibrilar facilita espacios en los que depositarse el componente mineral, y las mismas fibrillas actúan como catalizadoras de la mineralización al favorecer la formación del núcleo de cristalización. La combinación de calcio y fosfatos con determinados aminoácidos de las fibrillas facilitaría el inicio de la mineralización⁽⁹⁾.

1.1.3- CRECIMIENTO Y MODULACIÓN DE LOS HUESOS

1.1.3.1- CRECIMIENTO EN LONGITUD

El crecimiento en longitud se realiza por mecanismos que varían en función de la forma de la pieza ósea. En el caso de los huesos cortos, que no tienen centro de osificación epifisario, el crecimiento en longitud depende del crecimiento intersticial del cartilago de los extremos. El cartilago neoformado es sustituido por tejido óseo gracias a la actividad del centro de osificación diafisario. En los huesos largos, el crecimiento en longitud de las diáfisis depende de la actividad del cartilago de conjunción. El crecimiento de las epífisis en longitud (pero también en espesor) se realiza por crecimiento intersticial del cartilago epifisario, una parte del cual originará el cartilago articular. El cartilago neoformado es osificado por el centro de osificación epifisario.

1.1.3.2- CRECIMIENTO EN ESPESOR

El periostio es responsable del crecimiento en espesor. Es una vaina conjuntiva especializada, ricamente vascularizada, que cubre la superficie de las piezas óseas, con la excepción de los cartílagos articulares. Consta de dos capas. La capa externa fibrosa (capa tendiniforme) es delgada, con fibras de

colágeno en dirección longitudinal y numerosos vasos en la zona profunda. La capa interna con predominio celular (vainas fibroelásticas), está formada por fibras elásticas, fibras colágenas y células que en un hueso en crecimiento son: fibroblastos (en la parte más superficial), preosteoblastos (en la parte media), osteoblastos (en la parte profunda), formando éstos últimos una capa monocelular, la capa osteógena de Ollier.

El crecimiento del diámetro y espesor del hueso se produce por dos mecanismos. Por aposición de laminillas circunferenciales: las células osteógenas de la capa profunda se multiplican, las células más próximas a la superficie ósea se diferencian en osteoblastos, que elaboran la sustancia preósea que los aprisiona, transformándose entonces en osteocitos. Y por formación de osteonas subperiósticas: la superficie de una pieza ósea joven está recorrida por una serie de surcos o canales longitudinales, cada surco está ocupado por una ramificación vascular de origen perióstico; los osteoblastos de la capa osteógena, situados en los bordes del surco, empiezan a depositar sustancia fundamental preósea con objeto de transformar el surco en una cavidad cilíndrica longitudinal. El cierre del surco es total, excepto en el agujero vascular que aborda el hueso en ángulo recto. El canal cilíndrico se transforma en una osteona primaria por aposición de sucesivas laminillas concéntricas. Cuando se forman nuevas osteonas subperiósticas, las primeras osteonas ya no son superficiales, sino que se van haciendo cada vez más profundas, el agujero vascular se transforma en un conducto, el conducto de Volkman.

1.1.3.3- REMODELACIÓN Y MODELACIÓN

Las células que intervienen en el recambio óseo no actúan de manera independiente, sino de forma colectiva. Estas unidades de recambio se han denominado unidades multicelulares básicas (UMB), que constituyen la unidad funcional del hueso, en la que intervienen los osteoclastos y los osteoblastos. Esta reunión o asociación de los dos sistemas celulares se denomina 'acoplamiento'. Las UMB se localizan en las cuatro unidades funcionales del hueso: periostio, zona endocortical (endostal), trabecular e intracortical.

El recambio dentro de la UMB (remodelación) sigue un proceso perfectamente definido, que comienza por la activación de las células precursoras de los osteoclastos, sigue con la resorción ósea, continúa con la fase de inversión, en la que probablemente se sinteriza la línea cementaria por células aún no bien conocidas y termina con la formación ósea. Luego se establece una pausa o reposo hasta que comienza un nuevo ciclo. Cada fase tiene una localización, extensión y velocidad determinadas. Las UMB se pueden considerar como una unidad celular, por lo que el tejido óseo se

resorbe y se sintetiza en cantidades perfectamente conocidas llamadas 'cuantos', que se denominan unidades estructurales básicas (UEB). Cada año se produce un recambio aproximado del 4% del tejido óseo. La remodelación continúa en edad adulta.

La modelación es responsable de los cambios de la configuración del hueso durante el desarrollo y de los movimientos del hueso en el espacio, que ocurren por ejemplo, con las sobrecargas biomecánicas. La modelación se retrasa una vez concluido el crecimiento longitudinal, pero puede reactivarse o desactivarse de nuevo en determinadas situaciones metabólicas o biomecánicas.

1.2- EFECTOS DE LAS HORMONAS Y FACTORES LOCALES DE CRECIMIENTO SOBRE EL HUESO Y METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

La formación y desarrollo del tejido esquelético es un proceso continuo, que implica la participación de factores genéticos⁽¹⁰⁾, raciales⁽¹¹⁾, hormonales, nutricionales⁽¹²⁾, y mecánicos⁽¹³⁾. En este apartado se describen los efectos endocrinos y autocrinos en el proceso de crecimiento óseo, su mineralización y el metabolismo fosfocálcico.

1.2.1- HORMONAS REGULADORAS DEL CALCIO

El calcio y el fósforo son indispensables para el desarrollo de un esqueleto normal. En los vertebrados el esqueleto óseo no sólo es un almacén, sino también una reserva dinámica de calcio y fósforo. En el organismo humano existe 1000-2000 gr de calcio, de donde el 98-99% se encuentra en el hueso. El contenido de fosfato es de 600-700 gr, existiendo en el hueso el 85% del total⁽¹⁴⁾.

La calcemia se mantiene en unos límites estrechos, no variando en exceso a pesar de la edad, sexo, velocidad de crecimiento, aportes alimentarios o condiciones climáticas. La homeostasis del calcio depende fundamentalmente de dos hormonas, de la hormona paratiroidea (PTH) y de la forma activa de la vitamina D (1-25 dihidroxivitamina D3). Una tercera hormona con un papel menos importante es la calcitonina. El fósforo, sin embargo, varía con la edad y el sexo. Se modifica con el ayuno y los aportes alimentarios y sufre variaciones nictamerales. Existe una interrelación

estrecha entre el calcio y el fósforo en los líquidos extracelulares. Todo aumento de la concentración de una implica la bajada de la concentración del otro y viceversa⁽¹⁴⁾.

1.2.1.1- VITAMINA D

1.2.1.1.1- En el intestino:

El receptor intestinal tiene mayor afinidad por la 1-25 dihidroxivitamina D₃, pero otros metabolitos de la vitamina D pueden unirse con menor afinidad. La 1-25 dihidroxivitamina D₃ unida a una proteína portadora pasa al intestino, donde la forma libre es captada por las células y transportada a un receptor nuclear específico. Su principal papel fisiológico es el aumentar la absorción intestinal de calcio, sobre todo en el duodeno⁽¹⁵⁾, al facilitar por un mecanismo activo, el paso de calcio de la luz intestinal a las células duodenales, a través del borde en cepillo y promover la síntesis en estas células de la proteína transportadora de calcio^(16,17). La absorción intestinal de fosfato también se estimula por la 1-25 dihidroxivitamina D₃, preferentemente en el yeyuno y puede ser un proceso activo independiente del transporte activo del calcio⁽¹⁸⁾.

1.2.1.1.2- En el hueso:

Incrementa la reabsorción ósea y la movilización del calcio y del fósforo óseo al aumentar la proliferación de osteoclastos⁽¹⁹⁾. Para que esta acción sea la óptima precisa in vivo la presencia de PTH. Inversamente, la PTH es incapaz de movilizar los minerales óseos en el animal totalmente carente de vitamina D.

También actúa en la regulación de la mineralización del cartílago epifisario. Los condrocitos tienen receptores para la vitamina D₃ y metabolizan la 25 hidroxivitamina D₃ a los productos 1-25 dihidroxivitamina D₃ y 24-25 dihidroxivitamina D₃, estos metabolitos estimulan tanto la síntesis de la matriz como su mineralización^(20,22). La acción favorecedora de la mineralización también estaría determinada por la existencia de receptores para 1-25 dihidroxivitamina D₃ en los osteoblastos, y probablemente por la síntesis de osteocalcina y fosfatasa alcalina en estas células⁽²³⁾.

La 1-25 dihidroxivitamina D₃ inhibe la proliferación de osteoblastos⁽²⁴⁾ y condrocitos, de una manera dosis dependiente^(20,22,24). El raquitismo causado por una deficiencia de vitamina D₃ se caracteriza por una gran proliferación del cartílago de crecimiento, que está pobremente mineralizado. Esto se explica por el papel sistémico de la vitamina D₃ en la regulación de la

homeostasis del calcio, pero también por el efecto directo sobre el cartilago de crecimiento.

Disminuye la producción local de factor de crecimiento tipo insulina-I (IGF-I), y aumenta la liberación de la proteína transportadora de IGF (IGFBP-4)⁽²⁵⁾. Por contra, otros autores han encontrado que el calcitriol es capaz de aumentar la liberación de IGF-I en cultivo de osteoblastos⁽²⁶⁾.

1.2.1.2- HORMONA PARATIROIDEA

La función fundamental es conservar la concentración de calcio en el líquido extracelular. Actúa directamente sobre el riñón y el hueso, e indirectamente sobre el intestino, por su acción sobre la síntesis de 1-25 dihidroxivitamina D₃, aumentando la calcemia.

La PTH interactúa con receptores de membrana celular en los tejidos diana. La región aminoterminal de la molécula, que posee la actividad biológica, se une a un receptor saturable unido al sistema adenilciclasa en tejido renal, óseo o hepático. La región media o carboxilo de esta porción aminoterminal es importante en esta unión. El receptor se regula por mecanismos de 'down-regulation' al exponerse a altas concentraciones de PTH en osteoblastos (pero no en osteoclastos del hueso)⁽³⁵⁾, en el glomérulo y en la superficie contraluminal de los túbulos proximales y distales y en la zona ascendente del asa de Henle en el riñón, y en los hepatocitos del hígado⁽²⁷⁾.

1.2.1.2.1- En el hueso:

El efecto esquelético que predomina tras la administración de PTH es la movilización del calcio y fósforo del hueso. Mientras que el fósforo es rápidamente eliminado por la acción renal de la PTH, el calcio óseo liberado permite el aumento de la concentración extracelular de este ión. En estados de hiperparatiroidismo, el principal efecto de la hormona es en la reabsorción ósea osteoclástica⁽²⁸⁾, incrementándose el número de núcleos de osteoclastos y estimulándose la síntesis de RNA y aumentando las enzimas lisosomales (fosfatasa alcalina)^(29,30). Pero es interesante analizar los efectos de la PTH, en la función osteoblástica. Algunos estudios indican que la PTH, en concentraciones fisiológicas, parece tener un efecto predominantemente anabólico o formador de hueso⁽³¹⁻³⁴⁾. La célula diana de la PTH en el hueso es una célula mononuclear de la estirpe del osteoblasto, el cual puede ser un mediador de las señales para las células que forman y reabsorben el hueso^(35,36). La PTH tiene efectos mitogénicos en los condroblastos y osteoblastos⁽³⁴⁾. Estudios en cultivos celulares de hueso de rata⁽³⁷⁾ o en células en cultivo similares a los osteoblastos humanos⁽³⁸⁾, indican que la PTH incrementa la producción local de IGF-I y del factor del crecimiento

transformante β . Estos dos factores estimulan la división de los osteoblastos, y pueden actuar como mediadores paracrinos de los efectos anabólicos de la PTH en el hueso. Otros autores explican el efecto proliferativo de la PTH en los osteoblastos por el aumento, PTH dependiente, del número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico⁽³⁹⁾. La vitamina D es necesaria para que la PTH pueda producir la movilización del calcio óseo⁽⁴⁰⁾.

La PTH fracasa en su respuesta anabólica en el caso de ratas hipofisectomizadas. Si a estas ratas se les trata con hormona de crecimiento exógena (hGH) y PTH se restaura la respuesta positiva, que es un 20% mayor que en el caso de las ratas hipofisectomizadas tratadas con hGH sola⁽⁴¹⁾. El efecto anabólico de la PTH sobre el hueso precisa de la presencia de hormona de crecimiento (GH) o de factores dependientes de la GH, como el IGF-I.

Un exceso de PTH en situaciones de hiperparatiroidismo primario se asocia con un descenso de la masa ósea, pero no con una marcada pérdida de hueso trabecular o un incremento de las fracturas⁽⁴²⁾. Por otro lado la hormona se incrementa con la edad, pero este dato no se ha correlacionado con el decremento de la masa ósea⁽⁴³⁾.

1.2.1.2.2- En el riñón:

Los efectos de la PTH sobre el riñón son el incrementar la reabsorción tubular de calcio y la inhibición de la reabsorción de fosfato y la consiguiente fosfaturia a nivel del túbulo proximal. También a nivel del túbulo proximal se produce la inhibición del transporte de sodio y bicarbonato, así como la estimulación de la 1α hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D⁽⁴⁴⁾.

1.2.1.3- CALCITONINA

Esta hormona causa hipocalcemia e hipofosforemia y actúa como antagonista fisiológico de la PTH. Ejerce sus efectos estimulando el sistema adenilciclasa-AMPe unido a la membrana en las células receptoras de riñón y hueso⁽⁴⁵⁾.

1.2.1.3.1- En el hueso:

Sería un potente inhibidor de la reabsorción ósea, por tener una actividad anti osteoclástica, al reducir el número y actividad de los osteoclastos^(46,47). También se han encontrado receptores para la calcitonina en células osteoblásticas⁽⁴⁸⁾.

En ensayos clínicos se observó que la administración de calcitonina de salmón intranasal a mujeres de edad avanzada que tenían disminuida la masa ósea, reducía la tasa de fracturas en un 66% comparado con un tratamiento de calcio exclusivamente⁽⁴⁹⁾. Por otro lado la deficiencia de testosterona puede asociarse con descenso de los niveles de calcitonina y puede ser responsable de la osteoporosis en varones hipogonadales⁽⁴⁵⁾.

1.2.1.3.2- En el riñón:

Inhíbe la reabsorción tubular de calcio, fosfato, magnesio, sodio y potasio, potenciando la hipocalcemia e hipofosforemia secundarias a su acción ósea.

1.2.2 - HORMONAS REGULADORAS DEL CRECIMIENTO

1.2.2.1- HORMONA DE CRECIMIENTO

La GH produce un estímulo de la talla, posee un gran número de efectos sobre el metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono, lípidos, y sobre el metabolismo mineral fosfocálcico. Se conoce su estímulo sobre el crecimiento de diversos órganos y tejidos, posee una capacidad osteogénica⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ e influye sobre la remodelación ósea⁽⁵³⁻⁵⁵⁾, al estimular la diferenciación de los osteoblastos e incrementar la aposición tanto periostal como endostal, con lo que produce un aumento de la masa ósea.

1.2.2.1.1- GH y crecimiento longitudinal:

Se necesitan varias hormonas para el normal crecimiento óseo, pero la GH es la más importante y a su vez la única hormona que estimula el crecimiento óseo longitudinal de una manera dosis dependiente⁽⁵⁶⁾.

La GH sería capaz de actuar directamente⁽⁵⁷⁻⁶²⁾ en las células del cartílago de crecimiento, como lo demuestra el hecho de la presencia de receptores para la GH en los condrocitos^(22,63-67). Pero además, la GH estimula el crecimiento óseo de una forma indirecta mediante la producción local de IGF-I al incrementar la expresión de dicho gen y determinar una mayor inmunoreactividad celular para el IGF-I^(57,61,62,68-75).

La GH induce directamente la división celular en la zona de las células germinales^(57,76), lo que supone que los precondrocitos sean sus células diana, mientras que los condrocitos de la zona proliferativa tienen mayor concentración de receptores para el IGF-I^(77,78). Esta observación llevó a Green⁽⁷⁹⁾ a postular la "teoría dual" por la cual la GH estimula la

diferenciación de células mesenquimales como condroblastos, mioblastos y preadipocitos, para que posteriormente el IGF-I promueva la proliferación de dichas células ya en fase de diferenciación, por lo que las células diana para la GH e IGF-I serían diferentes. De esta manera se acepta que la GH actuaría estimulando directamente la diferenciación de los precondrocitos haciendo que sinteticen IGF-I localmente, durante el proceso de diferenciación celular, las células estimuladas directamente por GH se hacen respondedoras al IGF-I. El IGF-I producido localmente, interacciona con los receptores a nivel de los condrocitos en proliferación desencadenando una expansión clonal de los mismos^(57,80) de acuerdo con esta hipótesis la producción local de IGF-I determina el crecimiento clonal de estas células por mecanismos autocrinos o paracrinos.

1.2.2.1.2- GH y remodelación ósea:

La GH regula el metabolismo del hueso incrementando de forma directa tanto el número de osteoblastos como su función (estimula la síntesis de colágeno, de osteocalcina, fosfatasa alcalina y otros marcadores de formación ósea)^(25,71,72,81,86,90). El efecto anabólico de la GH sobre el hueso puede apreciarse también mediante la determinación de marcadores óseos indicadores de la aposición ósea^(87,90). Estas acciones están en parte mediadas por IGF-I^(72,91,92). Se ha observado una correlación entre los niveles séricos de IGF-I y la densidad mineral ósea (DMO)⁽⁹³⁾. El IGF-I también interviene en el proceso de reabsorción ósea⁽⁹⁴⁾ mediante el estímulo de la generación y activación de osteoclastos⁽⁹⁵⁾. La GH por otro lado, favorece la mineralización de la matriz ósea⁽⁸⁶⁾.

Una vez que la fusión del cartilago de crecimiento se ha completado, tras la pubertad, la GH no es capaz de continuar induciendo el crecimiento lineal de hueso, aunque persiste su efecto sobre la masa ósea. Según el estudio longitudinal suizo, el diámetro de los metacarpianos deja de aumentar a partir de los 17 años en chicas, y a partir de los 20 en chicos. Algo parecido sucede con el espesor de la cortical ósea, si bien este gana mucho más que el diámetro hasta los 20 años⁽⁹⁶⁾.

La GH en experimentación animal, ejerce un efecto anabólico en el esqueleto adulto, incrementando la formación periosteal y endosteal, dando como resultado un incremento neto de la masa ósea^(83,97,99). De forma similar, en pacientes adultos con déficit de hormona de crecimiento (GHD) en tratamiento sustitutivo, la masa ósea también se ve incrementada.⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁴⁾

1.2.2.1.3- GH y el metabolismo fosfocálcico:

La GH produce un aumento de la masa ósea, ya que favorece la formación de hueso^(85,97,99,105), y produce un balance positivo del calcio⁽¹⁰⁶⁾. Por tanto la GH tiene un efecto sobre el metabolismo fosfocálcico. Muchos son los trabajos que hablan de la interrelación entre la GH y el calcio y el fósforo, así como con las hormonas calcitropas.

1.2.2.1.3.1.- Efectos de la GH sobre el riñón:

Muchos de los efectos de la GH en el metabolismo mineral se debe a sus efectos en el riñón. La GH produce una reducción de la excreción de fósforo por orina e incrementa la reabsorción máxima de fosfato, aumentando los niveles séricos de fósforo^(107,108), incluso en ausencia de paratiroides^(109,110). Certner y cols.^(111,112) demostraron que el tratamiento con GH a niños con déficit de GH producía un incremento del fósforo sérico, con un aumento de la reabsorción tubular de fósforo y de su transporte máximo, sin observar ninguna modificación de los niveles de PTH ni de 1-25 dihidroxivitamina D₃, por lo que estos efectos serían independientes de estas dos hormonas. La GH incrementaría el transporte de fósforo a través de la membrana del borde en cepillo mediante un mecanismo sodio dependiente⁽¹¹³⁾. Sin embargo, otros autores sugieren que estos efectos sobre el manejo del fósforo por parte del túbulo renal no es por una acción directa de la GH, sino por una acción mediada por la vitamina D. La GH podría modular la activación renal de la vitamina D al estimular la 1 α hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D₃, ya que la hipofisectomía realizada a ratas produce un descenso de los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D₃ y un aumento de 24-25 dihidroxivitamina D₃, mientras que el tratamiento de estas ratas con GH corrige esa situación^(114,115).

Los valores de transporte máximo de fósforo en el túbulo renal se correlacionaban con los niveles séricos de IGF-I⁽¹¹²⁾. Por lo tanto los efectos de la GH sobre la reabsorción tubular de fósforo y sobre la 1 α hidroxilación de la vitamina D podría estar mediada por el IGF-I, ya que la administración de factor de crecimiento tipo insulina-I, recombinante (rhIGF-I) a ratas hipofisectomizadas produjo un incremento del fósforo sérico, del transporte máximo de fósforo en el túbulo renal y de los niveles séricos de 1-25 dihidroxivitamina D₃, aumento del filtrado glomerular y un descenso de la natriuresis. A nivel de la membrana del borde en cepillo de túbulo renal del cortex, el rhIGF-I estimulaba el transporte de fósforo sodio dependiente. Este efecto sobre la reabsorción del fósforo también se produjo en ratas hipofisectomizadas y tiroparatireidectomizadas, por lo que es independiente de la PTH⁽¹¹⁶⁾. Harbison y cols.⁽¹¹⁷⁾ encontraron una correlación positiva entre los niveles de IGF-I y los niveles de calcitriol en respuesta a la restricción de

fósforo, pudiendo ser el IGF-I el mediador del efecto de la GH sobre la respuesta del calcitriol a dieta pobre en fósforo.

Tenenhouse y cols.⁽¹¹⁷⁾ en estudios experimentales con ratas hipofisectomizadas, y Harbison y cols.⁽¹¹⁸⁾ en niños con déficit de GH, llegaron a varias conclusiones: que la GH ejerce un efecto directo en el riñón para reabsorber fósforo; que en situaciones de deprivación de fósforo se producía también un aumento de transporte máximo de fósforo en el túbulo renal, independientemente de la acción de la GH; que el incremento del calcitriol en respuesta a la depleción de fósforo era dependiente de la GH.

También se ha descrito la existencia de hipercalciuria en pacientes acromegálicos^(119,120) que llega a corregirse con la adenomectomía⁽¹²¹⁾, o en niños deficitarios de GH tratados con GH⁽¹²²⁾, o en ancianos tratados con GH⁽¹²³⁾, o en animales tratados con GH⁽¹²⁴⁾, aunque este hecho no fue confirmado en otros estudios^(111,112).

1.2.2.1.3.2- Efectos de la GH sobre el metabolismo de la vitamina D:

La influencia de la GH sobre el metabolismo de la vitamina D ha sido muy estudiado. La administración aguda de GH en la rata⁽¹¹⁵⁾, cerdo⁽¹²⁴⁾, o en el hombre^(123,125) produce una elevación de los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D₃. En cambio, el exceso crónico de GH produce resultados más variables. Algunos pacientes con acromegalia presentan niveles elevados de 1-25 dihidroxivitamina D₃, que se normalizan con la adenomectomía hipofisaria^(121,126). Otros no sufren elevación de esta hormona secundaria a la acromegalia^(127,128). En niños con déficit de GH y en tratamiento sustitutivo con GH, los resultados sobre los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D₃ son contradictorios^(117,129,130).

Estudios experimentales realizados en ratas observaron que la hipofisectomía producía un descenso de las concentraciones plasmáticas de 1-25 dihidroxivitamina D₃^(115,131-134), un descenso de la conversión de la 25 hidroxivitamina D₃ en 1-25 dihidroxivitamina D₃^(114,134,135), e incremento de la conversión de 25 hidroxivitamina D₃ en 24-25 dihidroxivitamina D₃^(114,132,133). El tratamiento de estos animales con GH normaliza, al menos en parte, el metabolismo de 25 hidroxivitamina D₃ en 1-25 dihidroxivitamina D₃^(114,115,132,133,135), y reducción de la conversión de 25 hidroxivitamina D₃ en 24-25 dihidroxivitamina D₃^(114,132). La medida de la actividad de la 1 α hidroxilasa a nivel renal demostró que la hipofisectomía impide su actividad, y el tratamiento con GH restablece la actividad de esta enzima⁽¹³⁶⁾.

La hipofisectomía de la rata interfiere el aumento de 1-25 dihidroxivitamina D3 en respuesta a la deprivación del fósforo, y el tratamiento con GH restablece esta respuesta^(117,137). Esto mismo se observó en niños con déficit de GH tratados con GH a los que se les daba dieta pobre en fósforo⁽¹¹⁸⁾.

1.2.2.1.3.3- Efectos de la GH sobre la secreción de PTH:

El efecto de la GH sobre la secreción de PTH es un tema controvertido. Algunos pacientes con acromegalia presentan hiperparatiroidismo^(119,120). Sin embargo en otros casos, los niveles de PTH no están elevados, ni varían tras adenomectomía hipofisaria⁽¹²¹⁾. Niños con déficit de GH tratados con GH no presentan aumento de la PTH^(111,112,130), y sin embargo, adultos con déficit de GH⁽¹³⁶⁾ o ancianos no deficitarios de GH⁽¹²⁸⁾, tratados con GH, tenían la PTH elevada.

Un estudio realizado en ratas demostró un incremento de la PTH y de la calcemia tras la administración de GH. El aumento de la PTH fue mayor cuanto más dosis de GH se administraba y más tiempo de tratamiento, y la elevación fue más precoz a mayor dosis. También aumentó el peso de las glándulas paratiroides y el contenido de PTH de las mismas⁽¹³⁹⁾. Asimismo, la hipofisectomía de la rata produjo el descenso de la secreción de PTH⁽¹¹⁵⁾, disminución del peso de la glándula paratiroidea⁽¹¹⁴⁾, y previno de la hipertrofia de esta glándula como respuesta a la dieta deficiente en vitamina D y baja en calcio⁽¹⁴⁰⁾, por lo que el aumento de 1-25 dihidroxivitamina D3 provocado por la GH podría ser resultado de su efecto sobre la paratiroides. El descenso de la 1-25 dihidroxivitamina D3 tras la hipofisectomía, es menor si, además, los animales están paratiroidectomizados, por lo que algunas acciones de la GH dependen de la PTH⁽¹¹⁴⁾. Ratas portadoras de tumores hipofisarios, productores de GH y de prolactina, presentaban hipercalcemia, aumento de PTH y de calcitriol. La paratiroidectomía producía hipocalcemia, confirmando que la hipercalcemia era debida al hiperparatiroidismo⁽¹⁴¹⁾. Por lo tanto, la GH podría estimular directamente la producción de PTH y de calcitriol, e incluso, parte del incremento del calcitriol podría ser secundario al aumento de PTH⁽¹²³⁾. Es posible que las dosis farmacológicas de GH pudiera tener efectos diferentes a los efectos observados con dosis fisiológicas de GH dadas como terapia sustitutiva.

1.2.2.1.3.4- Efectos de la GH sobre la absorción intestinal de calcio:

La absorción intestinal de calcio se encuentra aumentada en pacientes acromegálicos^(128,130,142), así como en pacientes tratados con GH^(132,143).

En ratas, la hipofisectomía produce inicialmente un incremento de la absorción intestinal de calcio, al descender también las hormona tiroideas,

cortisol y estradiol, pero posteriormente desciende la absorción de calcio. El tratamiento con GH restaura el transporte de calcio⁽¹¹⁴⁾. El mecanismo por el que afecta a la absorción del calcio y fósforo varía según autores, para unos la GH estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo a través de la acción de la 1-25 dihidroxivitamina D₃, ya que la hipofisectomía realizada a ratas produce un descenso de esta hormona^(115,131,147), niveles que se normalizan con el tratamiento con GH⁽¹¹⁵⁾. Para otros, la hipofisectomía afecta a la absorción intestinal del calcio por otros mecanismos distintos a los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D₃ o de sus receptores⁽¹⁴⁵⁾. La hipofisectomía produce también un descenso de la absorción intestinal de calcio y fósforo, al producir atrofia de la mucosa y un descenso del transporte pasivo⁽¹⁴⁶⁾ y desciende la concentración de la proteína transportadora de calcio⁽¹⁴⁷⁾. La GH aumenta los niveles duodenales de la proteína D 9k que transporta el calcio⁽¹⁴⁸⁾, por lo que la GH regula in vivo esta proteína transportadora de calcio dependiente de la vitamina D.

En ratas intactas tratadas con GH, se mantiene la controversia. La GH incrementa el transporte activo y pasivo del calcio, y la 1,25 dihidroxivitamina D₃ también aumenta la absorción de calcio, tanto en ratas intactas como hipofisectomizadas⁽¹³¹⁾. Otros autores detectaron un incremento de la absorción intestinal de calcio, por un mecanismo independiente de la vitamina D^(148,149). Ratas intactas tratadas con GH presentaron un incremento de la absorción intestinal de fósforo, por mecanismos independientes de la vitamina D^(145,150).

Por lo tanto, la GH puede producir un aumento de la absorción intestinal de calcio y fósforo, bien de una forma directa y mediada por el ICF-I, o indirectamente al estimular la producción de PTH y 1-25 dihidroxivitamina D₃.

1.2.2.1.3.5. GH e hipercalcemia:

Ciertos pacientes acromegálicos presentan hipercalcemia^(119,121,128), que habitualmente se normaliza con el tratamiento de la acromegalia. Sujetos voluntarios sometidos a la administración de hGH durante una semana a una dosis de 1.4 UI/kg/semana, presentaron hipercalcemia al sexto día del tratamiento, para normalizarse la calcemia al decimocuarto. La hipercalcemia coincidió con un incremento de fósforo sérico y un ligero descenso de la PTH. La vitamina D se elevó del primer al cuarto día, para volver a valores basales al 8º día. La hipercalcemia se produciría por varios mecanismos: el primero, al aumentar la GH la absorción de calcio intestinal de una forma directa; el segundo, por un incremento ligero de la reabsorción ósea; el tercero, por medio del estímulo del calcitriol, que incrementaría la absorción intestinal y renal de calcio^(125,151). Una hipercalcemia de aparición

más tardía podría deberse a un hiperparatiroidismo, debido al estímulo de la PTH por la GH⁽¹³⁹⁾. Algunos observaron una importante hipercalcemia tras hipofisectomía que se normalizaba con GH⁽¹³⁹⁾, aunque esta observación no suele ser la habitual. La infusión intravenosa de GH produce un efecto agudo sobre la elevación de la calcemia⁽¹⁵³⁾.

1.2.2. HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas estimulan todos los metabolismos celulares, en particular el de los osteoblastos y osteoclastos, ejerciendo efectos sobre el crecimiento, maduración y turnover del esqueleto.

1.2.2.1- Hormonas tiroideas y crecimiento longitudinal:

Estudios previos han demostrado que las hormonas tiroideas estimulan el crecimiento óseo de una forma indirecta mediante el incremento de la secreción de GH⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾. Modulan la tasa de transcripción del gen de la GH, en respuesta a la estimulación del factor estimulante de la secreción de hormona de crecimiento (GHRF)⁽¹⁵⁷⁻¹⁶¹⁾. También estimulan el crecimiento de forma directa, por mecanismos GH independientes, como se demostró con el estímulo del crecimiento óseo longitudinal en ratas hipofisectomizadas⁽¹⁶²⁾. Sobre el cartilago de crecimiento las hormonas tiroideas son necesarias para la formación de las células hipertróficas, y la GH no puede reemplazarlas en este proceso⁽¹⁶³⁾. Regulan la proliferación y maduración in vitro de los condrocitos⁽¹⁶⁴⁾.

Hay evidencia de que las hormonas tiroideas pueden regular la producción local y acción de factores de crecimiento^(155,166). Algunos autores en niños hipotiroideos han observado descenso de los niveles séricos de IGF-I que se normaliza tras tratamiento con hormona tiroidea, aunque el hallazgo de que el nivel de IGF-I aumenta en respuesta a la administración de GH, sugiere que la responsable del descenso sea la GH⁽¹⁵⁵⁾. Otros autores en cambio, no han encontrado diferencias en niños hipotiroideos recién nacidos⁽¹⁶⁷⁾.

1.2.2.2- Hormonas tiroideas y remodelación ósea:

Incrementan la remodelación ósea, estimulando tanto la reabsorción como la formación de hueso, pero favoreciendo más la reabsorción^(168,169). Aumentan la frecuencia de activación, según la cual los osteoclastos precursores proliferan y se diferencian en osteoclastos multinucleados⁽¹⁷⁰⁾. Actúan directamente sobre los osteoclastos maduros⁽¹⁷¹⁾ posiblemente por la vía de las citoquinas o factores de crecimiento. La T3 estimula la síntesis de enzimas relacionadas con la mineralización⁽¹⁷²⁾. In vitro la T3 a dosis elevadas, suprime la diferenciación de las células precursoras de los

osteoblastos, pero estimula la actividad funcional de los osteoblastos maduros⁽¹⁷³⁾.

1.2.2.3- GLUCOCORTICOIDES

1.2.2.3.1- Efectos sobre el crecimiento longitudinal:

Tienen complejos efectos sobre el metabolismo óseo. Los tratamientos crónicos inhiben el crecimiento de forma significativa⁽¹⁷²⁾. In vitro, se ha demostrado que a concentraciones fisiológicas no sólo potencian la secreción de GH⁽¹⁷³⁾, sino que potencian la expresión del gen de la GH y del gen que codifica el receptor para GHRF. La conjugación de estos datos con las observaciones clínicas⁽¹⁷³⁾, establecería la base de un efecto agudo, directo, de tipo estimulador a nivel hipofisario, y un efecto tardío, hipotalámico, mediado por la liberación de somatostatina (SS). Sin embargo, un tratamiento intermitente con corticoides conlleva respuestas secretoras normales⁽¹⁷⁷⁾.

1.2.2.3.2- Efectos sobre la remodelación ósea:

Sobre la remodelación ósea se ha observado que in vitro, pueden inhibir la reabsorción ósea, y a bajas concentraciones incrementan la síntesis de colágeno osteoblástico, mientras que a altas concentraciones o durante una exposición prolongada, pueden inducir una osteoporosis⁽¹⁷⁸⁻¹⁸³⁾ como resultado de su influencia sobre el hueso y el metabolismo fosfo-cálcico^(87,178,184). El mecanismo más importante implicado probablemente sea la inhibición de la formación ósea por inhibición de la proliferación y función de los osteoblastos, la absorción intestinal de calcio esta inhibida por un mecanismo independiente de la vitamina D, también se ha descrito una inhibición de la reabsorción del calcio por el túbulo renal. los glucocorticoides parece que incrementan la secreción de PTH y esta hormona a su vez puede ser la causa de un aumento de la actividad osteoclástica. El tratamiento prolongado con glucocorticoides, al descender la formación ósea y aumentar su reabsorción, puede producir una osteoporosis⁽¹⁸⁵⁾. El cortisol disminuye la síntesis de IGF-I a nivel óseo⁽¹⁸⁶⁾. El deterioro de la masa ósea secundario al empleo de dexametasona puede prevenirse con el tratamiento con GH⁽⁸²⁾. Sin embargo, los glucocorticoides a dosis usadas en el tratamiento de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no tienen efectos deletéreos sobre la mineralización esquelética⁽¹⁸⁷⁾.

1.2.2.4- SOMATOSTATINA

Es una hormona sintetizada por múltiples células del organismo. A nivel de hipotálamo - hipófisis inhibe la secreción de GH. También se ha demostrado una acción inhibidora sobre la proliferación de condrocitos⁽¹⁸⁸⁾.

1.2.2.5- INSULINA

Estimula la síntesis de colágeno osteoblástico en concentraciones fisiológicas⁽¹⁸⁹⁾. En el cartilago y en la formación ósea tiene un efecto estimulador directo⁽¹⁹⁰⁾.

1.2.2.6- ESTEROIDES SEXUALES

1.2.2.6.1- Acción indirecta sobre el crecimiento longitudinal:

Los andrógenos y estrógenos sexuales son cruciales para el crecimiento longitudinal durante la maduración sexual. Ambos influyen en la secreción de GH^(191,193).

El patrón de secreción de GH muestra un marcado dimorfismo sexual en la rata adulta^(194,197), fenómeno que se hace manifiesto alrededor del período puberal. El patrón de secreción de GH en la rata macho se caracteriza por importantes picos de secreción de GH, con niveles indetectables entre cada episodio secretor⁽¹⁹⁸⁾. En la hembra, aparecen picos plasmáticos de GH a intervalos más frecuentes y de menor amplitud, aunque los niveles basales interpicos son más elevados^(194,198-200). Gonzalez y Jolín⁽²⁰¹⁾ encontraron que los tres picos máximos de secreción de GH ocurrían a las 9, 16.3 y 21 horas en ambos sexos. En las hembras, los tres picos eran semejantes, mientras que en los machos, el pico a las 21 horas era mayor que los otros dos. Las hembras mantuvieron niveles mayores que los machos a las 9, 12 y 16.3, no encontrándose diferencias entre ambos sexos en las otras horas. En el ser humano, existe también un dimorfismo sexual, de forma que la pulsación episódica, tanto basal como asociada al sueño, es más frecuente en mujeres. El pretratamiento del varón con estrógenos anula esta diferencia sexual.

La determinación del tipo de patrón de secreción espontánea de GH, parece establecerse en el período fetal o neonatal inmediato, según predomine la presencia de andrógenos o de estrógenos⁽²⁰²⁾. La impregnación hipotalámica por los altos niveles de uno u otro tipo de esteroides podría ser uno de los factores determinantes. Los esteroides gonadales liberados a partir de la pubertad determinarían que el patrón prefijado neonatalmente comenzase a manifestarse. En la rata hembra, la administración exógena repetida cada 3

horas de GHRF elimina las diferencias sexuales en la secreción de GH. El patrón dimórfico sexual se debería a la existencia de un diferente ritmo de interacción GHRF-SS a nivel hipotalámico. El contenido de SS es similar en ambos sexos, mientras que en el hipotálamo del macho se encuentra bastante mayor cantidad de GHRF que en la hembra. Los machos al tener más GHRF liberarían más GH en cada pulso, potenciada por la testosterona que aumenta la síntesis de GH, mientras que la mayor frecuencia de pulsos en la hembra se debería a que ésta libera SS más continuamente⁽¹⁹⁵⁾. Por lo tanto, las diferencias relacionadas con el sexo y con la edad en cuanto a la expresión de los genes de SS y GHRF, podrían explicar este dimorfismo sexual del patrón de secreción de GH en la rata⁽²⁰³⁾. Las concentraciones de estradiol endógeno amplificarían la regulación neuroendocrina de la secreción pulsátil de GH en la mujer⁽¹⁹²⁾. En la pubertad precoz, o en el niño adolescente con pubertad retrasada al que se le administra testosterona, la amplitud de los picos de GH se incrementan por 2 ó 3 veces. Esto puede ser debido a una mayor respuesta de las células somatotropas a la GHRF, un incremento de la producción de GHRF, o a un descenso del tono inhibitorio del SS.⁽¹⁹²⁾

La existencia de un patrón sexual de secreción de GH parece tener múltiples e importantes significaciones funcionales, que van desde el crecimiento somático (el patrón masculino consigue un mayor efecto sobre el crecimiento)⁽²⁰⁴⁾, hasta la inducción enzimática y biosíntesis proteica a nivel hepático o el metabolismo lipídico.

1.2.2.6.2- Acción directa sobre el crecimiento longitudinal:

Regulan directamente el proceso de osificación endocondral en el cartílago de crecimiento y la maduración del esqueleto con la fusión de los cartílagos epifisarios. Algunos niños con insensibilidad a la GH debida a un defecto en el GHRF, muestran un brote de crecimiento en el momento de la maduración sexual⁽²⁰⁵⁾. La administración local de testosterona en el interior del cartílago de crecimiento tibial de la rata da lugar a un incremento de la altura del cartílago de crecimiento⁽²⁰⁶⁾. La testosterona pasa a dihidrotestosterona, se une a receptores específicos y en el cartílago estimulan la proliferación celular y la síntesis de matriz del cartílago^(207,208). El estradiol también posee receptores en los condrocitos⁽²⁰⁹⁾, estimula la síntesis de la matriz del cartílago y favorece su mineralización⁽²¹⁰⁾. Tiene efecto inhibitor sobre la proliferación celular⁽²¹¹⁾.

1.2.2.6.3- Acción sobre la remodelación ósea:

El déficit de estrógenos es fundamental en el desarrollo de la osteoporosis en las mujeres^(212,215), y el déficit de andrógenos pueden ser igualmente

importante en la osteoporosis en el sexo masculino⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾. Al descender los estrógenos o los andrógenos, se produce un incremento de la reabsorción ósea, y por lo tanto un descenso de la masa ósea. Los progestágenos también pueden contribuir en el mantenimiento de la masa ósea⁽²¹⁹⁾. Los estrógenos pueden estimular los osteoblastos^(25,36,220,222) y la producción local de IGF-I^(25,223,224). Influyen también en los niveles de IGF-I circulante⁽²²⁵⁾. Clásicamente se ha atribuido a las hormonas sexuales la capacidad de inhibir la reabsorción ósea. Pero también tienen un efecto anabólico en la trabécula ósea⁽²²⁶⁻²²⁸⁾. De esta forma, previenen la pérdida de masa ósea⁽²²⁹⁾ y disminuyen el riesgo de fractura^(230,231). In vitro, por incubación de glándulas tiroideas de rata, se observa cómo el estradiol y la progesterona estimulan la secreción de calcitonina, por diferentes efectos sobre las células C del tiroides⁽²³²⁾.

1.2.3- FACTORES LOCALES DE CRECIMIENTO TIPO INSULINA

Los IGF-I y II son polipéptidos que se sintetizan en múltiples órganos y tejidos, especialmente en células de origen mesodérmico, siendo el hígado la principal fuente de producción^(233,235). El IGF-I es el factor de crecimiento postnatal más importante y sería el mediador de la mayor parte, si no de todas las acciones promotoras del crecimiento de la GH. Sólo el 1% de IGF total circula de forma libre. El 99% restante va ligado de modo no covalente a proteínas transportadoras (IGFBP)⁽²³⁶⁾. Se conocen 10 IGFBP, siendo la más abundante en la circulación la IGFBP-3 (80%)⁽²³⁶⁾. Estas proteínas, no sólo actuarían como reservorio plasmático de IGF, también afectan al metabolismo óseo directamente, la IGFBP-5 estimula directamente la proliferación de osteoblastos⁽²³⁹⁾. El más importante regulador de los niveles de IGFBP es la GH, aunque no está todavía aclarado si este estímulo de la GH lo realiza a través del IGF-I⁽²³⁸⁾, la GH estimula la producción de IGFBP-3 en osteoblastos⁽²³⁷⁾. Los IGFs inician su acción al unirse a receptores de membrana. Se encuentran dos tipos de receptores: Tipo I, con gran afinidad a IGF-I e intermedia a IGF-II y pobre a insulina⁽²⁴⁰⁾. Tipo II, que tiene mucha más afinidad a IGF-II que a IGF-I y no parece tener afinidad a la insulina⁽²⁴¹⁾. La concentración de estos receptores en la superficie celular está en relación inversa con los niveles de IGFs, de forma que presentan fenómenos de desensibilización ("down-regulation")⁽²⁴²⁾.

La regulación de los IGFs es compleja debido a la implicación de múltiples factores reguladores, al mecanismo de acción autocrino y/o paracrino y endocrino y a la importancia de las IGFBPs en mantener estables sus niveles

en la circulación⁽²⁴³⁾. La regulación de los IGFs no puede ser contemplada de una manera independiente de las IGFbps siendo la GH y la nutrición los principales factores reguladores en el periodo postnatal. La GH es el mayor regulador de los IGFs, tanto en los niveles circulantes como a nivel tisular⁽²⁴⁴⁻²⁴⁶⁾. Otras hormonas hipofisarias como prolactina, hormona estimulante del tiroides (TSH), hormona luteoestimulante (LH) y foliculoestimulante (FSH) han mostrado influencia sobre la secreción de IGF-I^(247,248) al igual que los andrógenos, estrógenos^(224,249), insulina⁽²⁵⁰⁾, PTH⁽²⁷⁾, calcitriol⁽²⁵⁾ y cortisol⁽²⁵¹⁾.

El estado nutricional es un potente regulador del IGF-I y en algunos casos mayor que la GH, pues en situaciones de mal nutrición su efecto supera al de la GH. En aquellas situaciones donde exista una mal nutrición existen niveles disminuidos de IGF-I y elevados de GH, probablemente por menor expresión del receptor para la GH y supresión del efecto inhibitorio del IGF-I sobre la SS⁽²⁵²⁾.

Una variedad de factores de crecimiento locales pueden estimular la producción local de IGF-I. Estos factores de crecimiento locales influyen en tejidos específicos y teóricamente serían no GH dependientes ya que también ocurre en ratas hipofisectomizadas⁽²⁵³⁾.

1.2.3.1- EFECTOS BIOLÓGICOS

1.2.3.1.1- Efectos sobre el metabolismo y células.

Los efectos agudos de los IGFs son acciones de tipo insulina, con descenso de la glucemia y niveles de ácidos grasos plasmáticos, de forma similar a lo que ocurre con la insulina. Estos efectos insulin-like se deben a la semejanza de los IGF con la insulina y a su capacidad para reaccionar con los receptores de insulina⁽²⁵⁴⁾. El IGF-I parece tener mayor efecto sobre el músculo, condrocitos y osteoblastos, y la insulina sobre el hígado y tejido adiposo⁽²⁵⁵⁾.

Los efectos crónicos del IGF-I son la consecuencia de ser un potente factor de proliferación celular. Estimula la síntesis de DNA y la proliferación celular en un gran número de tipos celulares: fibroblastos, condrocitos, músculo liso, células de Sertoli del testículo, células de la granulosa ovárica⁽²⁵⁶⁾. Así mismo se ha demostrado in vitro que los IGFs estimulan la de proteínas, el transporte de calcio y aminoácidos y la formación de glucógeno⁽²⁵⁷⁾.

Estudios in vitro han demostrado que los IGFs pueden tener acciones distintas en función de la fase evolutiva de la célula y en función de la dosis⁽²⁵⁸⁾. Pueden estimular la diferenciación celular a distintos niveles y así se ha demostrado una acción sinérgica del IGF-I con la FSH y LH en la estimulación de la esteroidogénesis, con la TSH en la síntesis de hormonas

tiroideas, con la eritropoyetina para estimular la eritropoyesis o con la interleukina-2 en la activación de las células natural killer^(259,260).

1.2.3.1.2- Efectos sobre el crecimiento longitudinal:

Como ya se ha comentado al hablar de la GH, parte de los efectos de esta hormona sobre el crecimiento son mediados por la producción de IGF-I. En la zona proliferativa del cartilago de crecimiento se ha demostrado la síntesis local de IGF-I⁽²⁶¹⁾, la síntesis de RNAm del IGF-I⁽²⁶¹⁾, y la existencia de receptores para IGF-I⁽²⁷²⁾.

La administración exógena de IGF-I produce incremento de la velocidad de crecimiento y del espesor del cartilago de crecimiento, estimula la incorporación de timidina al DNA⁽²⁶²⁾, prolina en la hidroxiprolina, uridina al RNA, sulfatos al cartilago, y aumenta el peso de órganos como el riñón, bazo y timo. Promueve la diferenciación condrocítica en el cartilago de crecimiento^(254,263). La administración exógena de IGF-I a niños con síndrome de Laron o síndrome de resistencia a la GH, estimula el crecimiento longitudinal⁽²⁶⁴⁻²⁷¹⁾ y controla la producción de IGFBP-3 en ausencia de actividad de GH^(272,273).

Schoenle y cols.⁽²⁶²⁾ demostraron que el IGF-I estimula el crecimiento en ratas hipofisectomizadas de una manera dosis dependiente. Otro grupo de investigadores encuentran un incremento de la talla y peso de las ratas enanas Snell tratadas con IGF-I recombinante humana⁽²⁷⁴⁾. Isgard y cols.⁽⁵⁶⁾ trataron a ratas hipofisectomizadas con IGF-I recombinante administrado directamente en el cartilago de crecimiento. Observaron un significativo efecto en el crecimiento óseo de ese lado. La GH administrada localmente a estas ratas también estimuló directamente el crecimiento unilateral óseo, sin poder determinar si era por sí mismo o mediado por la síntesis local de IGF-I en los condrocitos de crecimiento.

Sin embargo, ratones que son transgénicos para el IGF-I, muestran un incremento del peso corporal, pero el crecimiento esquelético sólo aumenta ligeramente comparados con el grupo control⁽²⁷⁵⁾.

1.2.3.1.3- Efectos sobre la remodelación ósea:

La membrana de los osteoblastos tiene receptores para los IGF-I e IGF-II. Estos receptores tiene una gran afinidad entre sí⁽²⁷⁶⁾. El IGF-I y el IGF-II ejercen un efecto mitógeno en los osteoblastos en cultivo. Los preosteoblastos son las células que responden mejor a su estímulo⁽²⁷⁴⁾. Los IGFs también influyen sobre los osteoblastos ya diferenciados, al incrementar la actividad de la fosfatasa alcalina, la síntesis de osteocalcina, e incluso se ha descrito el

incremento de la expresión del gen de la osteonectina⁽²⁷⁷⁾. El IGF-I in vivo produce un aumento de la formación de hueso cortical y trabecular, así como del número de osteoblastos⁽²⁷⁸⁾. En adultos se ha descrito una correlación directa entre los niveles en sangre de IGF-I y la DMO⁽²⁸²⁾. El IGF-I también interviene en el proceso de reabsorción ósea⁽¹⁹⁴⁾ mediante el estímulo de la generación y activación de osteoclastos⁽¹⁹⁵⁾.

1.3- MINERALIZACIÓN DEL ESQUELETO ÓSEO DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

El pico de masa ósea (PMO) se define como el nivel más alto de masa ósea que se adquiere durante la vida, es resultado de un crecimiento normal y representa el principal determinante de osteoporosis y riesgo de fracturas osteoporóticas durante la edad adulta⁽²⁷⁹⁾, en un 80% está genéticamente determinado⁽²⁸⁰⁾, en el restante 20% influyen otros factores: nutricionales, hormonales, mecánicos, raciales, etc.

El proceso de mineralización es paralelo al de crecimiento, siendo durante los primeros años de la vida y durante el desarrollo puberal cuando se produce una mayor aposición mineral del esqueleto^(96,281-283). El contenido mineral del hueso a nivel L2-L4 en un 30% se adquiere durante los 3-4 primeros años de vida, 20% desde entonces al inicio del desarrollo puberal, 30% durante la pubertad y 20% desde finalización del crecimiento hasta la edad de 20-21 años⁽²⁸⁴⁾. De forma análoga, otros autores informan que el 40% de la masa ósea se acumula entre los estadios puberales 2-5, durante un periodo de 4 años, todo esto es válido para el hueso cortical y para el trabecular^(279,285,286). Durante la niñez, la cortical se obtendría por aposición subperióstica, y no por la endostal. En la adolescencia, bajo la mediación de los esteroides sexuales, la cortical ósea se agrega por ambas superficies en ambos sexos. Sin embargo, la aposición subperióstica predomina en hombres y la aposición endostal en mujeres. En mujeres, la máxima aposición subperióstica se daba entre 10-12 años hasta los 14 años. En hombres se iniciaba entre los 12-14 años y continuaba hasta los 16⁽²⁸⁷⁾. A nivel de columna lumbar y cuello femoral, la máxima acumulación de masa ósea en hombres se da entre los 13 y 17 años. En mujeres, ocurre más temprano, entre los 11 y 14 años, y disminuye dramáticamente dos años después de la menarquía⁽²⁸⁶⁾. Al comparar los valores de DMO en función de los estadios de Tanner, los resultados eran similares en ambos sexos, diferían sólo en el momento de la pubertad, en relación con un inicio más precoz en las mujeres⁽²⁴⁸⁾, sugiriendo que los esteroides sexuales representan un factor importante en la adquisición del PMO⁽²⁸⁵⁾. Déficits en masa ósea pueden

deberse a una baja producción de esteroides sexuales durante la adolescencia⁽²⁸¹⁾.

La edad en la que se adquiere el PMO en ambos sexos es controvertido, va desde 16-18 años hasta los 30^(96,279,281,286,287), después de esta edad, los incrementos son mínimos. Cualquier alteración a nivel del metabolismo óseo durante la infancia y adolescencia, va a repercutir en un menor PMO durante la vida adulta, con un riesgo mayor de osteoporosis y fracturas osteoporóticas.

1.4- OSTEOPOROSIS-OSTEOPENIA

Se define osteoporosis como la pérdida de masa ósea por debajo de 2.5 desviaciones standard score (SDS) respecto a la población, o bien, se consideran osteoporóticos aquellos pacientes que hallan presentado fracturas vertebrales, de cuello humeral o femoral y/o de tercio distal del radio.

Se considera osteopenia cuando la masa ósea se encuentra entre -2.5 y -1 SDS y no hay fracturas.

1.5- HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

1.5.1- SÍNTESIS Y CONTROL DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

El tiroides es una glándula constituida por dos lóbulos unidos por una banda de tejido tiroideo llamado istmo. Su estructura histológica básica y unidad funcional es el folículo, cuya pared está formada por una sola capa de células epiteliales con su membrana basal, de altura variable según la situación funcional, que sintetizan las hormonas tiroideas, son capaces de concentrar yodo, organificarlo, incorporarlo a una proteína específica, la tiroglobulina, y también de hidrolizar dicha proteína para liberar tetrayodotironina (T₄) y triyodotironina (T₃). Así mismo son capaces de sintetizar la proteína específica tiroglobulina. En el interior o luz del folículo se acumula el coloide, siendo la tiroglobulina su principal constituyente. Los sustratos fundamentales para la síntesis de hormonas tiroideas son el yoduro y la tirosina. El producto secretorio principal de la glándula tiroides es la T₄.

Esta 'prohormona' necesita sufrir activación para convertirse en T3 a través de una 5' monodeiodación específica intracelular.

Las hormonas tiroideas son transportadas en la sangre mediante su unión a tres proteínas séricas: TBC (tiroxina binding globulín); TBPA (tiroxina binding prealbumin) y albúmina. La T4 se une entre un 75-80 % a la TBC, de un 15-20% a la TBPA y sólo de un 5-10% a la albúmina. La proporción de T3 unida a la TBC es la misma que la de T4. La unión limitada de la TBPA determina que el restante 20-25% de T3 sea vehiculizada por la albúmina. Otras proteína de contribución escasa al transporte de yodotironinas son las gamma y beta lipoproteínas. La unión de las yodotironinas a las proteínas es reversible mediante uniones no covalentes, obedeciendo a la ley de acción de masas.

La hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) estimula la secreción de TSH por la glándula hipofisaria, que a su vez sirve de mediadora de la síntesis y secreción de T4 y T3 por la glándula tiroidea. La T4 y la T3 son hormonas metabólicamente activas. La masa de T3 circulante se deriva de la conversión extra-tiroidea de T4. La T3 y la T4 ejercen efectos de retroalimentación inhibitoria sobre la secreción hipofisaria de TSH y sobre la liberación de TSH mediada por la TRH hipotalámica, constituyendo un sistema de retroalimentación autorregulador. Los alfa-adrenérgicos ejercen un control positivo sobre el TRH. La SS y dopamina inhiben a las células tirotropas hipofisarias.

El hipotiroidismo se define como el descenso por debajo de los límites normales de una u otra de las formas circulantes de hormonas tiroideas: tiroxina o T4, triyodotironina o T3, T4 libre y/o T3 libre. En todas estas eventualidades las manifestaciones clínicas son de la misma naturaleza, sólo varía su intensidad, y son las propias de la falta de acción hormonal. Las más constantes en el niño son el enlentecimiento del crecimiento y de la maduración ósea.

El screening masivo de la población del recién nacido para el hipotiroidismo congénito (HC) tiene como objetivos la identificación precoz y la pronta instauración del tratamiento. En España el programa de screening neonatal se puso en marcha en 1979 en aras a evitar la minusvalía psíquica. El método utilizado ha sido el Dry Spot⁽⁵⁰⁷⁾ con medida de la concentración de TSH.

El HC permanente requiere tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea de por vida. Actualmente el fármaco de elección es la tiroxina L sódica (L-T4), debido a su segura absorción y a su potencia uniforme. Hasta el año 1990 se administró una dosis inicial de L-tiroxina de 8-10 mcg/Kg/día⁽⁵⁰⁸⁾. Con dicha

dosis se conseguía elevar el nivel sérico de T4 total por encima de 10 mcg/100 ml a las dos semanas de iniciado el tratamiento. Los niveles de TSH pueden permanecer elevados durante algún tiempo, aunque las concentraciones de T4 sean normales o altas, debido a que el feed-back determinado por las hormonas tiroideas, puede estar alterado en el 50-60% de los niños con HC⁽³⁵⁹⁾. A partir del año 1990 se incrementó la dosis inicial a 10-15 mcg/kg/día, siguiendo las recomendaciones de Fisher con objeto de mejorar el rendimiento intelectual de los pacientes⁽⁵⁰⁾. El equilibrio terapéutico se obtiene administrando dosis de L-tiroxina decrecientes con la edad, e individualizadas mediante un riguroso control evolutivo basado en la clínica, crecimiento, maduración ósea y sobretodo en la monitorización de los niveles séricos de T4 total y/o T4 libre y TSH manteniéndose los niveles de T4 en la mitad superior del rango normal y los de TSH (analizados mediante técnicas ultrasensibles) en rango normal⁽⁵⁹⁾.

1.5.2- MASA ÓSEA Y METABOLISMO DEL CALCIO EN EL HC

En el hipotiroidismo se enlentece el turnover del esqueleto, de forma que la osteolisis se retarda más que la aposición, con una tendencia a aumentar el espesor cortical del hueso. Job y cols.⁽²⁸⁸⁾ utilizando Ca 45 en niños hipotiroideos congénitos observaron una disminución del anabolismo y del catabolismo óseo, afectando más al catabolismo. Posteriormente^(259,290) mediante biopsia de cresta iliaca en adultos hipotiroideos, se llegó a conclusiones similares, detectando un aumento de espesor en el hueso cortical, sin modificarse el espesor del hueso trabecular, la actividad osteoclástica en hueso cortical se encontraba disminuida. Estos datos concuerdan con los resultados de que los osteoclastos en el hueso cortical son muy sensibles a las hormonas tiroideas, no ocurre lo mismo en el hueso trabecular cuyos osteoclastos serían más sensibles a la PTH⁽²⁹¹⁾.

En el HC tardío, se ha descrito hipercalcemia en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento con hormonas tiroideas^(288,292-295,301-303,308,311). También se ha detectado hipercalcemia en niños recién nacidos, diagnosticados por screening neonatal, antes y durante los 6 primeros meses de tratamiento con L-tiroxina^(296,297). Este fenómeno suele ser bien tolerado, ocurre ocasionalmente en niños y no suele apreciarse en adultos, sin embargo, el control de los niveles de calcio en sangre medido tras la administración de calcio oral o intravenoso generalmente es anormal en ambos, en niños^(302,305) y adultos^(398,399). La sobrecarga cálcica, se manifiesta por una densificación radiológica de los huesos, fundamentalmente en

macizo cráneo-facial y huesos largos (cortical de tibia y bandas opacas metafisarias^(281,300,309)), con menos frecuencia se detectan casos de osteopetrosis generalizada^(302,304,310,311). En niños recién nacidos con HC detectado por screening neonatal, también se han descrito densificaciones metafisarias en la zona superior de la tibia⁽²⁹⁷⁾. La hipercalcemia también puede dar lugar a hipercalciuria^(288,294,295,302-304), nefrocalcinosis^(300,308,311,312), o litiasis^(300,302,312), los depósitos suelen ser de fosfato cálcico.

La hipercalcemia se ha atribuido desde muy antiguo a una disminución en la excreción cálcica urinaria o fecal^(160,292,294,313,314), pero sobre todo se debe al incremento del coeficiente de absorción intestinal de calcio^(298,302-304), similar a lo que ocurre en adultos tras tiroidectomía⁽³¹⁵⁾. En el HC el tratamiento con hormonas tiroideas disminuye el coeficiente de absorción intestinal de calcio^(302,304). Varios autores han considerado que el aumento de la absorción intestinal de calcio, puede ser debido a una hipersensibilidad a la vitamina D^(283,295,300,301,305,316,317). Estudios más recientes no han encontrado relación entre la hipercalcemia y los niveles plasmáticos de los metabolitos de la vitamina D en el momento del despistaje⁽²⁹⁶⁾. Por el contrario, en los primeros meses de tratamiento con L-T4, la hipercalcemia se ha relacionado con la administración de dosis profilácticas de vitamina D⁽²⁹⁸⁾. Durante los 3 primeros meses de tratamiento con L-T4, el 21% de los niños que no recibían vitamina D presentaron hipercalcemia, frente al 70% de los niños que recibían vitamina D⁽²⁹⁷⁾, sugiriendo que la vitamina D podría contribuir a la hipercalcemia durante los primeros meses de tratamiento.

El descenso de la concentración de la calcitonina en suero, está descrito tanto en niños⁽³¹⁸⁻³²²⁾ como en adultos⁽³²³⁾ con HC. Es posible que un defecto total o parcial de la calcitonina contribuya a aumentar el efecto hipercalcemiente de la vitamina D y que esta temprana deficiencia de calcitonina pudiera jugar un papel esencial en la patogenia de la hipercalcemia neonatal. Por otro lado, el efecto hipocalcemiente de la tirocalcitonina exógena es mayor y más prolongado en niños hipotiroideos congénitos que en los controles⁽³⁰⁹⁾.

También es probable que la falta de tiroxina y de triiodotironina sea directamente la responsable del exceso de balance cálcico así como del desequilibrio entre el anabolismo y catabolismo óseo, que conduce a estos niños a una sobrecarga cálcica. La administración de tiroxina o de triiodotironina hace desaparecer en algunos casos la densificación ósea^(301,309,311), al precio de una elevación de la calciuria y a veces de la calcemia. Por contra Breton y cols.⁽³²⁴⁾, no observaron disminución de la osteopetrosis. Se ha detectado un aumento de los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D3 en niños hipotiroideos congénitos tras el incremento

de la dosis de L-tiroxina⁽³²⁵⁾. Por el contrario, otros autores⁽²⁹⁶⁾ no observaron diferencias en dichos niveles antes y durante la suplementación con L-T4. Estudios experimentales en ratas, sugieren que las hormonas tiroideas influyen en el metabolismo renal de la vitamina D⁽³²⁶⁾ y en adultos hipotiroideos se ha observado un aumento de la concentración plasmática de 1-25 dihidroxivitamina D3⁽³²⁷⁾.

En resumen la sobrecarga cálcica en niños hipotiroideos congénitos es un fenómeno complejo, el defecto de hormonas tiroideas entraña a la vez una absorción intestinal de calcio aumentada, una disminución del catabolismo y un exceso relativo de la aposición ósea, una hipersensibilidad a la vitamina D y a veces descenso de los niveles de tirocalcitonina.

1.5.3- HIPOTIROIDISMO Y TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON L-T4

Un exceso de hormonas tiroideas acelera la remodelación del hueso trabecular y particularmente del cortical^(291,328,330). La osteoporosis está descrita en adultos⁽³³¹⁻³³⁶⁾, en niños hipertiroideos⁽³³⁷⁻³³⁹⁾ y en adultos tratados con L-T4 por hipotiroidismo debido a diversas causas. Si bien está claro que la administración de dosis excesivas de hormonas tiroideas entraña un hipertiroidismo iatrógeno, y que esto a su vez puede ocasionar una patología ósea similar a la del hipertiroidismo endógeno^(339,340-342); mucho más sorprendente resulta la presencia de una desmineralización ósea en pacientes hipotiroideos que reciben una dosis fisiológica de L-T4 y que clínicamente se encuentran en estado eutiroideo^(290,333,343-345). Por contra, otros estudios, no han demostrado un descenso de la DMO^(346,348). Uzzan y cols.⁽³⁴⁹⁾ en un intento de esclarecer el problema realizaron un análisis de varios trabajos publicados entre enero de 1992 y diciembre de 1994, en relación al impacto del tratamiento con hormonas tiroideas sobre la DMO, las dosis supresivas de L-T4 se asociaron con un descenso de la masa ósea en columna lumbar, trocánter mayor, triángulo de Ward, zona distal y proximal del radio en mujeres postmenopáusicas (pero no en premenopáusicas). El tratamiento a dosis no supresivas, se asoció con un descenso de masa ósea en columna lumbar, cuello femoral, triángulo de Ward, zona distal y proximal del radio, en mujeres premenopáusicas (pero no en postmenopáusicas).

A este respecto existen pocos datos en niños, Radetti y cols.⁽³⁵⁰⁾ detectaron mediante densitometría fotónica simple, en la zona proximal del radio un descenso del contenido mineral en niñas afectas de hipotiroidismo adquirido, no encontrándose anomalías significativas en la zona distal. Otros

autores⁽³⁵¹⁾, en mujeres adolescentes, con tiroiditis linfocitaria crónica y en tratamiento sustitutivo, no detectaron alteraciones a nivel del tercio distal del radio y columna lumbar. En niños hipotiroideos detectados por screening neonatal. Albisu y cols.⁽³⁵²⁾ en columna lumbar detectan una disminución discreta de la mineralización de -0.59 SDS entre 0-1 año; -0.33 SDS entre 1-4 años y -0.37 SDS entre los 4 y 11 años, otros autores^(353,352,332), tras largo tiempo de tratamiento sustitutivo, no han detectado alteraciones a nivel de columna lumbar y tercio superior de fémur.

1.6- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

1.6.1- HORMONA DE CRECIMIENTO

1.6.1.1- BIOSÍNTESIS

La GH se sintetiza preferentemente en las células cosinófilas de la hipófisis anterior. Químicamente es una cadena polipeptídica de 191 aminoácidos con dos puentes disulfuro y un peso molecular de 22.650 dalton configurando la conocida forma 22 kd⁽³⁵⁴⁾. Esta hormona representa el 90% de la GH contenida en la hipófisis. Actualmente se conoce la existencia de al menos cuatro formas moleculares más de GH con pesos moleculares de 27, 20, 17 y 5 kd^(355,356).

El gen que codifica la GH hipofisaria se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, región 17 q22-24^(357,358). En la actualidad se conocen varios factores que regulan la expresión del gen de la GH⁽³⁵⁹⁾ como son el factor de transcripción Pit-1 y Pit-2, el AMP cíclico, la triiodotironina, los glucocorticoides y el GHRF.

El Pit-1 se une a la región promotora del gen de la GH en la célula somatotropa una vez que ésta ha recibido un estímulo liberador por medio del GHRF^(360,361). Este factor también actúa como promotor de los genes de la prolactina y de la TSH. Así mismo se le ha considerado como un factor trófico necesario para la diferenciación y maduración embriológica de las células somatotropas, lactotropas y tireotropas ya que en los ratones enanos tipo Snell, donde existe una mutación en el gen del Pit-1, no se encuentran dichas células⁽³⁶²⁾. El gen del Pit-1 ha sido localizado en la especie humana en el cromosoma 3, si bien su estructura y secuencia no ha sido comunicada. Se conoce otra isoforma, Pit-2, generada por un procesamiento alternativo del ARN mensajero. Se han identificado otras proteínas que actuarían como

cofactores de transcripción como la proteína en 'dedo de zinc'⁽³⁶³⁾. La actividad del factor Pit-1 parece estar regulada por el AMP cíclico, el cual mediante la fosforilación de alguna proteína determinaría un cambio en la conformación del Pit-1 y daría como resultado su capacidad de unión al ADN⁽³⁶⁴⁾. Se ha demostrado como la triiodotironina, los glucocorticoides y el GHRF incrementan la transcripción del gen de la GH así como la estabilidad de su ARN mensajero⁽³⁶⁵⁾.

La GH se transporta en el suero ligada a proteínas de unión o proteínas transportadoras de la GH (GHBP). Se conocen en la actualidad al menos dos tipos de GHBP. La primera identificada fue una glicoproteína de 61 kd de alta afinidad y baja capacidad de unión, altamente específica y capaz de ligar aproximadamente el 50% de la GH circulante de 22 kd⁽³⁶⁶⁾. La otra proteína de 100 kd de peso molecular de baja afinidad y capaz de ligar el 5% de la GH circulante⁽³⁶⁶⁾ mostrando especificidad por la variante molecular GH-20 kd. Mientras que la GHBP de baja afinidad no parece estar relacionada con la fisiopatología del crecimiento, desconociéndose su significado fisiológico, la GHBP de alta afinidad tiene una homología estructural con la porción extracelular del receptor de la GH.

1.6.1.2- REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La síntesis y secreción de GH en las células somatotropas hipofisarias está regulada por un complejo sistema de interacciones que determinan una liberación episódica de GH a la circulación sistémica, con un patrón circadiano de secreción espontánea cuya máxima amplitud se alcanza en la primera fase del sueño de ondas lentas. Existen unos factores hipotalámicos, neurotransmisores, hormonales y metabólicos que regulan su secreción.

1.6.1.2.1- Factores hipotalámicos:

La liberación de GH depende fundamentalmente de la acción concertada de al menos dos factores hipotalámicos, uno estimulante, GHRF y otro inhibidor, SS. Estos péptidos hipotalámicos son liberados a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria ejerciendo su acción sobre las células somatotropas de la adenohipófisis⁽³⁶⁷⁾.

El GHRF también actúa favoreciendo la diferenciación de las células somatotropas primarias, y como factor mitótico de las células que fabrican GH⁽³⁶⁸⁾. El estímulo de la GHRF sobre la síntesis de GH está potenciado por los glucocorticoides⁽¹⁷⁶⁾ y las hormonas tiroideas (T3)⁽³⁶⁹⁾.

La SS antagoniza el efecto estimulador de la arginina, L-Dopa, ejercicio o hipoglucemia^(370,371). La SS inhibe el efecto trófico del GHRF sobre las células somatotropas. Puede inhibir, asimismo, el incremento de transcripción genómica de la GH GHRF dependiente⁽³⁷²⁾.

En 1989, Miyata y cols.⁽³⁷³⁾ aislaron del hipotálamo bovino un neuropéptido capaz de estimular la secreción de GH a nivel hipofisario y que por su actividad estimuladora de la adenilato ciclasa hipofisaria en cultivos de células somatotropas de ratas, se denominó polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria. Su función biológica primordial se desconoce pero parece estimular y modular la secreción de GH^(373,374).

En los últimos años se han sintetizado varios péptidos de estructura similar a las encefalinas y con capacidad de estimular la liberación de GH, siendo el más importante de todos ellos un hexapéptido denominado GHRP-6 o péptido liberador de GH^(375,376). Debido a la existencia tanto en hipotálamo como en hipófisis de un receptor específico de membrana para estos péptidos es posible que estén relacionados con un péptido endógeno de estructura similar todavía no aislado.

1.6.1.2.2- Neurotransmisores:

Actúan sobre la secreción de GH de un modo variable, principalmente a través del GHRF y/o SS si bien algunos tienen una acción directa sobre la hipófisis. Los neurotransmisores adrenérgicos más importantes en la estimulación de GH son la adrenalina y la noradrenalina que actuarían mediante la activación de los receptores alfa-2.

1.6.1.2.3- Hormonales y metabólicos:

La liberación de GH está regulada por unos mecanismos de retrocontrol que actuarían a tres distintos niveles o 'asas': larga, corta y ultracorta.

De una manera 'larga', el IGF-I inhibiría la secreción de GH por acción sobre el hipotálamo y/o hipófisis, al estimular la síntesis de SS⁽³⁷⁷⁾, también puede existir una acción inhibitoria somatotropa directa⁽³⁷⁷⁾. De un modo 'corto', la propia GH interviene en la regulación hipotalámica de GHRF y de SS. En este sentido, se ha demostrado como la GH exógena es capaz de bloquear la liberación de la GH endógena, probablemente por una estimulación de la producción de SS a través del IGF-I⁽³⁷⁸⁾. Para otros autores la activación de SS por la GH es dependiente del bloqueo de la vía colinérgica, ya que la administración de un estimulante colinérgico, como la piridostigmina, anula la respuesta de SS a la liberación de GH^(377,379,380). Finalmente se describe un mecanismo de retrocontrol 'ultracorto' por el cual existiría una

interregulación entre los propios factores hipotalámicos a nivel hipotalámico^(381,382).

1.6.1.3- PERIODO POSTNATAL DE SECRECIÓN DE GH

El contenido de GH en la adenohipófisis varía poco durante el primer año de vida. Hasta la pubertad los niveles de GH aumentan diez veces^(383,384). Durante la pubertad, se produce un aumento importante de los niveles de GH. La GH presenta una secreción pulsátil, entre 4 y 8 veces cada 24 horas. La máxima amplitud de secreción se alcanza en la primera fase del sueño, durante la fase de ondas lentas. Los picos nocturnos de GH son más frecuentes y de mayor amplitud durante la adolescencia y decrecen con la edad⁽³⁸⁵⁾. Tras la pubertad, los niveles de GH en plasma descienden, pero nunca llegan a desaparecer^(386,387).

1.6.2- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

El GHID es una entidad clínica resultante de una insuficiente secreción o acción de la GH que puede ser debida a múltiples causas. La incidencia de este trastorno es variable según la fuente de referencia. En España y de acuerdo con los datos de Pombo, se da un caso por cada 4000 niños⁽³⁸⁸⁾.

1.6.2.1- ETIOLOGÍA

El CHD puede ser idiopático, genético o adquirido y presentarse sólo o asociado a otras enfermedades o síndromes específicos. El CHD idiopático es la causa más común de hipopituitarismo. Puede afectar selectivamente a la GH o bien asociar otras deficiencias hormonales como TSH y/o hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) y/o gonadotropinas, LH y FSH, constituyendo un déficit hormonal múltiple. En algunas series hasta el 70% de los pacientes, podrían tener un déficit de GHRF como causa fundamental de su deficiencia de GH⁽³⁸⁹⁾. Entre un 3% y un 30% de los casos con déficit de GH tienen antecedentes de un familiar de primer grado afecto⁽³⁹⁰⁾. Tres mecanismos podrían ser responsables de un déficit genético de GH: a) detección del gen de la GH, b) mutación de dicho gen y c) alteración de otro gen distinto a la GH pero necesario para su síntesis o acción, que actuando a distancia inactiva al gen de la GH. Existen cuatro formas mendelianas del déficit aislado de GH (IA, IB, II, III) que varían en cuanto a su modo de herencia, severidad clínica y respuesta al tratamiento con GH.

1.6.2.2- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del GHD varían con la edad de presentación, etiología y severidad. No existe ningún signo patognomónico, todos los pacientes presentan un enlentecimiento progresivo del crecimiento, más intenso cuanto más severo y precoz sea el trastorno. El crecimiento intrauterino suele ser normal excepto en aquellos casos que cursan con un déficit genético muy severo. Son pacientes con unas proporciones corporales normales, cara grácil, voz picuda, puente nasal poco desarrollado y tienden a presentar un sobrepeso para la talla con cierta obesidad troncular. Tienen una maduración ósea retardada de manera que la edad ósea se sitúa entre la edad cronológica y la edad estatural^(388,389). La presencia de otros signos y síntomas como micropene o criptorquidia, hipoglucemias debe hacer pensar en la asociación con otras deficiencias hormonales, aunque pueden aparecer en trastornos selectivos.

1.6.2.3- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe fundamentarse tanto en criterios auxológicos como en la demostración de una secreción y/o acción de la GH inferior a la normal. El estudio de la secreción de GH se haga en pruebas de estimulación y pruebas que valoran la secreción espontánea de GH.

1.6.2.3.1- Pruebas de estimulación de la GH:

Debido a que la secreción normal de GH muestra un patrón circadiano y episódico ocurriendo la mayoría de los pulsos durante el sueño, la determinación de una única muestra basal tiene un valor muy limitado y no puede ser empleada como método diagnóstico del GHD. Por ello clásicamente existen una serie de test estimuladores de la secreción de GH que estudian la capacidad de respuesta de la hipófisis. La respuesta a estos estímulos presenta una variación intraindividual e interindividual y ningún agente puede estimular consistentemente la secreción de GH en pacientes normales, con la excepción de GHRF, de modo que el diagnóstico de déficit de GH necesita de la confirmación en dos pruebas distintas. Todos ellos provocan una respuesta máxima en niños normales entre 10 y 15 ng/ml. El establecer un punto de corte fijo a priori para el nivel máximo de GH que confirme o rechace el diagnóstico es poco correcto, ya que la insuficiente secreción de GH se comprende como un espectro continuo con un límite superior poco definido. Además, la capacidad de respuesta de la GH puede variar en función de la edad, sexo, estadio puberal y de la potencia del estímulo⁽³⁹¹⁾.

I.6.2.3.1.1- Test fisiológicos:

Entre ellos se encuentran el test de sueño y el test de ejercicio simple. El ejercicio estimula la liberación de GH por mecanismos adrenérgicos y tiene el inconveniente de presentar un 30-40 % de falsos negativos pero debido a que es una prueba barata y exenta de riesgos es recomendable como prueba de screening.

I.6.2.3.1.2- Test farmacológicos:

Se los utilizados con más frecuencia para diagnosticar un déficit de GH⁽³⁹²⁾. Entre éstos se encuentra la clonidina, agonista selectivo de los receptores alfa, distintos aminoácidos como la ornitina o la arginina, el test de glucagón, de levodopa o el test de propanolol, el cual se utiliza generalmente asociado a otros estímulos como glucagón, insulina, arginina o ejercicio por su efecto potenciador sobre la liberación de GH. El test de primación con esteroides sexuales se utiliza para diferenciar un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo y un posible GHD y evitar diagnosticar falsos GHD.

El test de hipoglucemia insulínica es uno de los tests más empleados y fiables. La hipoglucemia insulínica provoca una liberación de GH a través de la inhibición de la SS y por mecanismos alfa-adrenérgicos. Tiene una especificidad del 100% cuando el nivel de corte se sitúa en 3 ng/ml y del 85% cuando es de 10 ng/ml⁽³⁹¹⁾.

La mayoría de los autores usan el test de GHRF para determinar si el origen del GHD es hipofisario o hipotalámico, más que como prueba diagnóstica. Sin embargo, existen importantes limitaciones al uso de este test ya que la ausencia de respuesta no excluye necesariamente un déficit de GHRF hipotalámico ya que la función somatotropa productora de GH depende mucho de una exposición o sensibilización previa al GHRF por ello algunos autores exigen como criterio diagnóstico de GHD por déficit de GHRF la respuesta positiva a la administración prolongada con GHRF.

Las pruebas de estimulación presentan una serie de inconvenientes que hacen que tengan una interpretación limitada. Ninguna de las pruebas mide de forma exacta la secreción espontánea de GH en condiciones normales y varios estudios demuestran como las pruebas de provocación no reflejan la secreción endógena de GH⁽³⁹³⁻³⁹⁵⁾. Únicamente existe una buena correlación en los déficits completos de GH. Por ello es necesario el uso de pruebas que estudien la secreción espontánea.

1.6.2.3.2- Evaluación de la secreción espontánea de la GH:

Existen distintas pruebas fisiológicas que evalúan la secreción espontánea de GH: a) secreción espontánea de GH, en plasma o en orina y b) estimación indirecta mediante la determinación de IGF-I y de IGFBP-3.

1.6.2.3.2.1- Secreción espontánea de GH en plasma y orina:

El estudio de la secreción espontánea de la GH en plasma en un periodo determinado se basa en la realización de un muestreo seriado que permita estudiar la amplitud, frecuencia, concentración media y área bajo la curva del pulso. Se ha demostrado que el nivel medio de GH en 24 horas o 'concentración integrada de GH' varía notablemente en los sujetos normales y se ve modificada en función de la edad y del estadio puberal. Los estudios practicados indican que anomalías tanto de la secreción total como de las características de los pulsos de GH pueden ser la razón de un número considerable de trastornos del crecimiento en niños que presentan una respuesta normal a las pruebas de estimulación.

En los últimos años se han descrito un ensayo inmunoenzimático⁽³⁹⁶⁾ e inmunoradiométrico⁽³⁹⁷⁾ altamente sensibles y específicos para la determinación de GH en orina. Se ha encontrado buena correlación entre los niveles de GH en plasma en periodos de 24 y 8 horas y sus niveles en orina siempre que exista una buena función renal. Esta prueba presenta un coeficiente de variabilidad intra e interindividual alto por lo que se recomienda la práctica de varias determinaciones diarias en un mismo paciente y referir los datos a unos estándares propios de referencia.

1.6.2.3.2.2- Estimación indirecta de la secreción espontánea. IGF-I e IGFBP-3:

Los niveles de IGF-I son una estimación de la actividad total de la GH y su medición en plasma refleja la acción de GH. Se encuentran disminuidos en el CHD pero su aplicación diagnóstica presenta algunas limitaciones. En los niños por debajo de seis años se ha observado un solapamiento de valores con la normalidad y siempre ha de valorarse el estado nutricional del paciente o patología asociada, ya que también se han encontrado valores disminuidos de IGF-I en enfermedades crónicas y mal nutrición. Hasta un 15-25 % de los pacientes con CHD pueden tener niveles normales de IGF-I^(398,399). La medición del IGF-I no puede reemplazar a los métodos clásicos de determinación de los niveles de GH pero sí contribuir al diagnóstico de CHD siempre que este parámetro se interprete en relación a los datos clínicos.

Se ha visto una correlación positiva entre los niveles de IGFBP-3 y la concentración integrada de GH. Se ha mostrado útil en la discriminación de pacientes de talla baja y CHD de modo que la IGFBP-3 ha mostrado tener un valor superior al IGF-I, especialmente en niños menores de ocho años de edad por su menor dependencia de la edad que el IGF-I. La pulsatilidad de la secreción de GH no se refleja en fluctuaciones en los niveles de IGFBP-3 o de IGF-I y por tanto una medición única es suficiente y proporciona información sobre el estado secretor de la GH.

1.6.2.3.2.3- Otras pruebas diagnósticas:

El test de generación de IGF-I permite estudiar de una manera indirecta la integridad del receptor de la GH⁽⁴⁰⁰⁾. Para estudiar la bioactividad de la GH circulante se han desarrollado métodos de análisis de radioreceptor y test indirectos como el test de retención de nitrógeno. El estudio de la molécula de GH permite diagnosticar pacientes con CH aberrante carente de actividad promotora del crecimiento. Actualmente mediante técnicas de genética molecular se pueden estudiar los genes responsables de una secreción y/o acción anormal de la GH.

1.6.2.3.3- Criterios diagnósticos:

Los criterios diagnósticos clásicamente aceptados son auxológicos y analíticos. Los primeros son: a) talla baja patológica por debajo de -2 SDS de la talla media para la edad ósea y en su caso de 2 a 9 años por debajo de 1 SDS de la talla media parental, b) velocidad de crecimiento disminuida por debajo de percentil 10 para la maduración ósea y c) retraso de la edad ósea de al menos un año en relación a la edad cronológica. Los analíticos son: a) dos test de estimulación farmacológicos por debajo de 10 ng/ml b) niveles bajos de IGF-I por método extractivo siendo recomendable la determinación de IGFBP-3 c) secreción espontánea patológica de al menos 3 horas nocturnas y d) necesidad de realizar un test de primación esteroidea en aquellos pacientes con edad puberal y ausencia de signos de gonadarquia.

1.6.2.4- TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

El primer caso de tratamiento con GH en un paciente con GHID se remonta a 1958⁽⁴⁰¹⁾. A partir de entonces todos los esfuerzos se dirigieron a perfeccionar el método de extracción de GH a partir de la hipófisis humana de cadáver⁽⁴⁰²⁾. La publicación en 1985 de varios casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes tratados con GH extractiva llevó a la suspensión de dicho tratamiento⁽⁴⁰³⁾. En la misma época, mediante técnicas de recombinación genética, se inició la obtención de GH recombinante (r-

hGH) lo que permitió la obtención de una cantidad ilimitada de GH. El empleo de la r-hGH en pacientes con GHID se realizó por primera vez en 1982⁽⁴⁰⁴⁾. La preparación inicial de r-hGH incluyó un residuo metionina adicional en la porción aminoterminal de la molécula pero posteriormente se eliminó dicho residuo dando lugar a la hormona de crecimiento biosintética humana con una secuencia de aminoácidos semejante a la forma CH-22 kd.

Actualmente se acepta que la vía subcutánea es igual de eficaz que la vía intramuscular y que una misma dosis repartida en inyecciones diarias a lo largo de una semana es más eficaz que si se administra en dos o tres dosis semanales⁽⁴⁰⁵⁾. La dosis más aceptada es de 0.5 UI/kg/semana, administrada subcutáneamente, antes de dormir y fraccionada en seis o siete inyecciones. La vía subcutánea tiene frente a la vía intramuscular una absorción más lenta, un pico máximo más tardío y de menor magnitud y un tiempo de desaparición más prolongado.

Se aconseja ajustar la dosis en torno a 0.7 UI/kg/semana durante la pubertad con objeto de reproducir el aumento de GH y de IGF-I que tiene lugar fisiológicamente durante este período. Sin embargo no todos los autores admiten que ello suponga un mejor crecimiento y una ganancia de talla final ya que cuando la pubertad se desarrolla espontáneamente en niños tratados con GH la duración de la misma y el incremento de talla son menores. Posiblemente, lo más racional sea incrementar la dosis de hGH sólo cuando la dosis habitual no logre mantener una adecuada velocidad de crecimiento para la edad ósea del paciente.

La ganancia total de talla se muestra inversamente relacionada con la edad cronológica y la edad ósea al comienzo del tratamiento y directamente relacionada con la duración del tratamiento otorgando una gran trascendencia al diagnóstico y tratamiento precoz. El tratamiento debe ser discontinuado cuando no se obtenga una respuesta adecuada y debe prolongarse hasta el cierre de las epífisis o hasta la consecución de una talla final aceptable para los estándares normales de la población y/o la familia^(405,406).

Las deficiencias hormonales asociadas requieren tratamiento específico. Además de proporcionar un tratamiento sustitutivo hormonal debe dirigirse la atención hacia el cuidado psicológico y evitar que sean tratados de acuerdo a su edad estatural.

I.6.2.5- ESTADO DE LA MASA ÓSEA EN EL GIID

Estudios por diferentes autores han demostrado un descenso de la masa ósea en niños con GIID. Este descenso se ha cuantificado con diferentes métodos. Según el método de Bonnard⁽⁴⁰⁸⁾, niños con déficit aislado de GH⁽⁴⁰⁹⁾ en condiciones basales, el espesor cortical y el diámetro de los metacarpianos se encontraban disminuidos (-2,82 SDS; -3,3 SDS respectivamente), siendo esta diferencia más marcada para el diámetro. En niños con GHD aislado o múltiple⁽⁴¹⁰⁾, en condiciones basales los niños presentaron un valor de cortical de -1,9 SDS y diámetro de -1,7 SDS; las niñas la cortical fue de -1,3 SDS y el diámetro -2 SDS. Hernandez y cols.⁽⁴¹¹⁾ llegaron a conclusiones similares utilizando el método de Garn⁽⁴⁰⁷⁾. Por absorciometría monofotónica (SPA) aplicada en el tercio distal del radio, el contenido mineral óseo (CMO) se encontraba disminuido en niños con CHD⁽⁴¹²⁻⁴¹⁵⁾ siendo los valores de CMO, diámetro y la relación CMO/diámetro, más bajos a mayor edad⁽⁴¹³⁾. Por absorciometría de rayos-X de doble energía (DEXA) en el tercio distal del radio izquierdo⁽⁴¹⁶⁾, se detectaron unos valores iniciales de mineralización ósea significativamente inferiores en niños con GHD respecto a los controles, en columna lumbar^(415,417-419) a nivel L2-L4 se confirman estos resultados, obteniendo unos valores de DMO (DMO) de (-1,64±1,08), (-1,59±0,6), (-1,5±0,5) y (-1,62±1,22) según autores. En adultos también se ha demostrado un claro descenso de la DMO^(100,108,109,420-423) sobre todo si el déficit de GH se inició antes de la pubertad^(424,425).

El tratamiento con hGH en niños con CHD incrementa la masa ósea^(411,412,414,416,417,419,426,427). Durante el primer año de tratamiento⁽⁴⁰⁹⁾ tanto la cortical como el diámetro muestran un catch up, más marcado para la cortical que aumenta 1,42 SDS que para el diámetro con un incremento de 0,56 SDS. Posteriormente⁽⁴¹⁰⁾ se confirma la tendencia a la recuperación aunque de forma más progresiva; en niños a los 3 años de tratamiento con hGH la cortical fue 0,7 SDS superior respecto a la basal, el diámetro experimentó una ganancia de 0,6 SDS; en las niñas la cortical se incrementa en 1,1 SDS y el diámetro en 0,5 SDS; llegando incluso a normalizarse^(415,428). El mismo efecto recuperador de masa ósea se ha podido observar también en pacientes adultos con GHD tratados con hGH⁽¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾. Por contra otros autores^(413,429) no detectaron una recuperación de la masa ósea, el resultado puede explicarse por corto periodo de tratamiento o por la administración de dosis incompletas. Las dosis de 0,5-0,6 UI/Kg/sem, administradas en 6 veces se manifestaron más efectivas que dosis más pequeñas o menor frecuencia de administración^(412,415,422,424,430), sugiriendo una relación directa entre la GH y la mineralización ósea. Recientemente se ha comunicado que en adultos jóvenes, después de finalizar el tratamiento con hGH por talla adulta, los valores de masa ósea vuelven a descender^(410,416,436) indicando que estos

pacientes, posiblemente, no hallan adquirido el PMO en el momento de cesar el tratamiento con hGH.

También se observó un aumento de la DMO en pacientes ancianos sin déficit de GH, pero que fueron tratados con GH por tener niveles bajos de IGF-I⁽⁴³¹⁾. Pacientes con acromegalia muestran un incremento de la masa ósea⁽⁴³²⁻⁴³⁴⁾. En otros casos se observó un incremento tanto de la formación como de la reabsorción ósea, con un descenso de la densidad ósea lumbar. Sin embargo, esto se podría atribuir, en parte, a que muchos de los pacientes acromegálicos tenían un déficit asociado de hormonas sexuales⁽¹¹⁹⁾. La importancia del papel de la GH y del IGF-I en la formación y mantenimiento de la masa ósea también puede observarse en el Enanismo tipo Laron o Síndrome de resistencia a la hormona de crecimiento, donde estos pacientes con un defecto funcional del receptor para la GH, tienen niveles elevados de GH, pero niveles descendidos de IGF-I. Sus huesos tienen una baja DMO, por lo que sufren precozmente fracturas osteoporóticas⁽⁴³⁵⁾.

1.6.2.6- FISIOPATOLOGÍA ÓSEA DEL GHD

Un descenso de los niveles de IGF-I tanto en niños como en adultos con GHD, es un hecho confirmado por varios autores^(93,103,112,430,437-439). En niños con GHD los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D3 también se han encontrado disminuidos^(118,414,440). El tratamiento sustitutivo con hGH aumenta los niveles de IGF-I^(103,112,430,438,439,441). Respecto a la 1-25 dihidroxivitamina D3 los resultados del tratamiento en niños son contradictorios, unos autores informan de un incremento de los niveles tras tratamiento^(414,419,429), en el caso de Harbison y cols.⁽¹¹⁸⁾ el incremento, se produjo solamente en respuesta a la deprivación de fósforo. Otros autores informan de una disminución de esta hormona en respuesta al tratamiento⁽¹³⁰⁾ y en otros casos, no hay variación⁽¹²⁴⁾. Si se ha demostrado un incremento de 1-25 dihidroxivitamina D3 en adultos⁽⁴⁴²⁾ con GHD tratados con hGH y en ratas⁽¹¹⁵⁾ hipofisectomizadas con tratamiento sustitutivo. Los niveles de PTH en niños con GHD fueron normales en condiciones basales y después del tratamiento sustitutivo^(111,112,130,149). Contrariamente, otros autores, detectaron un incremento después del tratamiento⁽⁴¹⁴⁾.

La osteocalcina^(28,412,414,416,430,443-445) y el péptido carboxi terminal del colágeno tipo I^(414,446-448) disminuidos en niños con GHD, se recuperan tras tratamiento con hGH. En otros casos⁽⁴¹⁹⁾, no se detectan alteraciones en condiciones basales, pero sí un incremento tras tratamiento con hGH. Estos dos parámetros son marcadores de remodelación y formación ósea y sus valores descendidos, indican un descenso en la formación ósea^(284,449,451). La osteocalcina también está involucrada en la mineralización y sus niveles plasmáticos reflejan la tasa de mineralización^(284,450,452). Se ha detectado una

elevación mantenida de osteocalcina en pacientes acromegálicos⁽⁸⁹⁾ que baja a niveles normales tras cirugía. Jensen y cols.⁽⁴⁵³⁾ indican una relación dosis dependiente entre la GH y el propéptido carboxi terminal del colágeno tipo I.

En niños con GHD se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles séricos de IGF-I y los valores de transporte máximo renal de fósforo⁽¹¹³⁾, entre los niveles de IGF-I y calcitriol en respuesta a la deprivación del fósforo⁽¹¹⁵⁾. También existen datos de que el incremento de osteocalcina se relaciona significativamente con el incremento de IGF-I en niños con GHD en tratamiento sustitutivo^(418,411).

Resumiendo, la osteopenia en los niños con GHD podría tener su origen en el fallo directo de la GH o bien en la reacción en cadena que el fallo de esta hormona puede originar, la GH actuaría directamente sobre el turnover óseo, al estimular tanto el número como la función de los osteoblastos y favorecer la mineralización ósea. Sobre el metabolismo fosfo-cálcico incrementa la reabsorción renal del fósforo y estimula la absorción intestinal de calcio. Todos estos efectos podrían estar mediados por IGF-I. La GH sobre el metabolismo fosfo-cálcico también podría actuar indirectamente al favorecer la secreción de PTH y la 1 α hidroxilación renal de la vitamina D.

I.7- SÍNDROME DE TURNER

I.7.1- INTRODUCCIÓN

Actualmente se define al síndrome de Turner (S.T.) como al conjunto de rasgos fenotípicos que resultan de una anomalía cualitativa o cuantitativa de un cromosoma X. En el 55% de los casos el cariotipo es el clásico 45X, mientras que en el resto puede tratarse de mosaicos simples (45X/46XX), anomalías estructurales del cromosoma X: isocromosomas (46XXqi, 46XXpi), deleciones (46XXq-, 46XXp-), cromosoma X en anillo (Xxr) etc. Su incidencia es de un caso por cada 2.500 recién nacidos vivos hembras, sin embargo, la frecuencia real es mucho mayor ya que solamente el 1% de los fetos 45X sobreviven más allá de las 28 semanas de gestación, y uno de cada quince abortos espontáneos presenta una monosomía X⁽⁴⁵⁴⁾.

17.2- ANOMALÍAS ÓRGANO ESPECÍFICAS

La más característica es la disgenesia gonadal. No se trata de una alteración del desarrollo, sino de una rápida atresia tras alcanzar su estructura y funcionalidad normal. La migración de las células germinales a las crestas gonadales, la instauración de divisiones meióticas y el desarrollo del resto de estructuras genitales internas es normal hasta los últimos meses de la gestación, cuando se produce la atresia de los ovocitos y la hialinización del estroma, dejando a los ovarios con su típico aspecto de cintillas fibrosas. Es un fenómeno comparable al que ocurre fisiológicamente en la menopausia.

A la edad en que se espera la pubertad se desarrolla vello pubiano y axilar escaso, las mamas permanecen infantiles, y no hay menstruación. En la infancia, los niveles basales de gonadotropinas son altos en comparación con los controles; alrededor de los 2-3 años de edad hay un progresivo descenso. Un nadir hacia los 6-8 años, seguido de un ascenso, con LH y FSH en rango de castración para los 10-11 años, similar a lo observado en niñas normales. Los estrógenos se encuentran en niveles bajos⁽⁴⁵⁵⁾. Se acepta que entre un 4% y un 21% de los casos presentan pubertad y menarquía espontáneamente hacia los 15 años de edad⁽⁴⁵⁶⁾. Esto es más típico en los mosaicismos, pero puede aparecer también en la monosomía clásica.

La estatura baja, síntoma cardinal en todas las niñas con S.T. Las etapas del crecimiento en las niñas con S.T. pueden dividirse, de acuerdo con Ranke y cols.^(457,458), en cuatro fundamentales: crecimiento intrauterino con moderado retraso. Velocidad de crecimiento dentro de los límites normales hasta la edad de tres años aproximadamente y retraso de la maduración ósea. Progresivo deterioro del crecimiento entre los tres y doce años, la edad ósea progresa a un ritmo normal. A partir de los 12 años de edad cronológica (11 años de edad ósea) hay un retraso progresivo de la edad ósea con una velocidad de crecimiento lenta pero mantenida, sin estrón puberal. Si bien este modo de crecimiento es aceptado por todos los autores, no es rigurosamente cierto; analizando únicamente el crecimiento espontáneo en un corte transversal sobre una muestra de 41 pacientes⁽⁴⁵⁹⁾, se observó que hasta la edad de 3 años existe una tendencia a la pérdida de talla, pasando de -1.5 SDS al nacimiento a -3.1 SDS a los 3 años. Las niñas que presentan pubertad y menarquía espontáneas, muestran una aceleración del crecimiento, aunque más leve y tardía que la población normal, pero no alcanzan una talla final significativamente superior al compararlas con aquellas que no presentan pubertad espontáneamente⁽⁴⁶⁰⁾.

La talla definitiva de estos pacientes oscila entre 136.4 cm.⁽⁴⁵⁶⁾ 142 cm.^(460,461), 143.2 cm.⁽⁴⁶²⁾, 146.8 cm.^(457,463). La más aceptada es de 143 cm. Esa es la talla definitiva espontánea de unas 300 niñas europeas del estudio de Lyon⁽⁴⁶²⁾ y de 563 pacientes americanas, algunas de las cuales recibieron tratamiento con esteroides anabolizantes o estrógenos⁽⁴⁶⁴⁾. Sin embargo varía fuertemente de unos países a otros siendo la talla más baja la de las pacientes japonesas, 136,4 ± 7,7 cm.⁽⁴⁵⁶⁾, y la más alta la de las del norte de Europa, 146,9 ± 7,1 cm.⁽⁴⁶⁷⁾. En países latinos como Italia y España la talla final encontrada es de 142,5 ± 5,7 cm.⁽⁴⁶⁵⁾ y de 142,9 ± 5,8 cm.⁽⁴⁶⁶⁾ respectivamente. Estas diferencias no sólo se explican por los factores ambientales y étnicos de cada población, también por problemas metodológicos a la hora de determinar cuando una paciente ha alcanzado una talla definitiva ya que puede existir un cierto crecimiento residual hasta la edad de veinte o veintidós años. La talla final no presenta diferencias significativas en función del cariotipo ni de la presencia o ausencia de pubertad espontánea^(457,460,462,463,466,467). Por contra sí tiene una correlación significativa con la talla media familiar^(463,466), con la talla en la primera década de la vida^(462,466), con la talla materna, talla proyectada y SDS de la talla de la primera exploración⁽⁴⁶⁶⁾.

Junto a esta anomalía en la evolución estatural existen otros trastornos del desarrollo esquelético que hacen del S. de Turner una auténtica displasia ósea. Es una anomalía intrínseca del hueso secundaria al defecto cromosómico. Se ha observado un acortamiento del cuarto metacarpiano, disminución del ángulo del carpo, falanges distales en penacho, el signo de Kosowicz en la rodilla, agrandamiento y proyección asimétrica de los condilos internos femorales, genu valgo, deformidad de Madelung del radio, aplanamientos y deformidades de muchas epifisis. Una tosca trabeculación del carpo se hace evidente progresivamente y es un signo constante con los años, cúbito valgo por malformación de la cabeza troclear, el cuello corto por hipoplasia de una o más vértebras cervicales, micrognatia, paladar ojival, escoliosis. Por otra parte la zona de crecimiento del cartilago es más estrecha y la altura de las células de las áreas proliferativa e hipertrófica son más pequeñas y con una distribución irregular. En esto se diferencia de las niñas normales y del déficit de GH⁽⁴⁶⁸⁾.

Otros defectos orgánicos asociados al S.T. son las cardiopatías: válvulas aórticas bicúspides aisladas sin estenosis en cerca de la tercera parte de las enfermas, estenosis aórtica, coartación de aorta y un drenaje venoso pulmonar anómalo. Una tercera parte aproximadamente de las niñas tiene malformaciones renales, las más graves de ellas son el riñón pélvico, el riñón en herradura, la bifidez del sistema excretor, la ausencia completa de un riñón y la obstrucción de la unión pelviuretral. El 75% aproximadamente sufren otitis media bilateral recidivante y son frecuentes los déficits

neurosensoriales de la audición y su frecuencia aumenta con la edad. Otras patologías asociadas son: diabetes, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad intestinal inflamatoria, cataratas, etc.

1.7.3- ESTADO DE LA MASA ÓSEA EN EL SÍNDROME DE TURNER

Las niñas con S.T. suelen tener una masa ósea baja en relación a su edad cronológica y ósea. Utilizando el método de Bonnard⁽⁴⁰³⁾ en el punto cero o momento en el que se inicia un tratamiento se detectaron unos valores de cortical y diámetro de los metacarpianos inferiores a la media para la edad cronológica^(410,462-473), siendo el diámetro el parámetro más retrasado cuyos valores expresados en SDS se encuentran entre (-1.71 y -1.88) y la cortical entre (-0.68 y -0.76)⁽⁴¹⁰⁾.

Carr⁽⁴⁰⁷⁾ en pacientes adolescente y adultas muestra que el diámetro del 2º metacarpiano está disminuido, la cavidad medular incrementada y la cortical notablemente reducida, indicando un descenso en la aposición subperióstica y un fallo en paso de reabsorción a aposición endostal durante la adolescencia. Barr⁽⁴⁷⁴⁾ coincidiendo con los resultados de Carr en niñas menores de 11 años detectó diferencias significativas con respecto al grupo control en el diámetro del 2º metacarpiano, en el valor de la cortical y a partir de esta edad, observó una reducción adicional del espesor cortical con ensanchamiento del canal medular. Park⁽⁴⁷⁵⁾, llegó a conclusiones similares, indicando que el diámetro óseo es inferior a la media para la edad cronológica a todas las edades comprendidas entre 1 y 25 años. El espesor cortical resultó significativamente más bajo a partir de los 13 años y mostró un incremento a partir de una edad ósea de 17 años. Colclll⁽⁴⁷⁶⁾ detectó en niñas con S.T. en edades comprendidas entre 1 y 18 años de edad un espesor cortical por debajo de lo normal a todas las edades. Por contra en otro estudio⁽⁴⁷⁷⁾ en el que el grupo control lo formaban niñas sanas pero de talla similar a las estudiadas, las niñas con S.T. tenían mayor longitud del 2º metacarpiano, mayor diámetro y mayor cortical.

Mediante SPA aplicada en la zona media del radio⁽⁴⁷⁸⁾ se detectó un CMO 25.4% por debajo de los controles de la misma edad, peso y talla. El resultado puede compararse con el déficit de 21 % demostrado por Sagesse en el tercio distal del radio⁽⁴⁷⁹⁾ o el 22.4 % demostrado por Brown⁽⁴⁸⁰⁾ en el tercio medio del radio con controles sólo para la edad cronológica; el estudio se completó con biopsia de cresta iliaca, demostrando un incremento de la resorción ósea en niñas entre 9-19 años de edad. Otros autores⁽⁴⁸¹⁾ en la zona

media del radio mostraron un descenso del 14 % por debajo de lo observado por Mazes y Cameron⁽⁴⁶²⁾, y en la columna lumbar por absorciometría bifotónica (DPA) una DMO 34 % por debajo de sus controles con la misma edad cronológica. Usando la misma metodología, Kirkland⁽⁴⁶³⁾ detectó una disminución de la DMO en columna lumbar del 24% y Rubin⁽⁴⁶⁴⁾ un descenso del 16% a partir de la pubertad; en biopsia de cresta iliaca observó un descenso del porcentaje de volumen trabecular y de las superficies de formación ósea, sin apreciar alteraciones en la mineralización. Mora y cols.⁽⁴⁶⁵⁾ observaron una correlación inversa entre la edad de la paciente y el GMO, éste se encontraba significativamente inferior a los controles en el 89.8 % de los casos. Ross y cols.⁽⁴⁶⁶⁾ informan de una mayor incidencia de fracturas de muñeca y escoliosis en pacientes con una DMO disminuida en estas localizaciones. Cuando la masa ósea se compara con controles de la misma edad ósea en lugar de edad cronológica, los déficits eran menos pronunciados^(478,479,481). Shore estima que el retraso de edad ósea podría explicar aproximadamente el 25 % de la osteopenia del S.T.⁽⁴⁷⁸⁾. La comparación con controles de la misma talla no mostró diferencias significativas entre las niñas con S.T. y los controles^(481,484).

1.7.4- ALTERACIONES EN EL SISTEMA ENDOCRINO

1.7.4.1- HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPICO

Los estrógenos tienen efectos sobre la remodelación ósea. Regulan la actividad osteoclástica⁽⁴⁸⁷⁾ con tendencia a disminuir la reabsorción ósea^(488,489). Se han detectado receptores para los estrógenos en la membrana nuclear de los osteoblastos⁽²²¹⁾ ejerciendo un efecto estimulante de su función^(25,36,220-222). Influyen en la secreción de GH⁽¹⁹¹⁻¹⁹³⁾ y estimulan la producción local^(25,223,224) y sistémica de IGF-I⁽²²⁵⁾. El estradiol también posee receptores en los condrocitos⁽²⁰⁹⁾, estimula la síntesis de la matriz del cartilago y favorece su mineralización⁽²¹⁰⁾. Tiene efecto inhibitor sobre la proliferación celular⁽²¹¹⁾.

Las niñas con S.T. presentan niveles bajos de estrógenos⁽⁴⁵⁵⁾, producto de su disgenesia gonadal. El papel que desempeña el hipoestrogenismo es en gran parte desconocido. Posiblemente tenga algo que ver con el hipocrecimiento de estas niñas, Zachmann y cols.⁽⁴⁹⁰⁾ analizando el brote de crecimiento en la fase puberal de 8 pacientes con síndrome de ausencia de receptores para los andrógenos, permiten deducir que dicho brote es debido a los estrógenos. Así mismo podría ser responsable de la osteoporosis que aparece invariablemente en estas pacientes. Múltiples estudios confirman que los

estrógenos evitan al pérdida de masa ósea^(488,489,491-493). Esto puede indicar que el déficit estrogénico es responsable al menos en parte de la disminución de la masa ósea de estas pacientes^(475,494-496).

1.7.4.2. HORMONA DE CRECIMIENTO

Durante los últimos años han aparecido multitud de trabajos intentando encontrar una relación entre una probable anomalía en la secreción de GH y el fracaso de crecimiento. Cuando se revisa la respuesta de la GH a distintos estímulos farmacológicos se observan datos contrapuestos. Mientras unos trabajos demuestran la presencia de una respuesta normal en relación a niñas prepúberes^(497,498), en otros se observa una respuesta disminuida^(455,499) pero nunca tan baja como en el déficit de GH. Cappa⁽⁵⁰⁰⁾ informa de una respuesta significativamente disminuida de GH al GHRF en niñas con S.T. entre los 6 y los 12 años de edad en relación a niñas normales. Esta hiporrespuesta también fue encontrada por Reiter⁽⁵⁰¹⁾, al mismo tiempo que demostraba una correlación negativa entre los picos de GH y peso. Así pues, se aprecia una correlación negativa entre la respuesta de GH a distintos estímulos y el porcentaje de sobrepeso, hecho ya observado en la población normal obesa⁽⁵⁰²⁾.

En relación a la secreción espontánea de GH, Ross y cols.⁽⁵⁰³⁾ demostraron que los perfiles de GH en niñas con S.T. entre los 8 y 12 años no se diferencian de los valores normales, mientras que entre 9 y 20 años presentan un descenso significativo, tanto en el valor medio de 24 horas como en la amplitud y el número de pulsos, en relación a los controles. Otros autores⁽⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶⁾, también han demostrado un descenso de la GH con la edad, en el valor medio de 24 horas y en la amplitud del pico máximo nocturno, sin presentar el aumento típico puberal de la pulsatilidad. Por el contrario, otros estudios⁽⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹⁾ no encuentran cambios en la secreción espontánea de GH en función de la edad al compararlos con la población normal. Esta disparidad de resultados se puede explicar por las variaciones de la muestra y la metodología seguida. Así pues, en el S.T. la secreción de GH es similar a la población prepuberal normal existiendo una importante disparidad en la adolescencia. Tanaka⁽⁵¹⁰⁾ encuentra una correlación inversa entre la concentración media de GH en 3 horas nocturnas y porcentaje de sobrepeso en 49 niñas con S.T. Por ello el sobrepeso existente en el S.T. juega un papel importante a la hora de analizar la secreción de GH y no se puede atribuir un déficit de GH a una respuesta débil. Mientras que en los niños normales se ha demostrado una correlación entre la secreción de GH de 24 horas y velocidad decrecimiento⁽⁵¹¹⁾, esto no es igualmente válido para el S.T.⁽⁵¹²⁾. Por este motivo la menor secreción espontánea y en respuesta a estímulos de GH durante la adolescencia no sería el único factor causante

del retraso de crecimiento. Sin embargo no se puede descartar que puedan existir casos que asocien S.T. y déficit de GH⁽⁵¹²⁾.

Los efectos de los estrógenos sobre la secreción de GH se documentan en varios estudios. A dosis farmacológicas incrementan la respuesta de la GH en adultos⁽⁵¹³⁾ y niños⁽⁵¹⁴⁾. El acelerón puberal de las niñas normales se ha atribuido a un aumento en la secreción de GH inducida por los estrógenos^(193,515,517). Así, sería lógico atribuir esta tendencia a la menor secreción de GH a partir de determinadas edades a la inapropiada secreción de esteroides ováricos. En el S.T. el tratamiento con etinil estradiol aumenta la secreción de GH^(506,516). Se ha visto como dosis bajas de estradiol (100 ng/kg/día) aumentan la concentración media de GH, así como la pulsatilidad, con un recíproco descenso en los niveles de LH y FSH en edades prepuberales demostrando la alta sensibilidad del eje somatotropo y gonadotropo en estas pacientes⁽⁵¹⁷⁾. Este aumento es debido a una mayor producción de GH y no a cambios en el aclaramiento metabólico como una mayor vida media o una menor tasa de eliminación⁽⁵¹⁸⁾. De forma similar los estrógenos también pueden incrementar el estímulo secretor de la GH a secretagogos^(499,515). Los posibles mecanismos responsables de esta mayor producción de GH tras la administración de estrógenos no están totalmente conocidos, pero se podría involucrar bien un aumento de la sensibilidad al GHRF o bien una disminución en el tono inhibitorio de la SS. Por contra, otros autores no encuentran un aumento estadísticamente significativo de la GH en respuesta al tratamiento con estrógenos, aunque la concentración media de la GH en las pacientes tratadas, sea más elevada que en las no tratadas (6.9 ± 2 mU/l vs. 5.4 ± 1.8 mU/l).

La observación de que en las niñas con S.T.⁽⁵¹⁹⁾ la secreción androgénica a los 13 y 15 años de edad se encuentra notablemente reducida, podría influir también en el cambio en la dinámica de la GH. Estos hallazgos resultan difíciles de relacionar con la alteración de crecimiento desde los tres años que se observa en la clínica. Los resultados de Cutler y cols.⁽²⁴⁹⁾ muestran que los niveles de somatomedina C (SM-C) en las menores de 10 años son normales, pero no se produce incremento de los niveles a partir de esta edad, a diferencia de las niñas normales. Este fenómeno estaría en concordancia con los trabajos de Roes y cols.

1.7.4.2.1. GHBP:

Si la mayor parte de la pérdida de talla final en el S.T. se produce ya antes de la pubertad y si la secreción de GH es esencialmente normal durante ese periodo, nos podríamos preguntar la posible existencia de un estado de resistencia o insensibilidad a la GH. Al igual que en el déficit de GH, en el S.T. existe un aumento de los niveles de IGF-I tras la administración de

hGH^(481,520,521). Esta observación reflejaría un estado normal del receptor de la GH, que concuerda con la normalidad de los niveles de GHBP en el S.T.^(506,522) Todo ello hablaría en contra de un estado GH-resistente. Por el contrario Massa⁽⁵²³⁾ encuentra niveles superiores de GHBP en niñas con S.T. en edades adolescentes en relación a controles para la edad ósea, pero ello se podría explicar por la positiva correlación entre GHBP y el peso, ya que a estas edades existe un sobrepeso en relación a la talla en el S.T. La administración de etinil estradiol aumenta los niveles de GHBP. Es bien sabido como la terapia oral con estrógenos aumenta la síntesis hepática de varias proteínas (sex hormone binding globulin, thyroid binding globulin, IGF-I binding protein) y del mismo modo actuaría probablemente sobre la GHBP.

1.7.4.2.2- IGF-I:

Se observa la misma tendencia que con la GH, es lógico pues son un reflejo de la secreción espontánea de GH. Cutler⁽²⁹⁹⁾ informó de unos niveles normales entre los 4 y los 9 años así como una disminución significativa en relación a las niñas normales a partir de los 10 años, no presentando el incremento fisiológico de la adolescencia y manteniéndose en los niveles prepuberales. Ross⁽⁵⁰³⁾ observó datos similares entre los 6 y los 12 años. Por el contrario, Zadik no encontró diferencias respecto a los controles; Bergmann⁽⁴⁸¹⁾ detectó niveles normales entre los 7 y 13 años de edad y Barreca⁽⁵²⁴⁾ una concentración en suero de IGF-I y de IGFBP-3 normal para la edad que se incrementaban con los tratamientos de hGH sola o combinada con estrógenos. Al analizar el RNAm en fibroblastos de niñas con S.T. se detectó una disminución en la expresión del RNAm de los IGFs, sugiriendo una disminución de la acción autocrina/paracrina de los IGFs en estas niñas. Ranke⁽⁵⁰⁴⁾ demuestra que antes de los 10 años de edad ósea los niveles de IGF-I son normales mientras que posteriormente se encuentran en el rango bajo de la normalidad con una tendencia a aumentar con la edad. Los niveles de IGF-II se mantienen normales. Aparentemente existe una discordancia entre la actividad de la SM-C (medida por la incorporación de sulfato al cartilago porcino) y los niveles de SM-C (SM-C)/IGF-I (medida por RIA) en edades prepuberales ya que la actividad de SM-C es alta y los niveles de IGF-I normales. Esta disparidad no ocurre en edades posteriores, pues ambas se encuentran en el rango bajo de la normalidad. Ambos parámetros son un índice de la secreción de GH y esta discordancia permite especular con la posibilidad de una cierta resistencia o insensibilidad temporal del órgano diana al IGF-I. Una resistencia absoluta chocaría con la no existencia de niveles altos de GH, pero no se puede descartar una cierta insensibilidad. En este sentido existen datos confrontados. Rosenfeld encuentra una normalidad de unión y de acción de la SM-C a los fibroblastos de pacientes con S.T.⁽⁵²⁵⁾, mientras que Hochber encuentra una menor

respuesta de los monocitos y linfocitos T al IGF-I en relación a los controles proponiendo que el S.T. es un estado resistente al IGF-I⁽⁵²⁶⁾. En contra de ello, se encuentran diferentes hallazgos clínicos tales como la asociación de una paciente con S.T. de rasgos acromegálicos, debidos a un exceso de CHRF, hacia la segunda década de la vida y precedidos de una discreta aceleración del crecimiento, poniendo en duda la existencia de una resistencia absoluta de los condrocitos al IGF-I⁽⁵²⁷⁾. Así mismo la respuesta al tratamiento con hGH a dosis farmacológicas habla en contra de esta hipótesis.

Este no incremento de los niveles de IGF-I durante el periodo puberal estaría relacionado con el déficit crónico de estrógenos, pues la administración de etinil estradiol a dosis entre 90 y 220 ng/kg/día aumentan los niveles significativamente⁽⁵²⁸⁾ descendiendo cuando se interrumpe el tratamiento. Esta acción es dosis dependiente ya que a dosis bajas estimula su secreción y a dosis altas la inhiben. Probablemente el mecanismo sea a través de un aumento de secreción de GH, aunque un efecto directo sobre la producción de IGF-I no se puede descartar. De forma similar Barreca⁽⁵²⁴⁾ informó que la hGH y los estrógenos por separado inducen una respuesta positiva dosis dependiente en la formación de IGFs en el medio de cultivo, hasta llegar a una dosis máxima de 50 ng/ml para la hGH y de 25 pg/ml para los estrógenos.

En resumen se puede decir que las pacientes con S.T. presentan un eje CHRF-GH-IGF-endorgano potencialmente activo, a pesar de que puedan existir variaciones a distintos niveles. Aunque a edades puberales puedan presentar una relativa deficiencia de GH, probablemente el patrón de secreción de GH sea una consecuencia de la insuficiencia ovárica y/o de alteraciones en la composición corporal como el sobrepeso para la talla, más que una causa determinante del retraso de crecimiento. Todo ello en el contexto de una posible alteración intrínseca del órgano diana que determinaría una cierta insensibilidad a los factores de crecimiento locales y asociado a una alteración cromosómica con los efectos que una aneuploidía puede causar en el crecimiento celular. Probablemente pues, el retraso de crecimiento, y de forma paralela la osteopenia en el S.T. es naturaleza multifactorial, si bien la cromosomopatía sería un factor determinante. El papel que juega el hipuestrogenismo directamente o a través de otros factores hormonales como la GH o IGF-I no es todavía bien conocido.

1.7.4.3. HORMONAS CALCIO REGULADORAS

Los niveles de calcitonina en sangre en niñas con S.T. no han presentado diferencias con respecto a los valores normales⁽⁵²⁸⁾. Por el contrario en pacientes adultas con S.T. se ha descrito descenso de los niveles⁽⁵²⁹⁾ en

condiciones basales y tras estimulación con calcio. La PTH se ha encontrado dentro del rango de lo normal en niñas^(479,480) y en mujeres adultas⁽⁵²⁹⁾ con S.T. Los valores de 1-25 dihidroxivitamina D3 en niñas con S.T.⁽⁴⁷⁹⁾ fueron normales en condiciones basales, sin embargo no se observó incremento de 1-25 dihidroxivitamina D3 tras deprivación de calcio. En pacientes adultas, los niveles fueron normales⁽⁵²⁹⁾. Los niveles de calcio y fósforo han resultado así mismo normales⁽⁴⁸⁰⁾.

I.7.5- MARCADORES DE REMODELACIÓN ÓSEA

Los niveles de osteocalcina^(530,531) y de isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina⁽⁵³¹⁾ en niñas con S.T. se encuentran generalmente disminuidos orientando hacia un descenso de la formación ósea. Por contra Bergmann y cols.⁽⁴⁸¹⁾ detectaron valores normales de osteocalcina; Rubin⁽⁴⁸⁴⁾ valores normales de fosfatasa alcalina y Brown⁽⁴⁸⁰⁾ valores elevados de fosfatasa alcalina. La hidroxiprolina en orina y el cociente hidroxiprolina/creatinina en orina se hallaba en el rango de la normalidad^(480,531). Por contra, la galactosil-hidroxisilina urinaria elevada en pacientes no tratadas⁽⁵³²⁾, hace sospechar un aumento de la resorción ósea. El tratamiento con hGH mostró elevación de todos estos parámetros^(481,530,531). La osteocalcina se incrementó solamente a altas dosis de hGH⁽⁵²⁰⁾ sugiriendo que el tratamiento con hGH en el S.T. podría estimular el crecimiento sólo a altas dosis.

En pacientes adultas con S. T. los datos parecen ser diferentes, los niveles en sangre de osteocalcina y fosfatasa alcalina así como la hidroxiprolina en orina fueron significativamente más elevados en las pacientes no tratadas o insuficientemente tratadas respecto de aquellas que recibían tratamiento con estrógenos. Se detectó una correlación negativa entre los índices de osteorresorción y la DMO en la columna lumbar⁽⁵³³⁾. En mujeres postmenopausicas y en mujeres tras ooforectomía los valores de osteocalcina se encontraron normales o elevados⁽⁵³⁴⁾, en éstas últimas los niveles de fosfatasa alcalina en sangre e hidroxiprolina en orina también se encontraron elevados.

I.7.6- ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Dado que el S.T. es un trastorno que afecta a distintos órganos y sistemas, el tratamiento debe ser multidisciplinar. En este apartado vamos a referirnos al tratamiento de la insuficiencia ovárica, del retraso del crecimiento y la osteopenia.

1.7.6.1- INSUFICIENCIA OVÁRICA

En el S.T. raramente existe una secreción de estrógenos y esto ocurre más frecuentemente en los mosaicismos. El tratamiento consiste en la administración crónica de etinil estradiol con el fin de inducir la pubertad, la tendencia actual es a disminuir la dosis y a iniciar el tratamiento a mayor edad que en el pasado, 25-50 ng/kg/día a partir de los 14 años. Actualmente se disponen de parches de estradiol que permite una liberación gradual al torrente circulatorio, evitando el paso por el hígado, y la consiguiente pérdida de actividad al convertirse a estrona, llegando intacto al órgano diana. Illig⁽⁵³⁵⁾ ha comunicado una buena respuesta, tanto de la talla como de los caracteres sexuales secundarios, en un grupo de niñas con S.T. entre 11.7 y 14.4 años. Entre 18 y 24 meses después del inicio del tratamiento con estradiol, es necesario añadir progesterona con el objeto de provocar menstruaciones regulares y facilitar la regeneración del endometrio.

1.7.6.2- RETRASO DEL CRECIMIENTO

1.7.6.2.1- Hormona de crecimiento:

Se precisan cantidades de GH superiores a las utilizadas en los déficits clásicos de GH para conseguir estimular el crecimiento, lo que sugiere algún elemento de resistencia a la acción anabólica de la hormona. La dosis es de 1UI/kg/sem sc. diaria nocturna.

Existen numerosos estudios que demuestran que la hormona de crecimiento de origen recombinante es el tratamiento fundamental para mejorar la baja talla en el S.T., no sólo por su acción sobre el crecimiento sino también al actuar sobre la talla definitiva. Los primeros trabajos que sugirieron esta posibilidad fueron de una aplicabilidad limitada ya que el número de pacientes era pequeño, el periodo de control corto y las dosis inadecuadamente bajas. En los últimos años, se han llevado a cabo distintos estudios multicéntricos en Estados Unidos, Japón y Europa y ha sido a partir de ese momento cuando se han podido conocer los resultados del tratamiento con hGH, sola o en combinación con anabolizantes esteroideos o estrógenos, tanto a corto como a largo plazo.

El estudio norteamericano dirigido por Rosenfeld e iniciado en 1983 es el que mayor número de pacientes controla y durante un tiempo de evolución más largo. Los resultados iniciales^(536,537) demostraban un incremento significativo de la velocidad de crecimiento con respecto al grupo control durante los primeros tres años, tanto con el tratamiento combinado (hGH más oxandrolona) como con hGH sola, aunque más manifiesto en el

primero, así como una mejora del pronóstico de crecimiento. Se publicaron posteriormente los resultados a los seis años de evolución⁽⁵³⁸⁾ donde se demuestra como el tratamiento con hGH, sola o en combinación con oxandrolona, producen un aumento significativo y mantenido de la velocidad de crecimiento, aunque menos llamativo que en los primeros años y un efecto beneficioso sobre la talla final. En 30 casos cuyo tratamiento ya ha sido finalizado, la talla final es de 151.9 cm. 8.1 cm. por encima del pronóstico inicial, y probablemente se incrementa por el cierre tardío de las epífisis. Por ello, una talla adulta mayor o igual a 150 cm. es un objetivo alcanzable en la mayoría de las pacientes. Sus datos defienden el uso combinado de hGH y oxandrolona, por un mayor incremento de talla en relación al crecimiento previsto en este grupo frente al grupo con hGH sola (+18.3 cm. vs. +12.2 cm.). Sin embargo la velocidad de crecimiento al sexto año de tratamiento es de 4.3 cm./año con hGH sola y 3.9 cm./año con hGH y oxandrolona. El tratamiento, tanto combinado, hGH (0.375 mg/kg/sem repartida en siete dosis) con oxandrolona (0.06 mg/kg/día), como hGH sola aceleró discretamente la edad ósea (1.05 y 0.9 años por año de edad cronológica respectivamente, comparado con la normal evolución en el S.T. de 0.8 años). Por ello, se debe ser cautos con el uso de oxandrolona. La experiencia japonesa es también positiva. A los tres años de tratamiento, tanto con una dosis de 0.5 UI/kg/semana como con 1 UI/kg/semana, se produce un aumento significativo de la velocidad de crecimiento siendo mayor a dosis altas (1.6 ± 1.3 SDS vs 0.9 ± 1.3 SDS)⁽⁵³⁹⁾. El incremento en altura tras 6 años de tratamiento⁽⁵⁴⁰⁾, expresado en (Δ SDS) presenta diferencias significativas entre las dos dosis administradas (1.33 ± 0.66 vs. 1.66 ± 0.89); por contra, la velocidad de crecimiento a partir de los 2 años de tratamiento y la talla final adulta, no difieren estadísticamente entre los dos grupos (144.6 ± 3.9 cm. vs. 143.5 ± 4.6 cm.) atribuyéndose este resultado, al inicio tardío del tratamiento. La talla final se ve incrementada en 6-8 cm. al administrar hGH. En el estudio europeo⁽⁵⁴¹⁾, niñas con S.T. a partir de los 9 años de edad, el tratamiento con hGH (0,1 UI/K/día) asociada a oxandrolona (0,05 mg/k/día) produjo un incremento significativo de la velocidad de crecimiento, con una talla final de $154,2 \pm 6,6$ cm., $8,5 \pm 4,6$ cm. por encima de la talla final proyectada al inicio del tratamiento. En este estudio no se valoró el efecto producido por la hGH sola. La experiencia española inicial⁽⁴⁹⁶⁾ es igualmente beneficiosa, si bien la adición de oxandrolona a dosis de 0.1 mg/kg/día provocó una excesiva maduración de la edad ósea al año de evolución, consiguiéndose los mejores resultados con hGH sola. En lo referente a los resultados finales, la experiencia española no es tan brillante⁽⁴⁶⁶⁾, el tratamiento con hGH no alcanza la talla final esperada, atribuyéndose a las diferentes condiciones de tratamiento en relación a la dosis (0.7 UI/Kg/sem.), edad de inicio del tratamiento (12.9 años) y duración del mismo (2.8 años). El grupo que recibió hGH asociada a

oxandrolona, es el que alcanzó una talla definitiva superior de 145.5 cm.; 0.8 por encima de el que recibió hGH sola. A su favor se encuentra la edad de inicio del tratamiento, casi año y medio antes que el grupo que recibió sólo hGH.

La asociación de hGH y estrógenos a dosis bajas no ha causado un efecto beneficioso respecto del tratamiento con hGH sola⁽⁵⁴²⁾ por lo que esta asociación es controvertida y merece más estudios. No se consiguen mejoras significativas de la velocidad de crecimiento y la administración de estrógenos podría causar una aceleración de la maduración ósea con la consiguiente disminución del pronóstico de crecimiento. El estudio español así lo demuestra ya que la asociación de estrógenos a una dosis de 100 ng/kg/día provocó una aceleración de la edad ósea al año de tratamiento⁽⁴⁹⁶⁾. En el estudio europeo⁽⁵⁴¹⁾, el tratamiento combinado con estrógenos (100 ng/kg/día), hGH y oxandrolona, produjo inicialmente un incremento satisfactorio en la velocidad de crecimiento, disminuyendo tras 1 ó 2 años de terapia, con una talla final de 151,1 ± 4,6 cm., 3 ± 3,8 cm. por encima de la talla proyectada al principio del tratamiento, resultados significativamente inferiores a los conseguidos con hGH más oxandrolona.

17.6.2.2- Oxandrolona:

La oxandrolona es un anabolizante proteico derivado de la testosterona (9 alfa-fluoro-11 beta-hidroxi-17 alfa-metilttestosterona) con un fuerte efecto anabolizante y mínima androgenización. Acelera el crecimiento, pero también la maduración ósea, por tanto existen dudas sobre su influencia en la talla definitiva. Los principales efectos secundarios son clitoromegalia, incremento del vello, masculinización de la voz y aceleración de la edad ósea. Todos ellos han sido minimizados con la reducción de la dosis inicial de 0.1 mg/kg/día a 0.05 mg/kg/día.

Ya hemos comentado en el apartado anterior como algunos autores obtienen mejores resultados con el uso combinado de hGH más oxandrolona respecto a hGH sola y en cuanto a la talla final^(466,538). En lo referente a las niñas con S.T. tratadas con oxandrolona sola, en la literatura se encuentran trabajos que defienden la mejora de la talla adulta⁽⁵⁴⁸⁾ y otros que lo cuestionan⁽⁵⁴⁴⁾. A la hora de evaluar los resultados, el principal problema radica en el uso de controles adecuados. Joss⁽⁵⁴⁵⁾ quien utilizó como grupo control pacientes con S.T., encuentra un beneficio neto de 2.8 cm. en el grupo tratado durante un año y de 5.1 cm. en las tratadas dos años al comparar la talla final con la prevista al inicio del tratamiento y en relación a los controles. Heideman⁽⁵⁴⁶⁾ encuentra una diferencia entre pacientes tratados versus no tratados de 4 cm. siendo la talla final 150.8 cm. y 146 cm. respectivamente. Crock⁽⁵⁴⁷⁾ habla de una mejoría sobre la talla previamente pronosticada por el método

de Bayley-Pinneau. Para Joss y cols.⁽⁵⁴⁸⁾, la mejora en la velocidad de crecimiento es mayor en el primer semestre que posteriormente y se correlaciona negativamente con la edad ósea entre los 8 y 13 años, de manera que no es aconsejable iniciar el tratamiento por encima de dicha edad. Un factor a tener en cuenta es el hecho de que la aceleración de la edad ósea puede aparecer después de interrumpir el tratamiento, mientras que la velocidad de crecimiento retorna a los valores pretratamiento, afectando así a la talla final. En la experiencia española⁽⁵⁶⁶⁾, el grupo tratado con oxandrolona sola es el que peores resultados obtiene (143.2 cm.) observándose que las niñas tratadas a dosis altas (0.1 mg/Kg/día) o durante un largo periodo de tiempo (más de 5 años) obtienen peores resultados que las tratadas a dosis más bajas (0.05 mg/Kg/día) o durante menos tiempo, (143.1 cm. vs. 146.3 cm.) y (142.9 cm. vs. 145.5 cm.) respectivamente. Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En resumen, más importante que el efecto a corto plazo es su efecto a largo plazo sobre la posible mejoría de la talla final y es en este punto donde aparecen los datos contrapuestos. Probablemente estas discrepancias se expliquen por diferencias en relación a la edad de comienzo, régimen terapéutico utilizado, método para predecir la talla final o al uso de diferentes controles. Globalmente se acepta que su beneficio es limitado y que la mejoría sobre la talla adulta es en torno a 2 o 3 cm. Como pauta, se recomendaría su uso a partir de los 8-9 años de edad ósea, ya que previamente puede producir una inadecuada aceleración de la misma, bien de manera continuada o con intervalos libre, hasta una edad ósea de 13-14 años. La dosis recomendada es de 0.05 mg/kg/día. Al haberse demostrado la eficacia de la GH, la oxandrolona ha pasado a un segundo plano como coadyuvante de aquella.

1.7.6.2.3- Estrógenos:

Los estrógenos ejercen un efecto bifásico sobre el crecimiento⁽⁵⁴⁹⁾. Bajas dosis de estrógenos (100 ng/kg/día) estimulan el crecimiento mientras que dosis altas (400-800 ng/kg/día o superiores) lo inhiben. En este sentido se han utilizado los estrógenos a dosis altas para el tratamiento del gigantismo en niñas⁽⁵⁵⁰⁾. El mecanismo de acción estaría mediado por el IGF-I, ya que dosis bajas de estrógenos estimulan su producción mientras que dosis altas la inhiben. Por otro lado un posible efecto directo sobre el cartilago mediante la estimulación de los osteoblastos y reflejado por el consiguiente aumento de osteocalcina no se puede descartar⁽⁵⁵¹⁾.

El tratamiento de la insuficiencia ovárica con dosis elevadas se acompaña de un aumento en la velocidad de crecimiento durante el primer año, que no se mantiene posteriormente; la edad ósea puede acelerarse y la talla final es

semejante a las no tratadas^(466,552,553). Así pues esta pauta clásica tiene un dudoso efecto sobre el crecimiento. La no influencia de los estrógenos sobre la talla final probablemente se deba a los diversas dosis y fármacos utilizados y a la tardía edad de comienzo. Sin embargo la no diferencia de talla final en pacientes con o sin pubertad espontánea^(466,544), indican una no influencia de los estrógenos en el crecimiento definitivo de estas pacientes. Se han realizado diversos estudios que analizan el efecto de los estrógenos a dosis bajas sobre el crecimiento en niñas con S.T. en edades más tempranas que las normalmente usadas para inducir la pubertad. En este sentido Ross⁽⁵⁵⁶⁾ observó un aumento significativo de la velocidad de crecimiento sin aceleración de la edad ósea a los seis meses de tratamiento con estrógenos a una dosis de 100 ng/kg/día. Cuando el tratamiento se prolonga durante 18 meses, se observa un aumento de la velocidad de crecimiento que tiende a disminuir con el tiempo así como una aceleración de la edad ósea con lo que no se consigue una mejoría del pronóstico de crecimiento⁽⁵⁵⁶⁾. Así pues, todavía se requieren más estudios que permitan conocer la dosis y la edad adecuada de iniciar el tratamiento. Otras ventajas del tratamiento precoz a dosis bajas son evitar la disminución de masa ósea presente en estos pacientes y mejorar el tono uterino de una manera gradual, lo cual favorecería la receptividad de la mucosa uterina a la posible implantación futura de un cigoto o de un óvulo mediante los programas de fertilización in vitro o de donación de óvulos.

1.7.6.2.4- Alargamiento quirúrgico de las extremidades:

Esta técnica permite mejorar la talla una vez se haya producido la fusión de los cartílagos de crecimiento y se debe indicar ante una talla definitiva muy baja que cause un trastorno psicológico importante en la paciente. Su aplicación en otras patologías como acondroplasia ha conseguido mejorar la talla final en 10 o más cm. con relativamente pocas complicaciones. También existe experiencia en pacientes con S.T. y se han obtenido incrementos de hasta 13 cm.⁽⁵⁵⁷⁾. Esta indicación debe ser discutida en cada caso y de una manera muy individualizada entre el equipo médico, la familia y la propia paciente.

1.7.6.3- OSTEOPENIA

1.7.6.3.1- Hormona de crecimiento:

Los distintos autores han observado que el tratamiento con hGH en niñas con S.T. incrementa la masa ósea^(410,470,473,481,483,558). Los resultados obtenidos, muestran un fuerte incremento de la cortical y el diámetro de los metacarpianos durante los primeros 6-12 meses de tratamiento, manteniéndose posteriormente durante los años que dura la terapia^(410,470,473).

incluso la masa ósea llega a alcanzar los valores normales para la edad^(530,559) aunque esto no ocurre en todos los casos⁽⁴⁰¹⁾. Ruiz-Echarri y cols. durante el primer año de tratamiento, observaron un incremento en la cortical de 0.83 SDS y del diámetro 0.6 SDS⁽⁴¹⁰⁾, un año después de retirar la terapia, la cortical disminuyó 0.98 SDS respecto al resultado obtenido al finalizar el primer año de tratamiento, por el contrario el diámetro se mantenía en valores similares. Otros autores han detectado un efecto positivo en el balance de nitrógeno y fósforo en pacientes con S.T.^(560,561), incrementando probablemente la aposición mineral y estimulando la proliferación celular. Datos que sugieren un efecto de la GH sobre la formación ósea en estas pacientes.

1.7.6.3.2- Oxandrolona:

Respecto a la masa ósea y de forma similar a lo que ocurre con la talla, al año de tratamiento, el incremento en los valores de cortical y diámetro en pacientes tratadas con hGH más oxandrolona, es mayor a los resultados obtenidos en las pacientes tratadas sólo con hGH^(472,473). A los tres años de tratamiento, se observó una recuperación similar de la cortical en ambos grupos, la recuperación del diámetro continuaba siendo mayor en niñas tratadas con hGH más oxandrolona⁽⁴⁷³⁾. Sin embargo en un estudio posterior no se demostró un mayor efecto del tratamiento adicional con oxandrolona⁽⁴¹⁰⁾.

1.7.6.3.3- Estrógenos:

Al año de tratamiento en niñas con S.T. tratadas con hGH más estrógenos, se observaron resultados positivos, aunque algo más débiles que en las tratadas con hGH sola o hGH más oxandrolona^(410,472,473). A los tres años de tratamiento, la cortical se incrementó en mayor medida en el grupo tratado con estrógenos^(410,473). Estas mismas pacientes, un año después de suprimir el tratamiento con hGH más estrógenos, la cortical desciende 0.8 SDS comparado con el primer año de tratamiento. El diámetro apenas se modificó⁽⁴¹⁰⁾. Collett⁽⁴⁷⁶⁾ detecta que el espesor cortical se recupera en mayor medida con el tratamiento combinado de hGH más estrógenos, posteriormente disminuye, tal como sucede en el tratamiento de hGH sola, aunque el espesor cortical final es mayor en el grupo que tomaba el tratamiento combinado. Otros autores^(474,475,558) muestran un incremento de la cortical en niñas tratadas con estrógenos respecto a las no tratadas. El CMO del radio también se ve incrementado en niñas tratadas con estrógenos^(478,485). Las niñas que tomaron estrógenos antes de los 12 años de edad, presentaron un CMO significativamente más elevado que las niñas tratadas a mayor edad, sin llegar a alcanzar los valores de referencia⁽⁴⁸⁵⁾. Lin⁽⁵⁶²⁾ también obtiene mejoría en el tratamiento con halotestin más

premarin en la columna lumbar. Por contra Rubin y cols.⁽⁴⁸⁴⁾ no encuentran mejoría con tratamiento sustitutivo, atribuyéndolo al corto periodo de administración.

La osteopenia en el S.T. persiste en edad adulta, con disminución del PMO^(495,533,568-566) a pesar del prolongado tratamiento con estrógenos^(479,533,567-569). Stepan y cols. comunicaron que la DMO en la columna lumbar fue de -2.3 SDS en mujeres que habían tomado un tratamiento sustitutivo adecuado, comparado con -4.5 SDS en las no tratadas⁽⁵⁵⁵⁾. Naeraa y cols.⁽⁵⁶⁷⁾ en mujeres adultas con S.T. detectaron una correlación positiva entre el diámetro metacarpiano, espesor cortical, DMO del radio y columna lumbar por un lado frente a la duración del tratamiento con estrógenos por otro. Holl⁽⁵⁶⁶⁾ en mujeres adultas con S.T. la DMO del radio fue más elevada en los casos de inicio temprano de la estrogenoterapia o de la pubertad espontánea. Sylvén⁽⁵⁷⁰⁾ detectó una relación directa entre la DMO y la duración del tratamiento con estrógenos en mujeres con S.T. tratadas durante más de 20 años, esto no ocurría cuando el tratamiento duraba menos tiempo. Risch⁽⁴⁹⁵⁾ en pacientes con amenorrea primaria o secundaria, detectaron un mayor CMO en las pacientes eugonadotropas respecto a las hipergonadotropas.

Durante la adolescencia, se produce un efecto significativo sobre el logro del PMO^(96,214,281-284,571). El pico puberal de esteroides sexuales contribuye a esta ganancia, en adolescentes y adultas jóvenes y sanas se detectó una correlación directa entre una mayor exposición a estrógenos y su DMO⁽²¹⁴⁾. Para Katzman⁽⁵⁷¹⁾ el mejor predictor del estado mineral óseo, fue el estadio puberal de Tanner. Un déficit en la masa ósea, puede deberse a una baja producción de esteroides sexuales durante la adolescencia; mujeres jóvenes con amenorrea primaria o secundaria, se han relacionado con baja DMO^(568,572-574). El beneficio de la estrogenoterapia en la menopausia para prevenir la osteoporosis y reducir el riesgo de fracturas esta bien documentado^(577,581). Los estrógenos inhiben la resorción ósea, previenen el descenso de la masa ósea y pueden aumentar la DMO en mujeres postmenopausicas⁽⁵⁸²⁾.

En estudios de biopsia de cresta iliaca, la osteopenia del S.T. parece deberse tanto a una disminución en la formación ósea como a un aumento en la resorción, en algunos casos se ha detectado disminución de los niveles en sangre de osteocalcina e isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina y un aumento de galaetosil-hidroxisilina en orina. La causa o causas que lo motivan están pendientes de resolver, además del déficit de estrógenos se encuentran alteraciones a nivel de GH e IGF-I, especialmente durante la adolescencia, determinada por el hipoestrogenismo crónico y/o alteraciones en la composición corporal como el sobre peso para la talla, sin embargo el fallo del tratamiento con estrógenos o hGH en normalizar totalmente la

masa ósea, y la persistencia de osteopenia en mujeres adultas con S.T. correctamente tratadas con estrógenos, sugiere que estas hormonas no son las únicas causantes del déficit.

Las anomalías esqueléticas son comunes en el S.T., puede especularse que un defecto intrínseco del hueso puede interferir en la mineralización, los osteoblastos pueden producir una matriz ósea alterada o una matriz ósea resistente a uno o más de los reguladores sistémicos y/o locales del turnover óseo. Esta hipótesis, explicaría el déficit de masa ósea en niñas tratadas con estrógenos. Sin embargo los estudios no muestran una relación entre el cariotipo del S.T. y la severidad de la osteopenia^(473,485,533,569) y además en dos chicas con S.T. (45X y 45X/46XX) con pubertad espontánea⁽⁵⁰⁴⁾ se ha observado una masa ósea normal.

Otros autores sugieren que son las alteraciones de las hormonas calcitropicas, las que contribuyen a este déficit de masa ósea, Saggese y cols.⁽⁴⁷⁹⁾ observaron que las mujeres con S.T. no presentaron elevación de 1-25 dihidroxivitamina D3 tras deprivación de calcio y que el metabolismo alterado de la vitamina D podría limitar la acreción ósea, la producción de calcitonina, potente inhibidor de la resorción ósea, parece normal en niñas con S.T.

Finalmente, estudios epidemiológicos sugieren la obesidad como desencadenante de osteoporosis^(535,586) de mecanismo no bien conocido, puede deberse a la conversión de precursores androgénicos en estrona en la grasa periférica y en adición al aumento de peso que soporta el esqueleto. La obesidad moderada, es común en el S.T.

Raramente la osteopenia del S.T. evoluciona a osteoporosis manifiesta. En apoyo a esta hipótesis, las niñas con S.T. no parecen tener mayor riesgo de fracturas, sólo un estudio reporta mayor número de fracturas que las esperadas⁽⁴⁸⁶⁾.

II. MOTIVACIÓN E HIPÓTESIS

II.1- MOTIVACIÓN DEL TRABAJO

El sistema esquelético actúa como una reserva de calcio y como órgano de soporte, es un tejido dinámico y en continuo remodelamiento. Sobre el esqueleto como tejido diana o endórgano, van a confluír una serie de factores (génicos, raciales, nutricionales, mecánicos, hormonales...) que van a regular su metabolismo; todo este complicado sistema necesita de la normalidad del endórgano para poder expresarse. De ahí que se haya considerado de interés el estudio de este órgano terminal, nada pasivo sino en continua evolución y cambio. El aspecto que se ha elegido es el de la masa ósea estimada por un método indirecto, fácil y accesible a cualquier pediatra o interesado en este campo.

El hipotiroidismo congénito, déficit de GH y síndrome de Turner tienen en común la alteración a nivel del sistema endocrino con la consiguiente repercusión sobre el esqueleto, produciendo una baja talla y alteraciones a nivel del peso y maduración ósea. La carencia de factores anabolizantes como GH, hormonas tiroideas o estrógenos puede repercutir sobre la remodelación ósea afectando en última instancia a la masa ósea.

Las hormonas tiroideas, actúan sobre el cartilago de crecimiento directamente o a través del estímulo de la secreción de GH, tienen funciones osteogénicas, regulan la remodelación ósea favoreciendo la reabsorción, estimulan la síntesis de IGF-I y de enzimas relacionadas con la mineralización. Los niños con hipotiroidismo congénito diagnosticados tardíamente por la no existencia de screening neonatal, presentan un bajo coeficiente intelectual, obesidad relativa, retraso en la maduración ósea, talla baja y en algunos casos alteraciones a nivel del metabolismo fosfo-cálcico con tendencia a incrementar el espesor cortical del hueso. La osteoporosis está descrita en adultos hipertiroideos y en adultos tratados con L-tiroxina por hipotiroidismo de diferentes etiologías. Los estudios sobre la evolución de la masa ósea en niños hipotiroideos detectados por screening neonatal, son realmente escasos.

La GH no sólo estimula el crecimiento longitudinal de los huesos largos, también actúa sobre la remodelación ósea favoreciendo la osteogénesis y la mineralización de la matriz. Sobre el metabolismo fosfo-cálcico aumenta la absorción intestinal de calcio y la reabsorción renal del fósforo, ya sea directamente o a través del estímulo de la 1 α hidroxilación renal de la vitamina D y de la secreción de PTH. Los niños con GHD, además de una baja talla, presentan un sobrepeso con una cierta obesidad troncular y una

maduración ósea retardada. En los estudios realizados hasta la fecha sobre la masa ósea, se aprecia un descenso en el momento del diagnóstico y una recuperación de la misma después del tratamiento sustitutivo. Este efecto recuperador también se demuestra en adultos con GHD tras tratamiento con hormona de crecimiento.

Los estrógenos son cruciales para el crecimiento longitudinal durante la maduración sexual, e influyen en la secreción de GH. Regulan directamente el proceso de osificación endocondral y la maduración del esqueleto con la fusión de los cartílagos epifisarios; favorecen la mineralización ósea; sobre la remodelación ósea regulan la actividad osteoclástica con tendencia a disminuir la reabsorción; tienen un efecto anabólico al estimular los osteoblastos; estimulan la producción local y sistémica de IGF-I y posiblemente la secreción de calcitonina. Las niñas con síndrome de Turner, pueden presentar talla baja, cierta obesidad y una maduración ósea retrasada, sin olvidar una anomalía intrínseca del hueso secundaria al defecto cromosómico que hace del síndrome de Turner una displasia ósea. A nivel hormonal, además del hipoenestrogenismo, se han detectado alteraciones en la secreción de GH y de forma paralela del IGF-I, posiblemente secundario al hipoenestrogenismo y a la obesidad relativa. Todos estos factores, hormonales y cromosómicos o del endórgano pueden influir en la disminución de la masa ósea en pacientes con síndrome de Turner.

Finalmente podemos deducir que cualquier patología a uno u otro nivel del organismo, podría desencadenar una situación de osteopenia. Si consideramos que el proceso de mineralización se estabiliza sobre los 20-25 años es obvio que durante la infancia y adolescencia es cuando se acumula la mayor parte de masa ósea, y es durante estas edades cuando pueden actuar ciertos factores condicionando una disminución de la misma.

11.2- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. El estado de hipofunción tiroidea puede ocasionar un aumento de la masa ósea. El tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, si es excesivo, puede por el contrario producir una disminución de la misma. Evaluar si las dosis sustitutivas administradas han permitido conseguir en estos parámetros óseos un correcto equilibrio terapéutico.

2. El déficit de la secreción de hormona de crecimiento implica un descenso de la masa ósea. El tratamiento sustitutivo con hGH a las dosis habituales restablece la masa ósea en estos pacientes. Verificar el grado de recuperación de dicha masa ósea.

3. La masa ósea en niñas con síndrome de Turner antes de iniciar el tratamiento, puede encontrarse espontáneamente disminuida. Determinar si el tratamiento con hormona de crecimiento, oxandrolona, estrógenos o sus combinaciones, a las dosis habituales, ejercen un efecto beneficioso sobre la masa ósea.

*III. MATERIAL Y
MÉTODOS*

Se ha analizado de forma retrospectiva la masa ósea en situación de hipotiroidismo congénito, déficit de GH y síndrome de Turner.

III.1- PACIENTES Y MATERIAL

III.1.1- PACIENTES

III.1.1.1- HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Se evaluaron 26 niñas y 9 niños afectos de HC detectado en periodo neonatal mediante screening, por el método Dry Spot⁽⁵⁸⁷⁾ que consiste en medir la concentración de TSH en sangre extraída de talón de los recién nacidos por punción entre el 3º y 7º días de vida. En aquellos niños con TSH elevada se confirma el diagnóstico con la medida plasmática de T4.

En las niñas, la edad de comienzo del tratamiento $\bar{X} \pm DS$ fue de 13.8 ± 4.8 días. La dosis promedio administrada de L-T4 (mcgr/kg/día) partiendo de una dosis inicial de 8-10 mcgr/kg/día en 20 casos y de 10-15 mcgr/kg/día en 6 casos fue: 1º semestre: 6.7 ± 1.4 (n19); 2º semestre: 6.6 ± 0.9 (n20); 2º a: 6.3 ± 0.8 (n20); 3º a: 5.6 ± 0.6 (n14); 4º a: 5.5 ± 0.5 (n17); 5º a: 5.2 ± 0.8 (n19); 6º a: 5.2 ± 1 (n17); 7º a: 4.9 ± 0.8 (n14); 8º a: 4.5 ± 0.7 (n14); 9º a: 4 ± 0.9 (n13); 10º a: 3.7 ± 0.7 (n11); 11º a: 3.8 ± 0.8 (n5); 12º a: 2.7 ± 0.5 (n4); 13º a: 2.7 ± 0.5 (n2).

En los niños, la edad de comienzo del tratamiento $\bar{X} \pm DS$ fue de 34.28 ± 33.57 días. La dosis promedio administrada de L-T4 (mcgr/kg/día) partiendo de una dosis inicial de 8-10 mcgr/kg/día en 6 casos y de 10-15 mcgr/kg/día en 3 casos fue: 1º semestre: 6 ± 2.68 (n6); 2º semestre: 6.03 ± 0.8 (n4); 2º a: 5.73 ± 0.65 (n5); 3º a: 5.82 ± 0.83 (n5); 4º a: 5.7 ± 0.95 (n5); 5º a: 6.15 ± 1.45 (n5); 6º a: 5.32 ± 1.26 (n5); 7º a: 5.18 ± 1.52 (n4); 8º a: 5.08 ± 1.44 (n3); 9º a: 5.07 ± 1.41 (n4); 10º a: 4.39 ± 0.78 (n3); 11º a: 3.92 ± 1.18 (n3); 12º a: 4.16 ± 2.01 (n3); 13º a: 4.44 ± 0.93 (n2).

Los niveles de T4 total se determinaron en general cada dos semanas durante el primer mes, cada 4 semanas durante el primer semestre, cada tres meses hasta los tres años y cada cuatro meses a partir de dicha edad.

III.1.1.2- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Se evaluaron un total de 92 niños (de ambos sexos) con déficit selectivo de GH, diagnosticado por criterios clínicos más dos pruebas de estimulación farmacológica de GH con resultado inferior a 10 ng/ml. Como criterios de inclusión, se aceptaron aquellos pacientes con déficit selectivo de GH que sólo tomaron hGH, quedando excluidos los que precisaron hormonas tiroideas por hipotiroidismo secundario al tratamiento sustitutivo, anticonvulsivantes u otros fármacos. Se dividieron en dos grupos en función de si habían recibido tratamiento sustitutivo con hGH o no.

Grupo I: 60 niños antes de iniciar el tratamiento, edades comprendidas entre 3 y 14 años.

Grupo II: 88 niños, que fueron tratados con hGH, la edad media al inicio de tratamiento expresado en $(\bar{X} \pm DS)$ (10.28 \pm 3.14 años). La dosis prescrita al inicio del tratamiento: fue de 0,5 \pm 0,08 UI/kg/sem, administrada en 2 dosis a la semana en 5 casos, 3 dosis en 12 casos, 4 dosis en un caso, 5 dosis en 8 casos, 6 dosis en 12 casos y 7 dosis en 17 casos con una $(\bar{X} \pm DS)$ de 5.09 \pm 1.8 dosis semanales (n=55). El primer año: fue de 0.46 \pm 0.1 UI/kg/sem, administrada en 2 dosis semanales en 3 casos, 3 dosis en 4 casos, 4 dosis en 2 casos, 5 dosis en 10 casos, 6 dosis en 15 casos y 7 dosis en 31 casos, con una media de 5.89 \pm 1.43 dosis semanales (n=66). El segundo año: fue de 0.45 \pm 0.07 UI/kg/sem, administrada en 2 dosis semanales en un caso, 3 dosis en 2 casos, 5 dosis en 4 casos, 6 dosis en 21 casos y 7 dosis en 36 casos, con una media de 6.34 \pm 1.02 dosis semanales (n=66). El tercer año: fue de 0.44 \pm 0.04 UI/kg/sem, administrada en 2 dosis semanales en 1 caso, 3 dosis en 1 caso, 4 dosis en 1 caso, 5 dosis en 4 casos, 6 dosis en 14 casos y 7 dosis en 40 casos, con una media de 6.44 \pm 1 dosis semanales (n=63). El cuarto año: fue de 0.46 \pm 0.07 UI/kg/sem, administrada en 3 dosis semanales en 1 caso, 4 dosis en 1 caso, 5 dosis en 1 caso, 6 dosis en 5 casos y 7 dosis en 42 casos, con una media de 6.72 \pm 0.78 dosis semanales (n=52). El quinto año: fue de 0.46 \pm 0.06 UI/kg/sem, administrada en 3 dosis semanales en 1 caso, 5 dosis en 1 caso, 6 dosis en 4 casos y 7 dosis en 18 casos, con una media de 6.58 \pm 0.92 dosis semanales (n=25). El sexto año: fue de 0.47 \pm 0.05 UI/kg/sem, administrada en 6 dosis semanales en 4 casos y 7 dosis en 11 casos, con una media de 6.73 \pm 1.45 dosis semanales (n=15). El séptimo año: fue de 0.44 \pm 0.03 UI/kg/sem, administrada en 6 dosis semanales en 3 casos y 7 dosis en 3 casos, con una media de 6.5 \pm 0.54 dosis semanales (n=6).

III.1.1.3- SÍNDROME DE TURNER

Se evaluaron 42 niñas con S.T., diagnosticadas por estudio cromosómico del cariotipo. En función de si las pacientes habían recibido tratamiento o no, y dentro de las pacientes tratadas, en función del tratamiento recibido durante un periodo de tiempo mayor o igual a un año, se dividieron en 8 grupos.

Grupo I: 31 pacientes antes de iniciar el tratamiento, edades comprendidas entre 3 y 15 años.

Grupo II: 17 niñas tratadas con hGH exclusivamente, edad de inicio del tratamiento (8.67 ± 2.54 años). 8 de las 17 niñas habían sido tratadas anteriormente con oxandrolona, el punto cero es el momento en el que se retira la oxandrolona y se inicia tratamiento con hGH. La dosis suministrada al inicio del tratamiento: fue de 0.78 ± 0.22 UI/kg/sem, administrada en 4 dosis a la semana en 1 caso, 5 dosis en 1 caso, 6 dosis en 6 casos y 7 dosis en 5 casos con una ($\bar{X} + DS$) de 6.15 ± 0.89 dosis semanales ($n=14$). El primer año: fue de 0.77 ± 0.21 UI/kg/sem, administrada en 4 dosis semanales en 1 caso, 6 dosis en 5 casos y 7 dosis en 8 casos, con una media de 6.42 ± 0.85 dosis semanales ($n=15$). El segundo año: fue de 0.7 ± 0.15 UI/kg/sem, administrada en 6 dosis semanales en 3 casos y 7 dosis en 7 casos, con una media de 6.7 ± 0.48 dosis semanales ($n=11$). El tercer año: fue de 0.73 ± 0.16 UI/kg/sem, administrada en 6 dosis semanales en 2 casos y 7 dosis en 7 casos, con una media de 6.77 ± 0.44 dosis semanales ($n=10$). El cuarto año: fue de 0.76 ± 0.18 UI/kg/sem, administrada en 7 dosis semanales en 9 casos ($n=9$).

Grupo III: 20 niñas tratadas con oxandrolona, edad de inicio del tratamiento (8.78 ± 2.98 años). En el punto cero: fue de 0.09 ± 0.03 mg/kg/día ($n=15$). El primer año: fue de 0.07 ± 0.03 mg/kg/día ($n=17$). El segundo año: fue de 0.07 ± 0.03 mg/kg/día ($n=11$). El tercer año: fue de 0.07 ± 0.02 mg/kg/día ($n=6$). El cuarto año: fue de 0.06 ± 0.01 mg/kg/día ($n=4$).

En el resto de los grupos, la mayoría de los casos fueron tratados previamente con oxandrolona, hGH, estrógenos o la combinación de estos tres fármacos. En todos ellos, el punto cero es el momento en el que se inicia el tratamiento del grupo en estudio.

Grupo IV: 7 niñas tratadas con hGH y estrógenos, la edad media de inicio del tratamiento (11.10 ± 2.29 años). De las 7 niñas, 2 no habían sido tratadas anteriormente, 3 habían sido tratadas con hGH y 2 con oxandrolona. En el punto cero: fue de hGH 0.83 ± 0.18 UI/kg/semana,

administrada en 6 dosis a la semana en un caso y 7 dosis semanales en 5 casos con una media de 6.83 ± 0.4 ; gotas de etinil estradiol 59.95 ± 44.05 ng/kg/día ($n=7$). El primer año: fue de hGH 0.83 ± 0.10 UI/kg/semana, administrada en 6 dosis a la semana en un caso y 7 dosis semanales en 4 casos con una media de 6.80 ± 0.44 ; gotas de etinil estradiol 54.73 ± 39.75 ng/kg/día ($n=6$). El segundo año: fue de hGH 0.68 ± 0.17 UI/kg/semana, administrada en 6 dosis a la semana en un caso y 7 dosis semanales en 2 casos con una media de 6.66 ± 0.57 ; gotas de etinil estradiol 31.6 ± 16.40 ng/kg/día, en este punto una de las niñas, no incluida en la media, recibía microgynon 1 comprimido 21 días al mes (1 comprimido=0.03 mg de etinil estradiol) ($n=4$).

Grupo V: 5 niñas tratadas con oxandrolona y estrógenos, edad media de inicio del tratamiento (15.18 ± 1.6 años). Las 5 niñas habían sido tratadas anteriormente con oxandrolona. En el punto cero: fue de oxandrolona 0.06 ± 0.01 mg/kg/día; microgynon 1 comprimido 21 días al mes ($n=5$). El primer año: fue de oxandrolona 0.06 ± 0.02 mg/kg/día; microgynon 1 comprimido 21 días al mes ($n=5$). El segundo año: fue de oxandrolona 0.08 mg/kg/día; microgynon 1 comprimido 21 días al mes ($n=1$). El tercer año: fue de oxandrolona 0.08 mg/kg/día; microgynon 1 comprimido 21 días al mes ($n=1$).

Grupo VI: 5 niñas tratadas con oxandrolona, hGH y estrógenos, edad de inicio del tratamiento (12.08 ± 2.35 años). De las 5 niñas, 1 había sido tratada anteriormente con hGH, 1 con oxandrolona y 3 con hGH y oxandrolona. En el punto cero: fue de hGH 0.58 ± 0.23 UI/kg/semana, administrada en 6 dosis a la semana en 2 casos y 7 dosis semanales en 2 casos con una media de 6.5 ± 0.57 ; oxandrolona 0.06 ± 0.02 mg/kg/día; gotas de etinil estradiol 81.92 ± 71.53 ng/kg/día ($n=5$). El primer año: fue de hGH 0.61 ± 0.22 UI/kg/semana, administrada en 7 dosis a la semana; oxandrolona 0.05 ± 0.02 mg/kg/día; gotas de etinil estradiol 66 ± 33.41 ng/kg/día ($n=4$). El segundo año: fue de hGH 0.56 ± 0.12 UI/kg/semana, administrada en 7 dosis a la semana; oxandrolona: 0.05 ± 0.01 mg/kg/día; gotas de etinil estradiol: 65.84 ± 71.4 ng/kg/día ($n=4$). El tercer año: fue de hGH 0.59 ± 0.08 UI/kg/semana, administrada en 7 dosis a la semana; oxandrolona 0.04 ± 0.00 mg/kg/día; microgynon 1 comprimido 21 días al mes ($n=2$).

Grupo VII: 7 niñas tratadas con estrógenos, la edad media de inclusión en este grupo fue de (15.31 ± 1.83 años). De las 7 niñas, 1 no había sido tratada anteriormente, 2 habían sido tratadas con hGH y estrógenos, 2 con oxandrolona y estrógenos y por último 2 con hGH, oxandrolona y estrógenos. En el punto cero: 4 niñas fueron tratadas con gotas de etinil estradiol a dosis

de 102.03 ± 53.39 ng/kg/día, 2 con microgynon 1 comprimido 21 días al mes y 1 niña fue tratada con progyluton 1 comprimido 21 días al mes, (un comprimido = 2mg de valerato de estradiol) (n=7). El primer año: una niña fue tratada con gotas de etinil estradiol a dosis de 84 ng/kg/día, 2 niñas con microgynon 1 comprimido 21 días al mes y 2 niñas con progyluton 1 comprimido 21 días al mes (n=5). El segundo año: una niña fue tratada con gotas de etinil estradiol a dosis de 86.95 ng/kg/día, 1 niña con microgynon 1 comprimido 21 días al mes, 2 niñas con progyluton 1 comprimido 21 días al mes (n=4).

III.1.1.4- GRUPOS CONTROL

Para la masa ósea, se tomaron como valores de referencia de 0,5 a 9 años los estándares longitudinales aragoneses^(592,593) del Centro de Crecimiento 'Andrea Prader' de la Diputación General de Aragón y de 10 a 20 años los estándares longitudinales de Zurich^(596,403).

En el caso de la edad ósea, talla, peso, pliegue tricéptal y pliegue subescapular, se tomaron como valores de referencia de 1 a 8 años los estándares longitudinales aragoneses del Centro de Crecimiento 'Andrea Prader' de la Diputación General de Aragón^(392,394) y de 9 a 20 años los estándares longitudinales de Zurich⁽⁵³⁰⁾.

III.1.2- MATERIAL GENERAL

III.1.2.1- Radiografías de carpo izquierdo seriadas: en todos los casos se han utilizado las mismas radiografías que sirvieron en su momento como base para calcular la edad ósea.

En el HC se estudiaron 247 radiografías (190 de niñas y 57 de niños).

En el GHD se estudiaron 444 radiografías (96 en el grupo I y 348 en el grupo II).

En el S.T. se estudiaron 273 radiografías (66 en el grupo I, 59 en el grupo II, 53 en el grupo III, 27 en el grupo IV, 20 en el grupo V, 22 en el grupo VI y 26 en el grupo VII).

III.1.2.2- Lupa de 8 aumentos reglada en décimas de milímetro (dmm), de la casa W. Coch Optik AG de Zurich.

III.1.2.3- Negatoscopio.

III.1.2.4- Historial clínico de cada uno de los pacientes.

III.1.3- MATERIAL ESTADÍSTICO

III.1.3.1- Estadística básica y gráficos: hoja de cálculo Excel 5.0.

III.1.3.2- Prueba de Kolmogorov-Smirnov: programa de estadística Rsigma.

III.1.3.3- Estudio de ecuación de regresión: hoja de cálculo Excel 5.0 y programa de estadística SOLO.

III.1.3.4- Contraste de medias "t de Student": hoja de cálculo Excel 5.0 y programa de estadística Rsigma.

III.1.3.5- Coeficiente de correlación lineal de Pearson: hoja de cálculo Excel 5.0 y programa de estadística SPSS.

III.1.3.6- Prueba de Newman Keuls (Anova): programa de estadística Rsigma.

III.2- MÉTODOS

III.2.1- MÉTODO DE MEDIDA DE LA MASA ÓSEA

El estudio de la cortical y el diámetro metacarpianos se llevó a cabo según el método de Bonnard⁽¹⁰³⁾ consistente en medición con una lupa graduada en décimas de milímetro (dmm), del diámetro y cortical de los metacarpianos 2^o, 3^o y 4^o de la mano izquierda, en la zona más estrecha del hueso. El resultado es la suma de los tres diámetros para el diámetro óseo y de las seis corticales para el espesor cortical.

La primera evaluación se realizó en el punto cero (momento de inicio del tratamiento) y posteriormente de forma anual. En el HC el primer estudio radiológico de la mano se realizó a los 6 meses de edad y a partir del año de edad, de forma anual.

III.2.2- ESTUDIO DE CORRELACIONES

En todos los casos, el seguimiento de estos pacientes se ha realizado por la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Los valores anuales de los parámetros edad ósea, talla, peso, pliegue tricipital, pliegue subescapular y en caso del IIC dosis de L-T₄, niveles en sangre de T₄ total y de TSH, se han obtenido de la información suministrada por las historias clínicas de cada paciente en cada control anual. La edad ósea se calculó según el método de Greulich and Payle⁽⁶⁵⁾.

La $\bar{X} \pm DS$ de la dosis de L-T₄, niveles en sangre de T₄ total y TSH, son los valores promedio alcanzados en cada periodo. La Cuantificación de T₄ total, se realizó por radioinmunoensayo en fase sólida con ¹²⁵I. El resultado se expresa en ng/100 ml. El valor normal es: 4,50-12,00 ngr/100ml. La TSH en plasma, se determinó mediante el método RIA-grost (Behring) basado en el test "sandwich" en una etapa. Los resultados se expresan en microUI de TSH/ml. El valor normal es : 0,10-4,30 microUI/ml.

III.2.3- MÉTODO ESTADÍSTICO

En el ST los grupos IV, V, VI y VII, dada su heterogeneidad y el escaso número de datos que se dispone, sólo se ha realizado un estudio estadístico descriptivo. Los valores negativos que aparecen en las tablas, se refieren a la evolución con el tratamiento previo al del grupo en estudio.

III.2.3.1- Ecuación de regresión:

El tratamiento estadístico de la evolución de cortical y diámetro de los metacarpianos en condiciones basales y a través de los años de tratamiento, se ha llevado a cabo mediante el estudio de series de tiempo aplicando la prueba de "regresión lineal", las variables dependientes son cortical y diámetro y la independiente la edad o el año de tratamiento según los grupos establecidos.

Se ha trabajado con los valores de cortical y del diámetro metacarpianos expresados en SD₅. Estas variables miden la diferencia estandarizada de cada individuo con respecto al valor normal que debería tener según su edad y sexo. Su cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$\text{SDS} = \frac{\text{Valor Real} - \text{Valor Teórico}}{\text{DS Teórica}}$$

Valor Teórico = (valor del año superior - valor del año inferior) x decimales de la edad decimal - valor del año inferior.

DS Teórica = (DS del año superior - DS del año inferior) x decimales de la edad decimal + valor del año inferior.

La edad cronológica se expresa en edad decimal.

Una vez que se averiguó que los datos se ajustaban a una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, el primer paso consistió en el cálculo de la media de cortical y diámetro en cada año de tratamiento, también se ha incluido la desviación típica (DS) de la misma, con el objeto de obtener un rango de variación de ésta. La ecuación de la recta de regresión que mejor ajuste las medias de cortical y diámetro con los años de tratamiento, junto con su coeficiente de determinación como medida del ajuste, y su p_valor que nos señala si la relación es significativa o no. Que la relación sea significativa indica que la cortical y el diámetro siguen una determinada evolución o función a lo largo del tiempo, si no es significativa indica que evolucionan de forma aleatoria. Para que una ecuación de regresión sea significativa el p_valor del estadístico ha de ser menor que 0.05, trabajando con un error del 5%. El coeficiente de determinación nos indica cuánto es de buena la relación entre la cortical y el diámetro con los años de tratamiento o una transformación de éstos. Mide cuánto se explica de la variabilidad de las medias mediante la ecuación de regresión. Varía entre 0 y 1, la relación es perfecta si es uno, y no existe relación si es cero.

III.2.3.2- Contraste de medias:

En aquellos casos en que cada punto coincide con la edad cronológica, como sucede en el HG y los grupos I de CHD y S.T., se realiza un contraste de medias "t de Student" para muestras independientes entre la media de cortical y diámetro de pacientes y controles para la misma edad cronológica y sexo, teniendo en cuenta que esta prueba no puede realizarse en aquellos casos en que el número de individuos en estudio es inferior a 4. En los grupos restantes, se realiza un contraste de medias entre el punto 0 y cada año de tratamiento. Para que sea significativo el p_valor ha de ser menor de 0.05.

III.2.3.2- Estudio de correlación:

Para cada patología y en cada uno de sus grupos se ha llevado a cabo un estudio de correlación entre la cortical y el diámetro metacarpianos, contra la edad ósea (EO), talla (T), peso (P), pliegue tricipital (PT) y pliegue subescapular (PS). En el HC además de las citadas variables también se estudia tres adicionales: Dosis L-T4, niveles en sangre de T4 Total, niveles en sangre de TSH.

Se ha trabajado con SDS y se ha calculado el coeficiente de correlación lineal entre la cortical y diámetro con el resto de variables en cada edad o año de tratamiento. Existirá relación lineal entre una pareja de variables cuando su correspondiente coeficiente de correlación lineal sea suficientemente cercano a 1 (relación lineal positiva) ó -1 (relación lineal negativa), y no poseerán dependencia lineal cuando sea cercano a cero. Lo suficientemente cercano a 1 ó -1 viene marcado por el p valor del estadístico, éste ha de ser menor que 0.05 para concluir que el coeficiente es distinto de cero y que por lo tanto existe relación, trabajando con un error del 5%. En los años de tratamiento en que no se disponen de suficientes casos, no se calcula el coeficiente de correlación, apareciendo un guión en las tablas y en ese apartado. Se han representado gráficamente las variables significativas; en el gráfico de los P-valores aparece una línea negra a la altura del valor 0.05, aquellas variables que mantengan una dependencia lineal su correspondiente altura de la barra del p-valor a de estar por debajo de la citada línea.

IV. RESULTADOS

IV.1- HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Dado que en la muestra el número de casos de niños es algo inferior al de niñas, el estudio se realiza por separado. De las 26 niñas estudiadas, la etiología corresponde a: 14 casos de agenesia, 11 casos de ectopia y 1 caso de dishormonogénesis. A los 10 años de tratamiento, 3 niñas se encuentran en pubertad, a los 11 años 4 niñas, a los 12 años 4 niñas y a los 13 años 2 niñas. De los 9 niños evaluados, la etiología corresponde a: 5 casos de agenesia y 4 casos de ectopia. A los 11 años de tratamiento 2 niños se encuentran en pubertad, a los 12 y 13 años todos los niños del estudio se encuentran en pubertad.

IV.1.1- NIVELES DE T₄ EN NIÑAS

Con la dosis administrada de L-T₄ se consiguieron unos niveles séricos promedio de T₄ total indicados en la tabla 1, manteniéndose niveles normales de T₃ y de TSH durante todo el período.

Tabla 1. Niveles de T₄ total en niñas con hipotiroidismo congénito durante el tratamiento con L-T₄

TTTO	T ₄ total (mcg/100ml)
1º semestre	13 ± 2.9
2º semestre	11.8 - 3.7
2º año	13.5 ± 2.5
3º año	13 ± 2.1
4º año	13.7 ± 1.9
5º año	13.9 ± 2.0
6º año	14 ± 2.1
7º año	13.7 ± 2.6
8º año	12.9 ± 3.9
9º año	13.3 ± 1.5
10º año	12.3 ± 1.7
11º año	11.9 ± 2.8
12º año	9.8 ± 3.4
13º año	8.5 ± 0.0

TTTO - tiempo de tratamiento con L-T₄;
T₄ total - niveles séricos promedio;
valores: media ± desviación típica.

IV.1.2- CORTICAL DE LOS METACARPANOS EN NIÑAS

Tabla 2. Espesor cortical en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con-LT4

TTTO (años)	E.DEC $\bar{X} \pm DS$	CT (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
0.5	0.5 + 0	19	35.31	4.77	2.24	1.96
1	1.02 ± 0.04	20	39.55	6.84	1.42	1.98
2	2.06 ± 0.12	20	46.45	7.48	0.47	1.40
3	3 ± 0.04	14	52.85	6.95	0.20	0.87
4	4.03 ± 0.03	17	60.35	6.69	0.27	0.92
5	5.03 ± 0.05	19	65.21	6.27	0.15	0.92
6	6.01 ± 0.09	17	69.64	6.72	-0.05	0.91
7	7.02 ± 0.14	14	77.07	8.73	0.39	1.16
8	8 ± 0.10	14	77.42	7.30	-0.10	0.98
9	9.03 ± 0.13	13	80.23	7.22	-0.18	0.86
10	10.01 ± 0.05	11	86.27	7.95	0.16	0.83
11	11.05 ± 0.05	5	91.40	11.19	0.03	0.99
12	12.01 ± 0.01	4	108.00	14.65	0.55	0.99
13	13.15 ± 0.11	2	115.00	14.14	0.39	0.89

CT = cortical; TTTO = tiempo de tratamiento con L-T4; E. dec = edad decimal; n = n° de casos; \bar{X} = media aritmética, DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.1.2.1- Ecuación de regresión de CTSDS:

$$CTSDS = 0.0002 + 1.154 * (1/TTTO) \quad R^2 = 0.873$$

T-valor = 9.109 p-valor = 0.00001 (significativo)

La figura 1 muestra que la cortical se encuentra elevada a los 6 meses de edad, se va normalizando durante los primeros 2 ó 3 años de tratamiento con L-T4 para posteriormente estabilizarse. Según la ecuación de la recta de regresión esta estructura es estadísticamente significativa.

IV.1.2.2- Contraste de medias:

Se ha detectado un valor significativamente más elevado en pacientes que en controles a los 6 meses de edad ($p < 0.001$); y a los 12 meses ($p < 0.01$).

IV.1.3- DIÁMETRO DE LOS METACARPIANOS EN NIÑAS

Tabla 3. Diámetro de los metacarpianos en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T₄

TTTO (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	DM (mm/10)		DS	\bar{X} SDS	DS SDS
		n	\bar{X}			
0.5	0.5 ± 0	19	103.78	7.86	-0.18	1.23
1	1.02 ± 0.04	20	116.90	8.53	-0.43	0.87
2	2.06 ± 0.12	20	132.55	9.53	-0.33	0.81
3	3 ± 0.04	14	142.71	7.52	-0.27	0.62
4	4.03 ± 0.03	17	148.76	7.66	-0.15	0.62
5	5.03 ± 0.05	19	151.78	7.63	-0.31	0.58
6	6.01 ± 0.09	17	158.88	8.03	0.27	0.59
7	7.02 ± 0.14	14	163.71	9.16	-0.27	0.63
8	8 ± 0.10	14	169.64	8.94	0.29	0.60
9	9.03 ± 0.13	13	175.30	8.11	-0.19	0.55
10	10.01 ± 0.05	11	179.81	8.31	-0.29	0.65
11	11.05 ± 0.05	5	191.20	5.26	0.03	0.38
12	12.01 ± 0.01	4	193.50	4.85	-0.17	0.28
13	13.15 ± 0.11	2	201.00	7.07	-0.04	0.45

DM = diámetro; TTTO = tiempo de tratamiento con L-T₄; E. dec = edad decimal; n = n° de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.1.3.1- Ecuación de regresión de DMSDS:

$$\text{DMSDS} = -0.3466 + 0.017 * \text{TTTO} \quad R^2 = 0.364$$

T-valor = -2.621 p-valor = 0.022 (significativo)

La figura n° 2 y la ecuación de la recta de regresión, muestran que la evolución del diámetro metacarpiano durante el tratamiento con L-T₄ es ligeramente creciente. Sin embargo, dados los valores del coeficiente de la regresión asociado a la variable TTTO, el p-valor y el coeficiente de correlación, este crecimiento es muy débil.

IV.1.3.2- Contraste de medias:

No se han detectado diferencias significativas respecto a los controles de su misma edad.

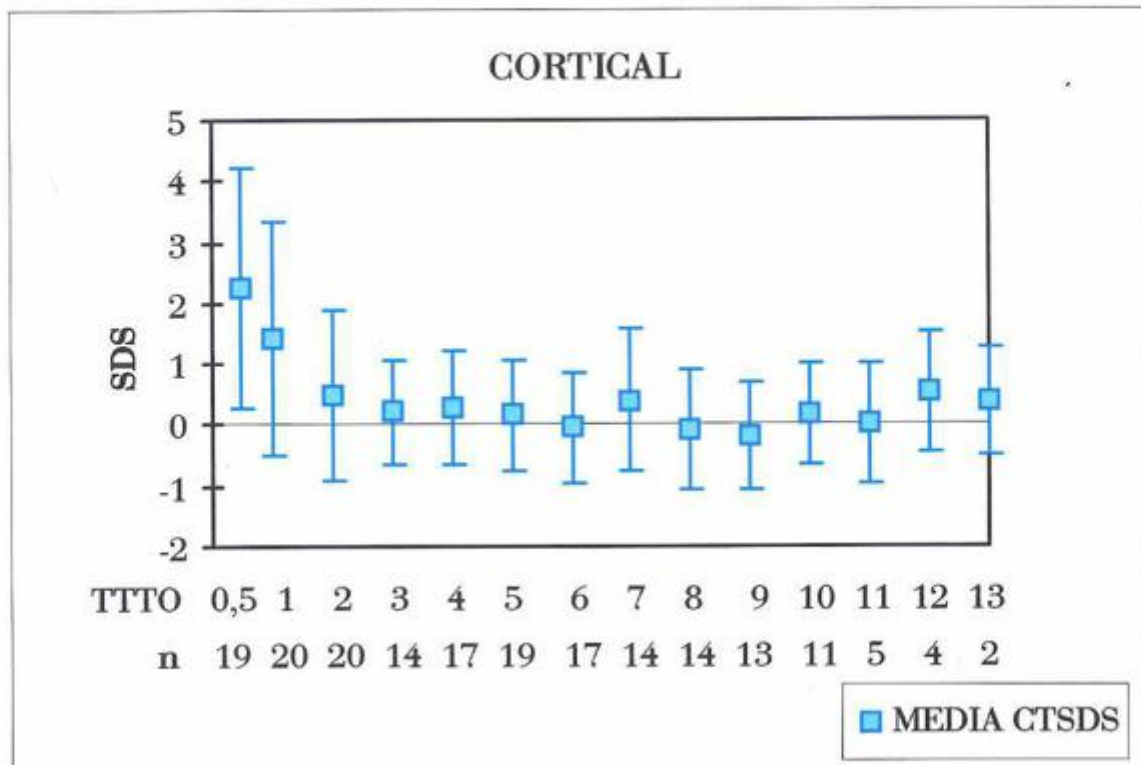


Fig. 1. Evolución del espesor cortical en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4

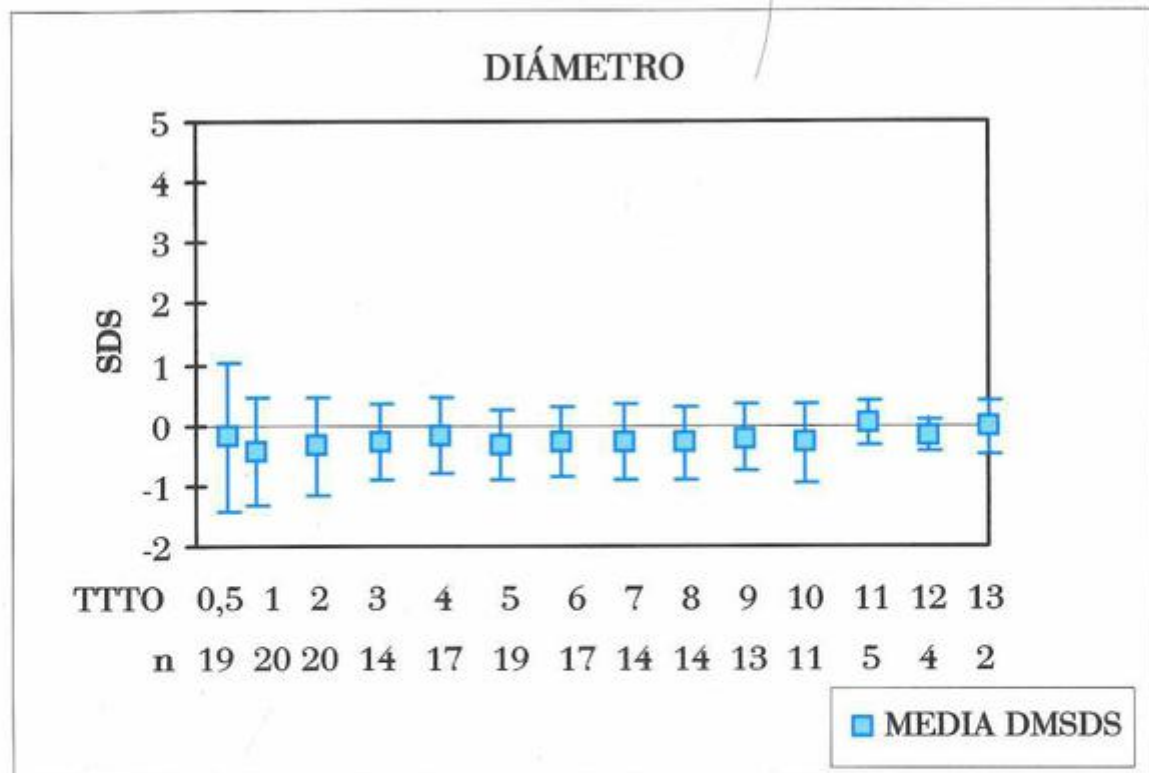


Fig. 2. Evolución del diámetro de los metacarpianos en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4

IV.1.4 NIVELES DE T4 EN NIÑOS

Con la dosis administrada de L-T₄ se consiguieron unos niveles séricos promedio de T₄ total indicados en la tabla, manteniéndose niveles normales de T₃ y de TSH durante todo el periodo.

Tabla 4. Niveles de T₄ total en niños con hipotiroidismo congénito durante el tratamiento con L-T₄

TTTO	T ₄ total (mcg/100ml)
1º semestre	17.55 ± 14.82
2º semestre	12.10 ± 4.76
2º año	11.26 ± 1.99
3º año	11.16 ± 0.84
4º año	11.26 ± 2.38
5º año	13.43 ± 3.32
6º año	12.59 ± 2.59
7º año	13.33 ± 1.63
8º año	13.84 ± 3.97
9º año	11.52 ± 1.35
10º año	12.46 ± 1.30
11º año	10.34 ± 1.84
12º año	8.49 ± 3.80
13º año	9.2 ± 0.42

TTTO = tiempo de tratamiento con L-T₄;
T₄ total = niveles séricos promedio;
valores = media ± desviación típica.

IV.1.5- CORTICAL DE LOS METACARPÍANOS EN NIÑOS

Tabla 5. Espesor cortical en niños afectados de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T₄

TTO (años)	E. DEC X + DS	CT (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
0.5	0.5 ± 0	6	37.66	4.58	2.99	1.87
1	1.12 ± 0.11	4	38.00	4.54	0.78	1.35
2	2.09 ± 0.15	5	44.20	6.37	0.19	1.03
3	3.11 ± 0.09	5	53.60	9.47	0.41	1.03
4	4.10 ± 0.10	5	56.40	6.58	-0.06	0.86
5	5.07 ± 0.12	5	60.80	4.26	-0.41	0.61
6	6.06 ± 0.10	5	68.20	8.28	0.04	1.19
7	7.09 ± 0.07	4	74.25	7.80	0.08	0.99
8	8.14 ± 0.13	3	80.66	6.11	0.41	0.74
9	9.08 ± 0.12	4	78.00	6.48	0.28	0.71
10	10.12 ± 0.13	3	86.66	3.21	-0.13	0.31
11	11.26 ± 0.34	3	92.66	1.15	0.06	0.03
12	12.12 ± 0.14	3	98.00	8.88	0.06	0.79
13	13.18 ± 0.26	2	104.50	6.86	-0.02	0.72

CT = cortical; TTO = tiempo de tratamiento con L-T₄; E. dec = edad decimal; n = nº de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.1.4.1- Contraste de medias:

Se ha detectado un valor significativamente más elevado en pacientes que en controles a los 6 meses de edad ($p < 0,05$); y a los 12 meses ($p < 0,05$).

IV.1.6- DIÁMETRO DE LOS METACARPÍANOS EN NIÑOS.

Tabla 6. Diámetro de los metacarpianos en niños afectados de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T₄

TTO (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	DM (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
0.5	0.5 \pm 0	6	113.33	10.51	0.09	1.44
1	1.12 \pm 0.11	4	141.25	9.28	1.31	0.88
2	2.09 \pm 0.15	5	155.80	6.61	1.03	0.60
3	3.11 \pm 0.09	5	164.20	10.36	0.91	0.81
4	4.10 \pm 0.10	5	169.00	11.78	0.69	0.86
5	5.07 \pm 0.12	5	171.40	12.70	0.59	0.84
6	6.06 \pm 0.10	5	178.60	13.79	0.76	0.99
7	7.09 \pm 0.07	4	185.00	15.03	0.89	0.12
8	8.14 \pm 0.13	3	201.33	6.65	1.50	0.52
9	9.08 \pm 0.12	4	200.25	13.5	0.97	0.93
10	10.12 \pm 0.13	3	213.33	9.23	1.11	0.79
11	11.26 \pm 0.34	3	220.66	12.42	1.18	0.91
12	12.12 \pm 0.14	3	227.33	11.01	1.46	0.81
13	13.18 \pm 0.26	2	238.50	20.50	1.07	2.41

DM = diámetro; TTO = tiempo de tratamiento con L-T₄; E. dec = edad decimal; n = n^o de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.1.5.1- Contraste de medias:

Se ha detectado un valor significativamente más elevado en pacientes que en controles a los 12 meses de edad ($p < 0,01$); a los 2 años ($p < 0,05$); a los 3 años ($p < 0,05$) y a los 9 años ($p < 0,05$). A los 8, 10, 11, 12 y 13 el tamaño de la muestra, no permite realizar una valoración estadística.

IV.1.7- ESTUDIO DE CORRELACIÓN

Tabla 6. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con la cortical, en niñas con hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4, expresados en SDS

CTSDS			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EOSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,310	-0,065	0,222	-0,072	-0,067	-0,137	-0,001	0,036	-0,180	0,072	-0,347	-0,119	0,650
	P_VALOR	0,225	0,788	0,359	0,806	0,808	0,573	0,994	0,908	0,517	0,823	0,295	0,881	0,950
TSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,141	0,550	0,456	0,297	0,298	0,187	0,313	0,122	0,309	0,211	0,496	0,014	0,590
	P_VALOR	0,627	0,010	0,043	0,301	0,261	0,442	0,220	0,676	0,262	0,468	0,215	0,961	0,410
PSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,891	0,345	0,471	0,218	0,295	0,272	0,310	0,070	0,363	0,296	0,287	-0,055	0,825
	P_VALOR	0,133	0,136	0,056	0,458	0,249	0,259	0,225	0,810	0,302	0,825	0,892	0,980	0,174
PTSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,003	0,372	0,296	0,233	0,441	0,002	0,474	0,845	0,222	0,822	0,220	-0,891	0,748
	P_VALOR	0,990	0,106	0,205	0,422	0,076	0,992	0,054	0,227	0,446	0,283	0,541	0,108	0,251
PSSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,037	0,832	0,257	-0,118	0,052	0,071	0,224	0,279	0,175	0,164	0,190	-0,668	0,796
	P_VALOR	0,894	0,893	0,274	0,518	0,843	0,772	0,387	0,333	0,549	0,592	0,599	0,331	0,264
DOSIS LT4	TTTO	0,5												
	CORR.	-0,252	0,433	-0,206	0,380	0,091	0,106	0,155	0,240	-0,070	-0,185	-0,076	0,211	-0,167
	P_VALOR	0,298	0,037	0,383	0,331	0,728	0,665	0,551	0,407	0,790	0,543	0,824	0,783	0,833
T4 TOTAL	TTTO	0,5												
	CORR.	0,105	0,338	0,164	0,045	0,416	0,230	0,470	-0,362	-0,216	0,681	-0,245	-0,695	-0,795
	P_VALOR	0,667	0,144	0,436	0,771	0,080	0,343	0,057	0,208	0,458	0,010	0,467	0,192	0,204
TSH	TTTO	0,5												
	CORR.	0,085	0,071	-0,071	0,208	0,189	0,229	0,375	0,041	0,866	0,098	0,490	0,704	0,761
	P_VALOR	0,727	0,764	0,766	0,486	0,467	0,345	0,137	0,880	0,190	0,748	0,125	0,182	0,230

TTTO = tiempo de tratamiento con L-T4 expresado en años; SDS = desviación standard score; CTSDS = SDS de la cortical; EOSDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricúspital; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

Tabla 7. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con el diámetro, en niñas con hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4, expresados en SDS

DMSDS			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EOSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,487	0,089	0,107	0,368	0,244	0,043	0,009	0,219	0,264	0,212	0,013	-0,263	-0,840
	P_VALOR	0,047	0,870	0,661	0,195	0,361	0,859	0,970	0,451	0,360	0,208	0,970	0,736	0,160
TSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,568	0,875	0,843	0,004	0,065	0,178	0,138	0,154	0,383	0,091	0,015	0,088	0,309
	P_VALOR	0,028	0,103	0,138	0,989	0,802	0,479	0,597	0,598	0,176	0,761	0,964	0,888	0,690
PSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,397	0,451	0,860	-0,277	-0,259	-0,065	0,106	0,110	0,809	-0,050	-0,090	-0,241	-0,610
	P_VALOR	0,127	0,046	0,118	0,336	0,314	0,789	0,684	0,707	0,194	0,871	0,791	0,696	0,390
PTSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	0,186	0,153	0,232	-0,234	-0,440	-0,346	-0,090	-0,064	0,059	0,150	-0,180	0,408	-0,676
	P_VALOR	0,507	0,518	0,825	0,419	0,077	0,147	0,729	0,826	0,859	0,623	0,617	0,596	0,323
PSSDS	TTTO	0,5												
	CORR.	-0,021	0,294	0,045	0,035	-0,311	-0,320	0,176	0,142	0,300	0,050	0,116	0,003	0,689
	P_VALOR	0,940	0,821	0,848	0,851	0,415	0,181	0,499	0,626	0,297	0,870	0,749	0,997	0,310
DOSIS LT4	TTTO	0,5												
	CORR.	0,288	0,116	-0,166	-0,087	-0,288	-0,260	-0,096	0,067	0,280	-0,025	0,111	-0,422	0,270
	P_VALOR	0,281	0,625	0,483	0,899	0,262	0,281	0,714	0,818	0,429	0,915	0,745	0,478	0,730
T4 TOTAL	TTTO	0,5												
	CORR.	-0,350	-0,180	0,126	0,601	-0,300	-0,192	0,113	-0,278	-0,019	0,802	0,271	0,512	0,690
	P_VALOR	0,131	0,447	0,593	0,028	0,441	0,430	0,668	0,824	0,946	0,816	0,419	0,377	0,310
TSH	TTTO	0,5												
	CORR.	0,163	0,195	-0,053	-0,134	0,301	-0,269	0,077	-0,464	-0,498	-0,112	0,180	-0,109	-0,107
	P_VALOR	0,453	0,408	0,824	0,647	0,230	0,264	0,768	0,079	0,073	0,714	0,595	0,861	0,893

TTTO = tiempo de tratamiento con L-T4 expresado en años; SDS = desviación standard score; DMSDS = SDS del diámetro; EOSDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricúspital; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

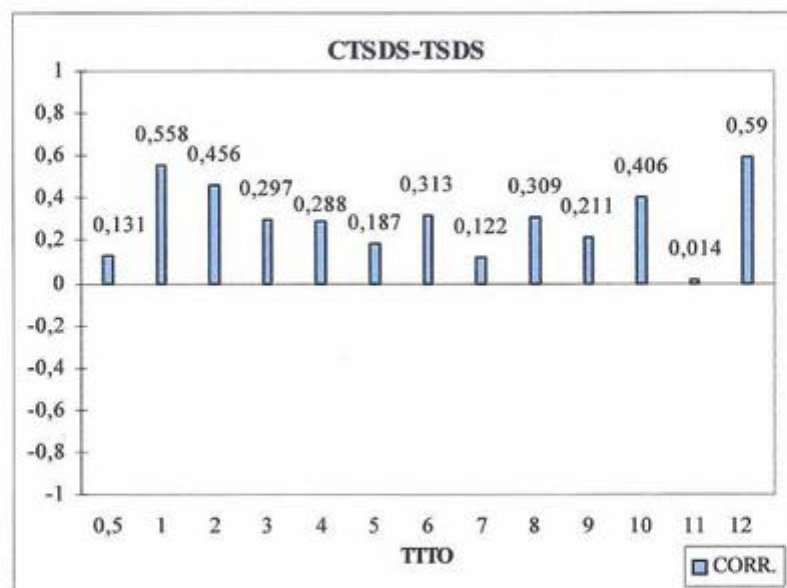


Fig. 3. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y TSDS

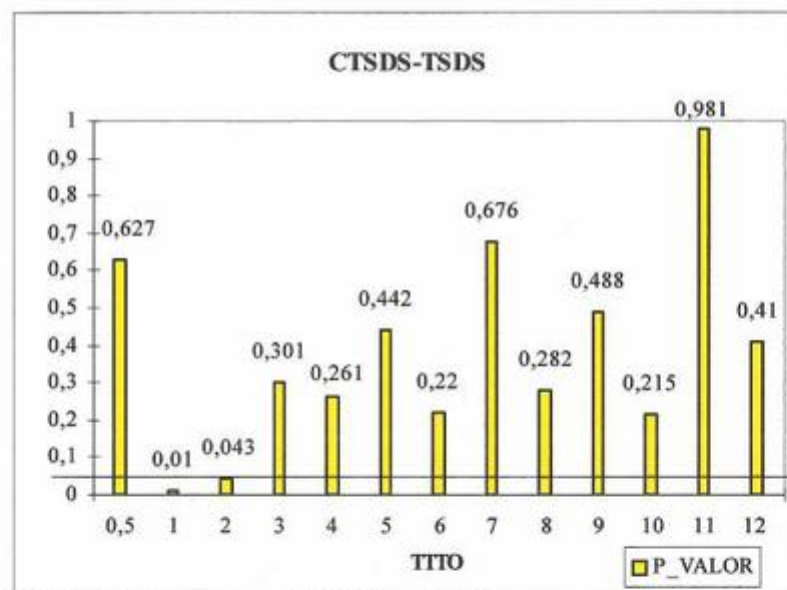


Fig. 4. P-valores entre CTSDS y TSDS

La talla se relacionó con la cortical al año y a los dos años de tratamiento. Sin embargo, es necesario indicar que el p_valor asociado, al 2º año, no es extremadamente menor del límite 0.05 o cercano a 0, y además el valor del coeficiente es menor del 0.5, por lo que se puede concluir que únicamente existe una ligera correlación positiva. En el primer año, la relación es moderada.

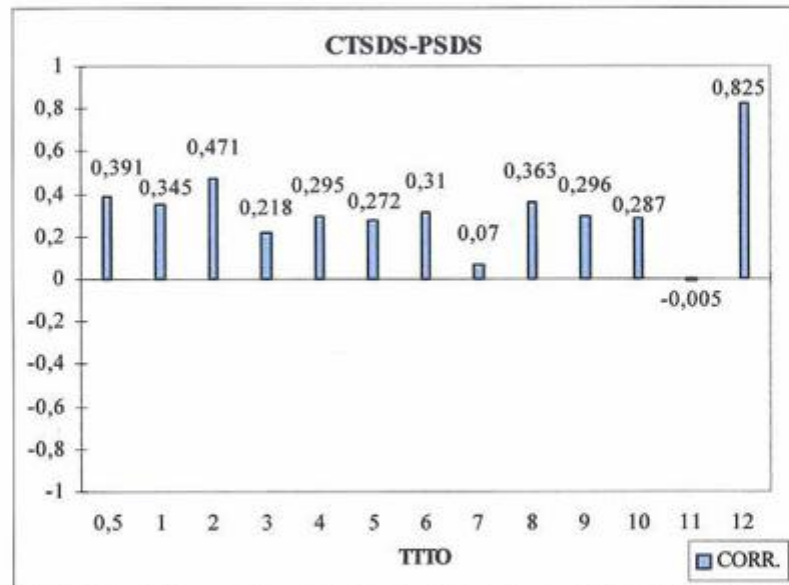


Fig. 5. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y PSDS

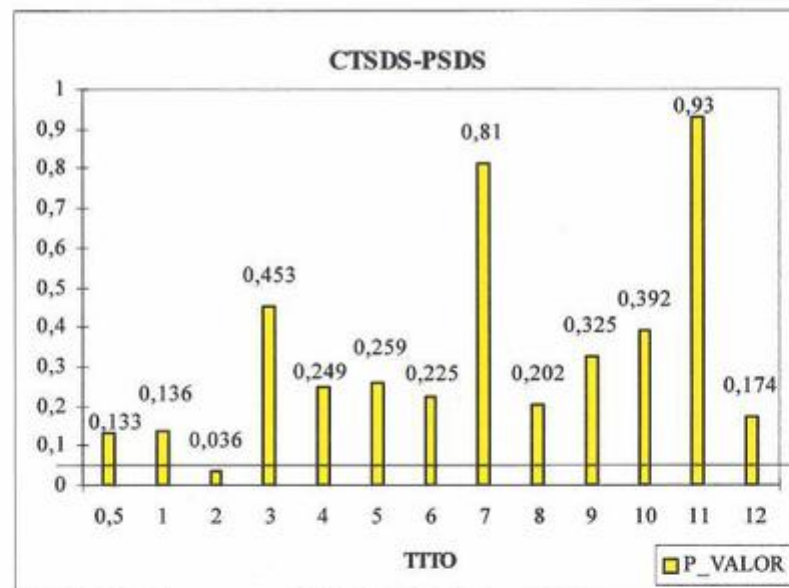


Fig. 6. P-valores entre CTSDS y PSDS

El peso únicamente se relacionó positivamente con la cortical el 2º año de tratamiento, además está relación es ligera.

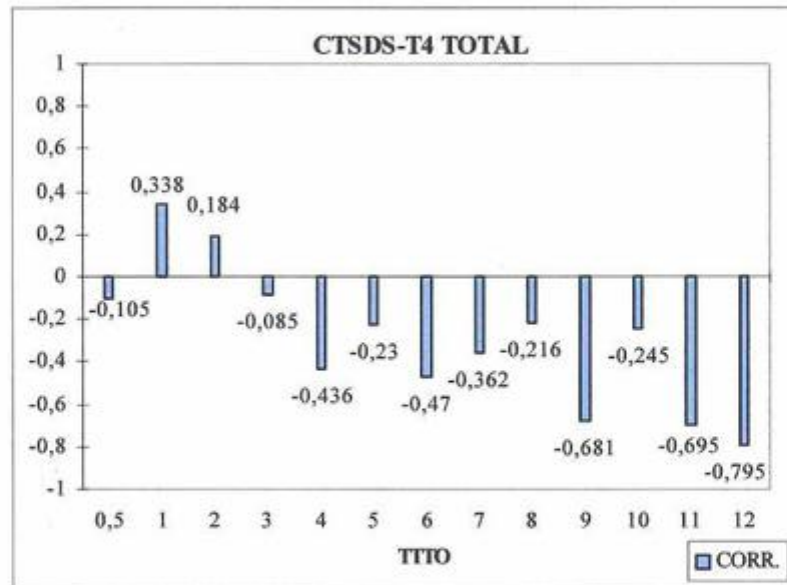


Fig. 7. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y nivel es en sangre de T4 Total

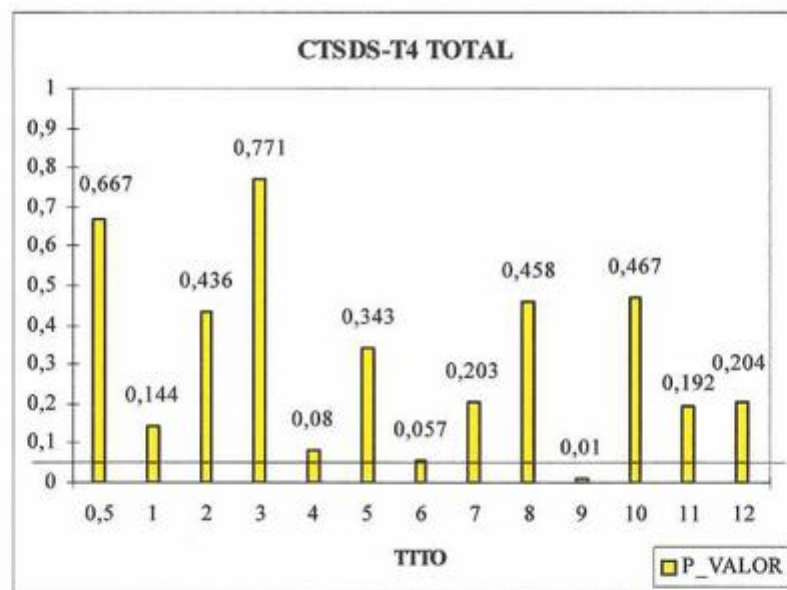


Fig. 8. P-valores entre CTSDS y T4 total

Se ha detectado relación lineal negativa entre los niveles en sangre de T4 Total y la cortical en el 9º año de tratamiento, además el p_valor se aleja más notablemente del límite 0.05, y el coeficiente de correlación es del orden -0.7, por lo que la relación tiene una cierta envergadura.

El 6º año de tratamiento el p_valor aunque superior está rondando el 0.05, y su coeficiente se aproxima al -0.5, por lo que puede existir una muy ligera relación.

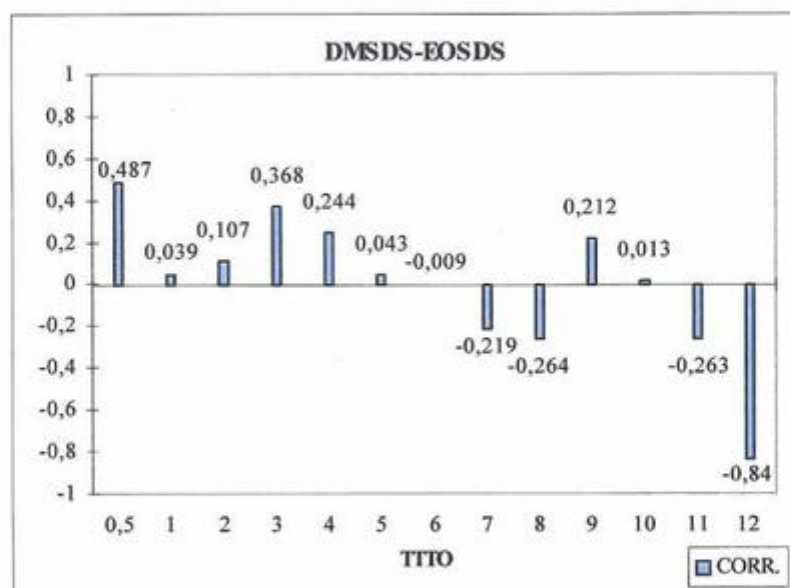


Fig. 9. Coeficientes de correlación lineal entre DMSDS y EOSDS

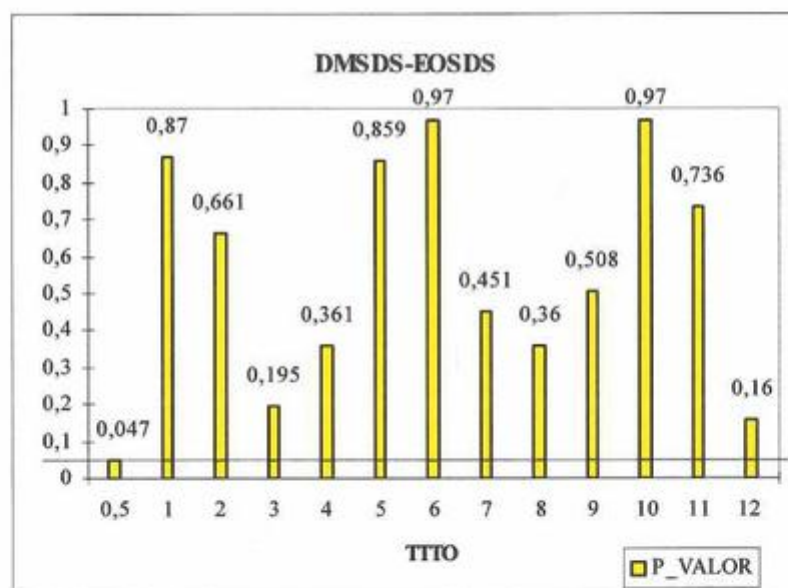


Fig. 10. P-valores entre DMSDS y EOSDS

se detecta una ligera relación lineal entre la edad ósea y el diámetro a los 6 meses de edad.

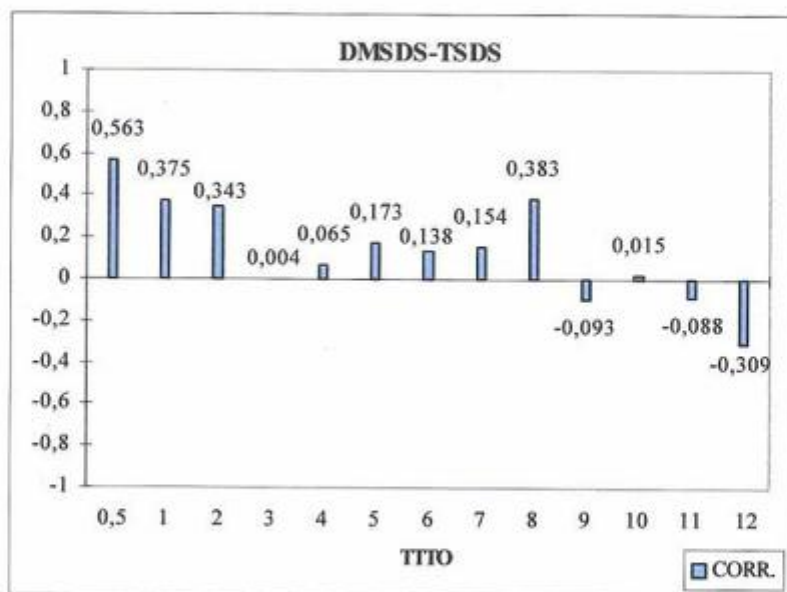


Fig. 11. Coeficientes de correlación lineal entre DMSDS y TSDS

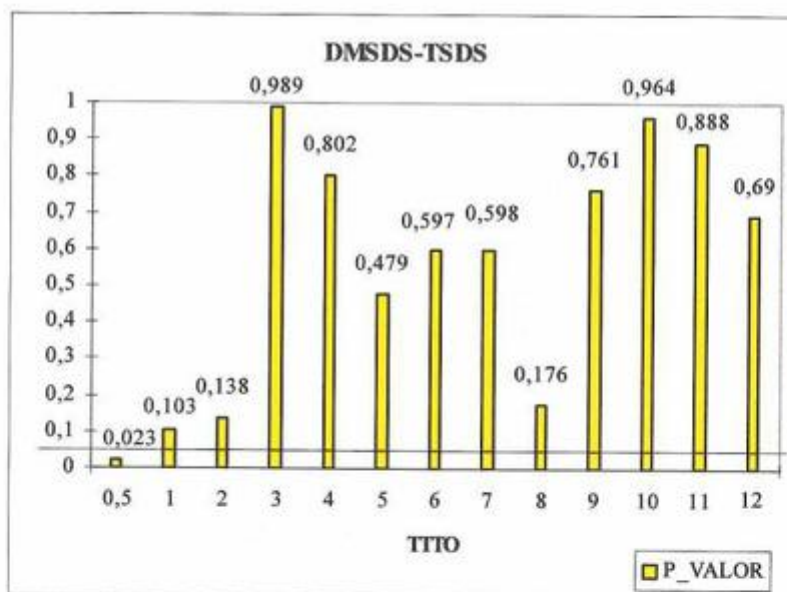


Fig. 12. P-valores entre DMSDS y TSDS

La talla únicamente se relacionó, y de forma moderada, con el diámetro a los 6 meses de edad.

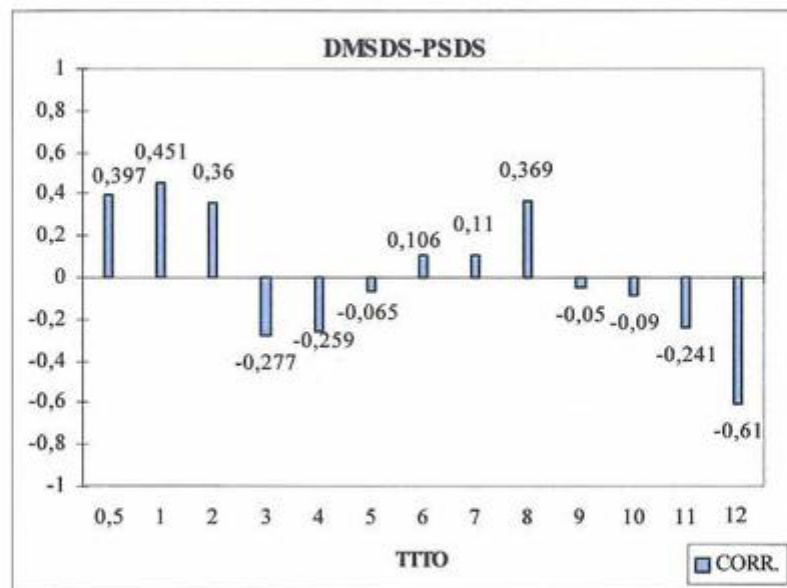


Fig. 13. Coeficiente de correlación lineal entre DMSDS y PSDS

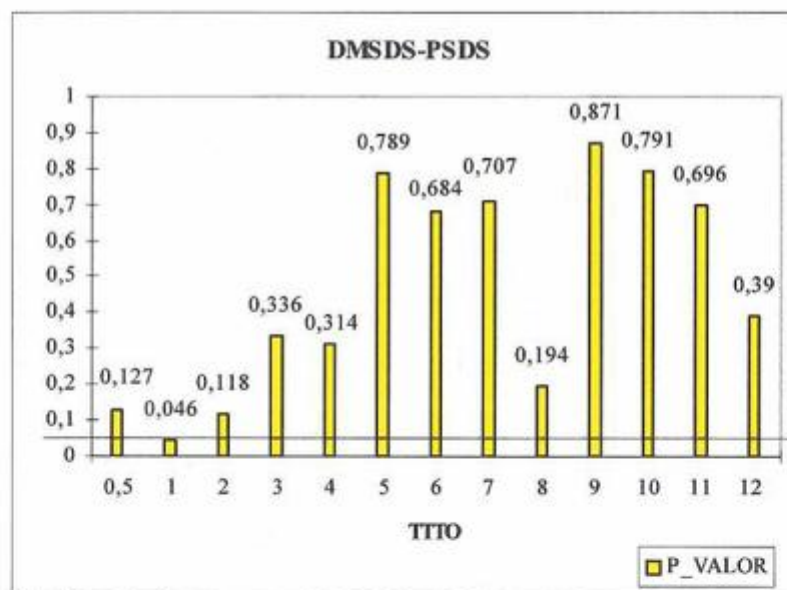


Fig. 14. P-valores entre DMSDS y PSDS

Aparece una relación lineal en el primer año de tratamiento. Sin embargo, el p_valor se aproxima a 0.05, y el coeficiente de correlación no es cercano a 1. Por lo que, la relación no es tan evidente.

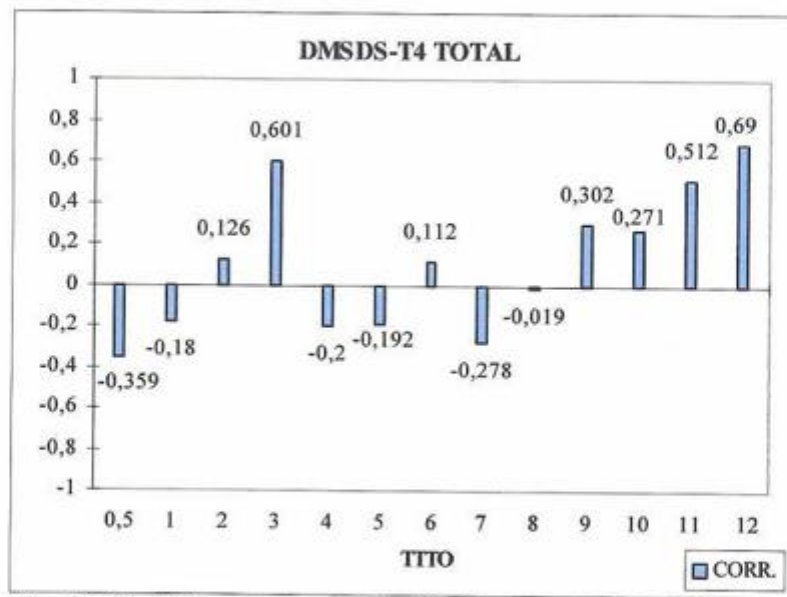


Fig. 15. Coeficientes de correlación lineal entre DMSDS y niveles en sangre de T4 total

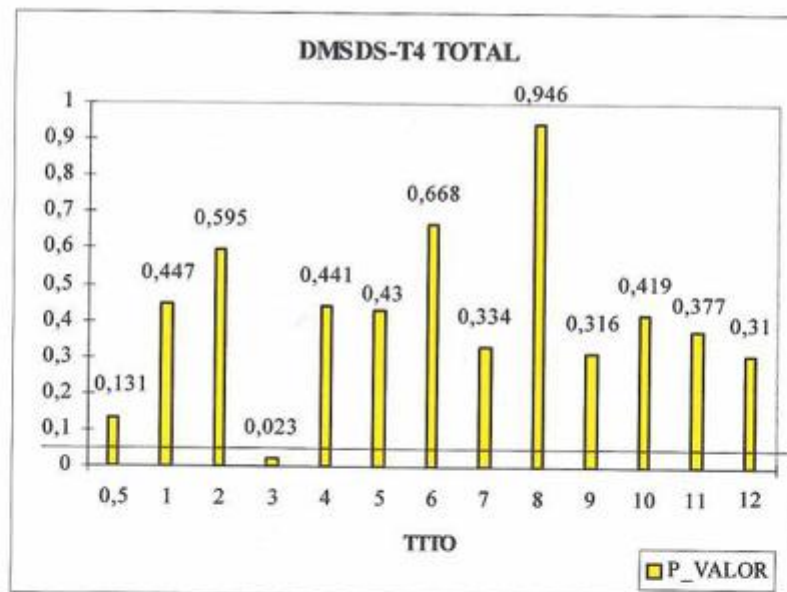


Fig. 16. P-valores entre DMSDS y niveles en sangre de T4 total

En el tercer año de tratamiento aparece una relación lineal positiva y moderada entre el diámetro y los niveles sanguíneos de T4 Total.

IV.1.8- PARÁMETROS CLÍNICOS Y ÓSEOS

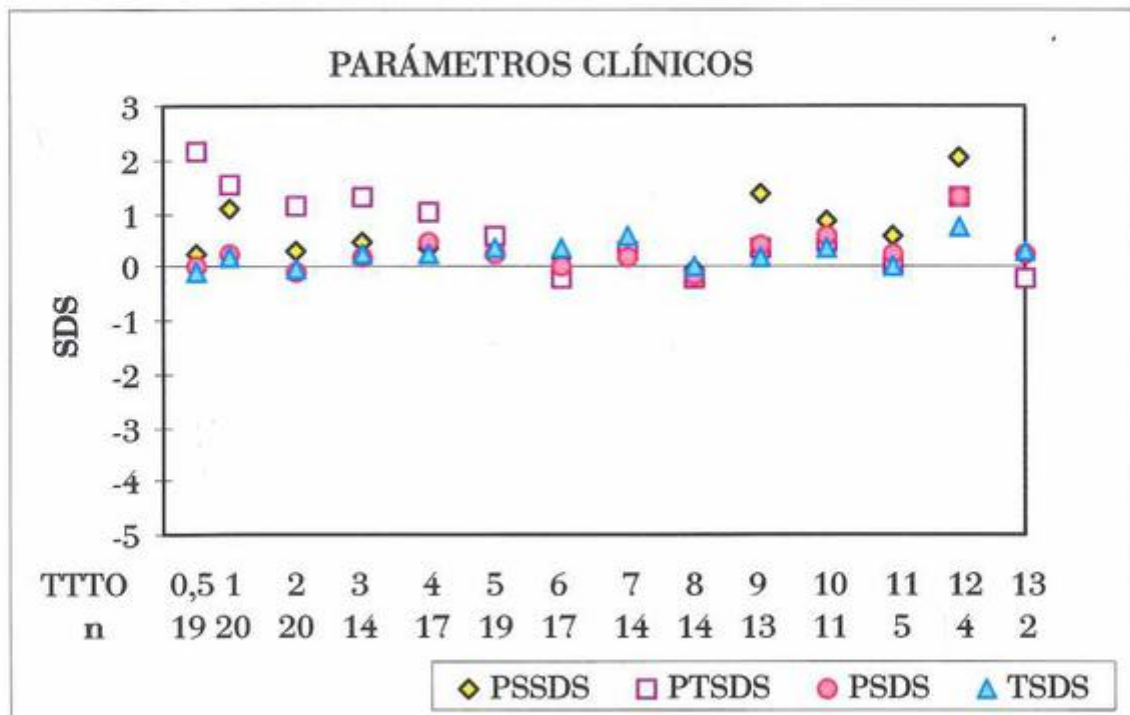


Fig.17. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricúspital y subescapular) en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4

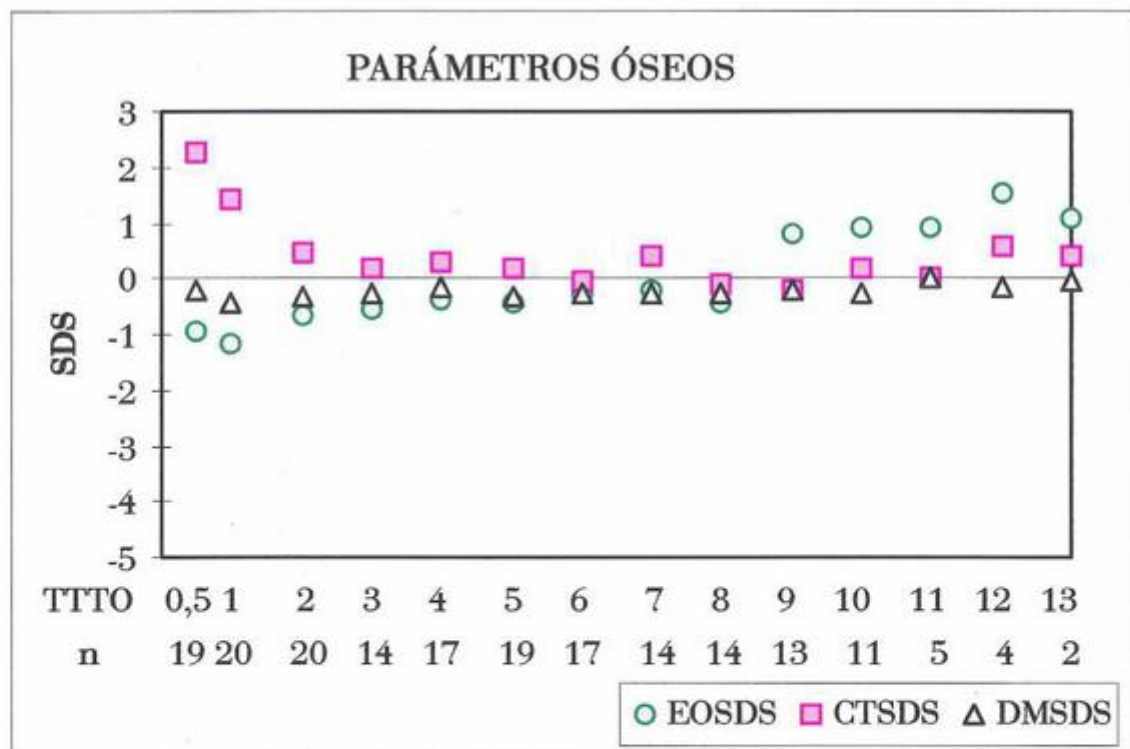


Fig.18. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4

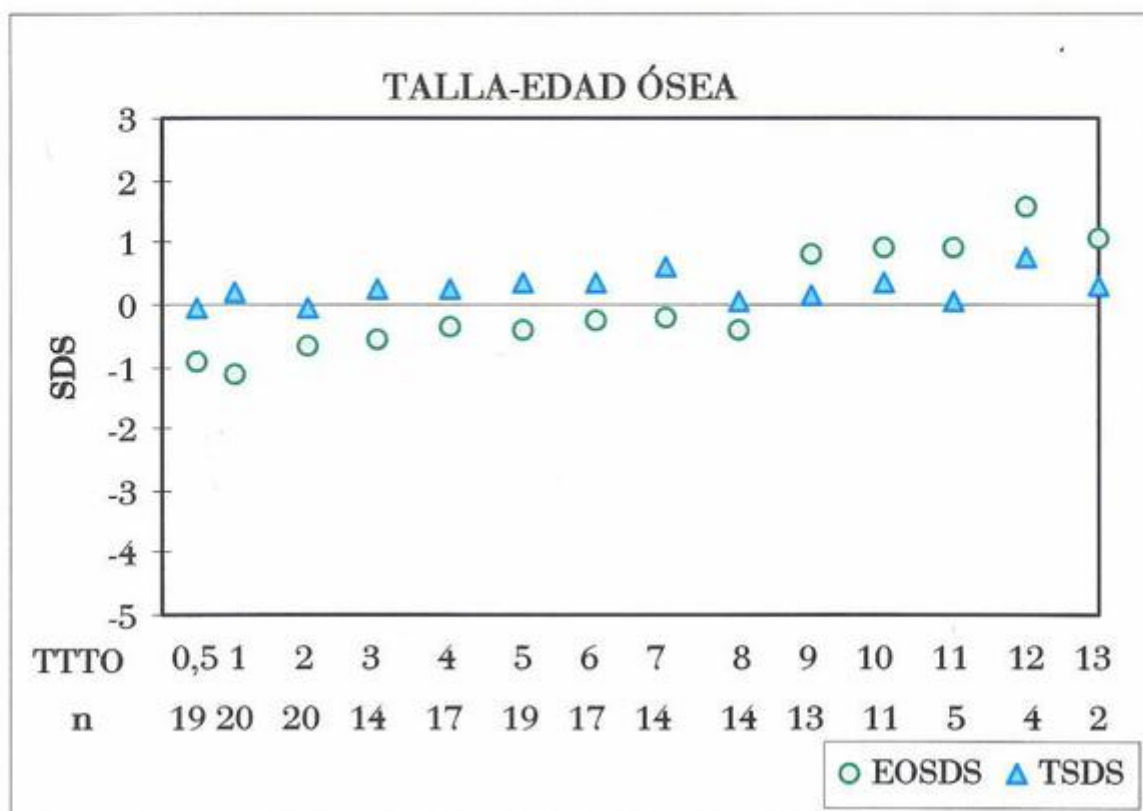


Fig.19. Evolución de la talla y edad ósea en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T₄

IV.1.9- PARÁMETROS CLÍNICOS Y ÓSEOS. ESTUDIO LONGITUDINAL

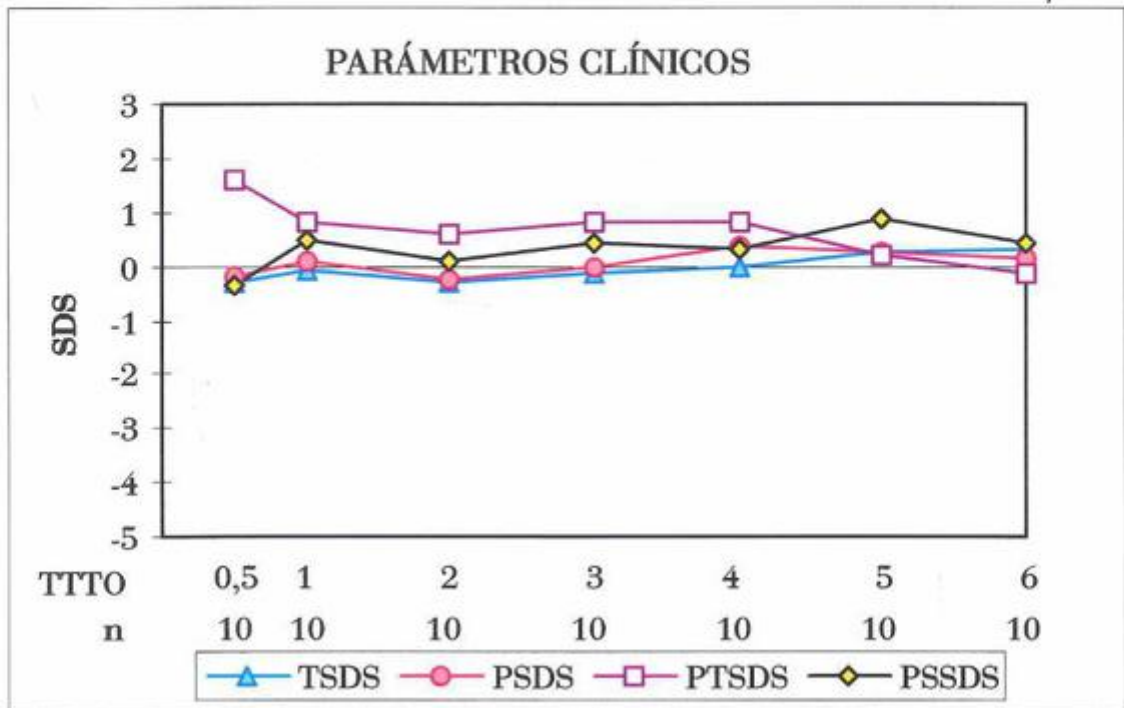


Fig.20. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricípital y subescapular) en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4. Estudio longitudinal

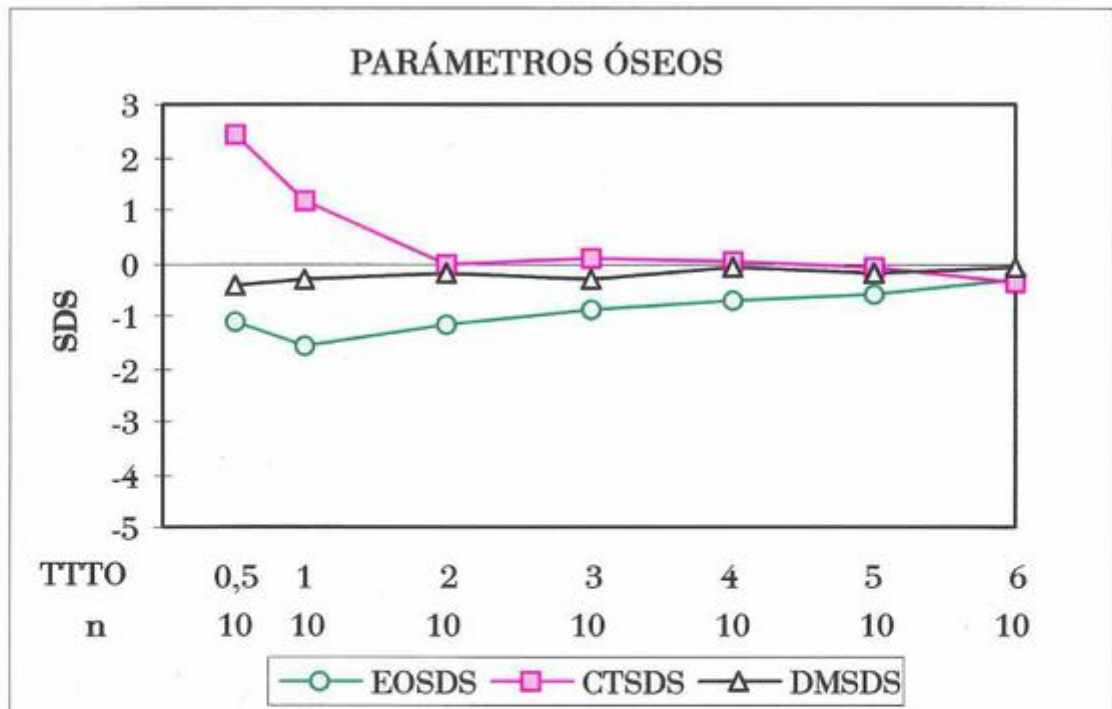


Fig.21. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4. Estudio longitudinal

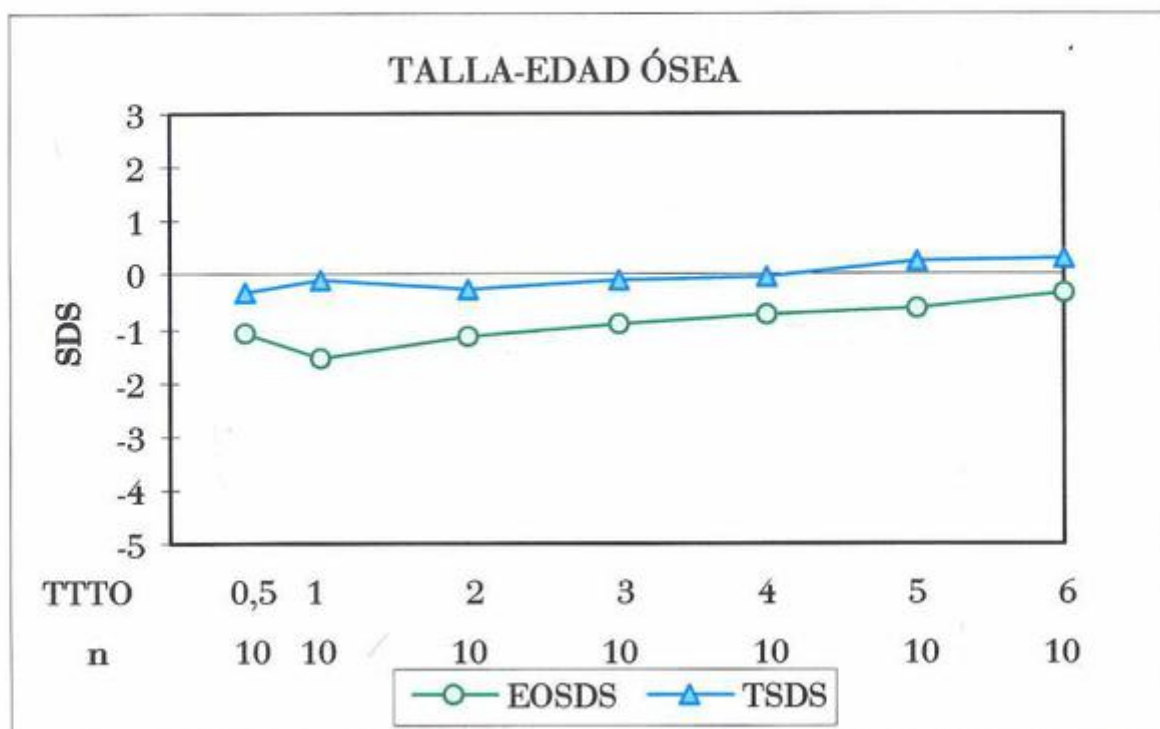


Fig.22. Evolución de la talla y edad ósea en niñas afectas de hipotiroidismo congénito, durante el tratamiento con L-T4. Estudio longitudinal

IV.2- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

De los 92 niños estudiados (32 niñas y 60 niños), el primer grupo está formado por 60 pacientes (23 niñas y 37 niños) antes de iniciar el tratamiento; a los 10 años de edad, 2 niñas se encuentran en pubertad, a los 11 años 4 niñas, a los 12 años 1 niño y 6 niñas, a los 13 años 5 niños y 2 niñas, a los 14 años 6 niños y 1 niña. El segundo grupo está formado por 88 pacientes tratados con hGH (30 niñas y 58 niños); en el punto cero 11 niños y 10 niñas se encuentran en pubertad, el primer año de tratamiento 20 niños y 16 niñas, el segundo año 30 niños y 17 niñas, el tercer año 29 niños y 23 niñas, el cuarto año 30 niños y 14 niñas, el quinto año 17 niños y 4 niñas, el sexto año 10 niños y 2 niñas y el séptimo año de tratamiento 4 niños.

IV.2.1- PACIENTES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

IV.2.1.1- CORTICAL DE LOS METACARPANOS

Tabla 9. Espesor cortical en niños (ambos sexos) con déficit de hormona de crecimiento, antes de iniciar el tratamiento

EDAD (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	CT (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
3	3.20 ± 0.26	3	47.33	11.50	0.48	1.14
5	5.18 ± 0.13	2	59.00	7.07	-0.56	0.85
6	6.10 ± 0.10	4	61.00	12.83	-1.15	1.88
7	7.30 ± 0.11	4	65.00	6.63	-1.31	0.75
8	8.04 ± 0.25	10	69.10	13.66	-1.16	1.84
9	9.25 ± 0.21	9	77.00	11.47	-0.60	1.36
10	9.97 ± 0.28	12	82.16	12.21	-0.42	1.25
11	10.97 ± 0.28	19	84.00	7.11	-0.60	0.68
12	12.05 ± 0.30	13	84.00	11.75	-1.14	0.98
13	12.94 ± 0.27	11	88.54	10.59	-1.21	0.72
14	14.05 ± 0.23	8	93.37	8.50	-1.50	0.71

CT = cortical; Edad = edad cronológica; E. dec = edad decimal; n = nº de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.2.1.1.1- Ecuación de regresión de CTSDS:

$$\text{CTSDS} = -0.4838 - 0.0495 * \text{TTTO} \quad R^2 = 0.195$$

T-valor = -1.478 p-valor = 0.173 (no significativo)

En la figura 17 observamos que la cortical hasta los 7 años de edad tiende a disminuir, se incrementa entre los 8 y 10 años y a partir de esa edad vuelve a aparecer una tendencia decreciente. Aunque esta estructura no es significativa.

IV.2.1.1.2- Contraste de medias:

Tabla 10. Contraste de medias "t de student" entre el espesor cortical de pacientes y controles

EDAD (años)	MUJERES		HOMBRES	
	n	CT	n	CT
3	1	-	2	-
5	1	-	1	-
6	0	-	4	no sig.
7	2	-	2	-
8	6	no sig.	4	no sig.
9	6	no sig.	3	-
10	4	no sig.	8	no sig.
11	10	(p<0.05)	9	no sig.
12	5	(p<0.01)	8	(p<0.001)
13	4	(p<0.01)	7	(p<0.05)
14	1	-	7	(p<0.001)

CT = espesor cortical; n = n° de casos; Edad = edad cronológica.

* Los pacientes presentan valores más bajos que los controles en todos los puntos donde se detectan diferencias significativas.

IV.2.1.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPIANOS

Tabla 11. Diámetro de los metacarpianos en niños (ambos sexos) con déficit de hormona de crecimiento, antes de iniciar el tratamiento

EDAD (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	DM (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
3	3.20 ± 0.26	3	145.00	7.93	-0.46	0.48
5	5.18 ± 0.13	2	146.00	2.82	-1.10	0.53
6	6.10 ± 0.10	4	163.25	16.25	-0.51	1.27
7	7.30 ± 0.11	4	157.25	12.41	-1.12	0.93
8	8.04 ± 0.25	10	154.70	15.07	-1.55	1.18
9	9.25 ± 0.21	9	165.77	14.88	-1.17	1.09
10	9.97 ± 0.28	12	172.58	17.31	-1.31	1.13
11	10.97 ± 0.28	19	173.52	13.76	-1.62	0.91
12	12.05 ± 0.30	13	181.38	17.89	-1.43	1.18
13	12.94 ± 0.27	11	186.18	15.82	-1.37	0.95
14	14.05 ± 0.23	8	191.50	10.78	-1.69	0.57

DM = diámetro; Edad = edad cronológica; E. dec = edad decimal; n = nº de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.2.1.2.1- Ecuación de regresión de DMSDS:

$$DMSDS = 0.329 - 0.735 * \text{LOGARITMO}(TTTO) \quad R^2 = 0.698$$

$$T\text{-valor} = -4.565 \quad p\text{-valor} = 0.0013 \text{ (significativo)}$$

En la figura 18 se aprecia que el diámetro tiende a disminuir de forma exponencial, es decir, disminuye de forma brusca desde los 3 a los 5 años, y a partir de allí disminuye suavemente, esta estructura es significativa. Puede resultar contradictorio el dato a los 6 años de edad, pero en ese punto el rango de variación de la media es extenso, el valor de la media es menos representativo, por lo que podría ser más bajo y ajustarse a la recta.

IV.2.1.2.2- Contraste de medias:

La aplicación de "t de Student", muestra los siguientes resultados:

Tabla 12. Contraste de medias "t de student" entre el diámetro metacarpiano de pacientes y controles

EDAD (años)	MUJERES		HOMBRES	
	n	DM	n	DM
3	1	-	2	-
5	1	-	1	-
6	0	-	4	no sig.
7	2	-	2	-
8	6	(p<0.001)	4	(p<0.001)
9	6	(p<0.001)	3	-
10	4	(p<0.001)	8	(p<0.01)
11	10	(p<0.001)	9	(p<0.001)
12	5	no sig.	8	(p<0.001)
13	4	no sig.	7	(p<0.001)
14	1	-	7	(p<0.001)

DM = diámetro; n = n° de casos; Edad = edad cronológica.

* Los pacientes presentan valores más bajos que los controles en todos los puntos donde se detectan diferencias significativas.

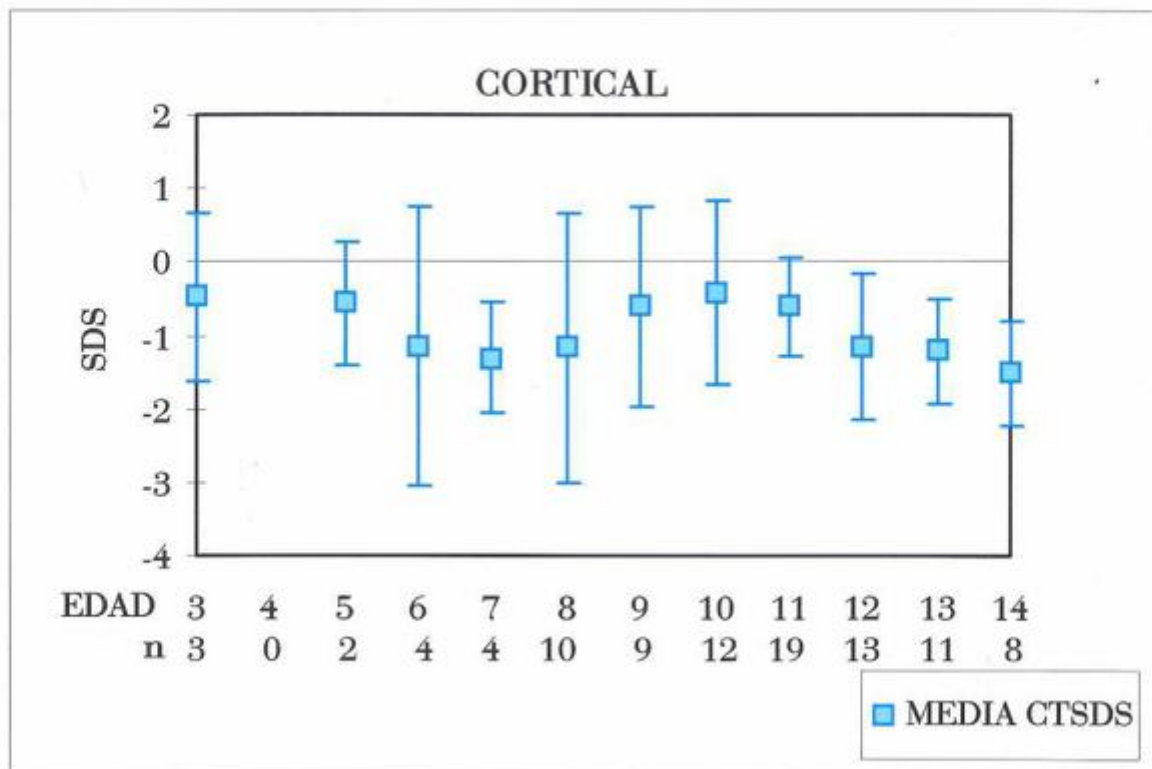


Fig. 23. Espesor cortical en niños (ambos sexos) con déficit de hormona de crecimiento, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

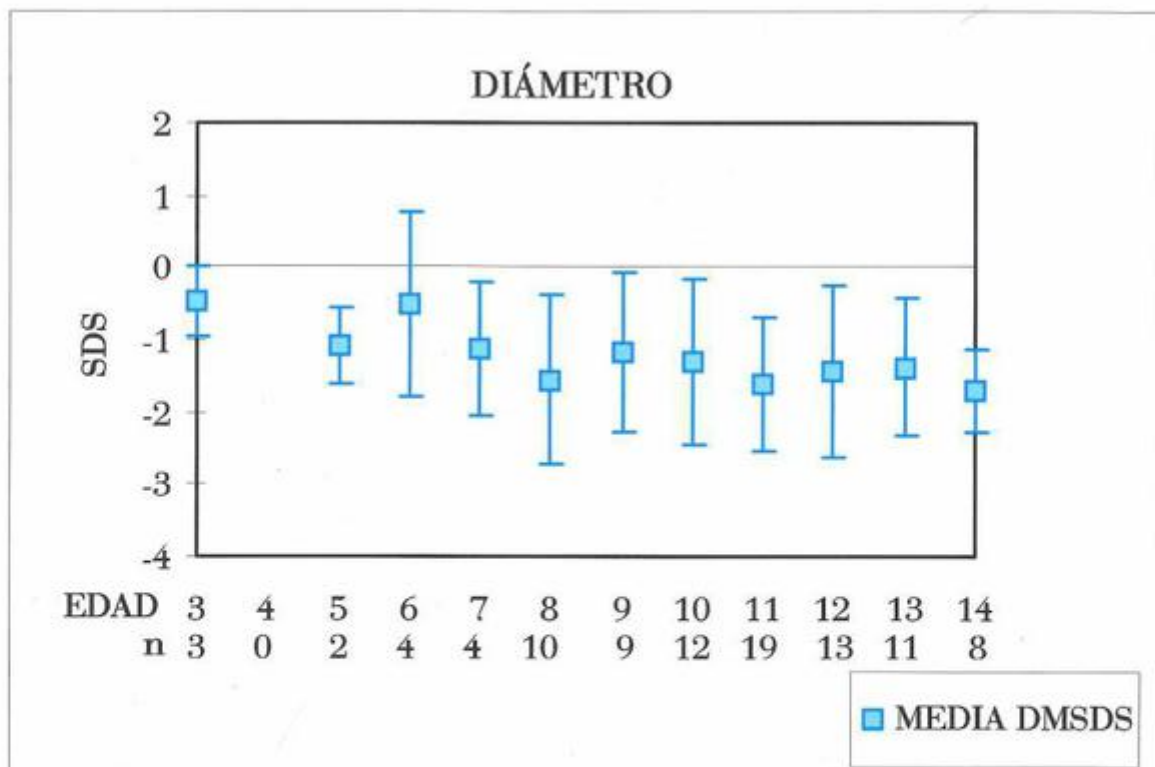


Fig. 24. Diámetro de los metacarpianos en niños (ambos sexos) con déficit de hormona de crecimiento, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

IV.2.2- PACIENTES EN TRATAMIENTO CON hGH

IV.2.2.1- CORTICAL DE LOS METACARPIANOS

Tabla 13. Espesor cortical en niños (ambos sexos) con déficit de hormona de crecimiento, durante el tratamiento con hGH

TTTO (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	CT (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
0	10.28 \pm 3.14	55	76.90	17.92	-1.16	1.17
1	11.48 \pm 3.13	66	88.25	18.72	-0.76	1.13
2	12.79 \pm 2.71	66	100.13	17.78	-0.52	1.06
3	13.44 \pm 2.44	63	105.63	19.25	-0.45	1.02
4	14.25 \pm 2.53	52	112.78	20.59	-0.40	0.99
5	14.44 \pm 3.04	25	115.80	19.50	-0.29	1.00
6	14.18 \pm 2.54	15	116.46	18.11	-0.05	0.91
7	13.38 \pm 3.13	6	105.16	16.66	-0.36	1.14

CT = cortical; TTTO = tiempo de tratamiento con hGH; E. dec = edad decimal; n = n° de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.2.2.1.1- Ecuación de regresión de CTSDS:

$$CTSDS = -0.554 + 0.126 * \text{LOGARITMO}(TTTO) \quad R^2 = 0.823$$

T-valor = 5.296 p-valor = 0.0018 (significativo)

En la figura 19 se aprecia un aumento brusco de la cortical durante el primer año de tratamiento y a partir de allí mantiene un crecimiento moderado. Esta estructura es significativa.

IV.2.2.1.2- Contraste de medias:

Se encuentran diferencias significativas entre el inicio del tratamiento y el 2º año ($p < 0.01$); entre el inicio del tratamiento y el 3º año ($p < 0.001$); entre el inicio del tratamiento y el 4º año ($p < 0.001$); entre el inicio del tratamiento y el 5º año ($p < 0.01$); entre el inicio del tratamiento y el 6º año ($p < 0.01$). No se detectan diferencias significativas entre el inicio del tratamiento y el 1º y 7º años.

Al comparar los pacientes antes de iniciar el tratamiento y los tratados con una edad decimal media similar, se detecta mayor cortical en los pacientes tratados a partir del 2º año de tratamiento ($p < 0.05$), ($p < 0.05$), ($p < 0.01$), ($p < 0.01$), ($p < 0.001$), en el 7º año no se detectan diferencias significativas.

IV.2.2.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPIANOS

Tabla 14. Diámetro de los metacarpianos en niños (ambos sexos) con déficit de hormona de crecimiento, durante el tratamiento con hGH

TTTO (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	DM (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
0	10.28 ± 3.14	55	171.40	20.66	-1.41	0.98
1	11.43 ± 3.13	66	182.62	22.73	-1.08	1.12
2	12.79 ± 2.71	66	193.04	22.56	-0.93	1.14
3	13.44 ± 2.44	63	195.93	23.23	0.94	1.18
4	14.25 ± 2.53	52	204.39	24.01	-0.72	1.35
5	14.44 ± 3.04	25	203.20	23.35	0.95	0.77
6	14.18 ± 2.54	15	204.46	24.57	-0.81	1.40
7	13.38 ± 3.13	6	202.66	23.35	0.80	0.66

DM - diámetro; TTTO - tiempo de tratamiento con hGH; E. dec - edad decimal; n - nº de casos; \bar{X} - media aritmética; DS - desviación típica; SDS - desviación standard score.

IV.2.2.2.1- Ecuación de regresión de DMSDS:

$$\text{DMSDS} = -0.993 + 0.0836 * \text{LOGARITMO}(\text{TTTO}) \quad R^2 = 0.862$$

T-valor = 6.131 p-valor = 0.0008 (significativo)

Según muestra la figura 20 y su ecuación de regresión, el diámetro sigue una evolución similar a la cortical, aumenta significativamente, de forma más marcada durante el primer periodo. A partir del 4º año de tratamiento, su comportamiento parece más aleatorio.

IV.2.2.2.2- Contraste de medias:

Se encuentran diferencias significativas entre el inicio del tratamiento y el 2º año ($p < 0.05$); entre el inicio del tratamiento y el 3º año ($p < 0.05$); entre el inicio del tratamiento y el 4º año ($p < 0.01$); entre el inicio del tratamiento y el 5º año ($p < 0.05$). No se detectan diferencias significativas entre el inicio del tratamiento y el 1º, 6º y 7º años.

Al comparar los pacientes antes de iniciar el tratamiento y los tratados con una edad decimal media similar, se detecta mayor diámetro en los pacientes tratados a partir del 4º año de tratamiento ($p < 0.01$), ($p < 0.05$), ($p < 0.05$), en el 7º año no se detectan diferencias significativas.

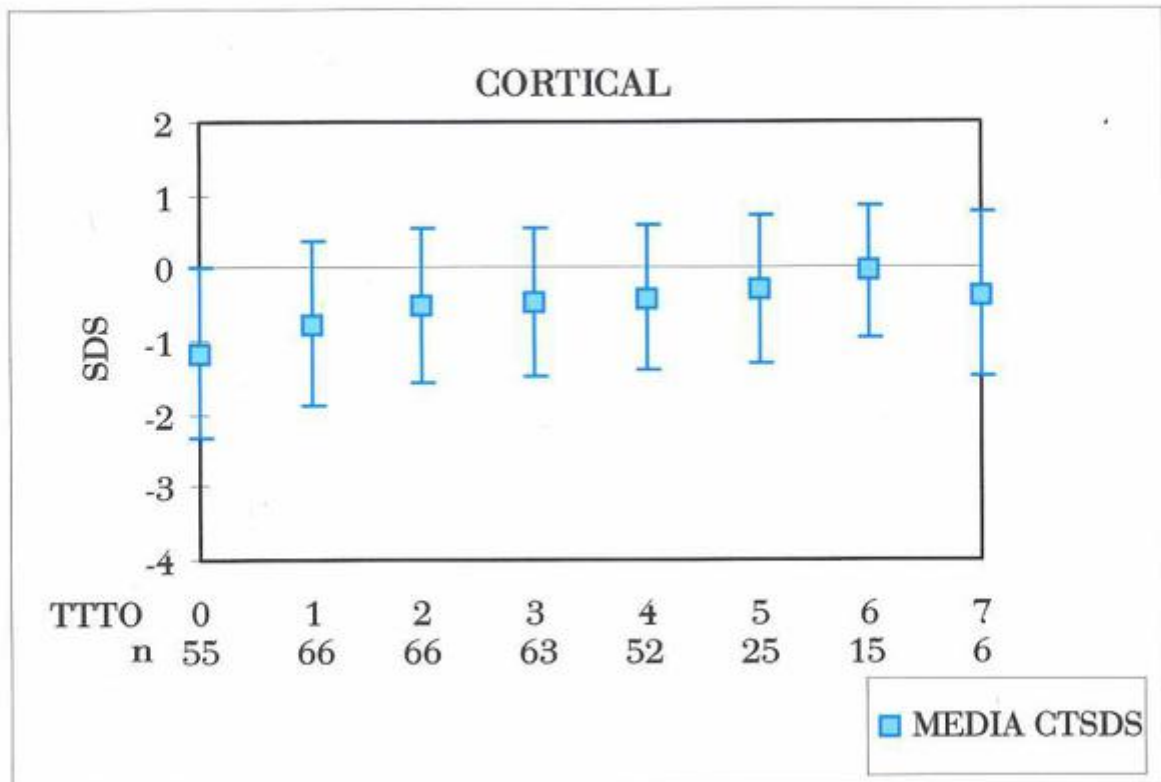


Fig. 25. Evolución del espesor cortical en niños (ambos sexos) con déficit de hormona de crecimiento, durante el tratamiento con hGH

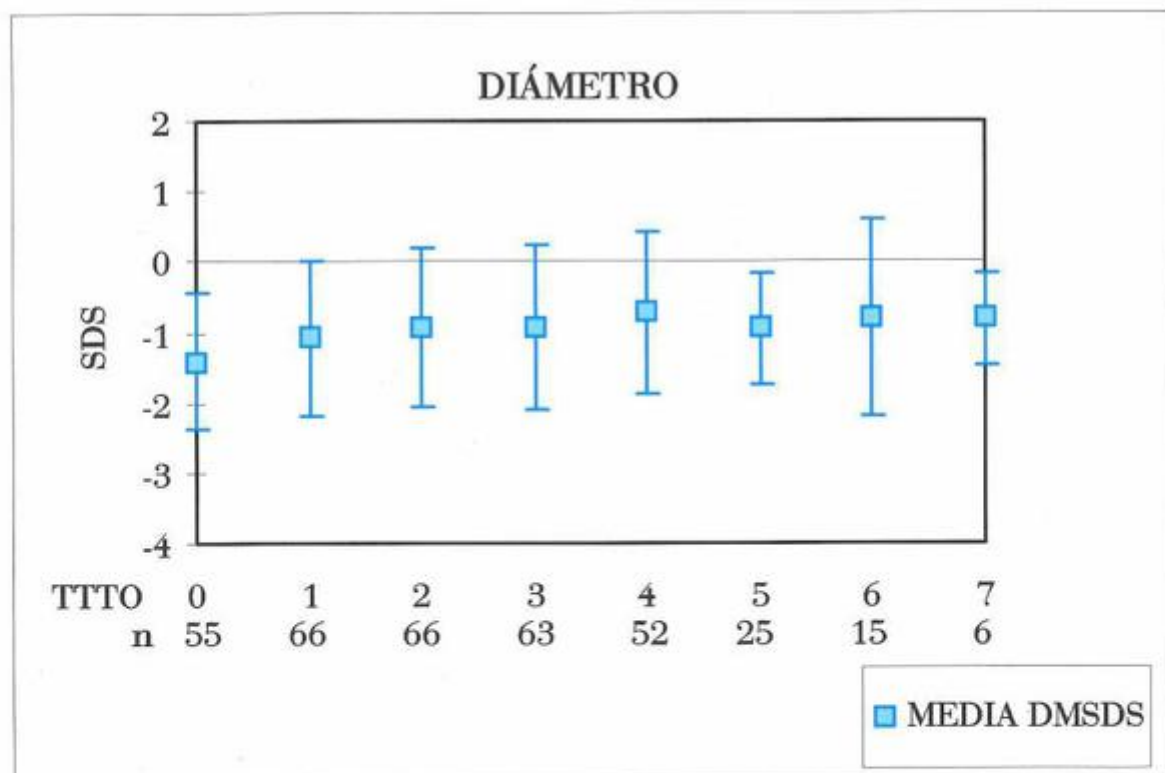


Fig. 26. Evolución del diámetro de los metacarpianos en niños (ambos sexos) con déficit de hormona de crecimiento, durante el tratamiento con hGH

IV.2.3- ESTUDIO DE CORRELACIÓN

IV.2.3.1- PACIENTES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

Tabla 15. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con la cortical, en niños (ambos sexos) con déficit de GH, antes de iniciar el tratamiento

CTSDS	EDAD	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
EOSDS	CORR.	0.901	0.901	0.885	0.755	0.553	0.207	0.231	0.744	0.815	0.222
	P VALOR	0.233	0.998	0.115	0.049	0.121	0.517	0.407	0.004	0.007	0.596
TSDS	CORR.	0.987	0.911	0.185	0.759	0.134	0.472	0.239	0.538	0.348	0.779
	P VALOR	0.227	0.089	0.815	0.032	0.731	0.181	0.354	0.034	0.294	0.022
PSDS	CORR.	0.900	0.789	0.876	0.173	0.090	0.046	0.882	0.476	0.324	0.297
	P VALOR	0.237	0.260	0.128	0.681	0.938	0.885	0.130	0.118	0.361	0.475
PTSDS	CORR.	0.877	0.259	0.669	0.444	-0.121	-0.356	0.051	0.246	0.497	0.130
	P VALOR	0.753	0.888	0.301	0.318	0.878	0.283	0.849	0.492	0.173	0.758
PSSDS	CORR.	-0.972	-0.705	-0.401	-0.115	-0.178	-0.054	-0.169	-0.243	0.131	0.124
	P VALOR	0.151	0.301	0.599	0.805	0.821	0.875	0.531	0.493	0.736	0.769

EDAD - edad cronológica; SDS - desviación standard score; CTSDS - SDS de la cortical; EOSDS - SDS de la edad ósea; TSDS - SDS de la talla; PSDS - SDS del peso; PTSDS - SDS del pliegue tricipital; PSSDS - SDS del pliegue subescapular.

Tabla 16. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con el diámetro, en niños (ambos sexos) con déficit de GH, antes de iniciar el tratamiento

DMSDS	EDAD	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
EOSDS	CORR.	-0.700	0.614	0.522	0.565	0.199	0.246	0.247	0.431	0.407	0.424
	P VALOR	0.506	0.186	0.478	0.186	0.608	0.440	0.387	0.141	0.276	0.294
TSDS	CORR.	0.999	0.496	-0.066	0.065	0.002	0.696	0.232	0.383	0.122	0.684
	P VALOR	0.007	0.504	0.953	0.879	0.995	0.014	0.370	0.190	0.720	0.061
PSDS	CORR.	-0.698	0.317	0.448	0.034	0.103	0.203	0.540	0.322	0.436	0.546
	P VALOR	0.507	0.683	0.552	0.946	0.791	0.526	0.038	0.068	0.219	0.162
PTSDS	CORR.	-0.041	-0.080	-0.975	-0.509	-0.339	-0.201	0.146	0.321	0.024	0.424
	P VALOR	0.974	0.949	0.024	0.341	0.660	0.553	0.588	0.366	0.950	0.294
PSSDS	CORR.	0.834	0.565	-0.908	-0.497	-0.830	-0.125	0.022	-0.112	0.216	0.193
	P VALOR	0.371	0.617	0.092	0.256	0.620	0.714	0.934	0.756	0.576	0.647

EDAD - edad cronológica; SDS - desviación standard score; DMSDS - SDS del diámetro; EOSDS - SDS de la edad ósea; TSDS - SDS de la talla; PSDS - SDS del peso; PTSDS - SDS del pliegue tricipital; PSSDS - SDS del pliegue subescapular.

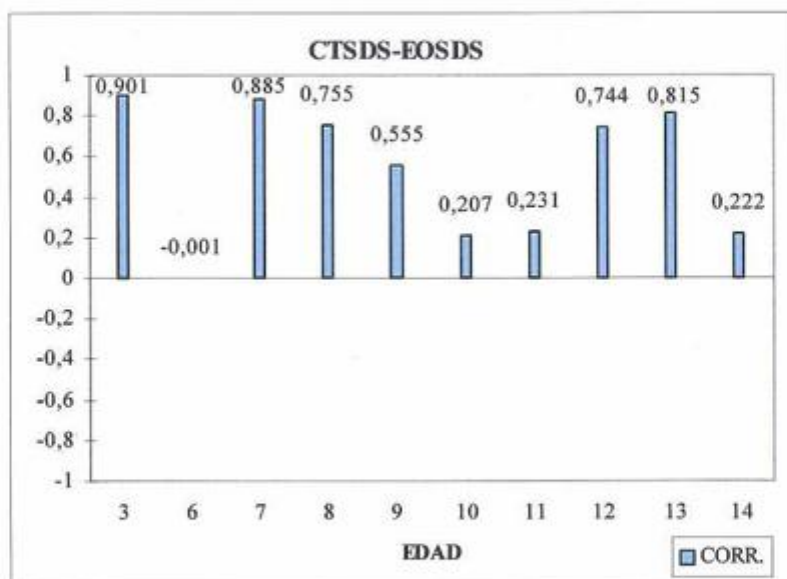


Fig. 27. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y EOSDS

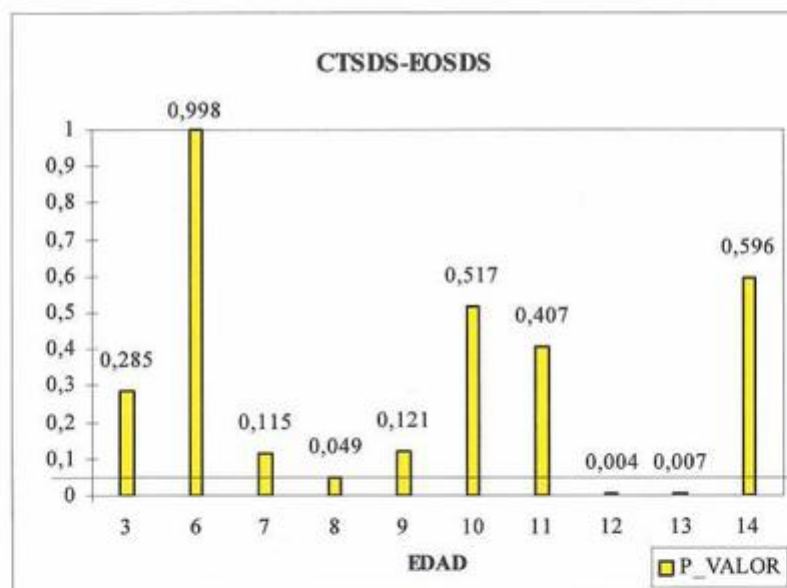


Fig. 28. P-valores entre CTSDS y EOSDS.

La edad ósea se relaciona directamente con la cortical a la edad de 8, 12, y 13 años, además dados los p_valores y coeficientes, esta dependencia es notable.

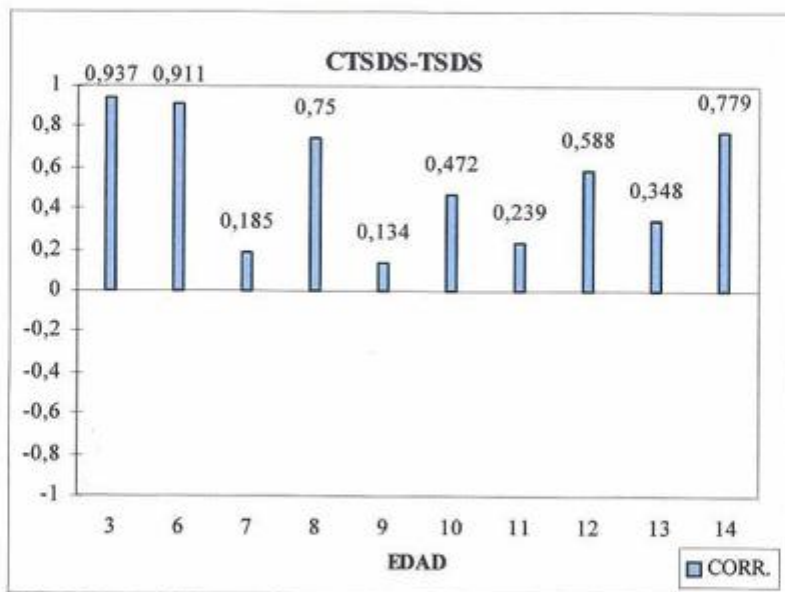


Fig. 29. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y TSDS

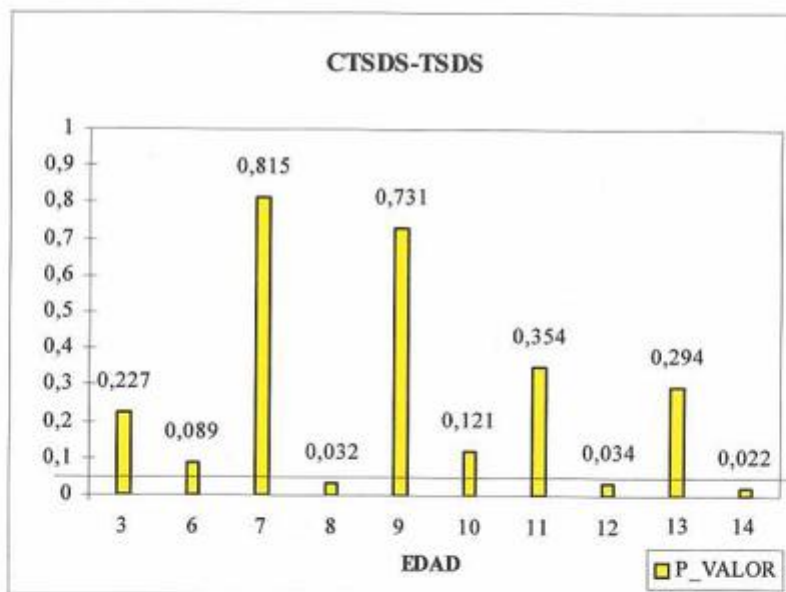


Fig. 30. P-valores entre CTSDS y TSDS.

La talla se relaciona de forma positiva con la cortical a los 8, 12 y 14 años de edad. Esta relación es ya importante a los 8 y 14 años, pero moderada a los 12.

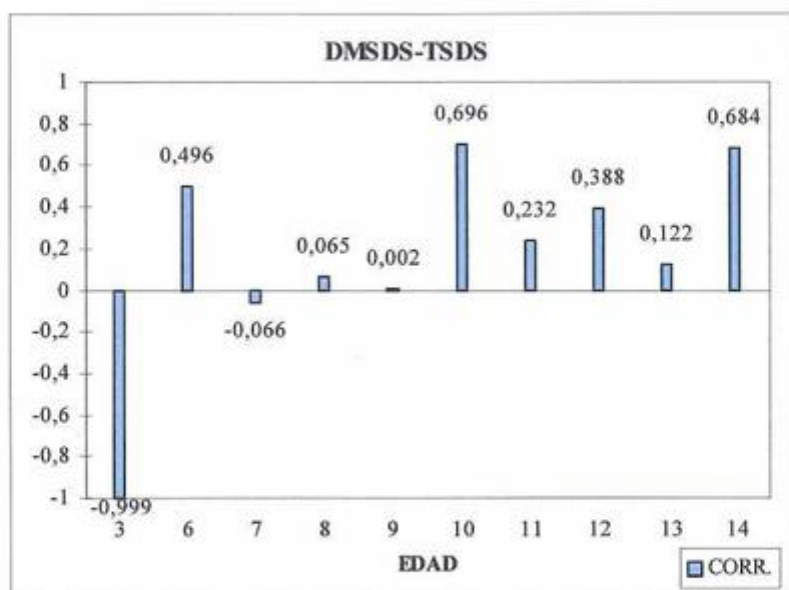


Fig. 31. Coeficiente de correlación lineal entre DMSDS y TSDS

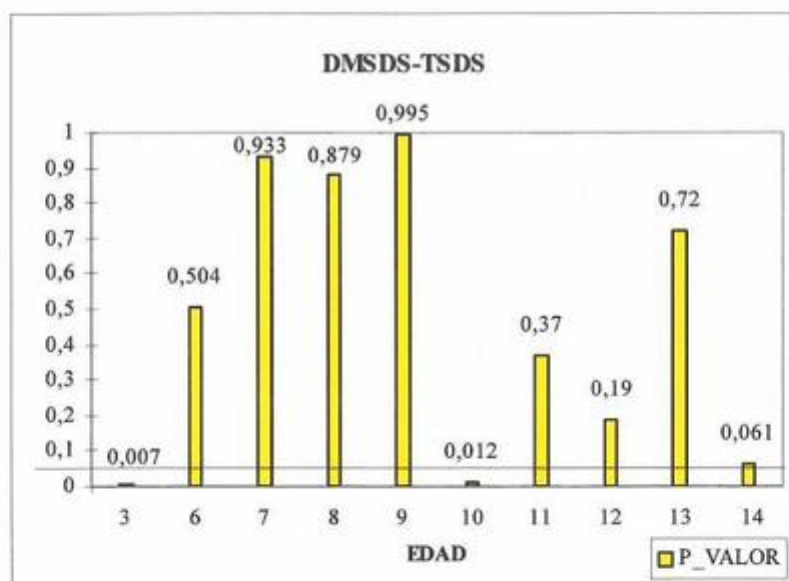


Fig. 32. P-valores entre DMSDS y TSDS.

La talla y el diámetro se han relacionado a los 3 y 10 años, su relación es muy alta e inversa a los 3 años de edad y no tan notable aunque sí importante y directa a los 10 años.

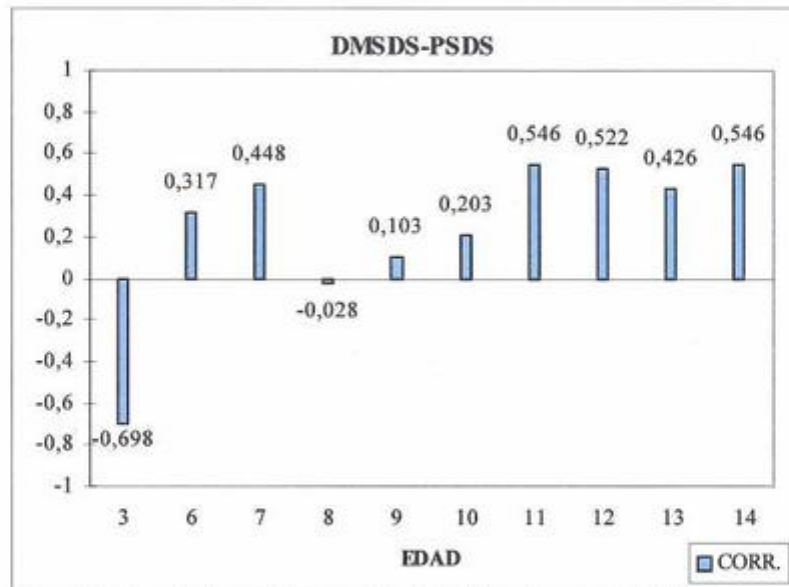


Fig. 33. Coeficiente de correlación lineal entre DMSDS y PSDS

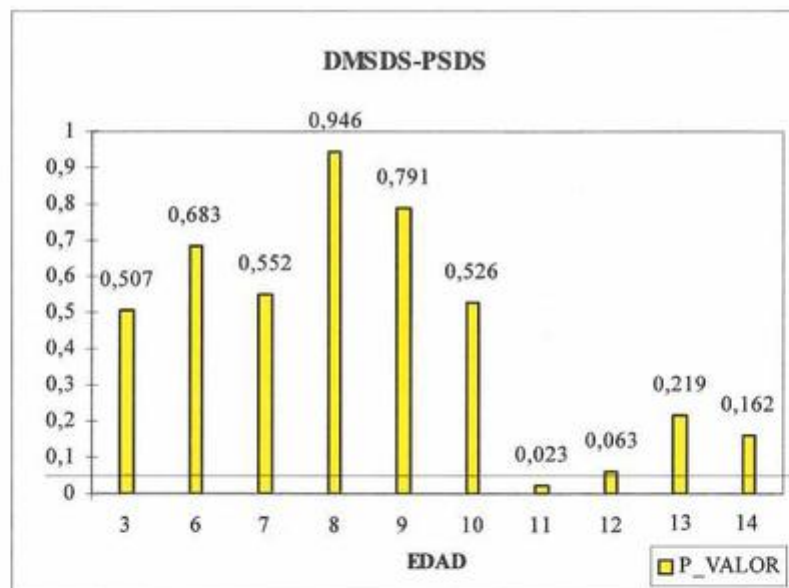


Fig. 34. P-valores entre DMSDS y PSDS.

Entre el peso y el diámetro se evidencia una cierta relación a los 11 años. A los 12 el p_valor asociado aunque no es significativo está rozando el límite, y observando su coeficiente parece existir una muy ligera relación.

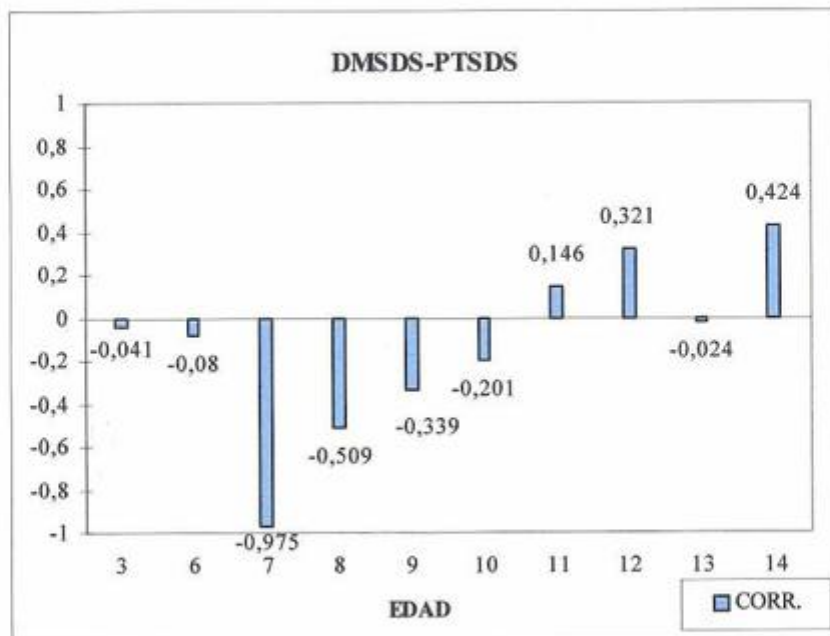


Fig. 35. Coeficiente de correlación lineal entre DMSDS y PTSDS

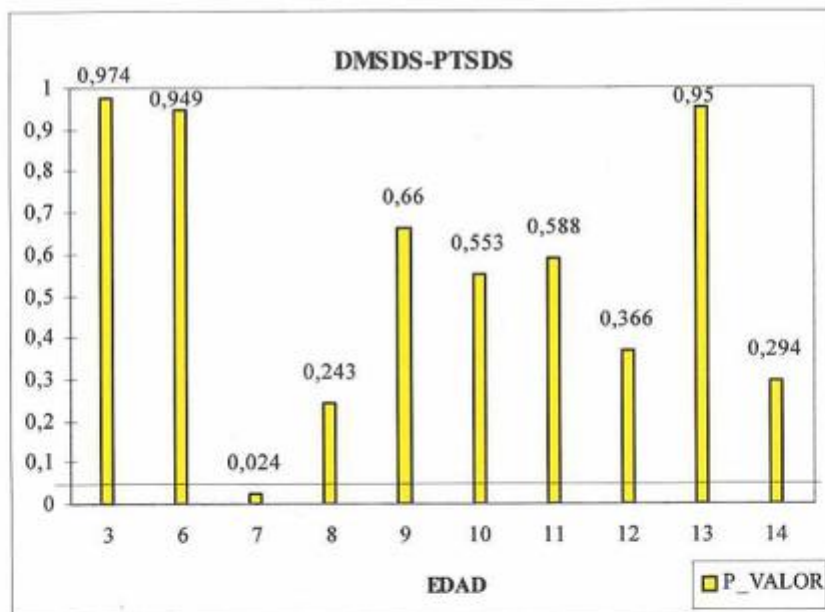


Fig. 36. P-valores entre DMSDS y PTSDS.

El diámetro ha presentado una relación inversa con el PT a los 7 años de edad. Dado el coeficiente de correlación y su p-valor esta relación es fuerte.

IV.2.3.2- TRATAMIENTO CON hGH

Tabla 17. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con la cortical, en niños (ambos sexos) con déficit de GH, tratados con hGH

CTSDS	CTSDS								
	TITO	0	1	2	3	4	5	6	7
EOSDS	CORR.	0.579	0.552	0.545	0.526	0.477	0.091	0.743	0.518
	P_VALOR	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.665	0.002	0.298
TSDS	CORR.	0.530	0.597	0.509	0.504	0.356	0.411	0.273	0.277
	P_VALOR	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.037	0.324	0.594
PSDS	CORR.	0.422	0.507	0.551	0.584	0.516	0.298	0.305	0.056
	P_VALOR	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.147	0.135	0.915
PTSDS	CORR.	-0.091	-0.035	-0.105	0.132	0.154	-0.112	-0.074	-0.053
	P_VALOR	0.575	0.808	0.419	0.303	0.290	0.626	0.801	0.847
PSSDS	CORR.	0.094	0.101	0.029	0.279	0.381	0.079	0.283	-0.141
	P_VALOR	0.514	0.315	0.824	0.028	0.022	0.731	0.325	0.856

TITO = tiempo de tratamiento con hGH; SDS = desviación standard score; CTSDS = SDS de la cortical, EOSDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla, PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricigüal; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

Tabla 18. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con el diámetro, en niños (ambos sexos) con déficit de GH, tratados con hGH

DMSDS	DMSDS								
	TITO	0	1	2	3	4	5	6	7
EOSDS	CORR.	0.244	0.331	0.182	0.219	0.318	0.116	0.240	-0.583
	P_VALOR	0.090	0.007	0.264	0.090	0.024	0.560	0.300	0.224
TSDS	CORR.	0.119	0.263	0.310	0.283	0.166	0.042	0.354	-0.192
	P_VALOR	0.383	0.032	0.011	0.021	0.272	0.839	0.195	0.715
PSDS	CORR.	0.180	0.222	0.240	0.322	0.221	0.076	0.280	-0.351
	P_VALOR	0.176	0.072	0.056	0.010	0.116	0.718	0.311	0.494
PTSDS	CORR.	0.000	-0.122	-0.293	-0.149	-0.225	-0.284	-0.216	-0.192
	P_VALOR	1.000	0.354	0.022	0.247	0.119	0.212	0.457	0.807
PSSDS	CORR.	-0.052	-0.163	-0.152	0.072	0.042	-0.337	-0.007	0.468
	P_VALOR	0.718	0.165	0.289	0.577	0.773	0.184	0.979	0.581

TITO = tiempo de tratamiento con hGH; SDS = desviación standard score; DMSDS = SDS del diámetro, EOSDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricigüal; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

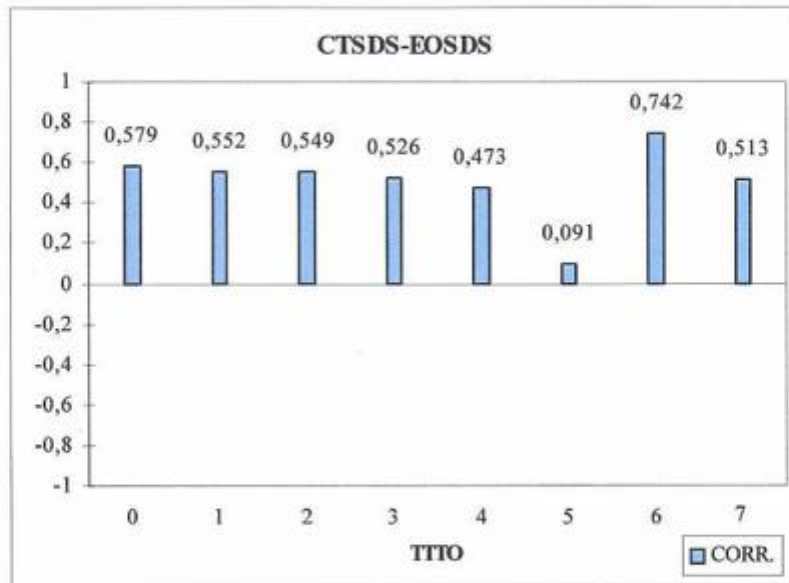


Fig. 37. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y EOSDS

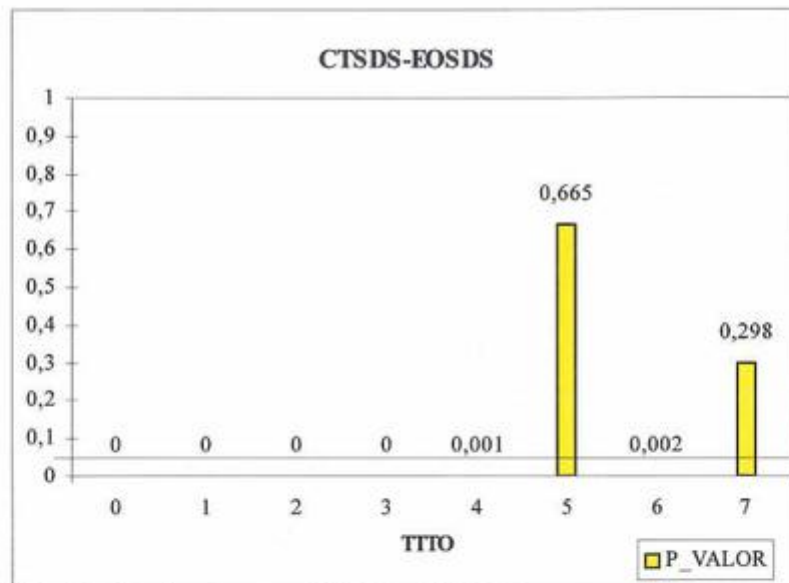


Fig. 38. P-valores entre CTSDS y EOSDS.

La edad ósea y la cortical están relacionados desde el punto 0 al 4º año de tratamiento y el 6º año, la relación es moderada salvo en el 6º año que es más fuerte.

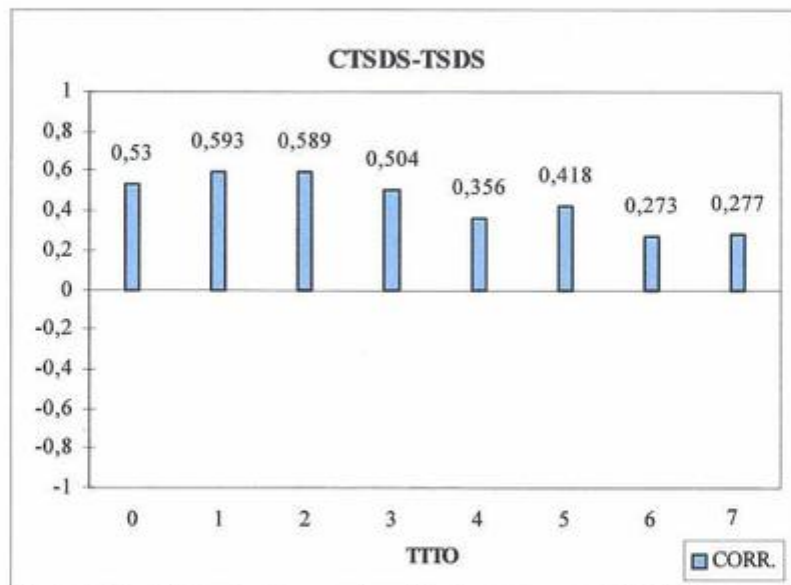


Fig. 39. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y TSDS

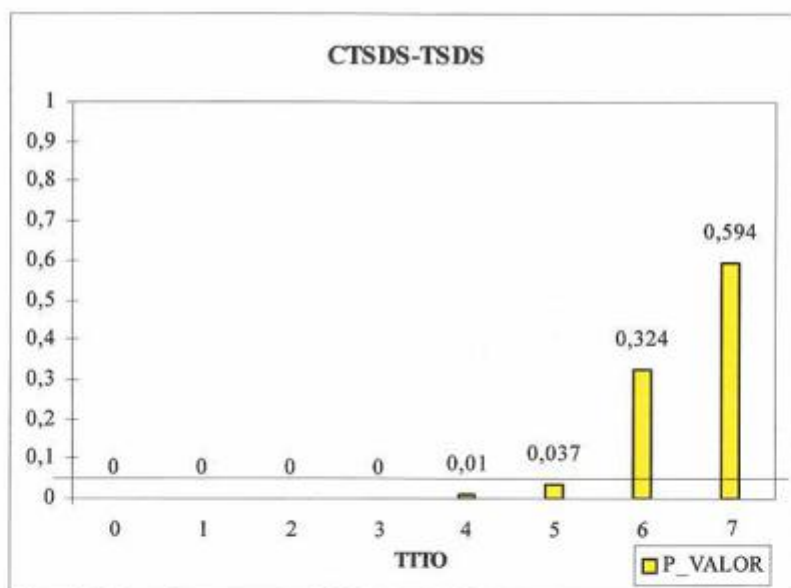


Fig. 40. P-valores entre CTSDS y TSDS.

La cortical y la talla se relacionan positivamente y de forma ligero-moderada desde el punto 0 al 5º año de tratamiento.

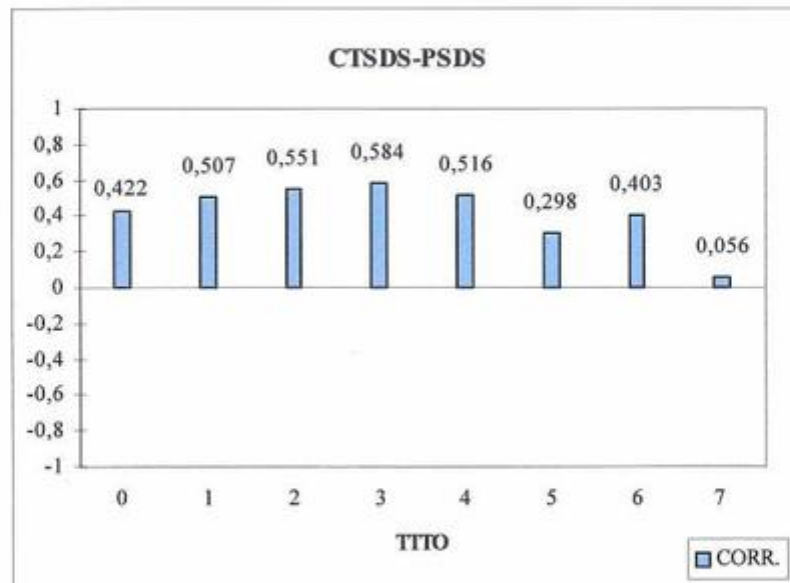


Fig. 41. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y PSDS

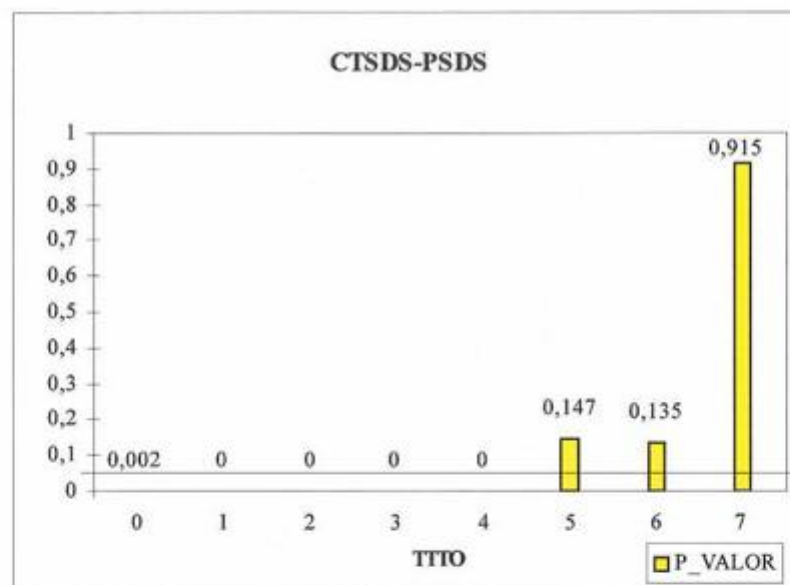


Fig. 42. P-valores entre CTSDS y PSDS.

La cortical y el peso se relacionan positivamente y de forma ligero-moderada desde el punto 0 al 4^o año de tratamiento.

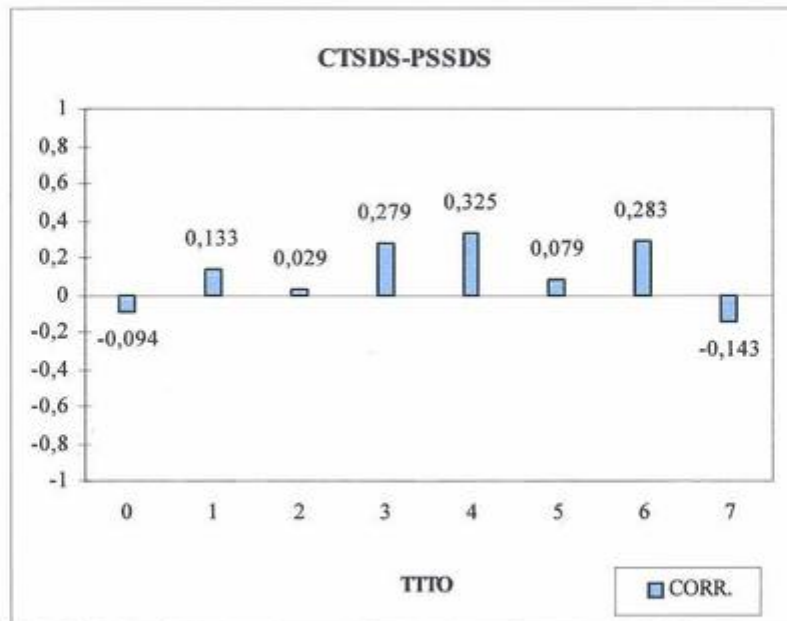


Fig. 43. Coeficiente de correlación lineal entre CTSDS y PSSDS

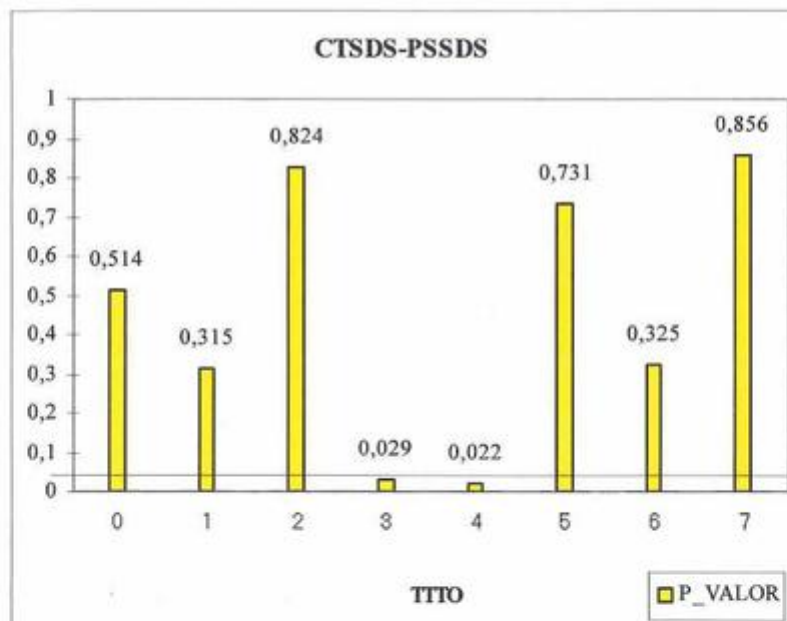


Fig. 44. P-valores entre CTSDS y PSSDS.

Se ha detectado una relación muy débil entre la cortical y el PS a los 3 y 4 años de tratamiento.

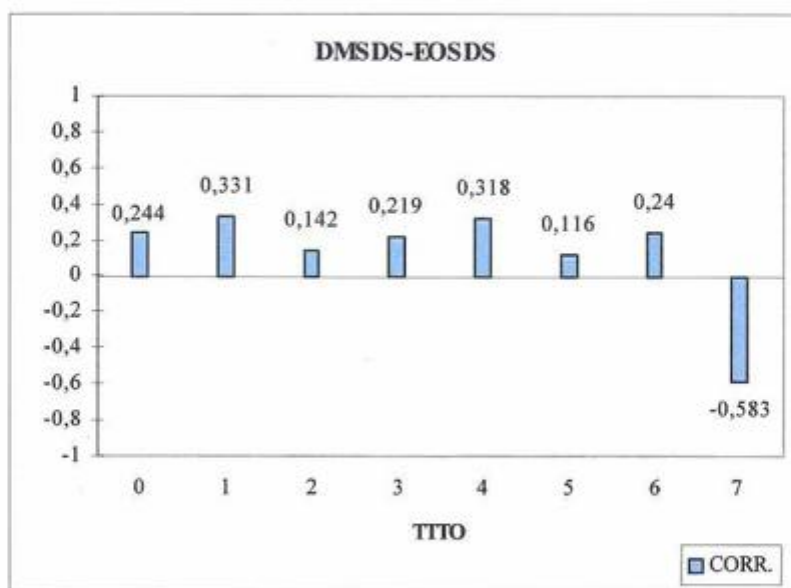


Fig. 45. Coeficiente de correlación lineal entre DMSDS y EOSDS

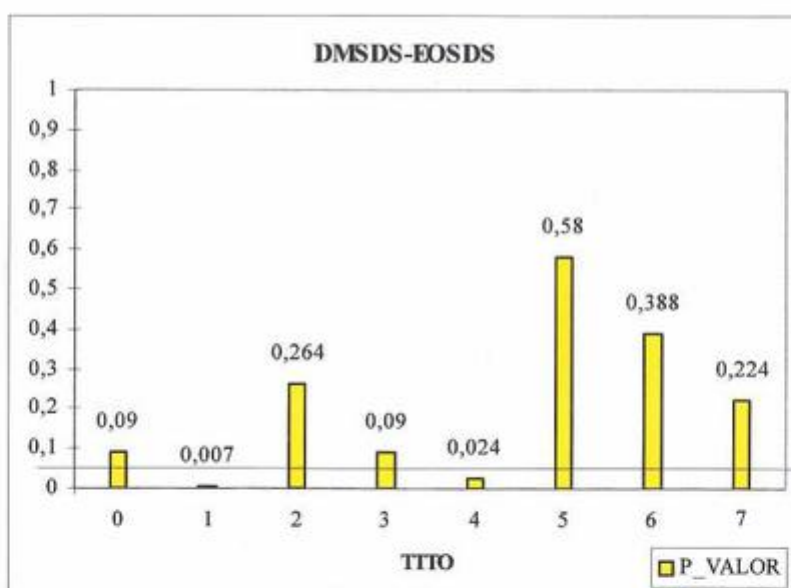


Fig. 46. P-valores entre DMSDS y EOSDS.

La edad ósea y el diámetro únicamente se relacionaron el 1º y 4º años de tratamiento, dado el coeficiente de correlación la relación es muy débil.

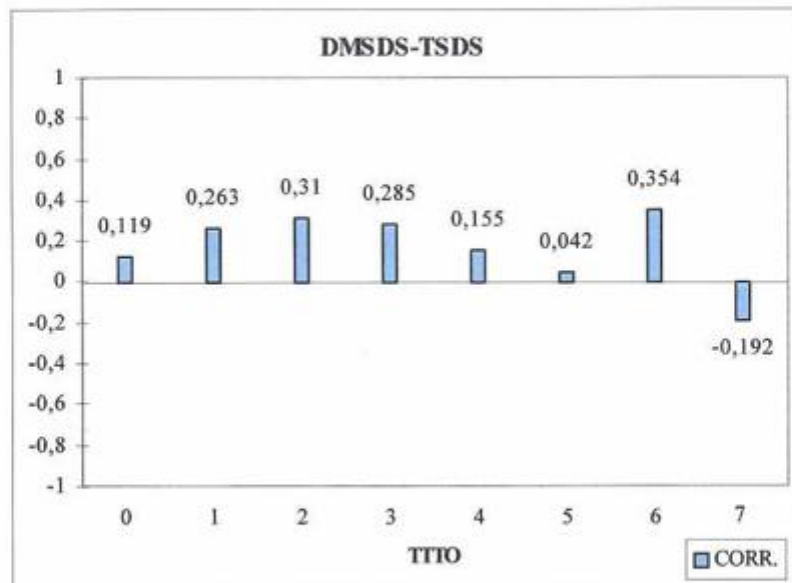


Fig. 47. Coeficiente de correlación lineal entre DMSDS y TSDS

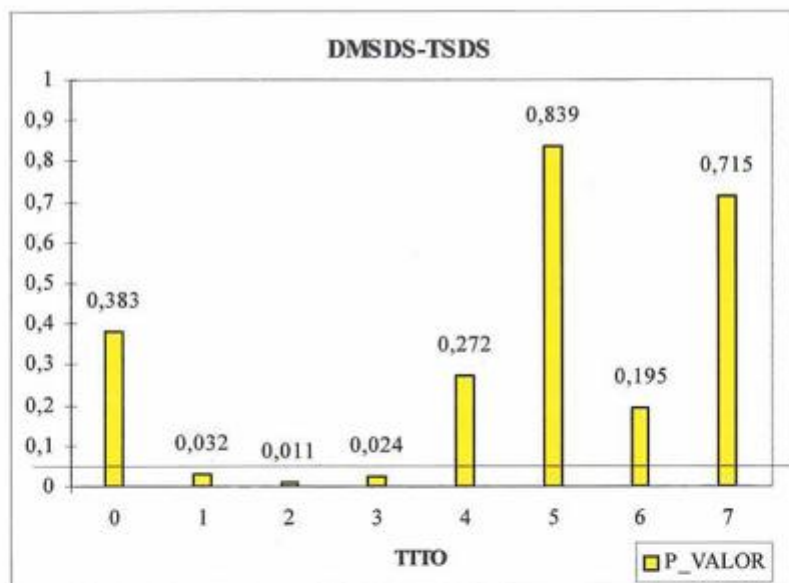


Fig. 48. P-valores entre DMSDS y TSDS.

Se ha detectado una muy ligera relación entre la talla y el diámetro durante el 1º, 2º y 3º años de tratamiento.

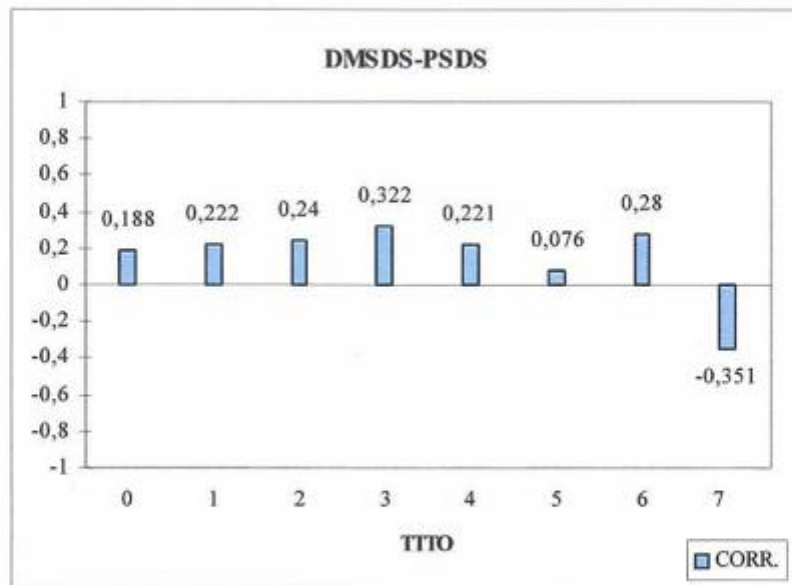


Fig. 49. Coeficiente de correlación lineal entre DMSDS y PSDS

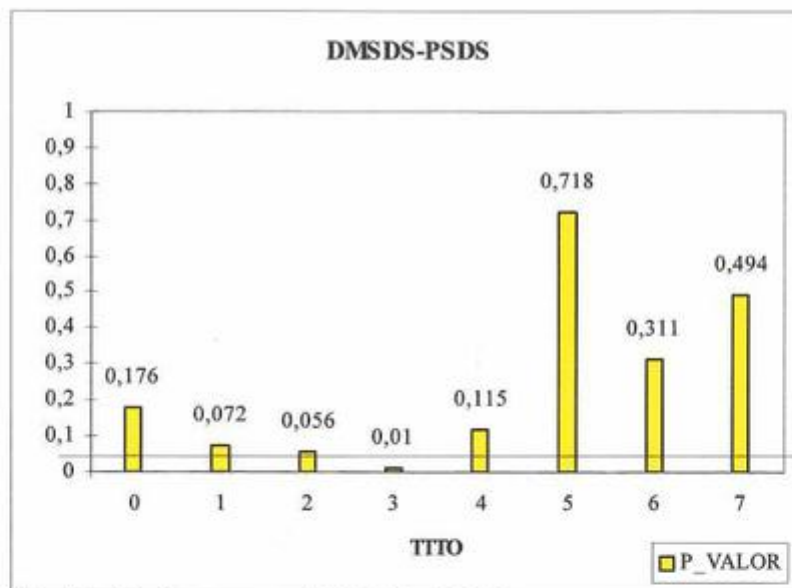


Fig. 50. P-valores entre DMSDS y PSDS.

Salvo en el tercer año de tratamiento, el peso y el diámetro no están relacionados, y además en el tercer año la relación es muy débil.

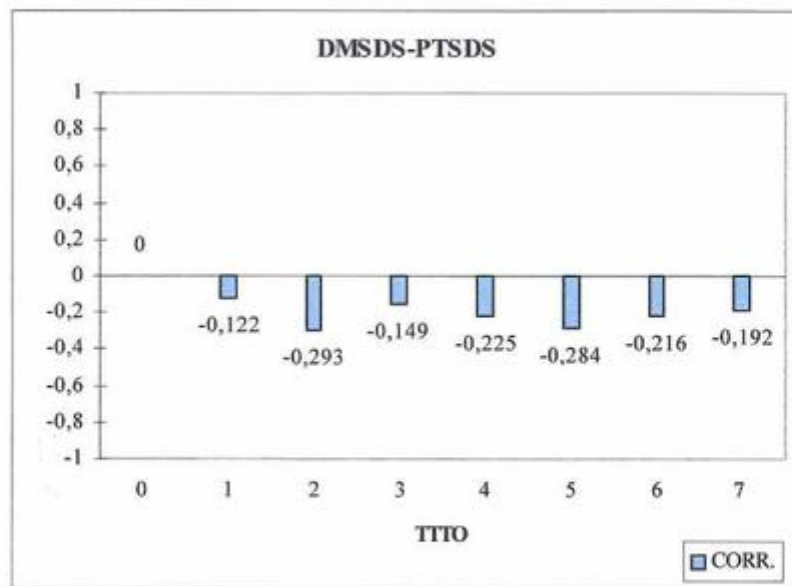


Fig. 51. Coeficiente de correlación lineal entre DMSDS y PTSDS

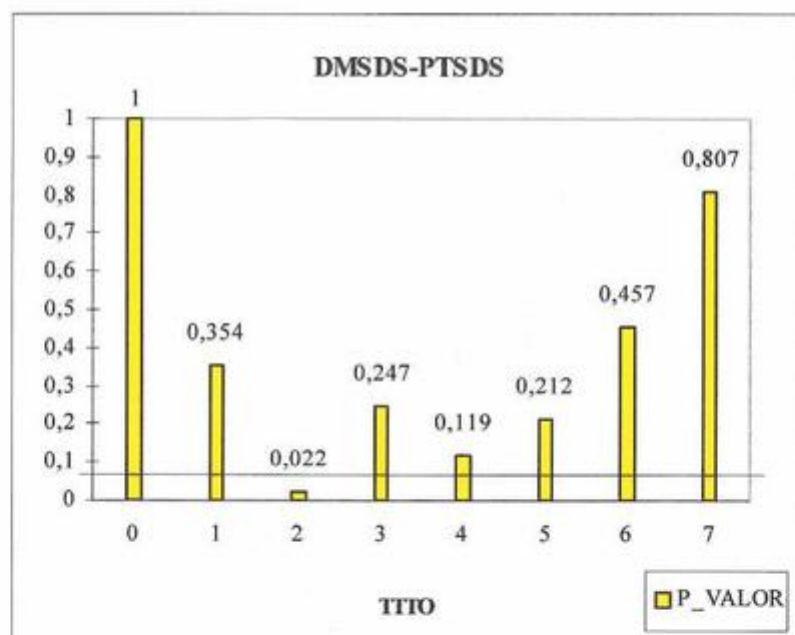


Fig. 52. P-valores entre DMSDS y PTSDS.

Se ha detectado una débil relación negativa, entre diámetro y PT durante el 2º año de tratamiento.

IV.2.4- PARÁMETROS CLÍNICOS Y ÓSEOS

IV.2.4.1- PACIENTES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

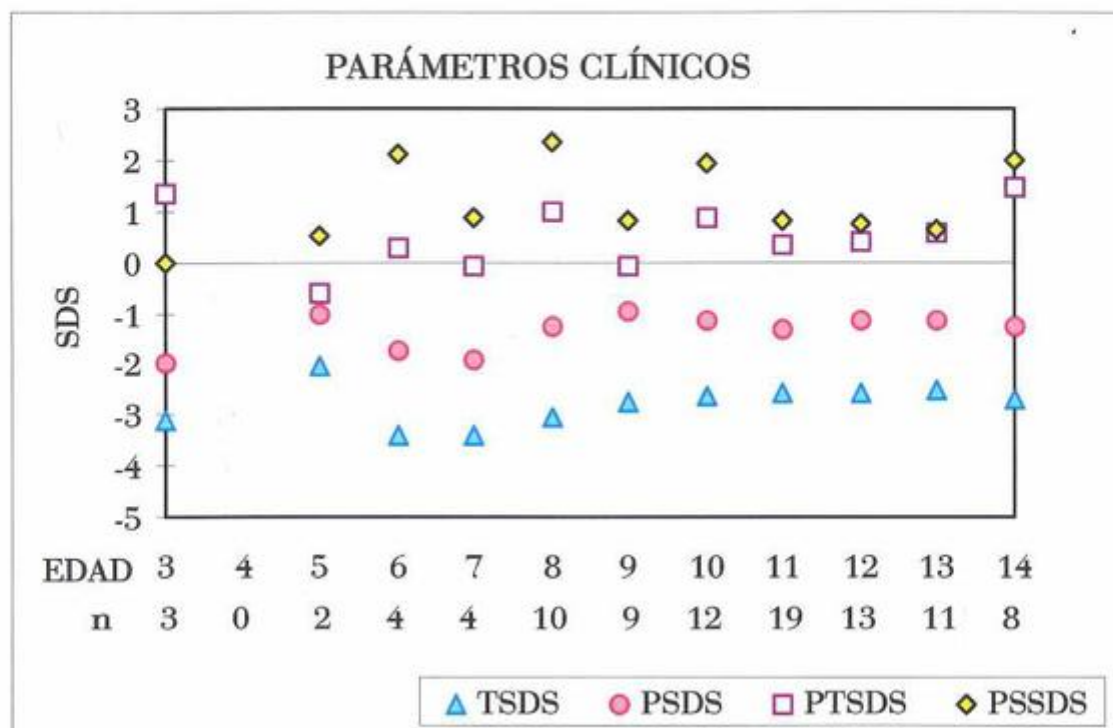


Fig.53. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricípital y subescapular) en niños (ambos sexos) afectados de déficit de hormona de crecimiento, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

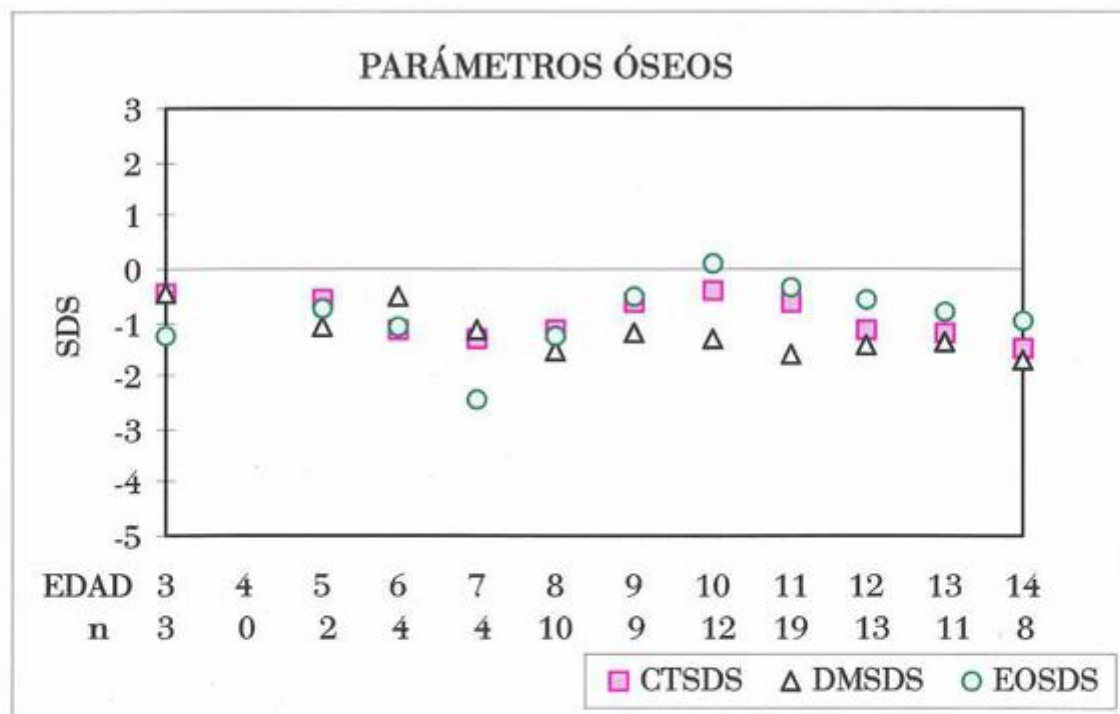


Fig.54. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niños (ambos sexos) afectados de déficit de hormona de crecimiento, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

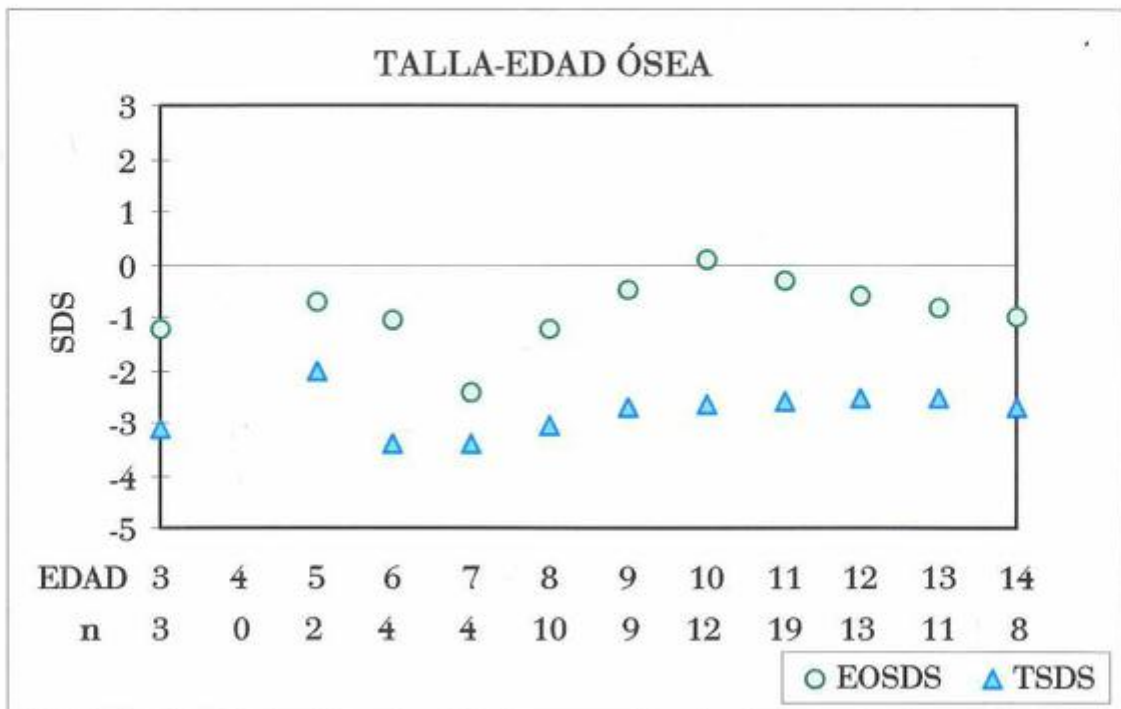


Fig.55. Evolución de la talla y la edad ósea en niños (ambos sexos) afectados de déficit de hormona de crecimiento, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

IV.2.4.2- TRATAMIENTO CON hGH

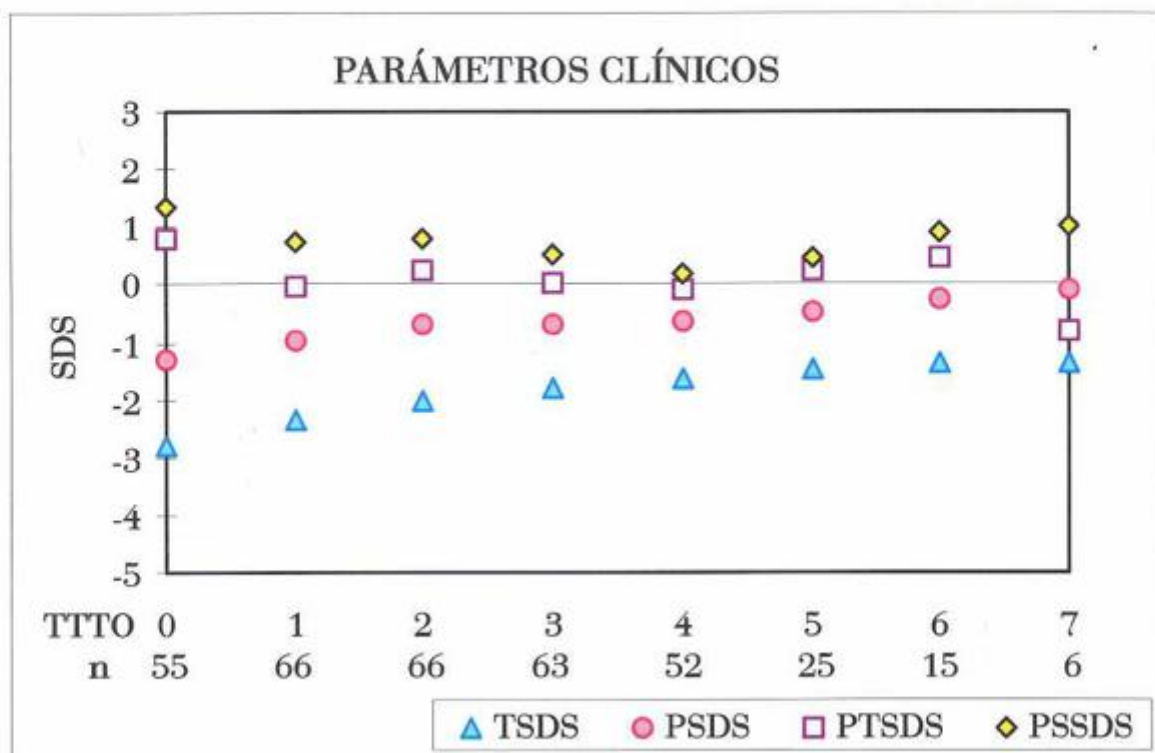


Fig.56. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricípital y subescapular) en niños (ambos sexos) afectados de déficit de hormona de crecimiento, tratados con hGH

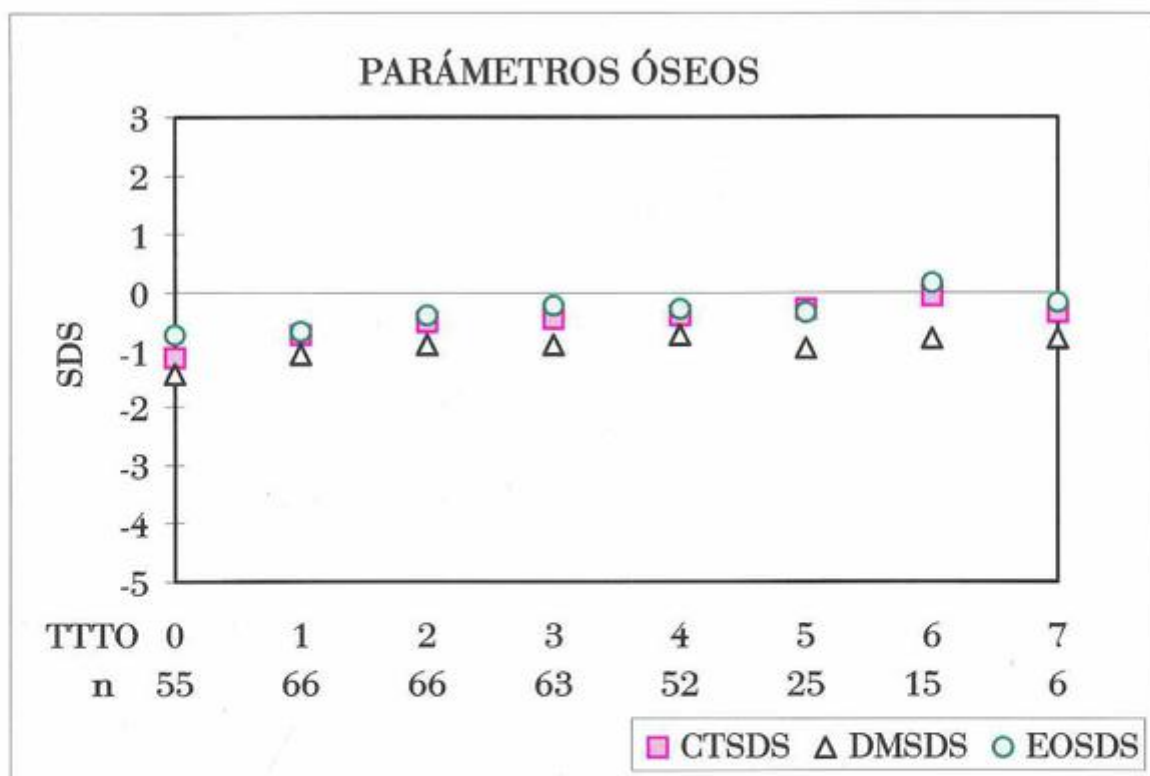


Fig.57. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niños (ambos sexos) afectados de déficit de hormona de crecimiento, tratados con hGH

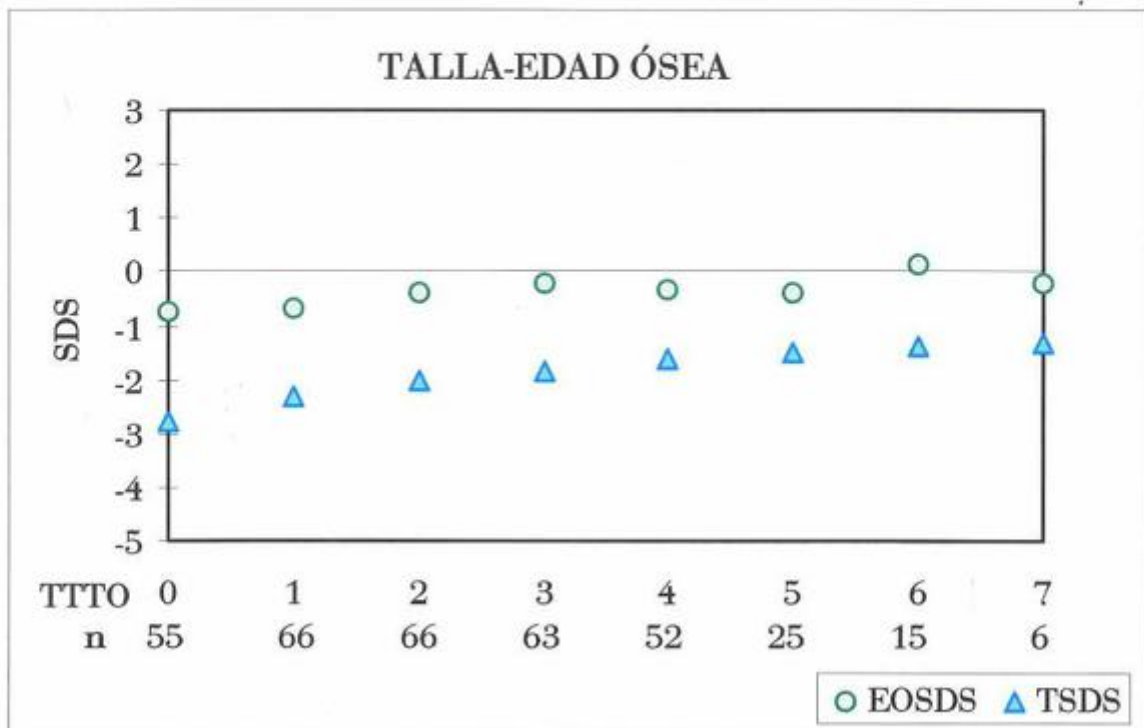


Fig.58. Evolución de la talla y la edad ósea en niños (ambos sexos) afectos de déficit de hormona de crecimiento, tratados con hGH

IV.2.5- PARÁMETROS CLÍNICOS Y ÓSEOS. ESTUDIO LONGITUDINAL

IV.2.5.1- TRATAMIENTO CON hGH

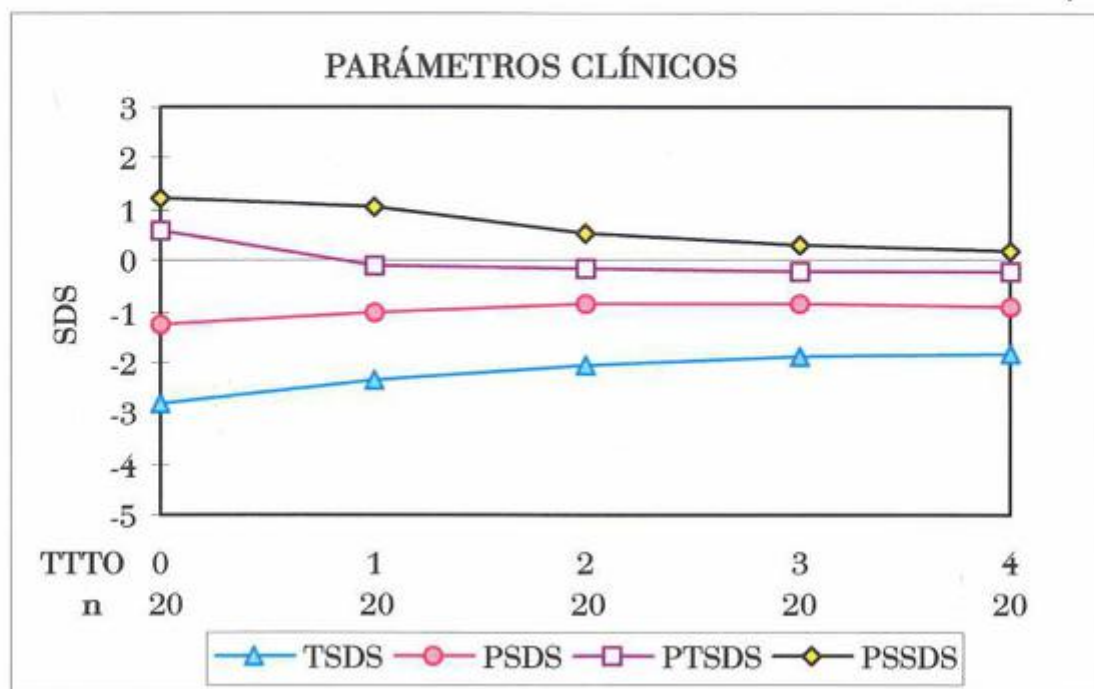


Fig.59. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricípital y subescapular) en niños (ambos sexos) afectados de déficit de hormona de crecimiento, tratados con hGH. Estudio longitudinal

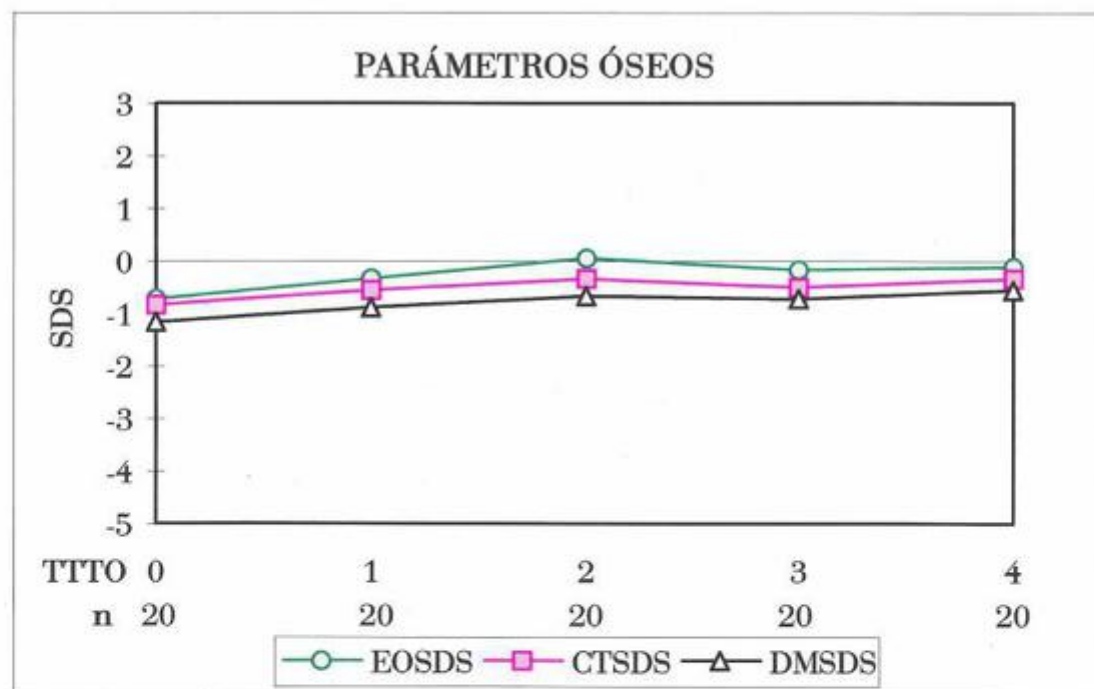


Fig.60. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niños (ambos sexos) afectados de déficit de hormona de crecimiento, tratados con hGH. Estudio longitudinal

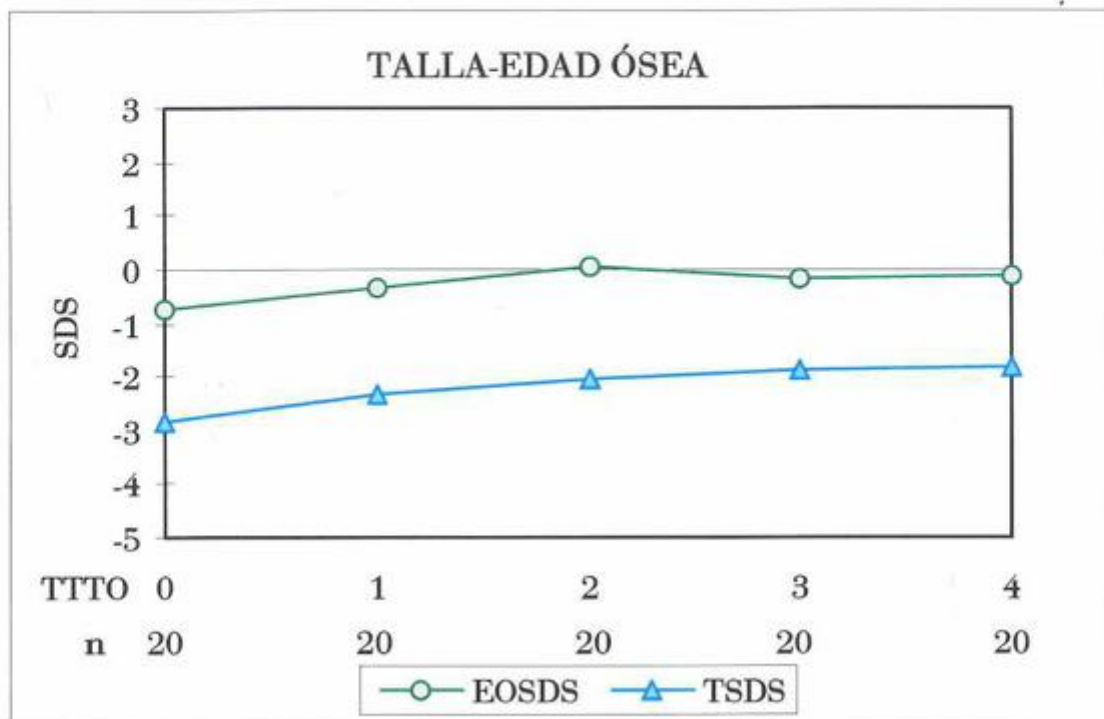


Fig.61. Evolución de la talla y la edad ósea en niños (ambos sexos) afectos de déficit de hormona de crecimiento, tratados con hGH. Estudio longitudinal

IV.3- SÍNDROME DE TURNER

El cariotipo de las 42 niñas evaluadas, se distribuyó de la siguiente forma: 16 monosomías (45X); 10 mosaicos (46XX/45X); 7 isocromosomas (46XXqi); 1 delección (46XXp-); y por último fórmulas complejas: 1 mosaico 45X/47XXX, 2 mosaicos 45X/46XXqi), 1 mosaico 45X/46XXq-, 1 traslocación inactiva 45X/46(Xt)(X3), 1 mosaico 45X/46XY 45X/46XXqi), 1 mosaico 45X/46Xx, 1 mosaico 46XXqi 45X/47XXX.

En cuanto a la patología orgánica asociada se ha detectado: un caso de duplicidad pielocalicial izquierda, un caso de reflujo vesico ureteral, un caso de riñón en herradura, un caso de quistes renales, un caso de litiasis renal, un caso de pelvis izquierda mal rotada, un caso de coartación de aorta, un caso de comunicación interauricular tipo ostium secundum e hipoplasia de arteria pulmonar izquierda, un caso de síndrome de Gilbert y por último un caso de déficit de α_1 antitripsina.

En el grupo I: a los 12 años 2 niñas se encuentran en pubertad, a los 13 años 3 niñas, a los 14 años 3 niñas y a los 15 años 1 niña; en el grupo II: en el punto cero 1 niña se encuentra en pubertad, el primer año 2 niñas, el segundo año 5 niñas, el tercer año 6 niñas y el cuarto 5 niñas; en el grupo III, en el punto cero 1 niña está en pubertad, el primer año 1 niña, el tercero 1 niña y el cuarto 1 niña; en el grupo IV, el primer año 5 niñas y el segundo 3; en el grupo V, en el punto cero 2 niñas están en pubertad, el primer, segundo y tercer años todas las niñas están en pubertad; en el grupo VI, el primer año de tratamiento 3 niñas, el segundo año 3 niñas y el tercer año 2; en el grupo VII, todas las niñas se encuentran en pubertad desde el inicio del tratamiento.

IV.3.1- PACIENTES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

IV.3.1.1- CORTICAL DE LOS METACARPÍANOS

Tabla 19. Espesor cortical en niñas con síndrome de Turner, antes de iniciar el tratamiento

EDAD (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	CT (mm/10)		DS	\bar{X} SDS	DS SDS
		n	\bar{X}			
3	2.74 ± 0.18	2	43.00	14.14	0.92	1.76
4	3.94 ± 0.25	4	54.00	3.36	-0.54	0.59
5	5.19 ± 0.30	8	61.12	6.68	-0.61	1.00
6	6.09 ± 0.29	13	66.38	9.27	-0.53	1.27
7	7.12 ± 0.25	6	74.66	5.35	0.02	0.68
8	8.01 ± 0.39	7	73.85	9.38	-0.61	1.28
9	8.98 ± 0.30	6	74.00	10.97	-0.94	1.29
10	9.75 ± 0.11	5	81.20	11.24	-0.29	1.22
12	12.16 ± 0.18	3	83.33	9.60	-1.22	0.56
13	13.01 ± 0.23	5	85.20	12.81	-1.33	0.74
14	14.09 ± 0.18	4	98.75	14.17	-1.14	0.81
15	15.16 ± 0.20	3	95.66	20.98	-1.76	1.27

CT = cortical; Edad = edad cronológica; E. dec = error decimal; n = nº de casos; \bar{X} = media aritmética, DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.3.1.1.1- Ecuación de regresión de CTSDS:

$$CTSDS = -0.4708 - 0.0204 * (TTTO - 7)^2 \quad R^2 = 0.707$$

T-valor = -4.913 p-valor = 0.0006 (significativo)

La ecuación de regresión indica que la cortical en las niñas antes de iniciar el tratamiento se centra a los 7 años de edad, es decir, aumenta entre los 8 y 7 años para disminuir posteriormente. Sin embargo en la figura 47, se aprecia, que a partir de los 10 años la evolución parece aleatoria, con tendencia a disminuir, ya que una recta de regresión lineal del tipo $CTSDS = A - B * TTTO$, también es significativa, con un p_valor de 0.018 y R^2 de 0.443, por lo que no se descarta un decrecimiento lineal a lo largo de los años.

IV.3.1.1.2- Contraste de medias:

Las pacientes tienen menos cortical que las controles a los 9, 13 y 14 años de edad ($p < 0.05$, $p < 0.001$ y $p < 0.05$). A los 3, 12 y 15 años el tamaño de la muestra, no permite realizar una valoración estadística.

IV.3.1.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPÍANOS

Tabla 20. Diámetro de los metacarpianos en niñas con síndrome de Turner, antes de iniciar el tratamiento

EDAD (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	DM (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
3	2.74 ± 0.18	2	119.50	19.09	-1.99	1.74
4	3.94 ± 0.25	4	122.25	16.83	-2.24	1.40
5	5.19 ± 0.30	8	133.12	13.37	-1.79	0.98
6	6.09 ± 0.29	13	146.07	14.33	-1.28	1.04
7	7.12 ± 0.25	6	150.16	10.70	-1.25	0.74
8	8.01 ± 0.39	7	162.28	4.49	-0.77	0.37
9	8.98 ± 0.30	6	160.66	9.17	-1.20	0.56
10	9.75 ± 0.11	5	163.20	16.60	-1.45	1.29
12	12.16 ± 0.18	3	174.00	17.69	-1.54	1.15
13	13.01 ± 0.23	5	171.40	17.44	-1.93	1.07
14	14.09 ± 0.16	4	182.50	12.04	-1.43	0.74
15	15.16 ± 0.20	3	180.66	8.73	-1.74	0.54

DM = diámetro; Edad = edad cronológica; E. dec = edad decimal; n = nº de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.3.1.2.1- Ecuación de regresión de DMSDS:

$$DMSDS = -1.691 + 0.0159 * TTTO \quad R^2 = 0.024$$

T-valor -0.499 p-valor 0.628 (no significativo)

Aunque como indica la figura 48, parece producirse una tendencia a la recuperación del diámetro entre los 4 y 8 años de edad y una disminución posterior, la ecuación de regresión no es significativa.

IV.3.1.2.2- Contraste de medias:

Las pacientes tienen menos diámetro que las controles durante todo el periodo de evolución, a los 4 años de edad ($p < 0.001$), a los 5 ($p < 0.001$), a los 6 ($p < 0.001$), a los 7 ($p < 0.01$), a los 8 ($p < 0.001$), a los 9 ($p < 0.01$), a los 10 ($p < 0.01$), a los 13 ($p < 0.001$) y a los 14 años ($p < 0.01$). A los 3, 12 y 15 años el tamaño de la muestra, no permite realizar una valoración estadística.

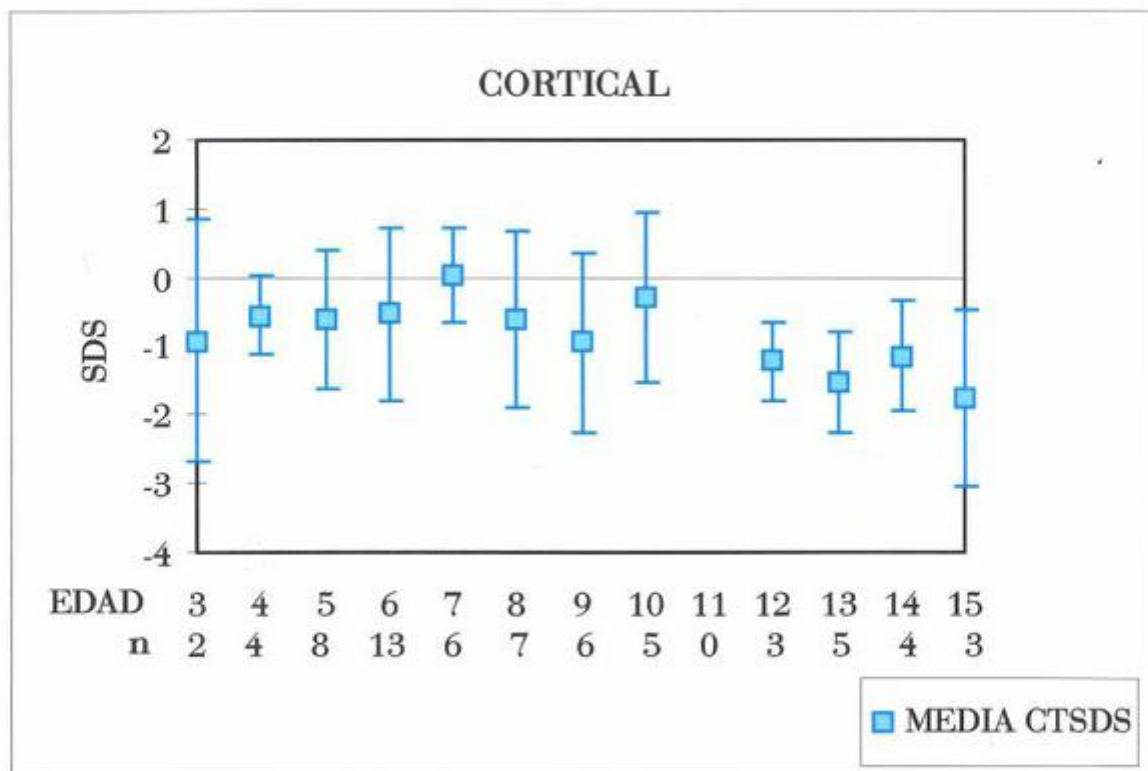


Fig. 62. Espesor cortical en niñas con síndrome de Turner, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

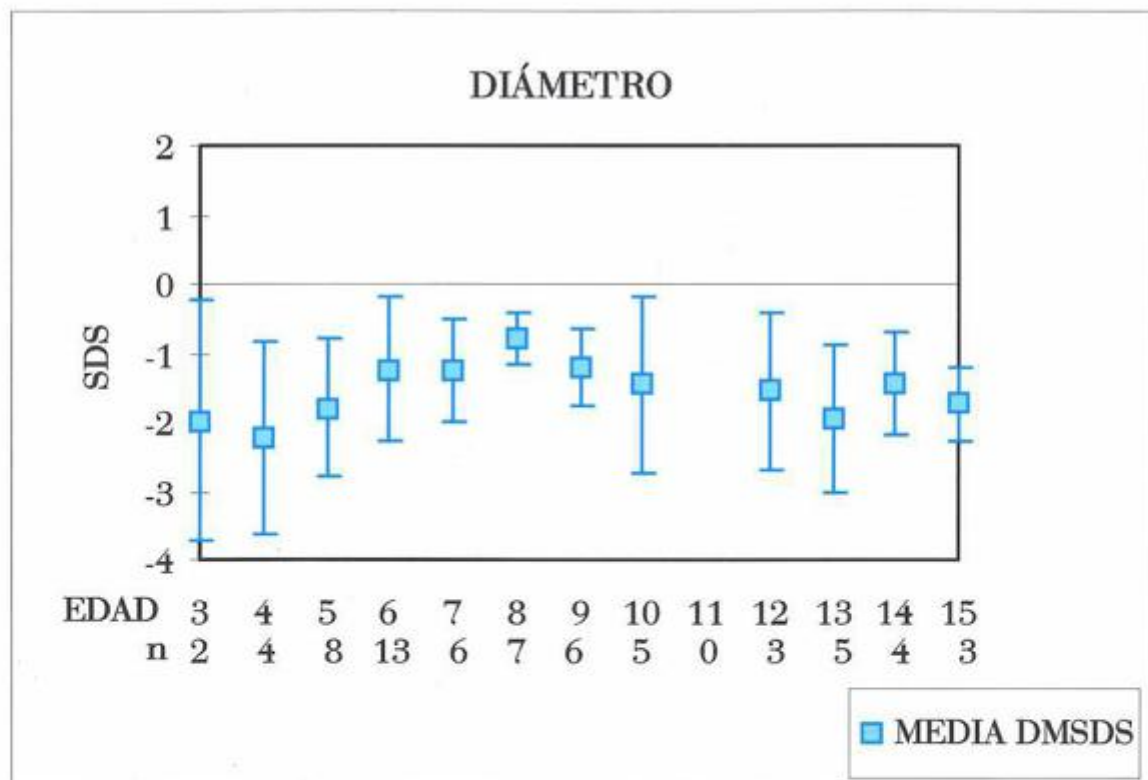


Fig. 63. Diámetro de los metacarpianos en niñas con síndrome de Turner, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

IV.3.2- PACIENTES EN MONOTERAPIA CON hGH

IV.3.2.1- CORTICAL DE LOS METACARPANOS

Tabla 21. Espesor cortical en niñas con síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH

TTTO (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	CT (mm/10)		DS	\bar{X} SDS	DS SDS
		n	\bar{X}			
0	8.67 ± 2.54	14	77.50	12.72	-0.37	1.24
1	9.26 ± 2.89	15	84.20	13.58	0.06	1.08
2	10.43 ± 3.04	11	92.36	17.07	0.25	1.57
3	11.58 ± 3.07	10	99.90	18.46	0.32	1.44
4	12.94 ± 2.89	9	109.55	17.08	0.38	1.26

CT = cortical; TTTO = tiempo de tratamiento con hGH; E. dec = edad decimal; n = n° de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.3.2.1.1- Ecuación de regresión de CTSDS:

$$CTSDS = 0.095 + 0.156 * \text{LOGARITMO}(TTTO) \quad R^2 = 0.959$$

T-valor = 8.394 p-valor = 0.0035 (significativo)

La ecuación de regresión y la fig. 49 indican que la cortical aumenta bruscamente en el primer periodo y a continuación se estabiliza.

IV.3.2.1.2- Contraste de medias:

Al comparar el valor de la cortical expresado en SDS del punto cero o momento del inicio del tratamiento con el primer, segundo, tercer y cuarto años de tratamiento, no se detectaron diferencias significativas.

IV.3.2.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPÍANOS

Tabla 22. Diámetro de los metacarpianos en niñas con síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH

TTTO (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	DM (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
0	8.67 \pm 2.54	14	155.71	19.14	-1.49	1.00
1	9.26 \pm 2.89	15	161.66	18.82	-1.31	0.76
2	10.43 \pm 3.04	11	166.86	18.58	-1.31	0.79
3	11.58 \pm 3.07	10	173.00	17.44	-1.26	0.84
4	12.94 \pm 2.89	9	183.55	11.60	-0.92	0.84

DM = diámetro; TTTO = tiempo de tratamiento con hGH; E. dec = edad decimal; n = nº de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.3.2.2.1- Ecuación de regresión de DMSDS:

$$\text{DMSDS} = -1.485 + 0.099 * \text{TTTO} \quad R^2 = 0.8601$$

T-valor=4.295 p-valor 0.023 (significativo)

La fig. 49 y la ecuación de regresión indican que el diámetro crece de forma lineal.

IV.3.2.2.2- Contraste de medias:

Al comparar el valor del diámetro expresado en SDS del punto cero o momento del inicio del tratamiento con el primer, segundo, tercer y cuarto años de tratamiento, no se detectaron diferencias significativas.

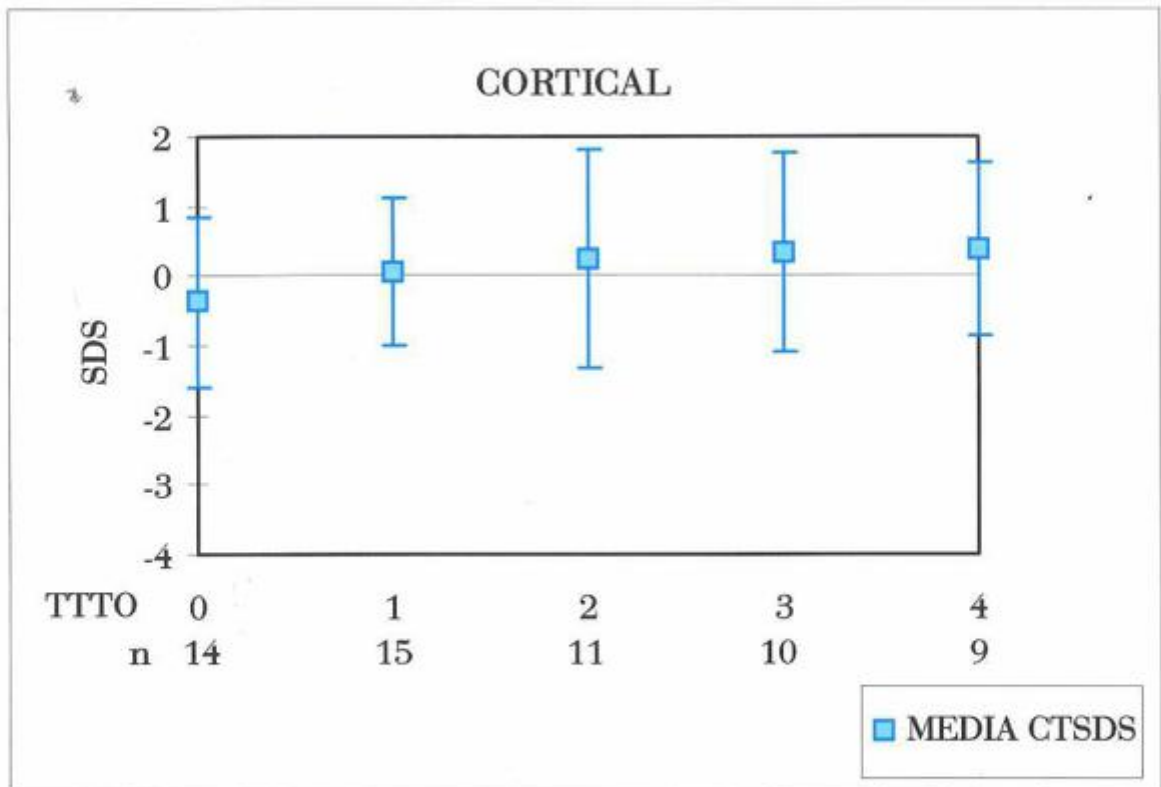


Fig. 64. Evolución del espesor cortical en niñas con síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH.

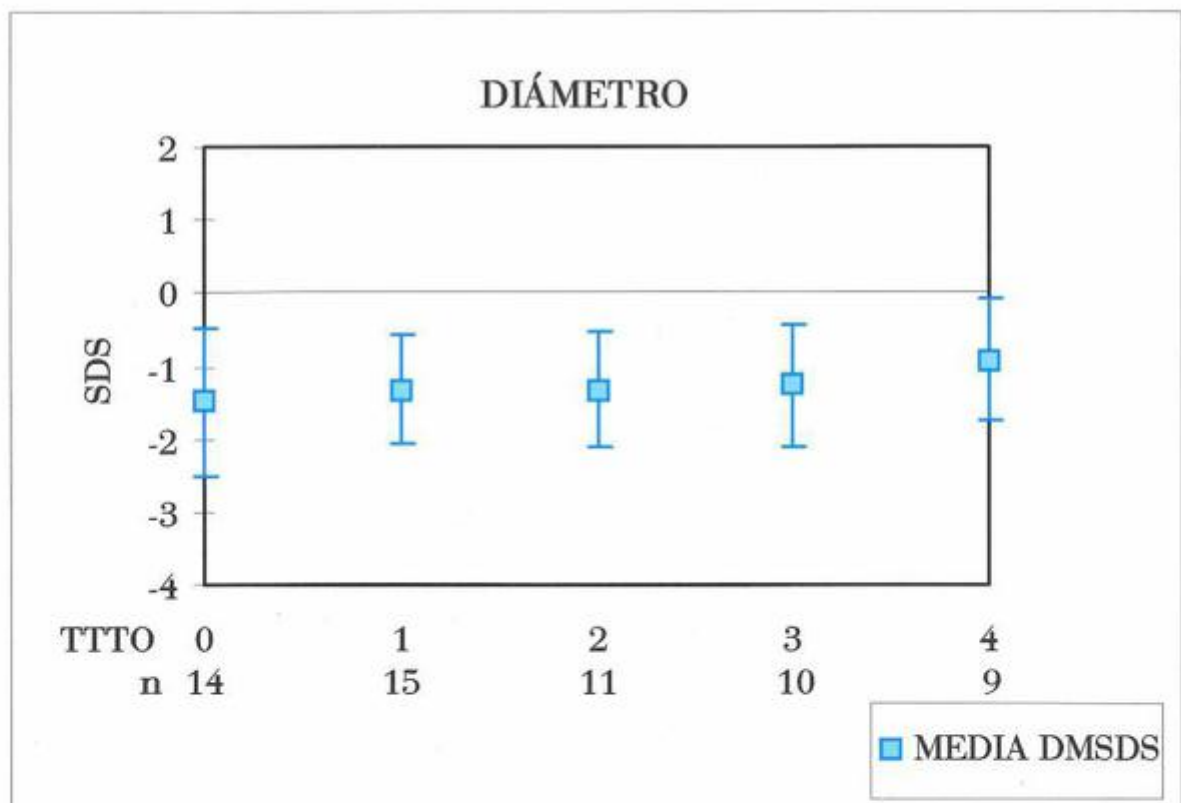


Fig.65. Evolución del diámetro de los metacarpianos en niñas con síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH.

IV.3.3- PACIENTES EN MONOTERAPIA CON OXANDROLONA

IV.3.3.1- CORTICAL DE LOS METACARPANOS

Tabla 23. Espesor cortical en niñas con síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona

TTTO (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	CT (mm/10)		DS SDS		
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
0	8.78 \pm 2.98	15	74.73	14.52	-0.31	1.27
1	9.85 \pm 2.95	17	81.94	14.94	-0.52	1.38
2	10.82 \pm 2.89	11	89.81	12.51	0.01	1.38
3	12.39 \pm 1.97	6	99.66	17.09	-0.01	2.00
4	13.87 \pm 1.41	4	100.00	20.01	-0.92	1.23

CT = cortical; TTTO = tiempo de tratamiento con oxandrolona, E. dec = edad decimal; n = nº de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.3.3.1.1- Ecuación de regresión de CTSDS:

$$CTSDS = 0.0304 - 0.317 * |TTTO-2| \quad R^2 = 0.572$$

$$T\text{-valor} = -2.0043 \quad p\text{-valor} = 0.137 \text{ (no significativo)}$$

La fig. 51 muestra que la cortical aumenta hasta el 2º año de tratamiento y posteriormente tiende a disminuir, sin embargo esta estructura no es significativa.

IV.3.3.1.2- Contraste de medias:

Al comparar el valor de la cortical expresado en SDS del punto cero o momento del inicio del tratamiento con el primer, segundo, tercer y cuarto años de tratamiento, no se detectaron diferencias significativas.

IV.3.3.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPÍANOS

Tabla 24. Diámetro de los metacarpianos en niñas con síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona

TTTO (años)	E. DEC $\bar{X} \pm DS$	DM (mm/10)				
		n	\bar{X}	DS	\bar{X} SDS	DS SDS
0	8.78 \pm 2.98	15	155.78	17.17	-1.52	0.79
1	9.85 \pm 2.95	17	160.41	14.64	-1.57	0.68
2	10.82 \pm 2.89	11	169.36	9.60	-1.26	0.63
3	12.39 \pm 1.97	6	180.33	6.71	-1.09	0.42
4	13.87 \pm 1.41	4	186.00	2.44	-1.12	0.28

DM = diámetro; TTTO = tiempo de tratamiento con oxandrolona; E. dec = edad decimal, n = nº de casos; \bar{X} = media aritmética; DS = desviación típica; SDS = desviación standard score.

IV.3.3.2.1- Ecuación de regresión de DMSDS:

$$\text{DMSDS} = -1.612 + 0.168 * \text{TTTO} \quad R^2 = 0.918$$

T-valor = -5.82 p-valor = 0.0101 (significativo)

La ecuación de regresión indica que el diámetro aumenta de forma lineal.

IV.3.3.2.2- Contraste de medias:

Al comparar el valor del diámetro expresado en SDS del punto cero o momento del inicio del tratamiento con el primer, segundo, tercer y cuarto años de tratamiento, no se detectaron diferencias significativas.

IV.3.3.3- PRUEBA DE NEWMAN-KEULS

Al comparar el valor de la cortical expresada en SDS de los grupos I, II y III, la cortical del grupo II se encontraba significativamente más elevada que la del grupo I y III ($p < 0.01$) y ($p < 0.05$) respectivamente. Entre el grupo I y III, no se detectaron diferencias significativas.

Al comparar el valor del diámetro expresado en SDS de los grupos I, II y III, no se han detectado diferencias significativas.

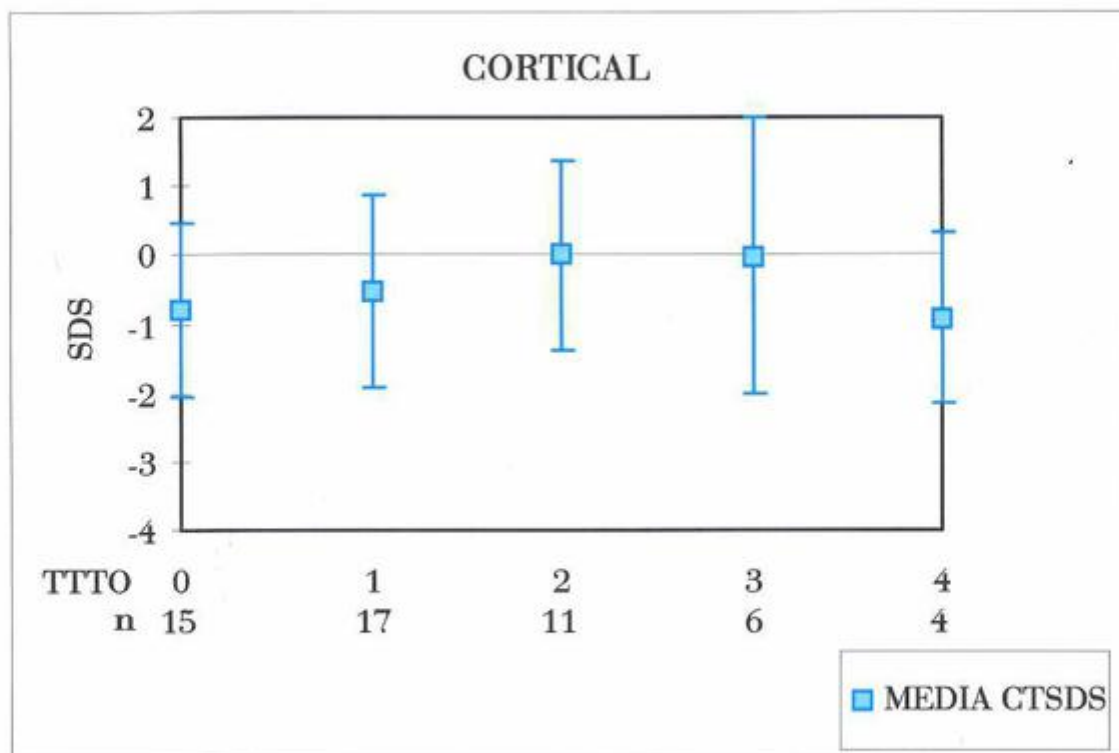


Fig. 66. Evolución del espesor cortical en niñas con síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona.

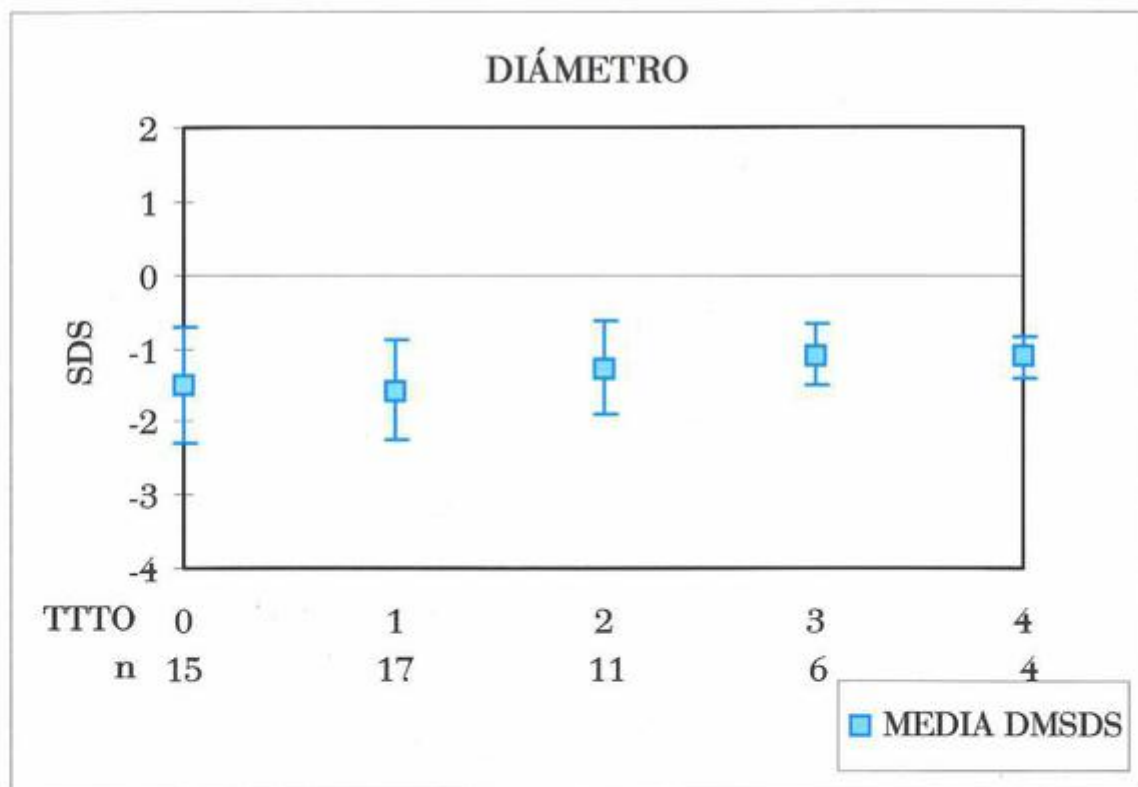


Fig. 67. Evolución del diámetro de los metacarpienos en niñas con síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona.

IV.3.4- PACIENTES EN TRATAMIENTO CON hGH Y ESTRÓGENOS

IV.3.4.1- CORTICAL DE LOS METACARPIANOS

Tabla 25. Evolución del espesor cortical de cada paciente, antes y durante el tratamiento con hGH y estrógenos

GISDS					
TTO		-2	-1	0	1 2
CASO Nº	TTO PREVIO				
1	NO TTO			-1.54	-1.17
2	NO TTO		-1.82	-2.04	-1.76
3	hGH	0.01	0.4	0.86	0.41
4	hGH		-0.32	0.42	0.48
5	hGH	0.3	-0.56	-0.5	0.33 0
6	OX	-0.37	0.88	0.37	0.63 -0.13
7	OX	0.94	0.7	0.5	0.42 0.05

GISDS = desviación standard score de la cortical; TTO = tratamiento; TTTO = tiempo en años, antes (0, -1, -2) y durante (1 y 2) el tratamiento con hGH y estrógenos; OX = oxandrolona.

IV.3.4.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPIANOS

Tabla 26. Evolución del diámetro de los metacarpianos de cada paciente, antes y durante el tratamiento con hGH y estrógenos

DMSDS					
TTO		-2	-1	0	1 2
CASO Nº	TTO PREVIO				
1	NO TTO			-2.93	-3
2	NO TTO		-2.78	-2.71	-2.54
3	hGH	-1.05	-1.03	-0.52	-0.69
4	hGH		-1.83	-0.52	-0.95
5	hGH	-1.94	-2.27	-2.16	-2.2 -1.88
6	OX	-1.01	-0.75	-0.82	-0.89 -1.02
7	OX	1.61	-1.62	-1.68	-1.88 -1.79

DMSDS = desviación standard score del diámetro; TTO = tratamiento; TTTO = tiempo en años, antes (0, -1, -2) y durante (1 y 2) el tratamiento con hGH y estrógenos; OX = oxandrolona.

IV.3.5- PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS Y OXANDROLONA

IV.3.5.1- CORTICAL DE LOS METACARPÍANOS

Tabla 27. Evolución del espesor cortical de cada paciente, antes y durante el tratamiento con oxandrolona y estrógenos

CTSDES								
TTTO		-3	-2	-1	0	1	2	3
CASO Nº	TTO PREVIO							
8	OX			-1.43	-1.65	-1.53		
9	OX		-1.32	-1.41	-1.25	-1.47		
10	OX	-0.25	0.64	-0.91	-1.01	-0.91	-0.75	-0.56
11	OX				-1.39	-1.52		
12	OX		0.5	0.49	0.05	0.11		

CTSDES - desviación standard score de la cortical; TTO - tratamiento; TTTO - tiempo en años, antes (0, -1, -2, -3) y durante (1, 2 y 3) el tratamiento con oxandrolona y estrógenos; OX - oxandrolona.

IV.3.5.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPÍANOS

Tabla 28. Evolución del diámetro de los metacarpíanos de cada paciente, antes y durante el tratamiento con oxandrolona y estrógenos

DMSDES								
TTTO		-3	-2	-1	0	1	2	3
CASO Nº	TTO PREVIO							
8	OX			-1.33	-1.42	-1.06		
9	OX		-1.6	-1.58	-1.42	-1.5		
10	OX	-2.16	-2.22	-2.12	-1.76	-2.08	-1.91	-1.95
11	OX				-0.81	-0.96		
12	OX		-1.68	-1.88	-1.79	-1.82		

DMSDES - desviación standard score del diámetro; TTO - tratamiento; TTTO - tiempo en años, antes (0, -1, -2, -3) y durante (1, 2 y 3) el tratamiento con oxandrolona y estrógenos; OX - oxandrolona.

IV.3.6- PACIENTES EN TRATAMIENTO CON hGH, ESTRÓGENOS Y OXANDROLONA

IV.3.6.1- CORTICAL DE LOS METACARPIANOS

Tabla 29. Evolución del espesor cortical de cada paciente, antes y durante el tratamiento con hGH, oxandrolona y estrógenos

CTSDS		-3	-2	-1	0	1	2	3
TTO								
CASO Nº	TTO PREVIO							
13	hGH		0.36	-0.19	0.63	1.21		
14	OX		-1.4	-1.36	-1.23	-1.31	-1.5	
15	hGH-OX				1.04	0.64	0.31	0.11
16	hGH-OX	-2.24	-0.44	-0.14	0.46		0.06	-0.05
17	hGH-OX				-3.49	-2.84	-2.8	

CTSDS = desviación standard score de la cortical; TTO = tratamiento; TTTO = tiempo en años, antes (0, -1, -2, -3) y durante (1, 2 y 3) el tratamiento con hGH, oxandrolona y estrógenos; OX = oxandrolona.

IV.3.6.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPIANOS

Tabla 30. Evolución del diámetro de los metacarpianos de cada paciente, antes y durante el tratamiento con hGH, oxandrolona y estrógenos

DMSDS		-3	-2	-1	0	1	2	3
TTO								
CASO Nº	TTO PREVIO							
13	hGH		-1.7	-1.6	-1.71	-1.76		
14	OX		-2.31	-2.86	-2.55	-2.45	-2.46	
15	hGH-OX				0.13	-0.18	-0.17	-0.05
16	hGH-OX	-1.63	-0.92	1.09	-0.98		-0.72	-0.96
17	hGH-OX				-2.5	-2.08	1.84	

DMSDS = desviación standard score del diámetro; TTO = tratamiento; TTTO = tiempo en años, antes (0, 1, 2, -3) y durante (1, 2 y 3) el tratamiento con hGH, oxandrolona y estrógenos; OX = oxandrolona.

IV.3.7- PACIENTES EN MONOTERAPIA CON ESTRÓGENOS A PARTIR DEL PUNTO CERO

IV.3.7.1- CORTICAL DE LOS METACARPIANOS

Tabla 31. Evolución del espesor cortical de cada paciente, antes y durante el tratamiento con estrógenos

CTSDS								
TITO		-4	-3	-2	-1	0	1	2
CASO Nº	TITO PREVIO							
18	NO TITO	-1.59			-1.64	-1.6	-2.25	-1.24
19	hGH-E2				-1.54	-1.17		-0.86
20	hGH-E2				-2.04	-1.76	-1.69	
21	OX-E2			0.38	0.03	-0.01		-0.2
22	OX-E2					0.23	-0.82	-0.14
23	hGH-OX-E2			-1.23	1.31	-1.5	-1.79	
24	hGH-OX-E2			-3.49	-2.84	-2.8	-2.57	

CTSDS = desviación standard score de la cortical; TITO = tratamiento; TTTO = tiempo en años, antes (0, -1, -2, -3, -4) y durante (1 y 2) el tratamiento con estrógenos; OX = oxandrolona; E2 = estrógenos.

IV.3.7.2- DIÁMETRO DE LOS METACARPIANOS

Tabla 32. Evolución del diámetro de los metacarpianos de cada paciente, antes y durante el tratamiento con estrógenos

DMSDS								
TITO		-4	-3	-2	-1	0	1	2
CASO Nº	TITO PREVIO							
18	SIN TITO	-1.97			-1.33	-1.33	-0.97	-0.9
19	hGH-E2				-2.93	-3		-0.89
20	hGH-E2				-2.71	-2.54	-2.61	
21	OX-E2			-2.69	-2.05	-2.76		-2.98
22	OX-E2					0.01	-2.1	-2.04
23	hGH OX-E2			-2.55	-2.45	-2.46	-2.56	
24	hGH-OX-E2			-2.50	-2.08	-1.84	-1.61	

DMSDS = desviación standard score del diámetro; TITO = tratamiento; TTTO = tiempo en años, antes (0, -1, -2, -3, -4) y durante (1 y 2) el tratamiento con estrógenos; OX = oxandrolona; E2 = estrógenos.

IV.3.8- ESTUDIO DE CORRELACIÓN

IV.3.8.1- PACIENTES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

Tabla 33. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con la cervical, en niñas con síndrome de Turner, antes de iniciar el tratamiento

CTSDS											
	EDAD	4	5	6	7	8	9	10	11	14	15
ECSDS	CORR.	-	-0.281	0.840	0.243	0.855	0.695	-0.709	0.920	0.940	0.936
	P_VALOR	-	0.542	0.005	0.756	0.014	0.192	0.421	0.071	0.052	0.228
TSDS	CORR.	-0.857	-0.118	0.258	-0.512	0.671	0.898	0.285	0.911	0.758	0.711
	P_VALOR	0.344	0.789	0.402	0.298	0.099	0.016	0.641	0.088	0.247	0.496
PSDS	CORR.	-0.480	0.217	0.890	-0.340	0.670	0.366	0.016	0.882	0.668	0.902
	P_VALOR	0.681	0.604	0.187	0.623	0.100	0.025	0.979	0.118	0.034	0.284
PTSDS	CORR.	0.887	0.236	0.079	0.080	0.022	0.934	0.524	0.081	0.973	-
	P_VALOR	0.305	0.652	0.881	0.808	0.971	0.000	0.864	0.910	0.148	-
PSSDS	CORR.	-0.954	0.525	0.151	0.088	-0.462	0.266	0.237	-0.138	0.977	-
	P_VALOR	0.193	0.285	0.804	0.952	0.483	0.665	0.701	0.867	0.136	-

EDAD = edad cronológica; SDS = desviación standard score; CTSDS = SDS de la cervical; ECSDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricipital; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

Tabla 34. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con el diámetro, en niñas con síndrome de Turner, antes de iniciar el tratamiento

DMSDS											
	EDAD	4	5	6	7	8	9	10	11	14	15
ECSDS	CORR.	-	-0.264	0.087	-0.406	0.594	0.796	-0.487	0.626	0.919	0.961
	P_VALOR	-	0.567	0.824	0.594	0.159	0.592	0.676	0.374	0.080	0.178
TSDS	CORR.	0.220	0.280	0.891	0.582	0.318	0.179	0.226	0.558	0.661	0.764
	P_VALOR	0.858	0.501	0.186	0.277	0.487	0.734	0.714	0.441	0.318	0.446
PSDS	CORR.	0.683	0.139	0.147	0.311	0.506	0.402	0.307	0.555	0.922	0.933
	P_VALOR	0.521	0.410	0.243	0.548	0.246	0.420	0.614	0.444	0.078	0.284
PTSDS	CORR.	0.714	0.265	-0.296	-0.370	0.353	0.176	0.087	-0.207	0.949	-
	P_VALOR	0.493	0.511	0.568	0.539	0.560	0.777	0.889	0.793	0.094	-
PSSDS	CORR.	-0.580	-0.880	-0.371	-0.761	-0.245	0.788	-0.151	-0.820	0.991	-
	P_VALOR	0.606	0.457	0.469	0.155	0.690	0.117	0.808	0.680	0.082	-

EDAD = edad cronológica; SDS = desviación standard score; DMSDS = SDS del diámetro; ECSDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricipital; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

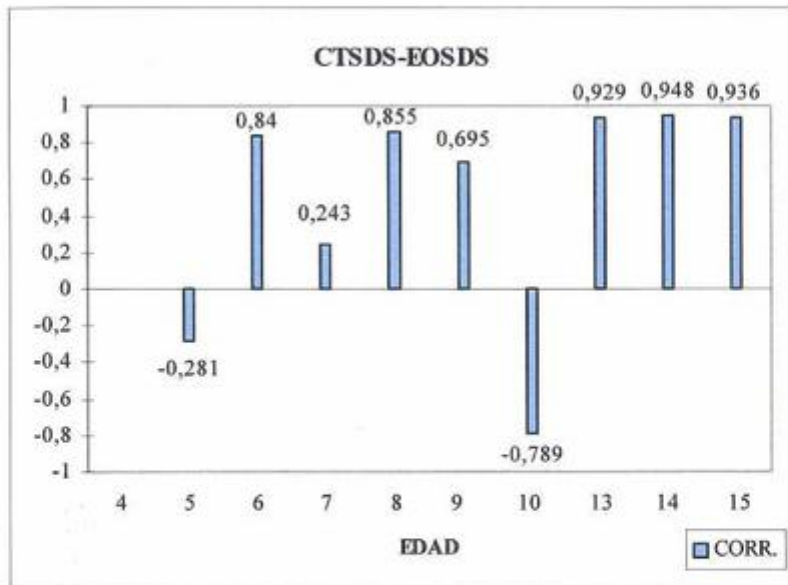


Fig. 68. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y EOSDS.

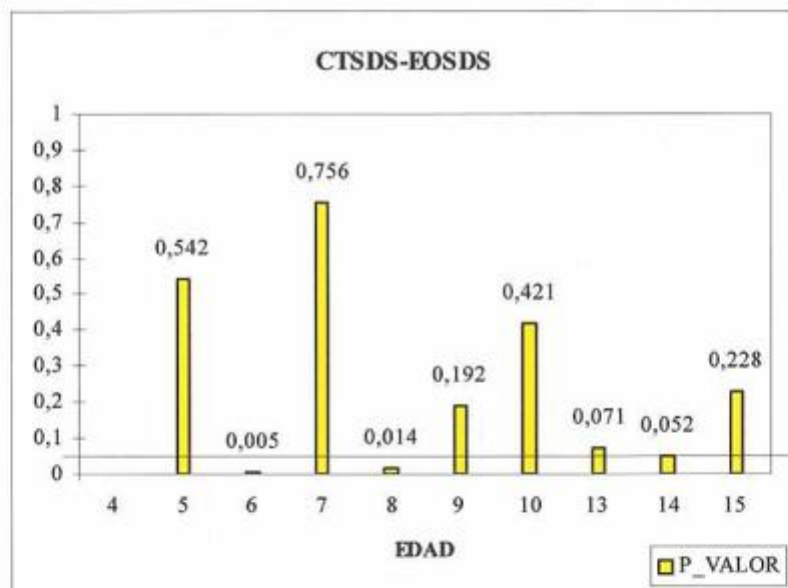


Fig. 69. P-valores entre CTSDS y EOSDS.

La cortical y la edad ósea están relacionadas a la edad de 6 y 8 años, la relación es fuerte. A los 14 años se aprecia un p-valor próximo a 0.05, aunque no significativo y un coeficiente de correlación cercano a 1, puede deducirse que hay una relación entre ambas variables.

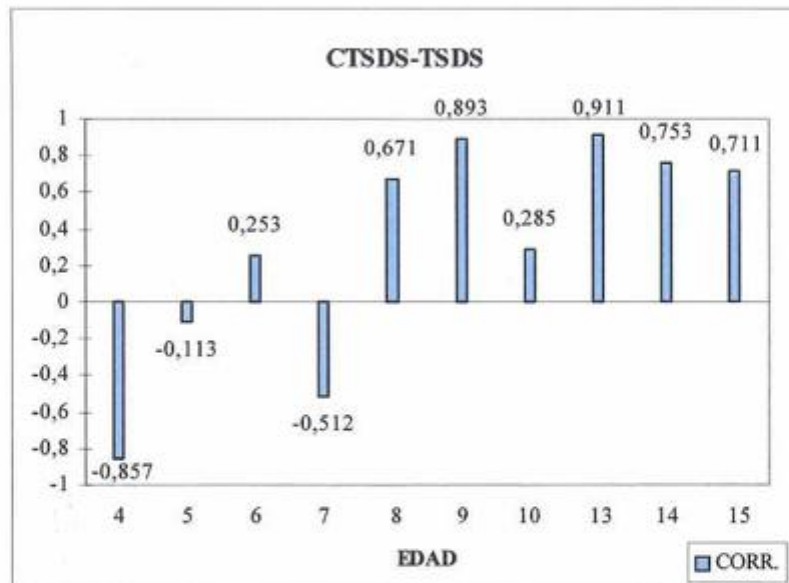


Fig. 70. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y TSDS.

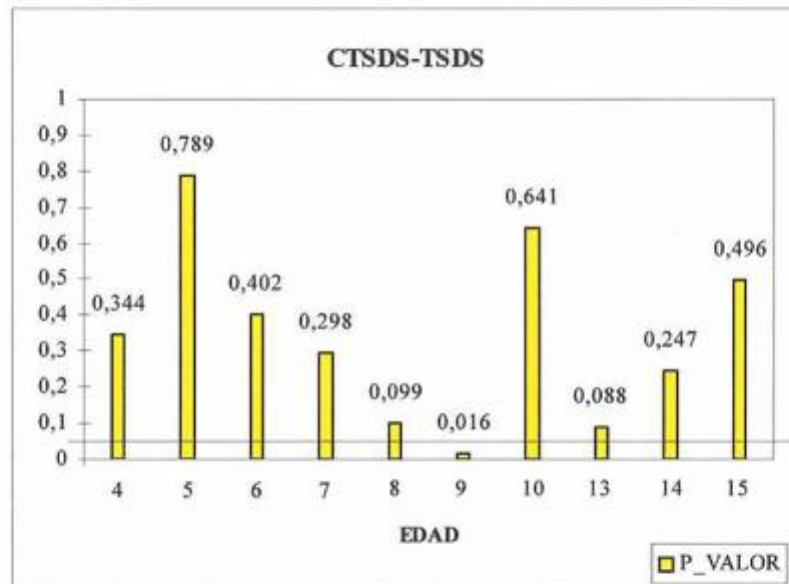


Fig. 71. P-valores entre CTSDS y TSDS.

Hay una relación fuerte entre la cortical y la talla a los 9 años de edad.

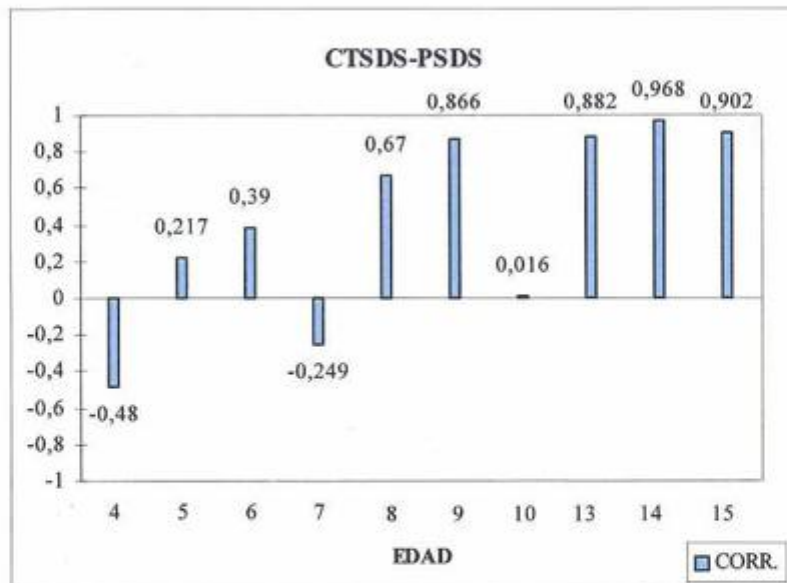


Fig. 72. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y PSDS.

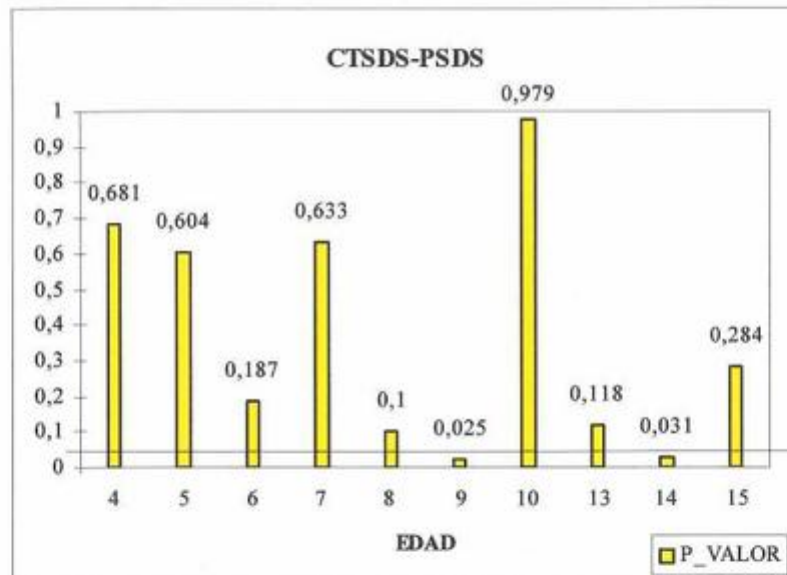


Fig. 73. P-valores entre CTSDS y PSDS.

La cortical y el peso están relacionados fuertemente a los 9 y 14 años de edad.

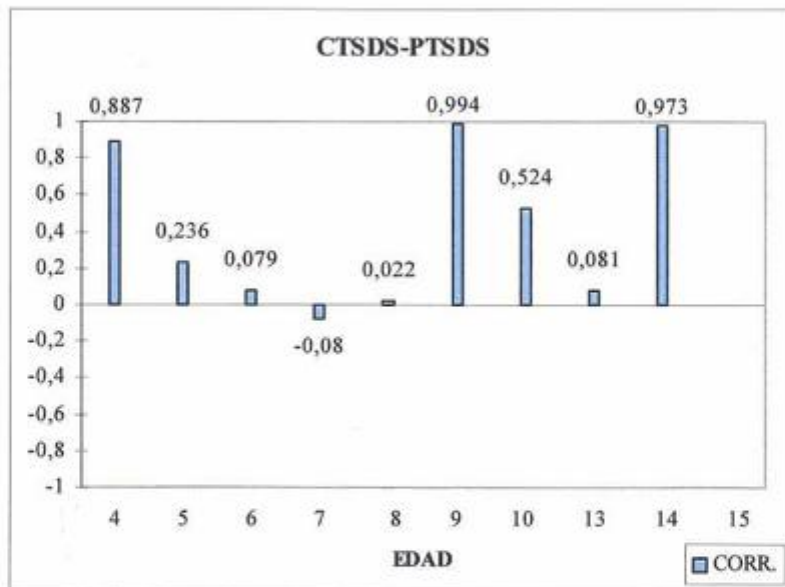


Fig. 74. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y PTSDS.

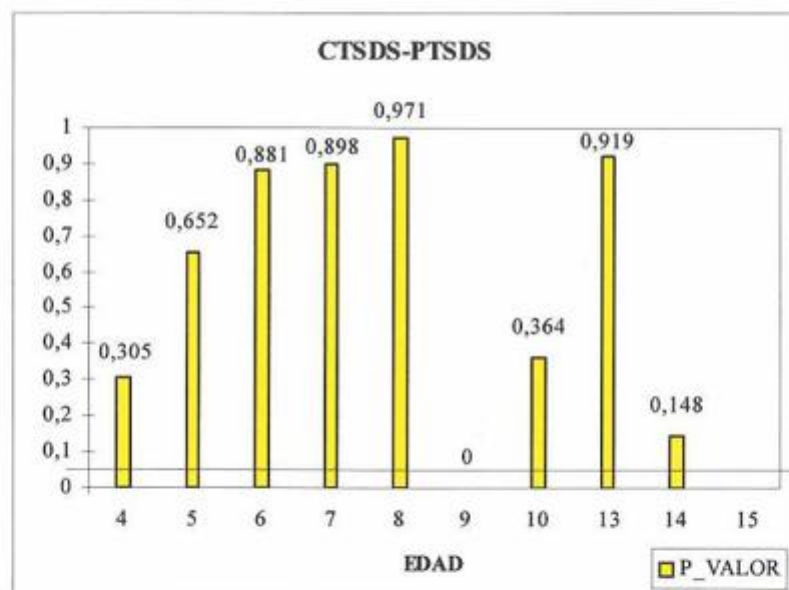


Fig. 75. P-valores entre CTSDS y PTSDS.

Se ha detectado una relación muy fuerte entre la cortical y el PT a los 9 años de edad.

IV.3.8.2- TRATAMIENTO CON hGH

Tabla 35. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con la cortical, en niñas con síndrome de Turner, tratadas con hGH

CTSDS						
	TTTO	0	1	2	3	4
EOSDS	CORR.	0.042	0.468	0.567	0.649	-0.381
	P_VALOR	0.901	0.106	0.111	0.042	0.581
TSDS	CORR.	0.596	0.335	0.583	0.724	0.623
	P_VALOR	0.024	0.025	0.060	0.018	0.099
PSDS	CORR.	0.502	0.313	0.611	0.579	0.620
	P_VALOR	0.067	0.235	0.046	0.079	0.101
PTSDS	CORR.	0.847	0.080	0.318	-0.013	0.630
	P_VALOR	0.224	0.752	0.370	0.971	0.094
PSSDS	CORR.	0.159	0.200	0.551	0.234	0.546
	P_VALOR	0.585	0.475	0.090	0.315	0.161

TTTO = tiempo de tratamiento con hGH; SDS = desviación standard score; CTSDS = SDS de la cortical; EOSDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricipital; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

Tabla 36. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con el diámetro, en niñas con síndrome de Turner, tratadas con hGH

DMSDS						
	TTTO	0	1	2	3	4
EOSDS	CORR.	0.056	0.303	0.524	0.484	0.094
	P_VALOR	0.870	0.314	0.147	0.156	0.824
TSDS	CORR.	0.231	0.363	0.238	0.643	0.260
	P_VALOR	0.426	0.153	0.539	0.035	0.584
PSDS	CORR.	0.071	0.275	0.378	0.463	0.159
	P_VALOR	0.807	0.320	0.258	0.177	0.707
PTSDS	CORR.	0.172	0.307	0.096	0.094	0.099
	P_VALOR	0.555	0.704	0.790	0.706	0.815
PSSDS	CORR.	-0.302	0.130	0.486	0.348	0.129
	P_VALOR	0.294	0.644	0.154	0.338	0.760

TTTO = tiempo de tratamiento con hGH; SDS = desviación standard score; DMSDS = SDS del diámetro; EOSDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricipital; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

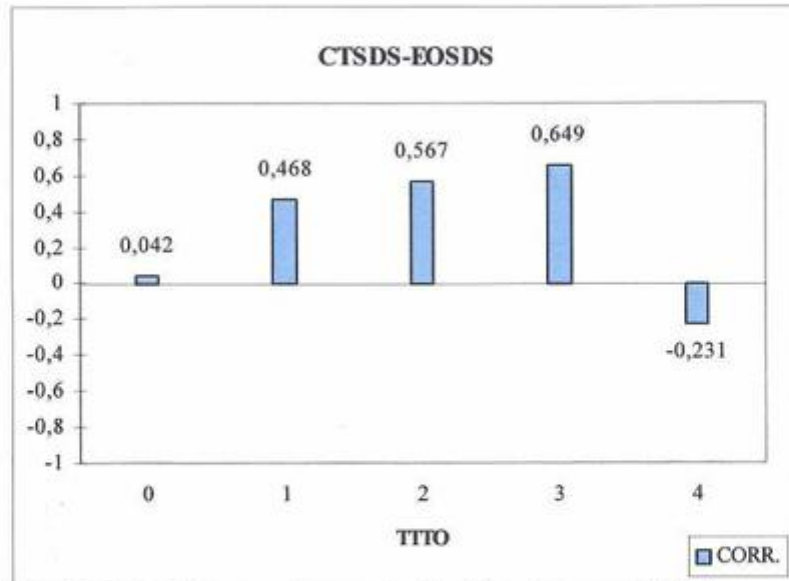


Fig. 76. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y EOSDS.

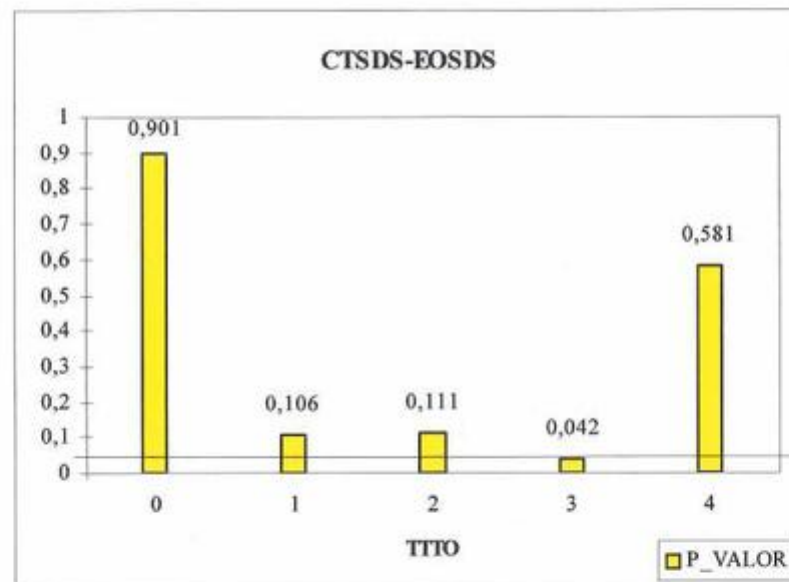


Fig. 77. P-valores entre CTSDS y EOSDS.

Relación moderada entre la cortical y la edad ósea al tercer año de tratamiento.

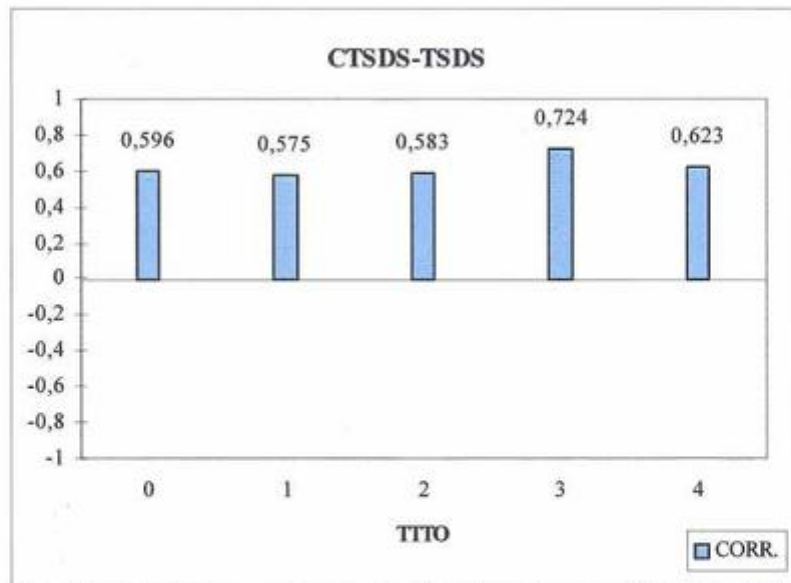


Fig. 78. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y TSDS.

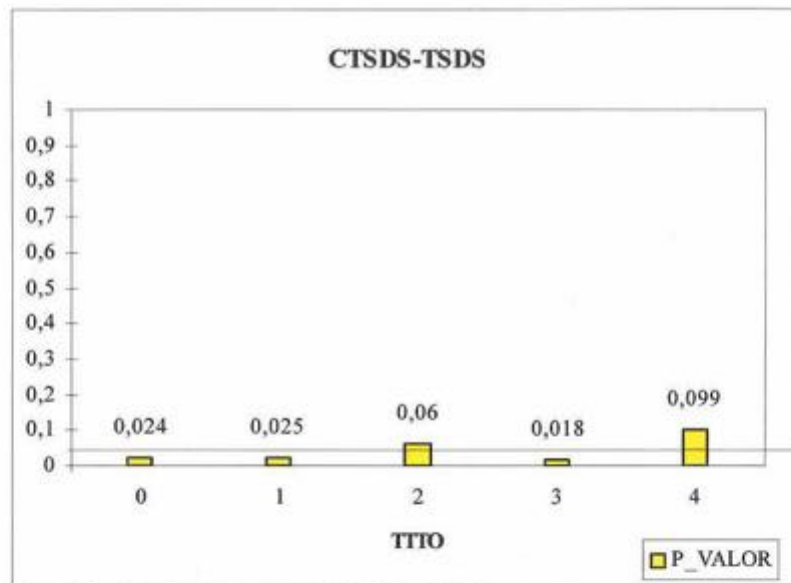


Fig. 79. P-valores entre CTSDS y TSDS.

Relación moderada en el punto cero y el primer año de tratamiento y más fuerte en el 3º año.

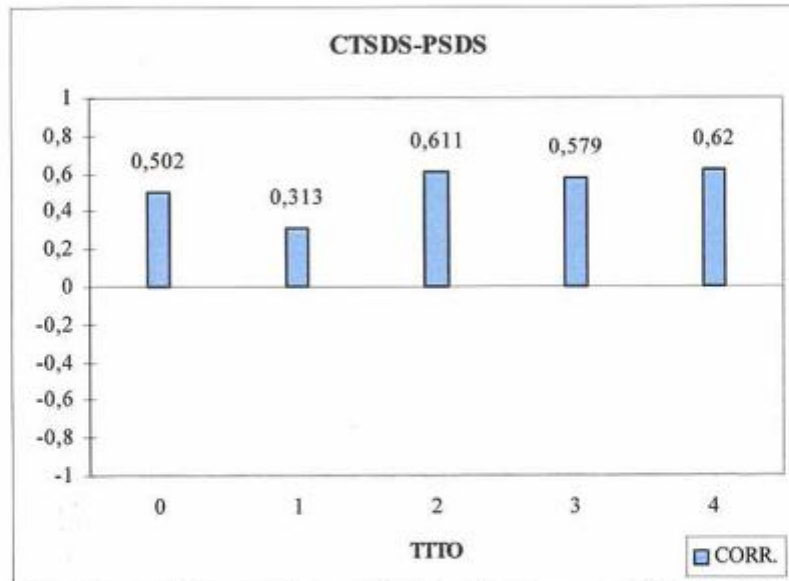


Fig. 80. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y PSDS.

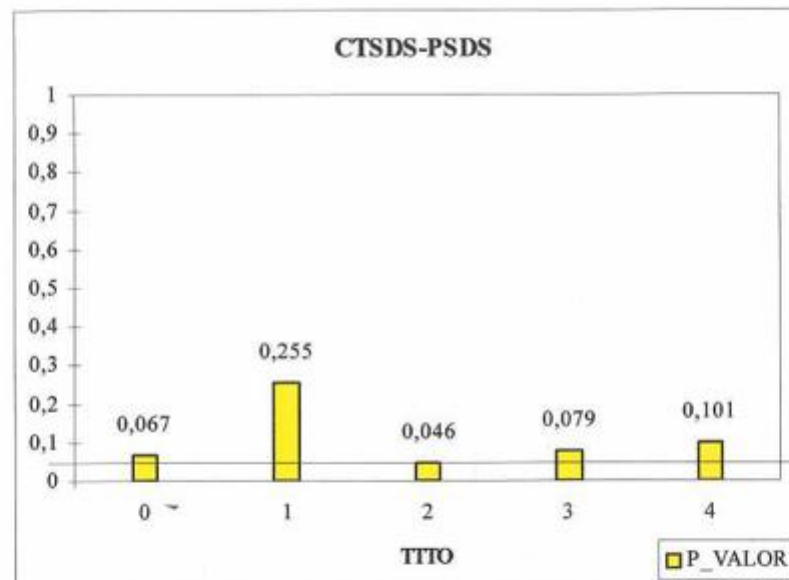


Fig. 81. P-valores entre CTSDS y PSDS.

Relación moderada en el 2º año de tratamiento entre el peso y la cortical.

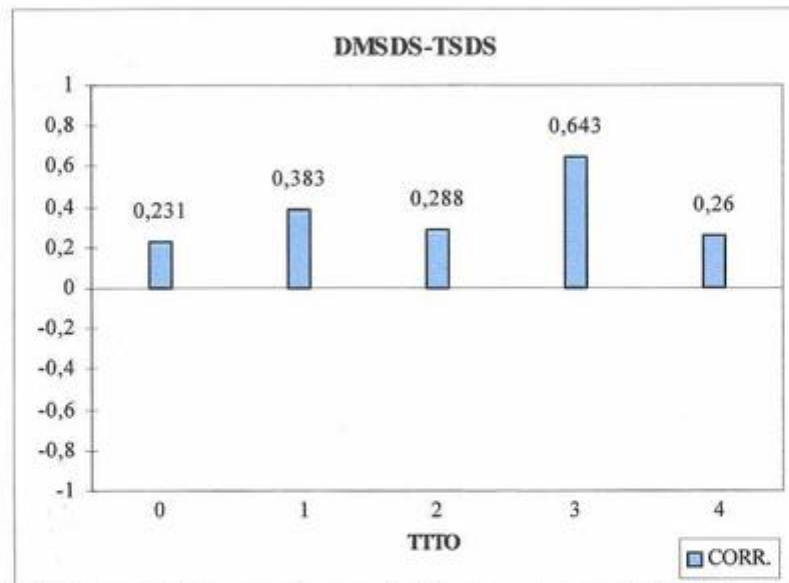


Fig. 82. Coeficientes de correlación lineal entre DMSDS y TSDS.

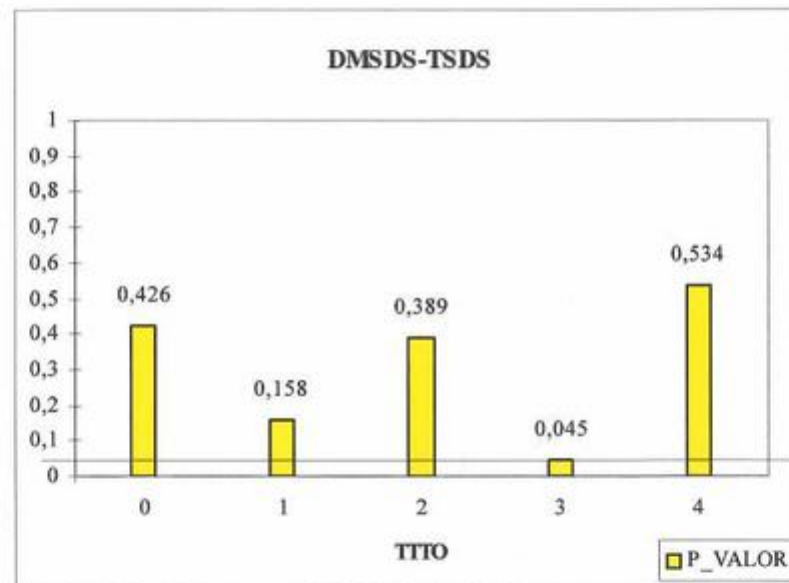


Fig. 83. P-valores entre DMSDS y TSDS.

Relación moderada en el tercer año de tratamiento.

IV.3.8.3- TRATAMIENTO CON OXANDROLONA

Tabla 37. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con la cortical, en niñas con síndrome de Turner, tratadas con oxandrolona

CTSDS						
	TTTO	0	1	2	3	4
E0SDS	CORR.	0.601	0.601	0.171	0.868	0.998
	P_VALOR	0.025	0.014	0.614	0.066	0.001
TSDS	CORR.	-0.570	-0.547	0.344	0.517	0.879
	P_VALOR	0.028	0.028	0.209	0.372	0.120
PSDS	CORR.	0.574	0.559	0.398	0.794	0.851
	P_VALOR	0.025	0.019	0.224	0.108	0.148
PTSDS	CORR.	0.380	0.061	-0.012	-0.041	0.806
	P_VALOR	0.222	0.351	0.977	0.978	0.403
PSSDS	CORR.	0.173	0.009	0.169	0.972	0.943
	P_VALOR	0.589	0.977	0.688	0.130	0.215

TTTO = tiempo de tratamiento con oxandrolona; SDS = desviación standard score; CTSDS = SDS de la cortical; E0SDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricúspital; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

Tabla 38. Coeficientes de correlación lineal y sus P-valores de cada variable con el diámetro, en niñas con síndrome de Turner, tratadas con oxandrolona

DMSDS						
	TTTO	0	1	2	3	4
E0SDS	CORR.	0.244	0.159	0.216	0.352	0.068
	P_VALOR	0.400	0.554	0.528	0.067	0.097
TSDS	CORR.	0.186	0.102	0.268	0.820	0.790
	P_VALOR	0.505	0.483	0.425	0.080	0.210
PSDS	CORR.	0.224	0.138	-0.015	0.876	0.818
	P_VALOR	0.423	0.597	0.964	0.051	0.186
PTSDS	CORR.	0.091	-0.161	-0.583	0.625	0.290
	P_VALOR	0.776	0.616	0.129	0.570	0.812
PSSDS	CORR.	0.499	-0.279	-0.675	0.579	0.538
	P_VALOR	0.098	0.380	0.066	0.607	0.625

TTTO = tiempo de tratamiento con oxandrolona; SDS = desviación standard score; DMSDS = SDS del diámetro; E0SDS = SDS de la edad ósea; TSDS = SDS de la talla; PSDS = SDS del peso; PTSDS = SDS del pliegue tricúspital; PSSDS = SDS del pliegue subescapular.

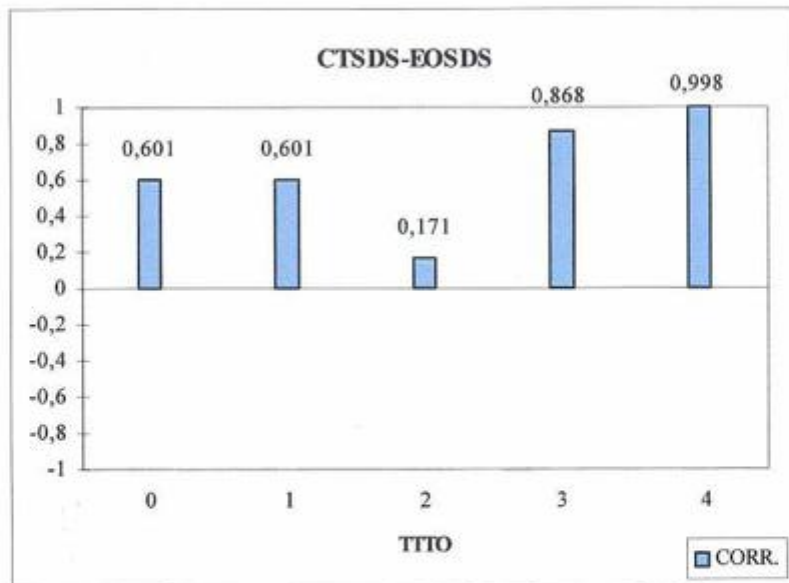


Fig. 84. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y EOSDS.

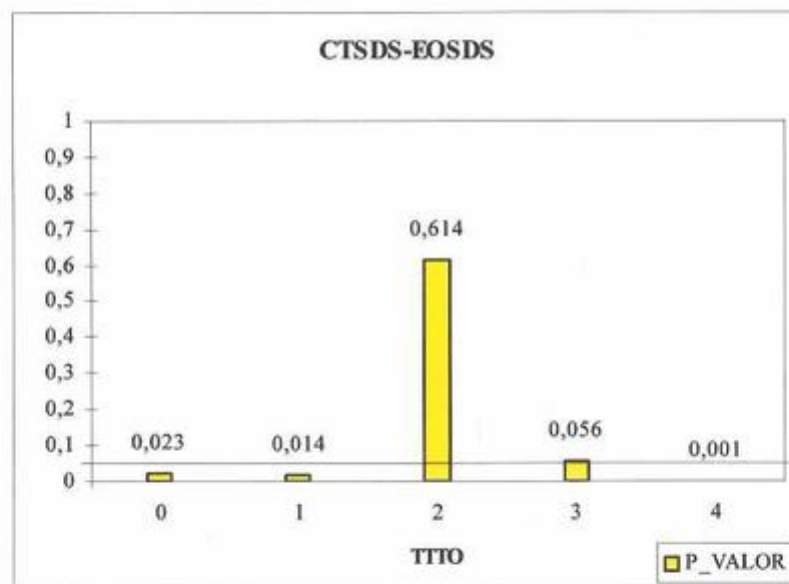


Fig. 85. P-valores entre CTSDS y EOSDS.

Se ha detectado una relación lineal positiva en el punto cero, primer y cuarto años de tratamiento. En el punto 0 y 1 moderado; en el 4º fuerte. En el tercer año de tratamiento, dado el coeficiente de correlación y el p-valor cercano a 0.05, podría existir una relación lineal entre la cortical y la edad ósea.

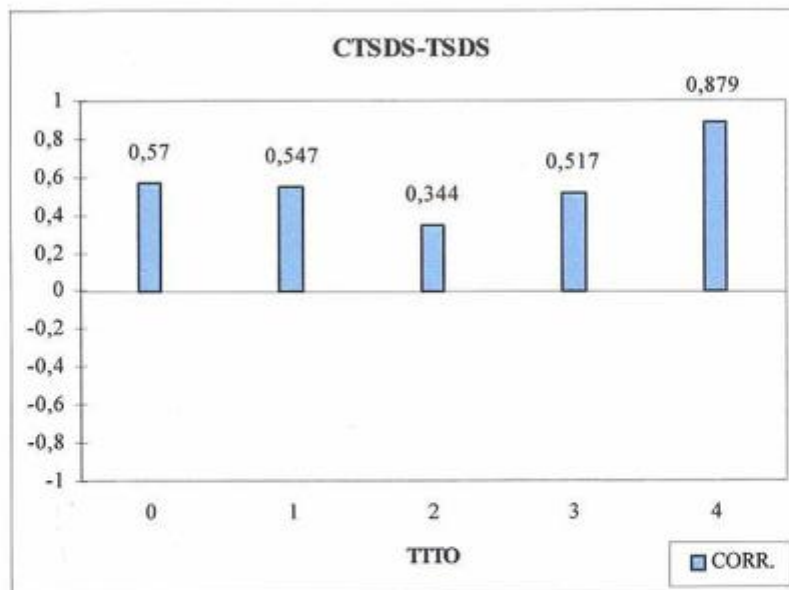


Fig. 86. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y TSDS.

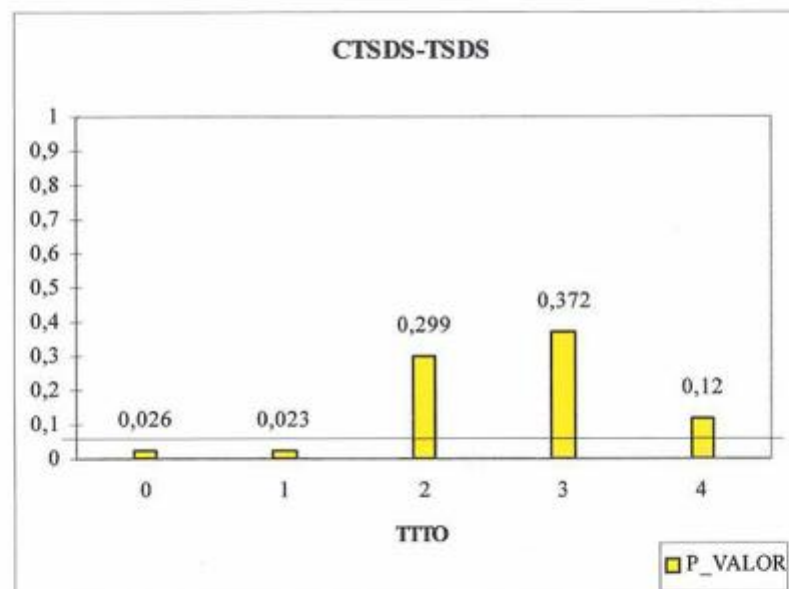


Fig. 87. P-valores entre CTSDS y TSDS.

Se ha detectado una relación moderada en el punto 0 y 1.

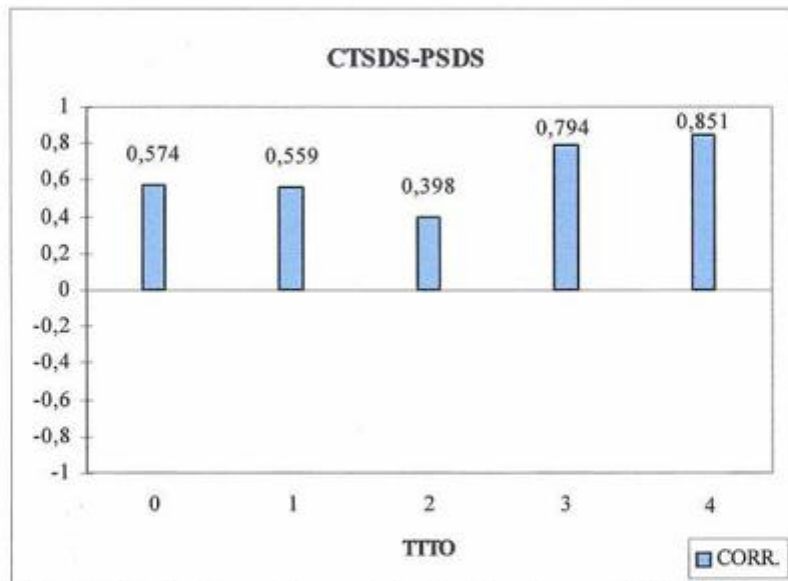


Fig. 88. Coeficientes de correlación lineal entre CTSDS y PSDS.

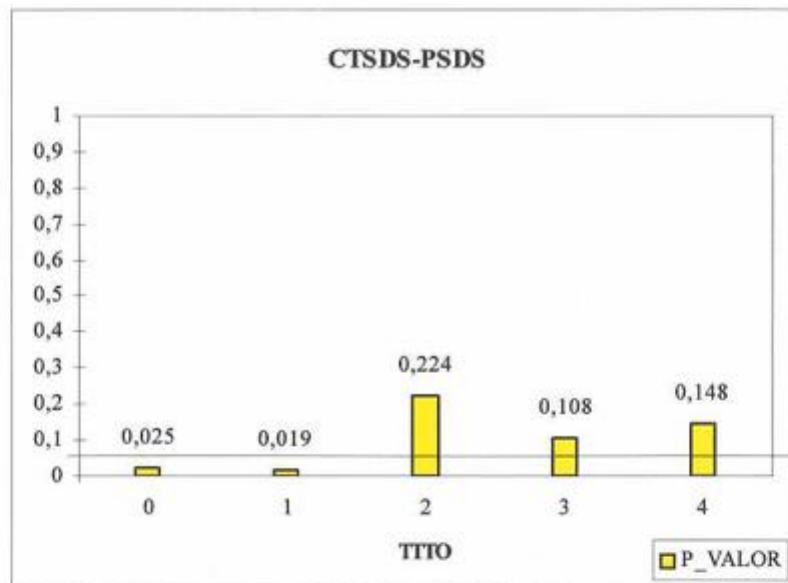


Fig. 89. P-valores entre CTSDS y PSDS.

Entre el peso y la cortical se ha detectado una relación moderada en el punto cero y el primer año de tratamiento.

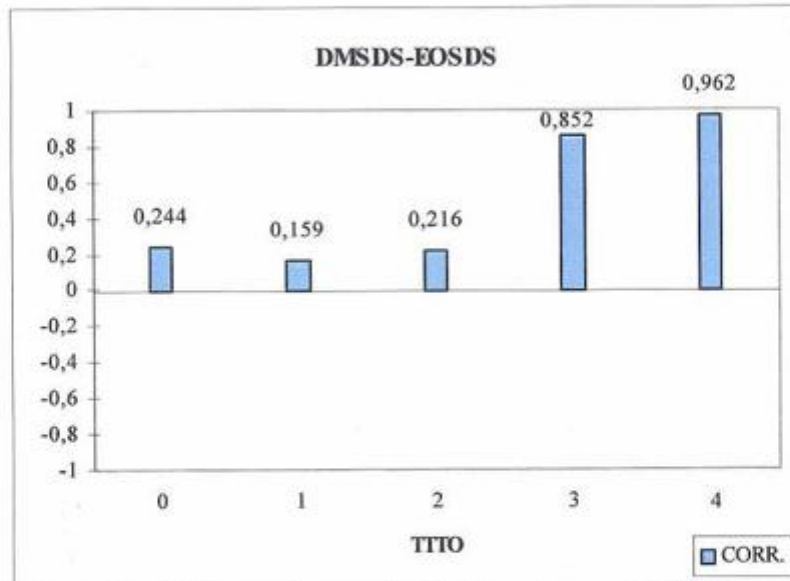


Fig. 90. Coeficientes de correlación lineal entre DMSDS y EOSDS.

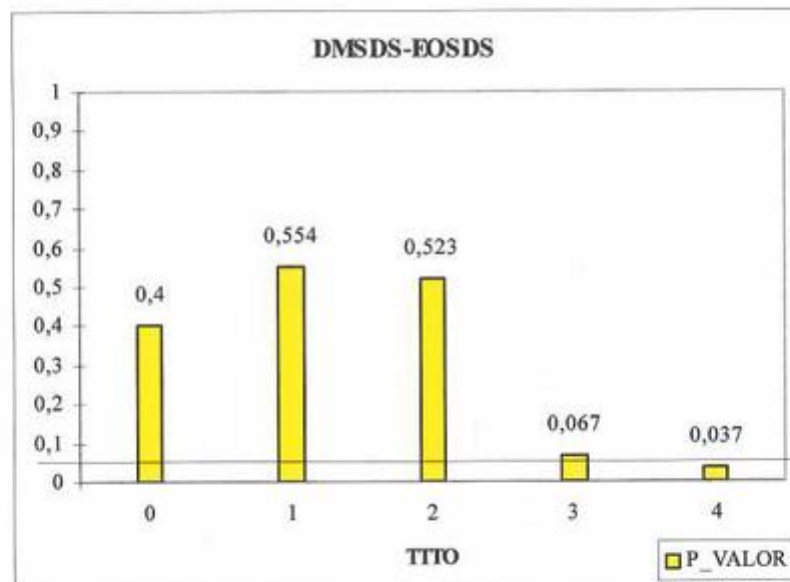


Fig. 91. P-valores entre DMSDS y EOSDS.

Relación fuerte en el 4º año de tratamiento entre diámetro y edad ósea.

IV.3.9- PARÁMETROS CLÍNICOS Y ÓSEOS

IV.3.9.1- PACIENTES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

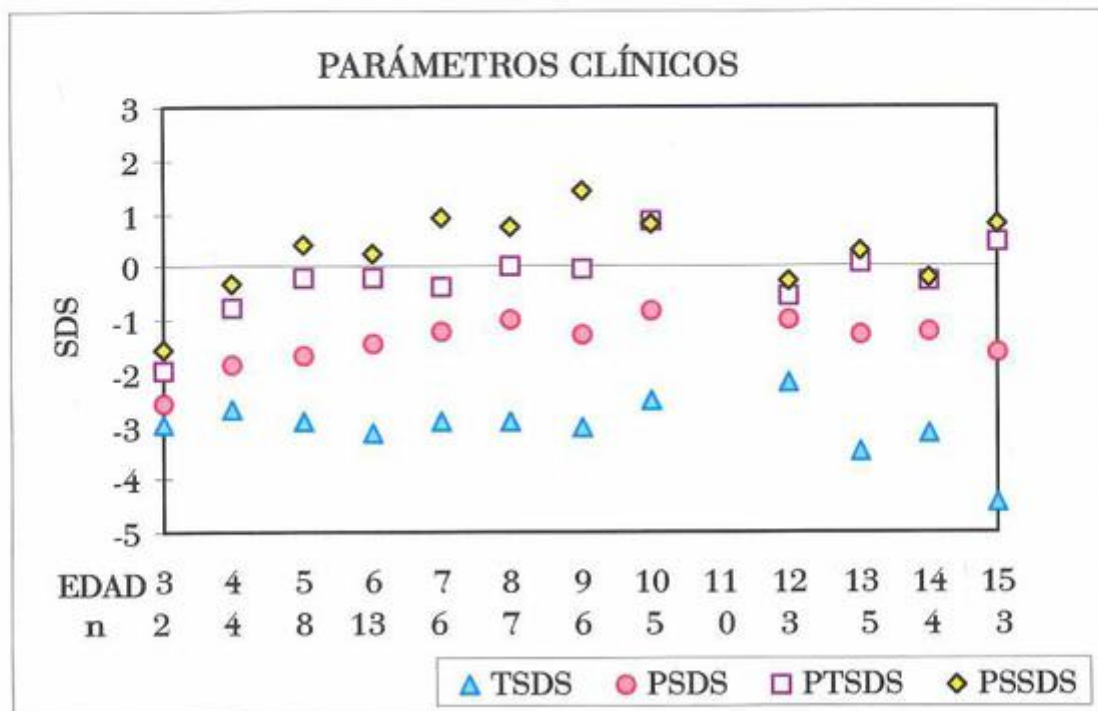


Fig.92. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricípital y subescapular) en niñas afectas de síndrome de Turner, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

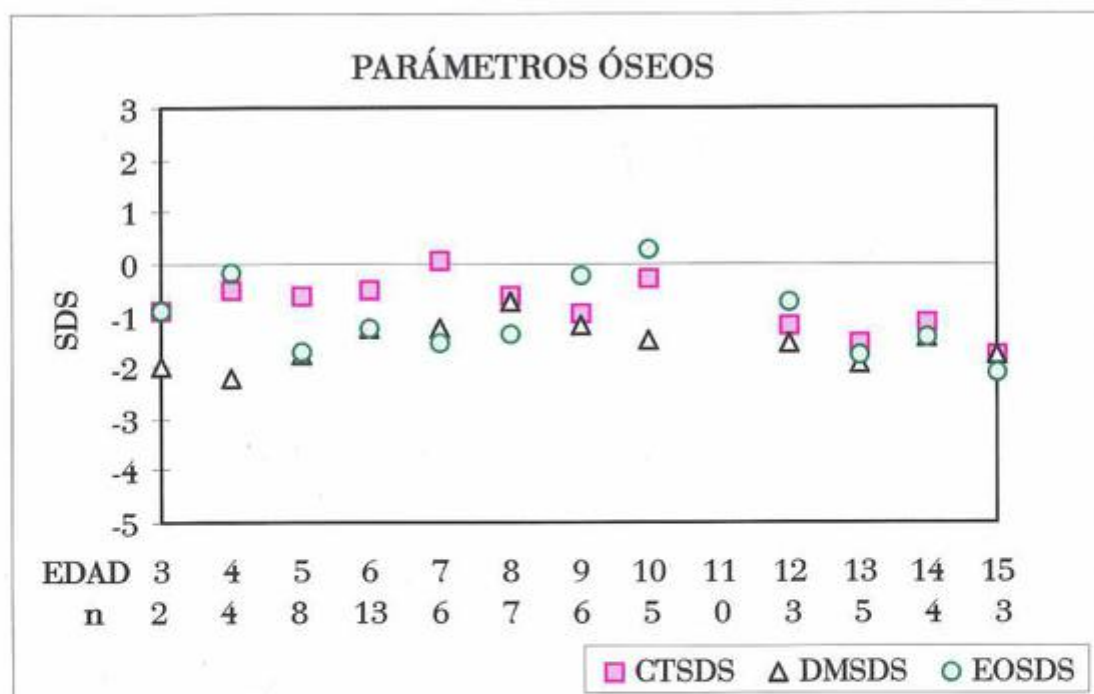


Fig.93. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niñas afectas de síndrome de Turner, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

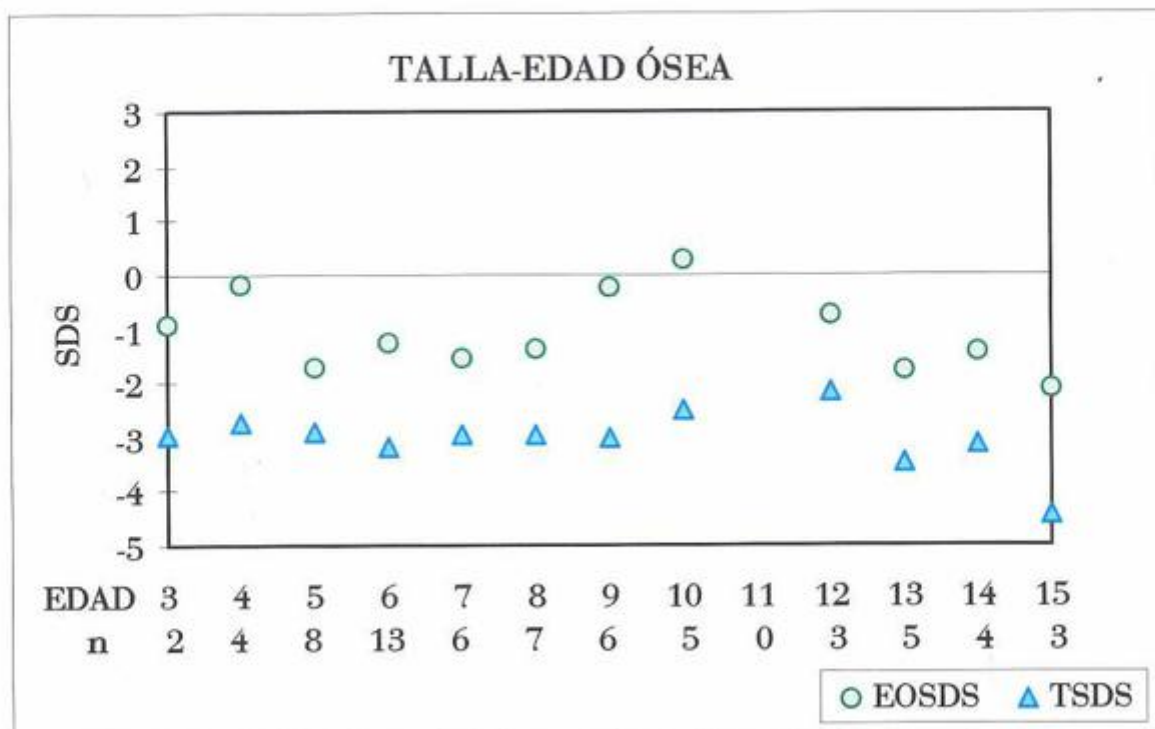


Fig.94. Evolución de la talla y edad ósea en niñas afectas de síndrome de Turner, a las distintas edades, antes de iniciar el tratamiento

IV.3.9.2- TRATAMIENTO CON hGH

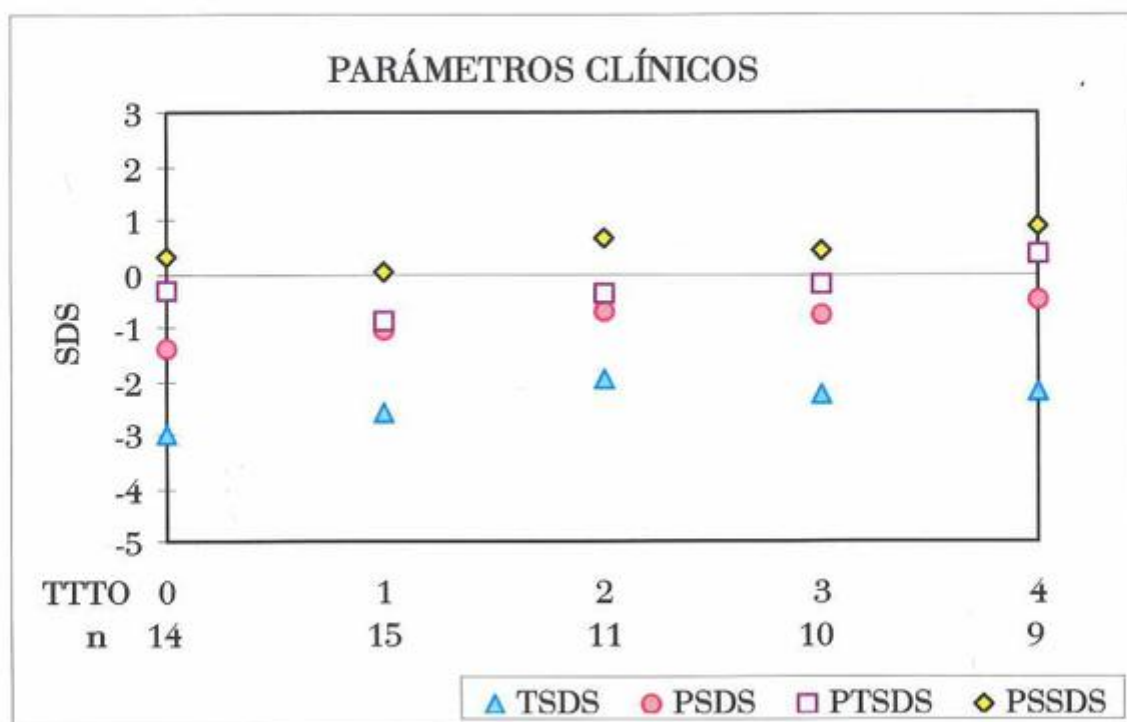


Fig.95. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricípital y subescapular) en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH

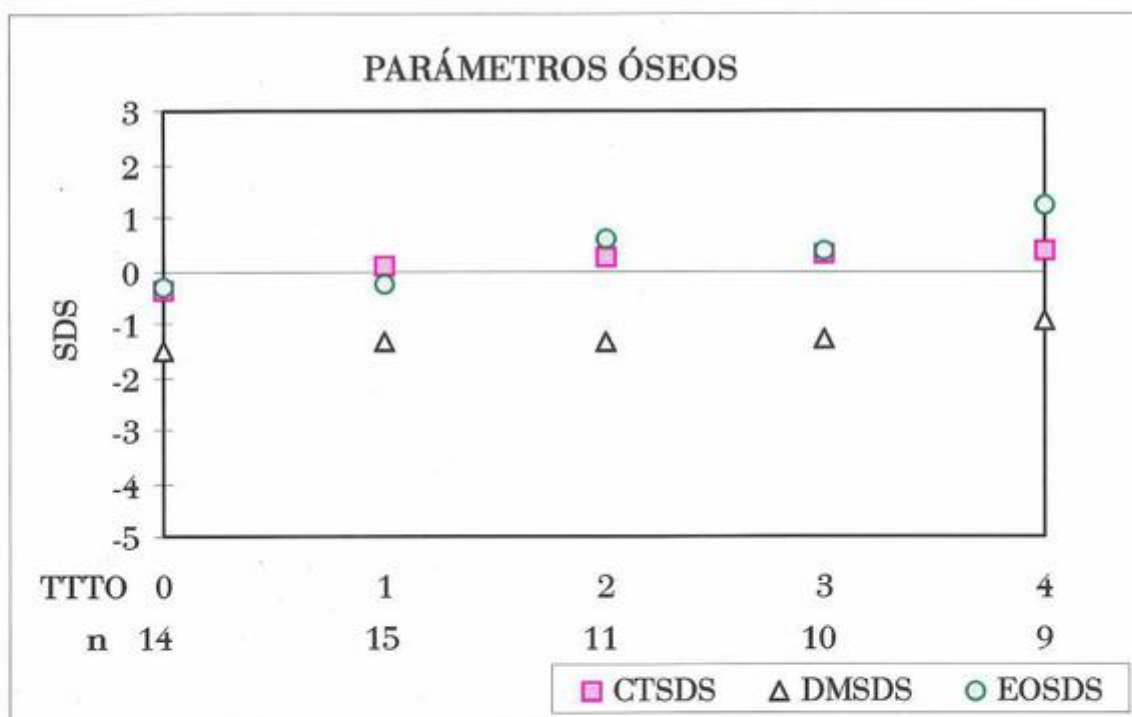


Fig.96. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH

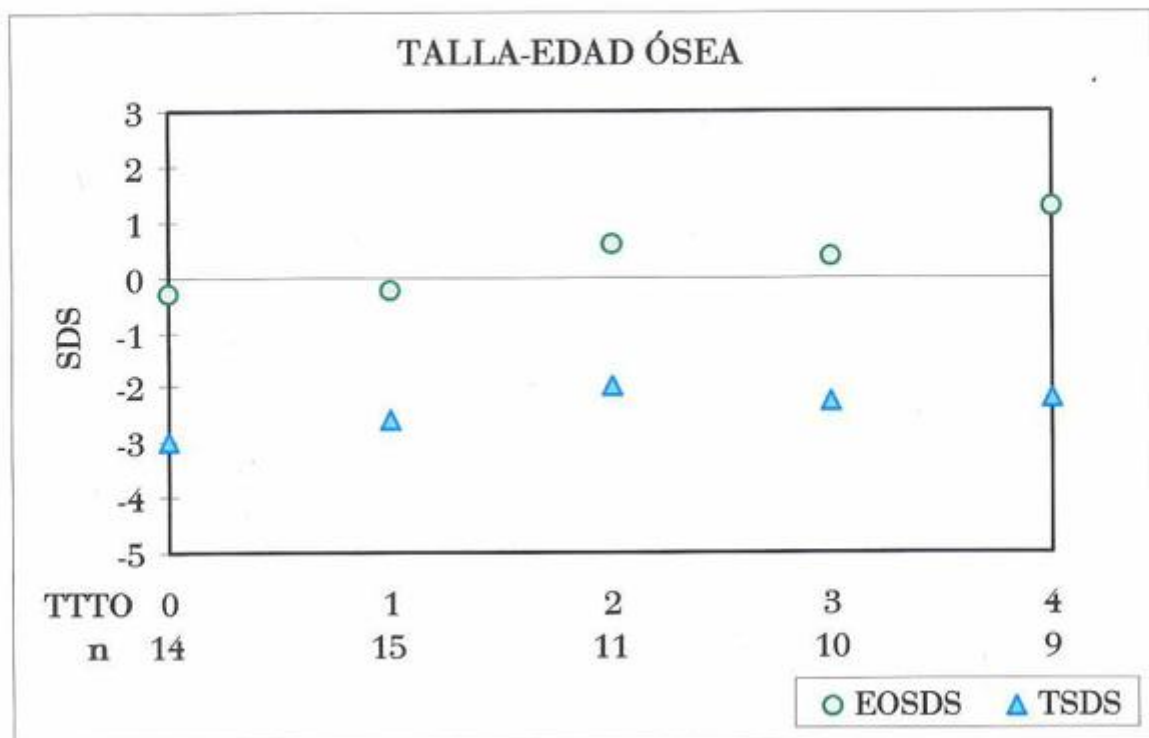


Fig.97. Evolución de la talla y la edad ósea en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH

IV.3.9.3- TRATAMIENTO CON OXANDROLONA

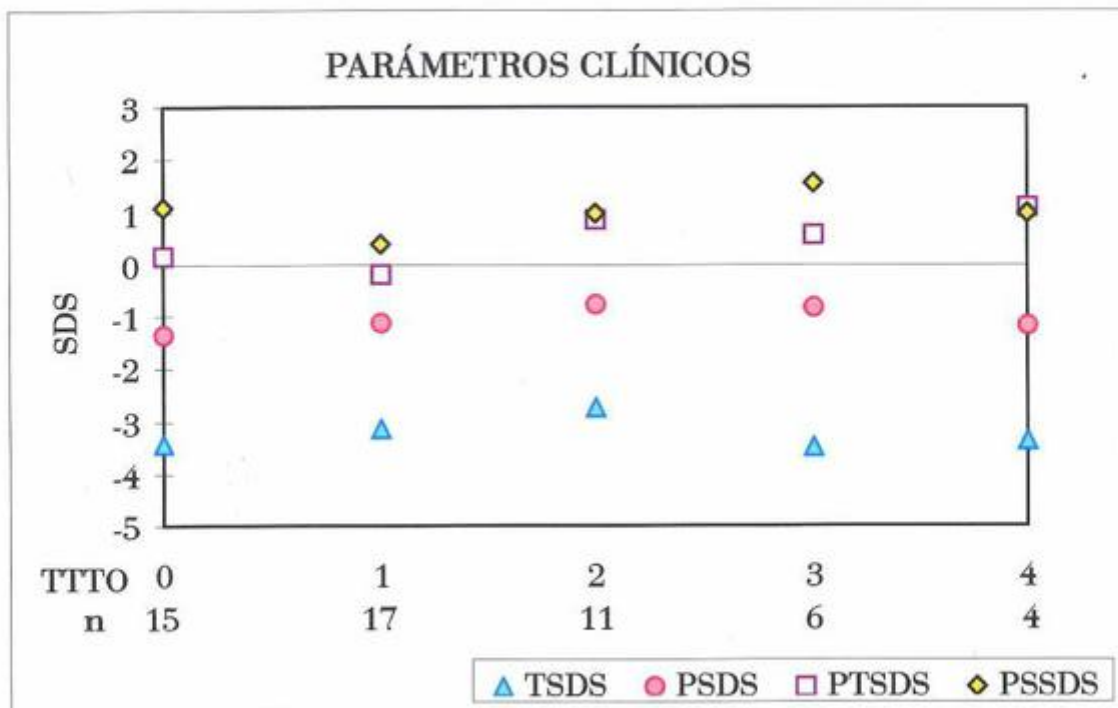


Fig.98. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricúspital y subescapular) en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona

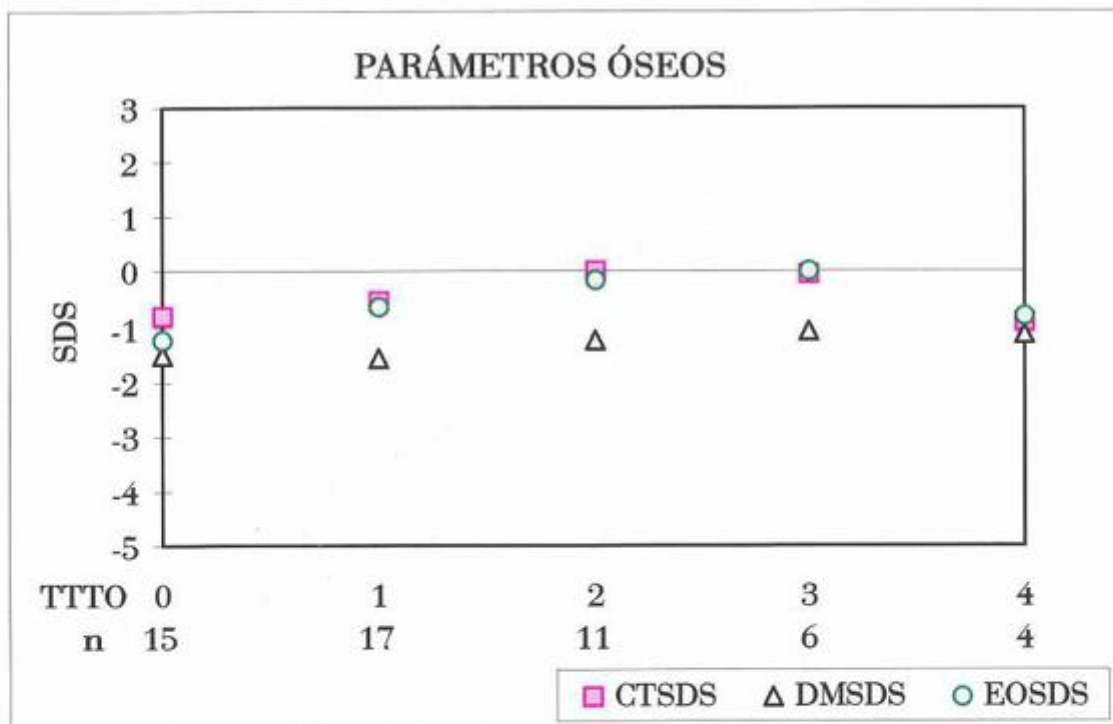


Fig.99. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona

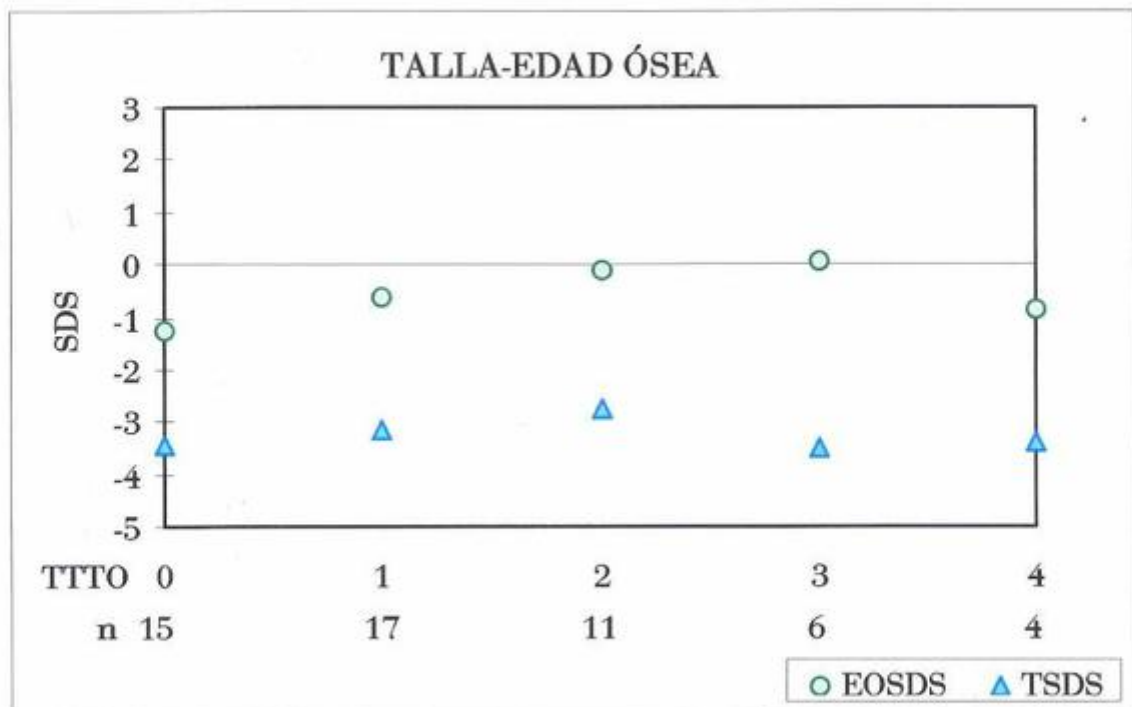


Fig.100. Evolución de la talla y la edad ósea en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona

IV.3.10- PARÁMETROS CLÍNICOS Y ÓSEOS. ESTUDIO LONGITUDINAL

IV.3.10.1- TRATAMIENTO CON hGH

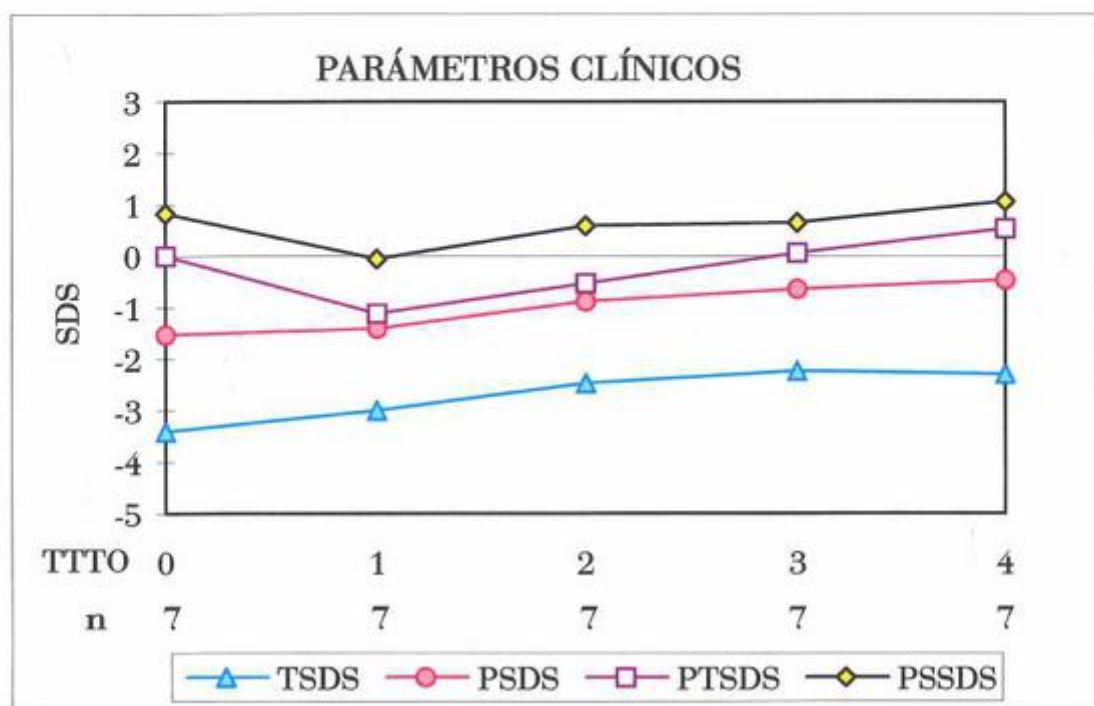


Fig.101. Evolución de los parámetros clínicos (talla, peso y pliegues tricúspital y subescapular) en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH. Estudio longitudinal

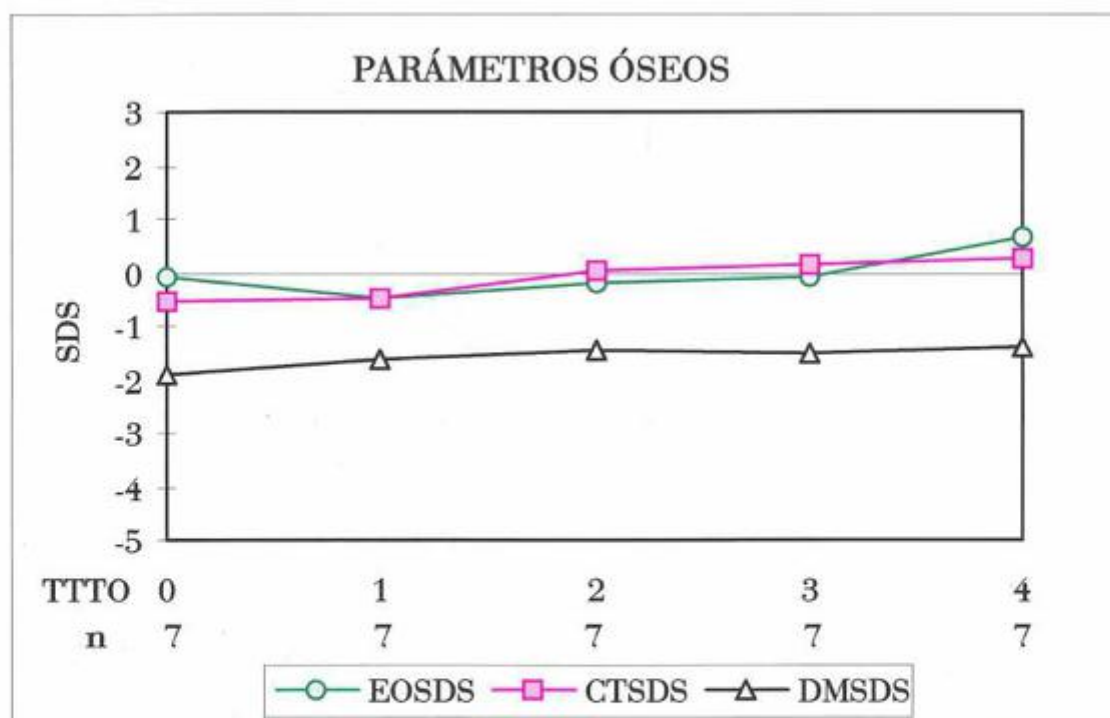


Fig.102. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH. Estudio longitudinal

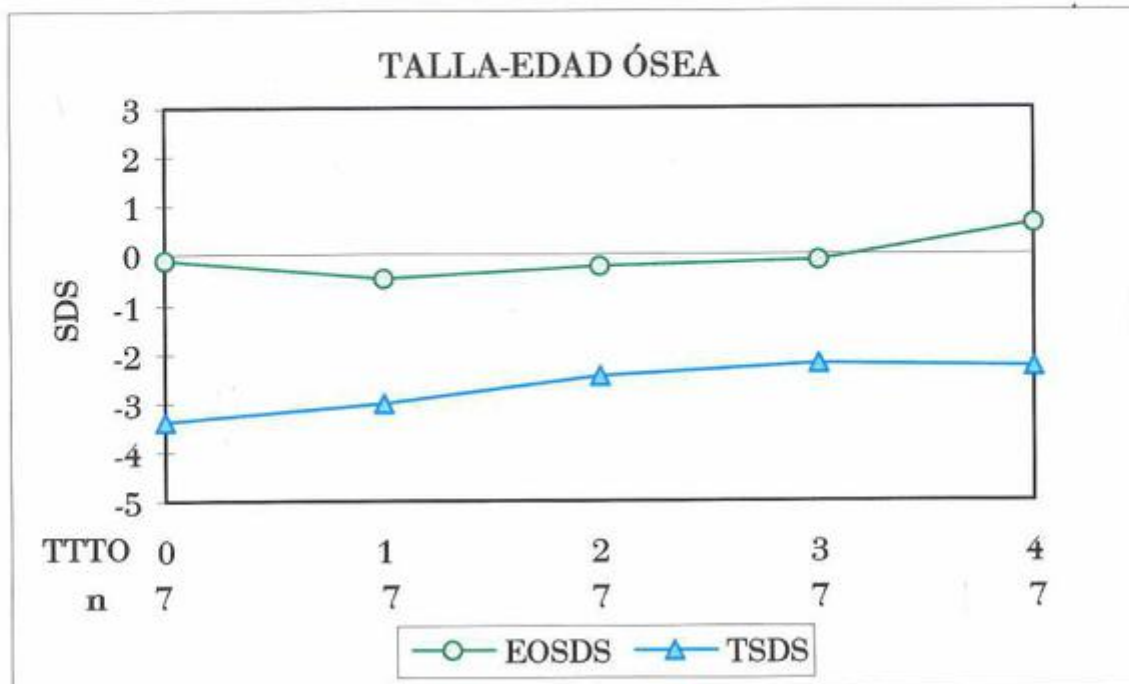


Fig.103. Evolución de la talla y la edad ósea en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con hGH. Estudio longitudinal

IV.3.10.2- TRATAMIENTO CON OXANDROLONA

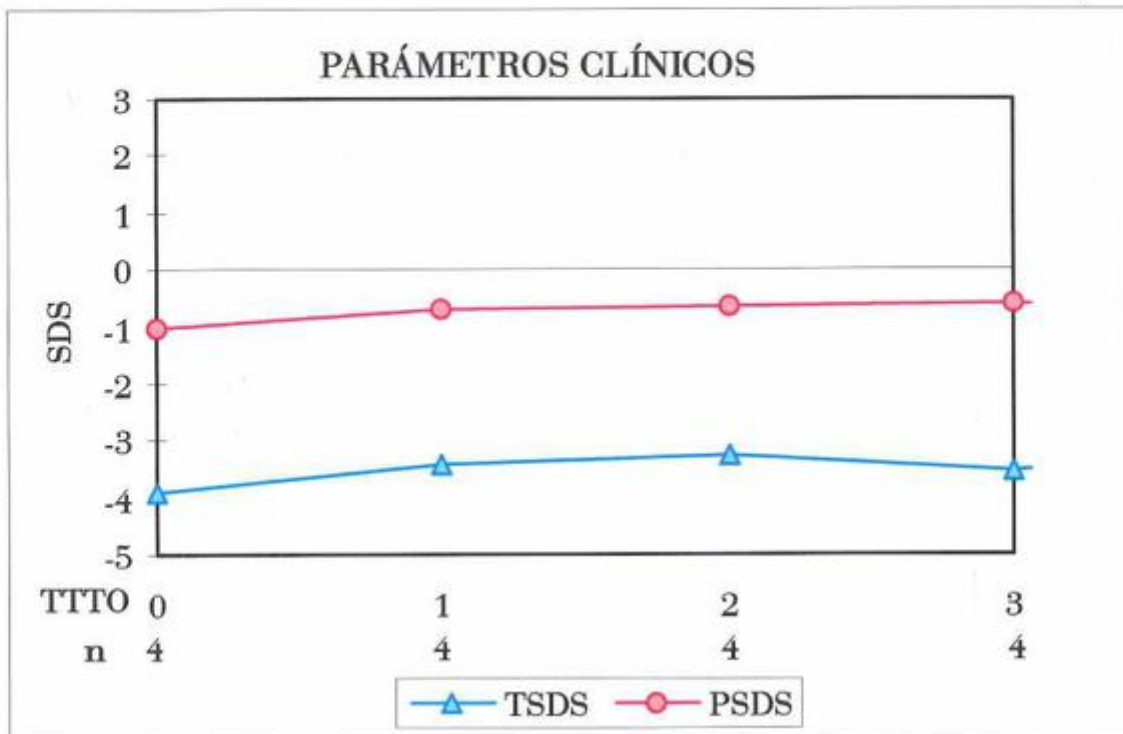


Fig.104. Evolución de los parámetros clínicos (talla y peso) en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona. Estudio longitudinal

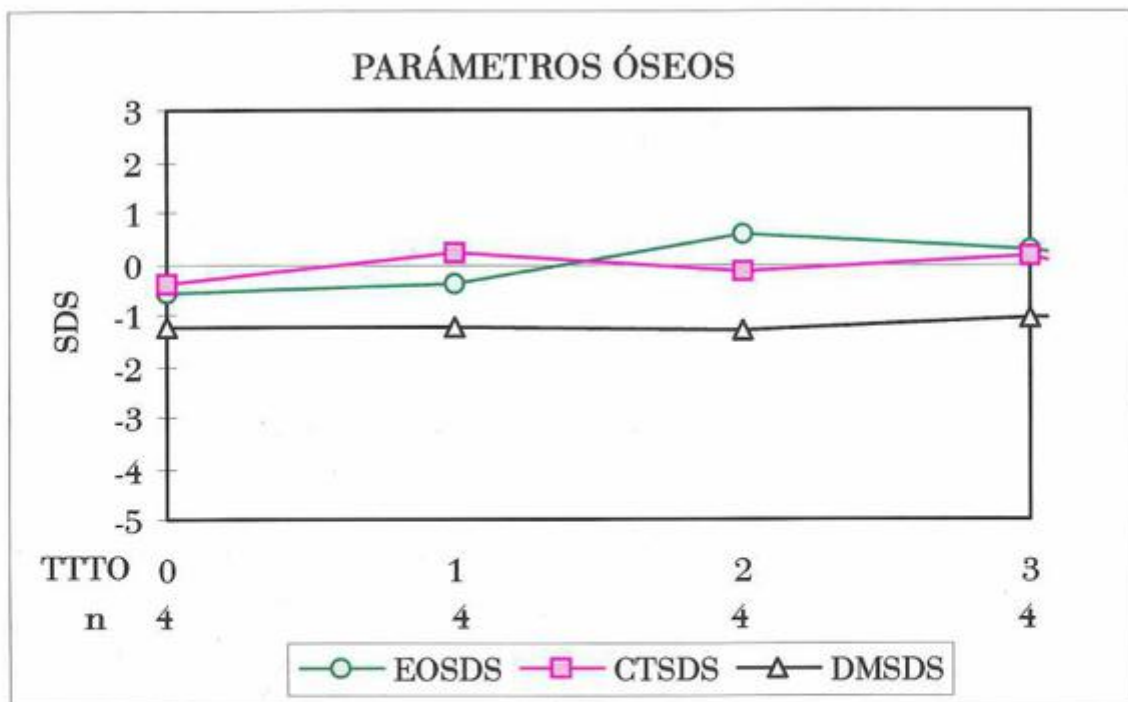


Fig.105. Evolución de los parámetros óseos (edad ósea, cortical y diámetro) en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona. Estudio longitudinal

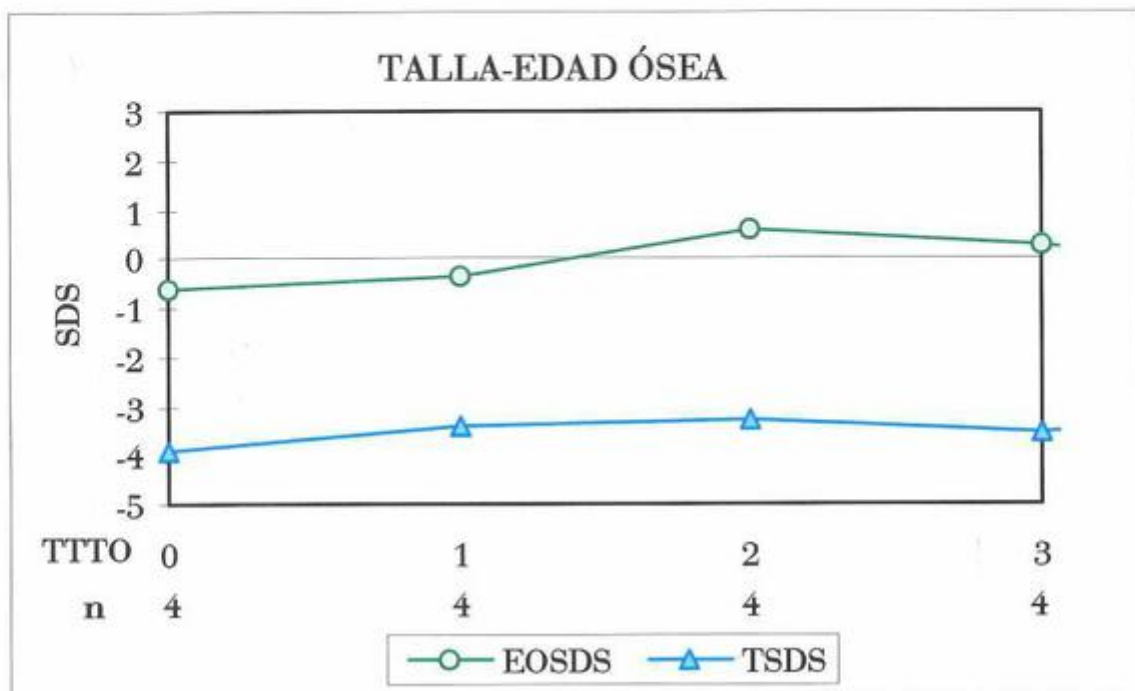


Fig.106. Evolución de la talla y la edad ósea en niñas afectas de síndrome de Turner, durante el tratamiento con oxandrolona. Estudio longitudinal

V. DISCUSIÓN

V.1- MÉTODOS DE LECTURA DE MASA ÓSEA

Son varios los métodos que pueden usarse para cuantificar la mineralización del esqueleto, estos pueden dividirse en dos grandes grupos; métodos que usan radiación ionizante y métodos que usan radiación no ionizante. Los métodos que usan una radiación ionizante, pueden dividirse entre los que usan isótopos radiactivos y los que usan tubos de rayos-x, estos últimos tienen mayor precisión, requieren menor tiempo de exposición e irradian menos. La fig. 107 ilustra los métodos que se pueden usar para medir el CMO.

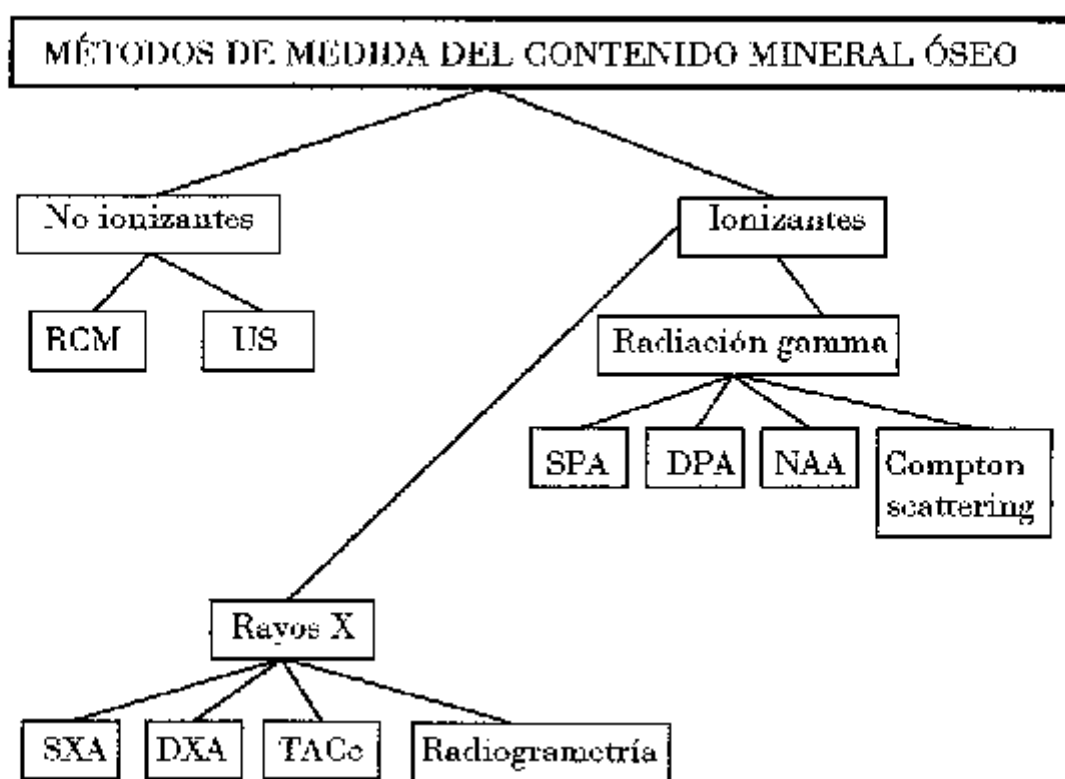


Fig. 107. Métodos de lectura de masa ósea.

Radiogrametría

La radiogrametría o morfometría metacarpiana, método desarrollado en 1960 por Barnett y Nordin⁽⁶³³⁾ y por Virtama y Mahonen⁽⁶³⁴⁾, es una técnica utilizada para cuantificar la masa ósea cortical, posteriormente fue ampliamente utilizada^(407,408,495) y más recientemente redescubierta^(636,637,638,641), por haberse demostrado que es tan útil como la densitometría de columna en el diagnóstico de la osteoporosis^(639,640). En la actualidad la radiología digital computarizada, toma las medidas de forma

automática directamente sobre una radiografía de la mano izquierda, puede magnificar la placa y obtener diferentes densidades, al poder almacenar la imagen, es útil en estudios longitudinales, tiene poco coeficiente de variación, buena correlación con la densitometría⁶⁴², poca radiación, coste reducido, accesible y fácil de manejar.

Absorciometría monofotónica (SPA)

Es el método absorciométrico más antiguo, utiliza fuentes isotópicas de I 125 que emiten fotones con una energía de 28 keV. La amortiguación se ejerce sobre las partes blandas y puede presentar resultados erróneos dependiendo de la cantidad de grasa, para compensarlo, la medición se realiza sumergiendo la parte que se quiere medir en agua, por este motivo la técnica se aplica en el esqueleto periférico, fundamentalmente en huesos de predominio cortical como la diáfisis intermedia del radio.

Absorciometría por energía de rayos-x simple (SXA)

El método y la técnica son similares al SPA excepto que la radiación surge de un tubo de rayos-x.

Absorciometría bifotónica (DPA)

Se basa en la obtención de datos con una energía fotónica reducida y otra elevada en el mismo punto de medida. Usando dos energía no se requiere sumergir el objeto en agua, por tanto este método es adecuado para medir el esqueleto central. Aunque de este modo se eliminan prácticamente el efecto de las partes blandas, se mantiene un error residual debido al tejido graso. Es apropiado para medir la columna vertebral y el fémur pero la grasa contenida en la médula ósea y las estructuras calcificadas superpuestas pueden dar mediciones falsamente elevadas. Este método tiene un costo y tiempo de medición elevados, escasa reproductibilidad y escasa resolución.

Absorciometría de rayos-x de doble energía (DXA o DEXA)

El método es similar a la DPA pero la radiación surge de un tubo de rayos-x, la mejoría en el diseño del detector y la automatización de los procesos de análisis han disminuido el tiempo de exploración y mejorado la precisión de la técnica y la reproductibilidad. Sin embargo la posibilidad de comparar los resultados obtenidos con diferentes aparatos es restringida, debido a los distintos materiales y procedimientos de calibración y valoración empleados por los fabricantes. Los problemas de superposición ya indicados en el apartado anterior sobre la DPA se pueden aplicar de la misma forma a la DXA.

Puede medir el CMO en la columna vertebral, fémur, radio, talón y en general en todo el cuerpo, lo más habitual es medirlo en columna lumbar a nivel L1-L4 y en cuello de fémur o trocánter mayor, los mejores resultados los da en la columna lumbar.

Tomografía computarizada cuantitativa (TACc)

Puede usarse para medir el CMO de columna lumbar y fémur. Puede medir el área de hueso esponjoso y cortical separadamente. Tienen el inconveniente de su alto costo, mayor irradiación y menor precisión.

Ultrasonidos (US)

Suelen medir la DMO en el calcáneo y puede dar información sobre la elasticidad ósea, este método no se encuentra suficientemente desarrollado aunque los resultados preliminares parecen prometedores.

Otros métodos experimentales:

Análisis activación de neutrones (AAN)

Se obtiene el contenido orgánico total del calcio, midiendo el isótopo natural y estable Ca^{48} , para ello debe irradiarse todo el cuerpo con neutrones. Es un método poco difundido a causa de problemas de coste, dosis y precisión.

Densitometría de Compton

Consiste en dirigir una radiación muy fina a partir de una fuente de radioisótopos o de rayos-x sobre el volumen de medición. La densidad del tejido en el volumen objeto de estudio se estima midiendo la intensidad de una radiación dispersa simple e incoherente con una determinada angulación (efecto Compton), es un método poco preciso y su reproducibilidad es limitada, ya que no se obtienen ninguna imagen de control. Suele medirse en el calcáneo y se expresa en g/cm^3 .

Resonancia cuantitativa magnética (RCM)

Calcula el CMO en imágenes transversales de hueso, parece que en la columna vertebral los resultados son similares a los de la TACc, la RCM puede ofrecer mayor información sobre la estructura del hueso. Tiene los inconvenientes de su costo elevado, precisa mayor especialización y un equipo tecnológicamente avanzado.

El término DMO informa de la medida del CMO del esqueleto, la unidad es el g/cm^2 , sería más correcto denominarla área mineral ósea (AMO) ya que puede confundirse con la densidad en g/cm^3 que se usa para la TACc. El término CMO se usa cuando la unidad de medida es en g/cm .

De todos los métodos descritos, el más desarrollado últimamente es la DXA aplicada con mayor frecuencia en columna lumbar, trocánter mayor y cuello femoral, localizaciones que representan un 67-40%, 50% y entre un 20-40% según autores de hueso trabecular^(593,356,629), frente al 5% en la zona media del radio y fémur⁽³⁹⁶⁻³⁹⁷⁾. Si bien el hueso trabecular representa una mayor superficie en relación al volumen óseo, y que por ello presenta una mayor actividad metabólica, no debemos olvidar que el hueso cortical representa el 80% del peso del esqueleto y por tanto, es interesante su evaluación en cualquier caso. Por otro lado, la radiogrametría ha sido propuesta como método simple y seguro para detectar osteoporosis⁽⁶⁴³⁾, tan útil como la densitometría de columna^(639,640). La radiología digital computarizada tiene una buena correlación con la densitometría⁽⁶⁴²⁾, y las medidas morfométricas metacarpianas realizadas con lupa, no difieren de las realizadas con radiología digital computarizada⁽⁶⁴¹⁾. Todos estos datos orientan hacia la utilidad de los métodos radiogramétricos en el diagnóstico de osteoporosis.

El método de Bonnard es un método sencillo, económico y sin apenas efectos secundarios, que evalúa fundamentalmente hueso cortical, estudio que puede ser complementario al realizado por otros métodos, más aún teniendo en cuenta, que los efectos óseos de las hormonas tiroideas, se ejercen sobre todo en el hueso cortical, ya en 1978 Mosekilde describía en biopsias de cresta iliaca, que en el hipotiroidismo, el espesor cortical de los huesos se incrementaba, no así el hueso trabecular⁽²⁸⁹⁾, así mismo en el hipertiroidismo, la porosidad y la actividad osteoclástica aumentan marcadamente en el hueso cortical y de forma moderada en el hueso trabecular⁽²⁹¹⁾, se ha detectado una correlación positiva entre el contenido de hueso cortical en los diferentes sitios del organismo y el descenso de masa ósea en pacientes hipotiroideas en tratamiento sustitutivo⁽³⁴⁹⁾. En el CHD el hueso cortical también parece más sensible⁽⁴¹⁵⁾, ya que hay una mayor reducción en el tercio distal del radio que posee entre un 20-40% de hueso trabecular⁽⁵⁹⁷⁾ que en la columna lumbar con un 67%⁽³⁹⁵⁾, resultados demostrados también en adultos jóvenes con CHD desde la niñez⁽¹⁹²⁾, durante el tratamiento se apreció un aumento mayor de masa ósea en la columna lumbar que en el radio⁽⁴¹⁵⁾, posiblemente debido a un mayor turnover del hueso esponjoso, sin embargo, los resultados del tratamiento con hGH se han evaluado en diferentes localizaciones, ya sea en metacarpianos^(409,411), en tercio distal del radio^(412,413,416) o en columna lumbar^(417,419) con resultados similares. En el S.T. parece que se afecta tanto el hueso cortical como el hueso trabecular, se ha detectado un descenso de la masa ósea en los metacarpianos^(407,410,469,476),

en la zona media del radio^(478,480), tercio distal del radio⁽⁴⁷⁹⁾ y en columna lumbar^(483,484), se ha informado que en adolescentes con S.T. se produce un fallo en el cambio de reabsorción a aposición endostal⁽⁴⁰⁷⁾ hecho que hace imprescindible la valoración del espesor cortical durante esta época. Estos datos avalan la necesidad de evaluar la masa ósea en el hueso cortical y en el trabecular, en este sentido, el método de Bonnard al valorar casi exclusivamente hueso cortical, puede ser un valioso aliado, en el presente trabajo, al ser un estudio retrospectivo y dada la experiencia del equipo en el manejo de este método, es a su vez, el único posible.

V.2- HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

En el tratamiento sustitutivo con L-tiroxina del hipotiroidismo congénito detectado por screening neonatal, los aspectos más importantes son los de instaurar de forma precoz una dosis inicial adecuada y conseguir un correcto equilibrio terapéutico, que permita una progresión normal física e intelectual de los niños que lo padecen y que evite efectos yatrogénicos desfavorables. Es conocido el hecho de que el hipertiroidismo incrementa el turnover óseo y puede disminuir la masa ósea, fracturas espontáneas y colapsos vertebrales están descritas en pacientes jóvenes⁽³³⁹⁾. En adultos hipotiroideos tratados con L-T₄ durante largo tiempo se ha descrito desmineralización ósea, incluso en pacientes clínicamente eutiroideos^(290,333,343,345). Por contra, otros estudios, no han demostrado un descenso de la DMO^(346,348). También se ha sugerido que el descenso de masa ósea puede ser transitorio y pasajero después de 1 año de tratamiento adecuado en caso de hipotiroidismo primario⁽³⁴⁵⁾. El efecto que tiene el tratamiento prolongado con L-T₄ sobre la masa ósea en niños es poco conocido, estudios recientes informan que el tratamiento sustitutivo con L-T₄ durante varios años, no disminuye la DMO^(353,602,632) o lo hace de forma ligera⁽⁶⁰¹⁾. Saggese et al.⁽³⁵¹⁾ en mujeres adolescentes con hipotiroidismo por tiroiditis linfocitaria crónica, tampoco detectaron alteraciones en la masa ósea. Sólo un estudio de 20 mujeres adolescentes muestra que dosis elevadas de L-T₄ (120 µg/m²) durante 6-96 meses por bocio endémico, tiroiditis de Hashimoto o carcinoma tiroideo induce un descenso del CMO significativo comparado con los controles en la zona proximal del radio, pero no en zona distal.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, muestran que las niñas hipotiroideas tienen una cortical significativamente más elevada a los 6 meses y 1 año de edad, cuyos valores respectivos fueron 2,2±1,9 SDS (p<0,001) y 1,4±1,9 SDS (p<0,01) y que esta cortical se va normalizando durante los 2 primeros años de tratamiento. De igual forma en los niños, la

cortical a los 6 meses y al año de edad se encontraba significativamente más elevada, sus valores respectivos fueron 2.99 ± 1.87 SDS ($p < 0.05$) y 0.78 ± 1.35 SDS ($p < 0.05$) normalizándose durante los primeros años de tratamiento. Desconocemos la causa y el momento en el que se inicia el aumento del espesor cortical, lo más probable es el origen prenatal, por su propio hipotiroidismo al igual que ocurre con el retraso de la maduración ósea, no se puede aclarar este interrogante en el momento actual, ya que las primeras radiografías de la mano se hacen a los 6 meses de edad, Leger et al.⁽²⁹⁷⁾ detectaron densificaciones metafisarias en la zona superior de la tibia en 17 de 35 niñas evaluadas durante el primer mes de vida y antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con L-tiroxina, resultado que podría orientar hacia un origen prenatal del problema, sin embargo estos autores, no dejan claro si alguna de estas pacientes había recibido de forma profiláctica vitamina D. Niños con diagnóstico tardío de hipotiroidismo congénito, también presentaban densificaciones radiológicas de los huesos sobre todo en macizo craneofacial y huesos largos (cortical de tibia y bandas opacas metafisarias)^(288,300,309), incluso osteopetrosis generalizada^(302,304,310,311), aunque en estos casos, tampoco puede asegurarse un origen prenatal. En intento de esclarecer el problema, se ha realizado un estudio de correlación entre la maduración ósea en la superficie del núcleo de osificación de fémur izquierdo en el recién nacido y la cortical a los 6 meses de edad, dando resultados discrepantes entre los dos sexos, las niñas presentan una correlación directa (p -valor = 0.004; coef. corr = 0.62) y los niños una correlación inversa (p -valor = 0.016; coef. corr = -0.94). Por el contrario Albisu et al.⁽³³²⁾ en niños hipotiroideos detectados por screening, mediante DXA en columna lumbar, no aparece aumento de la densidad ósea durante el primer año de vida respecto a la población normal, la mayor sensibilidad del método utilizado en el presente trabajo, cabe achacarlo a que las modificaciones óseas afectan más al hueso cortical que al trabecular^(289,290,328), Uzzan et al.⁽³⁴³⁾ detectan una correlación positiva entre el contenido de hueso cortical en los distintos sitios del organismo y el descenso de la masa ósea en pacientes hipotiroideas en tratamiento sustitutivo, Radetti et al.⁽³⁵⁰⁾ detectaron una mayor sensibilidad en los 2/3 proximales del radio compuesto casi exclusivamente de hueso cortical, que en la parte distal con un 20-40% de hueso trabecular, no obstante ambos métodos son complementarios, puesto que el primero estudia el hueso trabecular y el segundo el hueso cortical. En los dos casos se ha seguido el mismo protocolo diagnóstico, terapéutico y de control evolutivo elaborado por el grupo de trabajo del tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P.

Se ha descrito la existencia de hipersensibilidad a la vitamina D en estos pacientes, durante los primeros meses de tratamiento con L-T₄ la hipercalcemia se ha relacionado con la administración de vitamina D a dosis

de 1200 UI/día^(296,297), pero no a dosis de 400 UI/día⁽²⁹⁶⁾. Por este motivo, nuestros pacientes fueron advertidos de que sólo tomaran dosis bajas de vitamina D y sólo en las estaciones menos soleadas.

Los niveles de T4 (tablas 1 y 4) sugieren que el aumento de la cortical, no se debe a un estado de hipotiroidismo por administración de dosis insuficientes de L-T4 durante los 6 primeros meses de vida, ya que los niveles séricos de T4 obtenidos en el primer semestre, estaban en el límite superior del rango normal y las pacientes muestran un efecto positivo del tratamiento sobre la normalización de la maduración ósea.

El diámetro en niños no se detectó diferencias significativas respecto al grupo control. En los niños se ha detectado un valor significativamente más elevado en pacientes que en controles a los 12 meses de edad ($p < 0.01$); a los 2 años ($p < 0.05$); a los 3 años ($p < 0.05$) y a los 9 años ($p < 0.05$) teniendo en cuenta que a los 10, 11, 12 y 13 años no puede realizarse una confrontación estadística.

El aspecto objetivo más importante de este apartado, es el de verificar si las dosis substitutivas administradas de L-T4, han sido adecuadas en relación a los parámetros que nos ocupan, por un lado la cortical aumentada en el primer año se normaliza y por otro lado, es importante que las dosis substitutivas de L-T4 no han sido excesivas al no haberse observado un descenso de la cortical ni del diámetro hasta los 13 años de edad, por lo que el equilibrio terapéutico conseguido parece correcto si tenemos en cuenta que con dosis similares y como hemos comunicado previamente los pacientes se mantienen en situación clínica de eutiroidismo y que el crecimiento, maduración ósea y desarrollo intelectual se está realizando con normalidad⁽⁵⁹⁸⁻⁶⁰⁰⁾. Sólo un estudio informa de un descenso de la masa ósea durante el tratamiento⁽³⁵⁰⁾, este grupo se diferencia de los anteriores en la heterogeneidad en cuanto a la etiología del hipotiroidismo, ya que una situación previa de hipertiroidismo como ocurre en la tiroiditis de Hashimoto, podría condicionar el descenso de la masa ósea, otra causa podría ser la elevada dosis de L-T4 administrada, sin embargo, no se demostraron correlaciones entre la masa ósea y las dosis de L-T4, duración del tratamiento, niveles sanguíneos de hormonas tiroideas y niveles sanguíneos de TSH.

La cortical se correlacionaba con la talla sólo durante el 1º y 2º años de tratamiento ($p < 0.01$; corr 0.558) ($p < 0.043$; corr 0.456) respectivamente, con el peso únicamente el 2º año ($p < 0.036$; corr 0.471) y con los niveles en sangre de T4 Total en el 9º año ($p < 0.01$; corr -0.681). El diámetro se correlacionó con la edad ósea y con la talla únicamente a los 6 meses de edad ($p < 0.047$; corr 0.487) ($p < 0.023$; corr 0.563) respectivamente, con el peso el 1º año

($p < 0.046$; corr 0.451) y con los niveles de T4 total el 3º año ($p < 0.023$; corr 0.601). Estos datos evidencian que la relación entre la cortical y el diámetro con el resto de variables no sigue una determinada evolución a lo largo del tiempo, sino que de forma saltada en algún año existe relación y en otros no. Por otro lado, las relaciones detectadas no son extremadamente fuertes.

V.3- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

En niños con CHD, se ha descrito en condiciones basales, una disminución en suero de los niveles de IGF-I^(98,108,412,430,437,489) y de 1,25 (OH) 2 D3^(118,414,440) con valores normales de PTH. El tratamiento con hormona de crecimiento parece incrementar la concentración de IGF-I^(108,112,430,438,439,441), 1,25 (OH) 2 D3^(414,419,429) y de PTH⁽⁴¹⁴⁾; de forma que la PTH podría ser la causa del aumento de los niveles de 1,25 (OH) 2 D3 o bien sería la GH directamente o a través del IGF-I quien estimularía la 1 α hidroxilación renal; finalmente la GH directamente o a través de 1,25 (OH) 2 D3 sería la responsable del aumento de la reabsorción renal y el transporte máximo del fósforo y aumento en la absorción intestinal del calcio. La osteocalcina y el propéptido carboxi terminal del colágeno tipo I disminuidos en condiciones basales, también se incrementan con el tratamiento sustitutivo^(414,443-445,446). De lo anteriormente descrito se puede deducir que la GH produce un efecto anabólico sobre el hueso, también favorece su mineralización, incrementando finalmente la masa ósea. Hay datos que sugieren que la GH puede actuar como una 3ª gonadotropina⁽⁶¹⁵⁾ y está bien establecido que los niños con GHD⁽⁶¹⁴⁾ y con resistencia a la GH⁽⁶¹⁵⁾, tienen la pubertad retrasada. Es posible que la influencia del GHD sobre los esteroides sexuales juegue un papel en la osteopenia de estos pacientes.

Si la GH tiene un efecto anabólico sobre el hueso, es lógico pensar que en niños con CHD no tratados, tengan menor masa ósea a mayor edad, los resultados muestran que la cortical presenta una tendencia decreciente, si excluimos los valores a los 8, 9 y 10 años de edad que posiblemente influyan en el resultado no significativo de la ecuación de regresión. A partir de los 11 años en chicas y de los 12 en chicos, la cortical es significativamente más baja en niños con GHD que en sus controles para edad y sexo. El diámetro disminuye progresivamente a medida que se incrementa la edad de los pacientes. A partir de los 8 años en ambos sexos es significativamente inferior en pacientes que en sus controles exceptuando las niñas a los 13 y 14 años. Estos datos coinciden con los obtenidos por Shore et al.⁽⁴¹³⁾ los niños menores de 11 años, presentaron valores más elevados de DMO que los niños mayores de 11 años (en los menores de 11 años los valores de CMO, diámetro

óseo y CMO/diámetro fueron de -9,1 %, -9,3% y -10,6 % respectivamente; en los mayores de 11 años -30%, -11,2 % y -22,29 %). En adultos con GHID se han detectado valores más bajos de masa ósea, si el déficit se inició antes de la pubertad^(424,425).

Que la cortical se incremente entre los 8 y 10 años de edad en niños con GHID no tratados, puede deberse dada la edad cronológica de estos pacientes a la adrenarquia ya que de forma paralela se observó un incremento en la EO y en la talla con unos valores expresados en SDS a los 7, 8, 9 y 10 años de (-2.43, -1.24, -0.50, -0.08) y de (-3.37, -3.02, -2.72, -2.65) respectivamente y sólo 2 niñas a los 10 años de edad han iniciado ya la pubertad. El diámetro disminuyó más que la cortical a partir de los 8 años de edad y de acuerdo con los resultados de trabajos previos⁽⁴⁰⁹⁾.

La adecuación de la masa ósea máxima (PMO) durante la infancia y adolescencia, determina el riesgo de osteoporosis en la vida adulta. Los pacientes con CHD tienen reducida la masa ósea debido al fallo en la aposición mineral durante la niñez y adolescencia más que debido a una pérdida de masa ósea⁽⁴²⁴⁾, la GH es un factor crucial en la adquisición y mantenimiento del pico de masa ósea, los niños con GHID tienen osteopenia y el turnover óseo disminuido que mejora tras tratamiento sustitutivo^(415,419). Los resultados muestran que durante el tratamiento con hormona de crecimiento, la cortical y el diámetro se incrementaron significativamente y además según muestran sus rectas de regresión, este aumento es más marcado durante el primer periodo. Al año de tratamiento la cortical se elevó más que el diámetro, aunque las diferencias fueron menos llamativas (0.40 SDS y 0.33 SDS respectivamente) que en otros casos⁽⁴⁰⁹⁾. A los 7 años de tratamiento, momento en el que el estudio termina, la cortical mostró una ganancia total de 0.8 SDS y el diámetro 0.61 SDS, sin embargo, la cortical se encuentra prácticamente normalizada -0.36 SDS mientras que el diámetro mostró un valor de -0.8 SDS. Podría pensarse también que el incremento en la masa ósea es debido a la adquisición natural durante la infancia del PMO. En un intento de esclarecer esta cuestión, se ha realizado una comparación estadística entre los niños no tratados y los tratados con una edad decimal similar, el resultado es que la cortical es significativamente mayor en los niños tratados a partir del 2º año de tratamiento, excepto el 7º año en que probablemente la prueba estadística sea más estricta debido al descenso del nº de casos, ya que la cortical en niños no tratados a los 12.94 ± 1.14 años de edad es de -1.24 ± 0.72 frente a la cortical en el 7º año de tratamiento -0.36 ± 1.14 cuya edad decimal media fue de 13.38 ± 3.13 años. El diámetro fue significativamente más elevado en los pacientes tratados a partir del 4º año de tratamiento, excepto el 7º año, a esta edad, el diámetro de los pacientes no tratados fue de -1.37 ± 0.95 frente a -0.8 ± 0.66 al 7º año de tratamiento. Estos datos sugieren que el tratamiento con hGH estimula la

aposition de masa ósea y la progresión hacia el PMO en niños con CHD, resultados que coinciden con los de Saggese et al.⁽⁴¹⁵⁾ en el que los pacientes inadecuadamente tratados durante la niñez (dosis bajas o menor frecuencia de administración) tienen menor DMO al final del crecimiento longitudinal, datos sugeridos también por otros autores.^(424-425,603)

El estudio de correlación indica que en el grupo I, la cortical sólo se relacionaba con la edad ósea a los 8, 12, y 13 años de edad ($p < 0.049$; corr 0.755) ($p < 0.004$; corr 0.744) ($p < 0.007$; corr 0.815) además esta dependencia es notable y con la talla a la edad de 8, 12 y 14 años ($p < 0.032$; corr 0.750) ($p < 0.034$; corr 0.588) ($p < 0.022$; corr 0.779) esta relación es importante a los años 8 y 14 años, pero moderada a los 12. El diámetro se relacionó con la talla a los 3 y 10 años ($p < 0.007$; corr -0.999) ($p < 0.012$; corr 0.696), su relación es muy alta e inversa a los 3 años y no tan notable aunque sí importante y directa a los 10 años, con el peso a los 11 años ($p < 0.023$; corr 0.546), con el PT relación inversa a los 7 años ($p < 0.024$; corr -0.975). De forma similar al IIC, en el grupo I, la relación entre cortical y diámetro con el resto de variables no sigue una determinada evolución a lo largo del tiempo, sino que de forma salteada en algún año existe relación y en otros no.

En el grupo II, la cortical se relacionó con la edad ósea desde el punto 0 al 4º año de tratamiento y el 6º año ($p < 0.000$; corr 0.579) ($p < 0.000$; corr 0.552) ($p < 0.000$; corr 0.549) ($p < 0.000$; corr 0.526) ($p < 0.001$; corr 0.473) ($p < 0.002$; corr 0.742) respectivamente, la relación es moderada salvo en el año 6 que es más fuerte, con la talla se relacionaron positivamente y de forma ligero-moderada desde el punto 0 al 5º año de tratamiento ($p < 0.000$; corr 0.530) ($p < 0.000$; corr 0.593) ($p < 0.000$; corr 0.589) ($p < 0.000$; corr 0.504) ($p < 0.010$; corr 0.856) ($p < 0.037$; corr 0.418), con el peso se relacionan positivamente y de forma ligero-moderada desde el punto 0 al 4º año ($p < 0.002$; corr 0.422) ($p < 0.000$; corr 0.507) ($p < 0.000$; corr 0.551) ($p < 0.000$; corr 0.584) ($p < 0.000$; corr 0.516), con el PS débilmente a los 3 y 4 años ($p < 0.029$; corr 0.279) ($p < 0.022$; corr 0.325). El diámetro, se relacionó débilmente con la edad ósea al 1º y 4º años de tratamiento ($p < 0.007$; corr 0.331) ($p < 0.024$; corr 0.318), muy ligera relación con la talla al 1º, 2º y 3º años de tratamiento ($p < 0.032$; corr 0.263) ($p < 0.011$; corr 0.310) ($p < 0.024$; corr 0.285), con el peso al 3º año ($p < 0.010$; corr 0.322), con el PT existe una relación negativa muy débil al 2º año de tratamiento ($p < 0.022$; corr -0.293). Durante el tratamiento con hormona de crecimiento, se ha detectado una relación lineal positiva entre la cortical por un lado y (EO, T, P) por otro, siguiendo una evolución paralela a lo largo del tiempo. En el diámetro no se aprecia esta evolución temporal, la relación más constante es con la T al 1º, 2º y 3º años de tratamiento; aunque es una relación débil.

V.4- SÍNDROME DE TURNER

Los diferentes autores informan de osteopenia en el S.T. ya desde la niñez, aunque un estudio sugiere que el déficit aparece sólo después de los 14 años de edad⁽⁹⁸⁾. Los resultados muestran que en las pacientes no tratadas, la cortical presenta una tendencia decreciente a partir de los 7 años, además es significativamente más baja que sus controles para la edad y sexo a los 9, 13 y 14 años, teniendo en cuenta que a los 12 y 15 años no puede realizarse la confrontación estadística, aunque posiblemente fuese significativa ya que las $\bar{X} \pm DS$ respectivas fueron de -1.22 ± 0.56 SDS y -1.76 ± 1.27 SDS. De forma similar, el diámetro de los metacarpianos es significativamente inferior a sus controles para edad y sexo a todas las edades, salvo 3, 12 y 15 años que no puede realizarse el contraste estadístico, siendo sus medias respectivas de -1.99 ± 1.74 , -1.54 ± 1.15 y -1.74 ± 0.54 . De acuerdo con la mayoría de los autores, estos datos sugieren una osteopenia en el S.T. ya desde la niñez, observando una disminución adicional del espesor cortical a partir de los 9-12 años de edad, resultados que coinciden con los de Barr et al.⁽⁹⁷⁾ que detectaron una disminución adicional del espesor cortical en las niñas mayores de 11 años. De igual forma, Park et al.⁽⁹⁷⁾ detectaron que el diámetro fue inferior al de las controles, a todas las edades comprendidas entre 1 y 25 años, la cortical resultó significativamente más baja a partir de los 13 años de edad. También coincide con los resultados de Collett⁽⁹⁷⁾ al indicar este autor, que todos los valores del espesor cortical expresados en SDS, entre 1 y 18 años de edad se encuentran entre -0.75 SDS a los 2 años y -2.75 a los 18 años. En el presente estudio, con la excepción de los 7 años cortical 0.02 SDS, el resto de los valores están comprendidos entre -0.29 SDS a los 10 años y -1.76 SDS a los 15.

Esta disminución adicional a partir de los 9-12 años de edad en el valor del espesor cortical, podría deberse al no incremento en la aposición endostal que ocurre normalmente con la llegada de la adolescencia⁽¹⁰⁷⁾, en este sentido a los 12 años de edad las dos niñas que se encuentran en pubertad espontánea, tienen una cortical de -1.17 ± 0.75 SDS, la niña que no está en pubertad tiene una cortical de -1.82 SDS. A los 13 años, las 3 niñas que están en pubertad, su cortical es de -1.36 ± 0.97 SDS frente a las 2 niñas que no están en pubertad con una cortical de -1.79 ± 0.35 SDS. A los 14 años, las 3 niñas que están en pubertad, su cortical es de -1 ± 0.92 SDS y la niña que no está en pubertad -1.59 SDS. A los 15 años, la niña que está en pubertad tiene una cortical de -0.76 SDS y las dos niñas que no están en pubertad -2.26 ± 1.32 SDS. Datos que sugieren un papel importante de los estrógenos en la adquisición del PMO durante la adolescencia, ya que el tiempo de máxima acumulación de masa ósea en mujeres se da entre los 10-14 años^(283,286) y es

en estas edades cuando se observa la disminución adicional en el valor del espesor cortical en el S.T. Dhuper et al.⁽²¹⁴⁾ informan que niñas sanas con niveles de estrógenos más bajos durante la pubertad, tienen una masa ósea menor en hueso cortical y trabecular. De todo esto se deduce, que una alteración en el proceso puberal, como ocurre en el S.T. puede tener un efecto negativo sobre la masa ósea.

La importancia de los estrógenos en mantener la masa ósea normal, también se ilustra por la osteopenia presente en pacientes con hipogonadismo. En mujeres postmenopáusicas⁽⁶⁰⁴⁾, en ooforectomía bilateral⁽⁶⁰⁵⁾, en amenorrea por hiperprolactinemia⁽⁶⁰⁶⁾, en atletas amenorreicas⁽⁵⁷³⁾ y en el fallo prematuro de ovarios por tratamiento de enfermedad de Hodgkin^(607,608). Por otro lado, el tratamiento con estrógenos de mujeres postmenopáusicas previene el descenso de la masa ósea⁽⁶⁰⁹⁻⁶¹¹⁾ y disminuye la incidencia de fracturas⁽⁶¹²⁾.

En hombres, se ha asociado un descenso de la masa ósea con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático⁽²¹³⁾, hiperprolactinemia⁽⁶¹⁷⁾, síndrome de Klinefelter⁽⁶¹⁸⁾, orquidectomía bilateral⁽⁶¹⁹⁾, secundario a tratamiento de enfermedad de Hodgkin⁽⁶²⁰⁾, afectando a hueso cortical y trabecular^(213,617). El tratamiento del hipogonadismo idiopático⁽⁶²¹⁾ y debido a hiperprolactinemia⁽⁶¹⁷⁾ se asocia con un incremento significativo de la cortical ósea. Es posible que en mujeres, los andrógenos ováricos y suprarrenales jueguen un papel en la adquisición y mantenimiento de masa ósea. En el presente trabajo, la adrenarquia puede ser la causa del incremento del espesor cortical y del diámetro que se produce entre los 7 y 8 años de edad. La androstendiona ovárica⁽⁶²²⁾ y la dehidroepiandrosterona suprarrenal⁽⁶²⁷⁾ disminuyen con la edad, esta última, se ha relacionado directamente con la masa ósea⁽⁶²⁰⁾, sugiriendo que el descenso de los niveles de dehidroepiandrosterona pueda estar implicado en el descenso de la masa ósea que ocurre con la edad⁽⁶²¹⁾. Los niveles circulantes de androstendiona, están descendidos en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, comparados con mujeres postmenopáusicas no osteoporóticas⁽⁶²⁵⁾. La DMO en columna lumbar es más elevada en mujeres jóvenes con niveles altos de androstendiona⁽⁶²⁶⁾. Las niñas con S.T. menores de 10 años, no presentan alteraciones en la secreción de andrógenos. A partir de esa edad no se produce incremento en la secreción de andrógenos, a los 13 años, los niveles de dehidroepiandrosterona son 20-30% más bajos que las niñas normales y a los 15 años, la concentración de testosterona y androstendiona es respectivamente un 50 y 60 % inferior a las controles⁽⁶¹⁹⁾. Este hecho podría afectar negativamente a la adquisición de masa ósea.

Por otro lado, los estrógenos pueden influir en los niveles circulantes de GH e IGF-I, sugiriendo que una interacción entre estas hormonas puede ser

importante en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea y que los efectos del hipogonadismo sobre la masa ósea pueda estar mediado por un descenso en los niveles circulantes de GH. Durante la pubertad, el incremento de los esteroides sexuales, produce un aumento de la secreción pulsátil de GH⁽⁶¹⁶⁾, en general, en el S.T. la secreción de GH es similar a la población prepuberal normal, en la adolescencia existen datos contrapuestos, Ross et al.⁽⁵⁰³⁾ informan de un descenso en el valor medio de 24 horas y en la amplitud y número de pulsos entre los 9-20 años de edad. otros autores también detectan un descenso de la GH con la edad^(504,506) sin presentar el aumento de la pulsatilidad en la adolescencia, por contra otros autores no encuentran cambios en la secreción de GH en relación a la edad^(507,509). Cutler⁽²¹⁹⁾ informa de un descenso de los niveles de IGF-I a partir de los 10 años de edad sin presentar el incremento fisiológico de la adolescencia. Ross⁽⁵⁰³⁾ datos similares entre los 6-12 años y Ranke⁽⁵⁰⁴⁾ conclusiones similares a partir de los 10 años de edad ósea; la administración de etinil estradiol aumentaba los niveles GH^(506,516) y de IGF-I⁽²⁴⁹⁾, disminuyendo cuando se interrumpe el tratamiento⁽²⁴⁹⁾. En conclusión, los esteroides sexuales y la GH son importantes en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. La intervención de ambas hormonas parece ser crucial en el aumento de masa ósea que ocurre durante la adolescencia y en la preservación de la masa ósea en la edad adulta.

Si el tratamiento con hGH puede compensar el déficit de estrógenos en el hipogonadismo hipogonadotrópico, no es un hecho bien conocido. En este sentido, en experimentación animal, al provocar un hipogonadismo farmacológico, el tratamiento con hGH preservó la masa ósea⁽⁶²⁸⁾. En niñas adolescentes con S.T. que han recibido hGH, la masa ósea estaba normalizada⁽⁵⁵⁹⁾, no obstante al añadir estrógenos, la masa ósea se incrementó. En las niñas tratadas con hGH se aprecia que la cortical durante los 4 años de tratamiento, se incrementa bruscamente durante el primer año y posteriormente se estabiliza, según la ecuación de regresión, esta evolución es significativa. Puede deducirse de los resultados, que el tratamiento con hGH en niñas con S.T. influye en la normalización del espesor cortical, no sólo porque alcanza valores normales para edad y sexo, también porque evita la tendencia decreciente que se observa en las niñas no tratadas. El incremento del SDS desde el inicio del tratamiento al 4º año fue de 0.75 SDS valor no significativo al comparar ambos puntos. Si valoramos la cortical de las niñas al 4º año de tratamiento con hGH (E.Dec: 12.94 ± 2.89; cortical SDS: 0.38 ± 1.26) y la cortical de las niñas no tratadas (E.Dec: 13.01 ± 0.23; cortical SDS: -1.53 ± 0.74) vemos que las pacientes tratadas presentan un valor significativamente mayor (P<0.01) sugiriendo de nuevo el papel beneficioso de la hGH en el aumento de la masa ósea. El diámetro también mostró una evolución significativamente creciente, su crecimiento fue progresivo. Desde el punto 0 al 4º año se incremento en 0.57 SDS, y

aunque el contraste de medias entre los dos puntos no fue significativo, al comparar el diámetro de la niñas al 4º año de tratamiento con hGH (E.Dec: 12.94 \pm 2.89; diámetro SDS: -0.92 \pm 0.84) y el diámetro de las niñas no tratadas (E.Dec: 13.01 \pm 0.23; diámetro SDS: -1.93 \pm 1.07) se aprecia un incremento no significativo de 1.01 SDS, que parece confirmar el efecto beneficioso de la hGH sobre la formación ósea en el S.T.

En las niñas con S.T. tratadas con oxandrolona, se aprecia que la cortical se incrementa durante los dos primeros años, llegando incluso a normalizarse, el tercer año disminuye discretamente y el cuarto año disminuye de forma más pronunciada, llegando a valores previos al tratamiento. El diámetro de los metacarpianos, muestra un aumento progresivo y significativo durante los 4 años de tratamiento con oxandrolona, apreciándose un moderado descenso al 4º año.

El estudio comparativo entre los 3 grupos, indica que la cortical del grupo II es significativamente más elevada que la del grupo I, no así la cortical del grupo III, sugiriendo que posiblemente la hGH sea más efectiva que la oxandrolona en la recuperación del espesor cortical, al 4º año de tratamiento, en las pacientes tratadas con hGH, la cortical se incrementa en 0.75 SDS mientras que con oxandrolona, hay una pérdida de 0.11 SDS respecto al punto cero. La hGH consigue normalizar la cortical y mantenerla, mientras que la oxandrolona consigue elevarla pero no mantenerla posteriormente. Este resultado parece indicar que aunque la oxandrolona tenga un efecto recuperador del espesor cortical, sobre todo durante los primeros años de tratamiento, la hGH podría ser más efectiva en cuanto al resultado final, valoración que debe hacerse con precaución debido a que en el grupo III al final disminuye el número de casos. Por este motivo se ha comparado el espesor cortical al cuarto año de tratamiento con oxandrolona, con el espesor cortical de esas mismas niñas al tercer año, apreciándose que en ese periodo disminuye en 0.33 SDS, datos que si bien no nos permiten afirmar que la hGH es superior a la oxandrolona, sí nos permiten asegurar que no es inferior a la misma y que posiblemente sea un anabolizante óseo más efectivo a largo plazo.

Otro factor a tener en cuenta, en el grupo II, 7 niñas fueron tratadas previamente con oxandrolona durante un periodo de 1 ó 2 años, no pudiéndose descartar a priori un efecto a largo plazo de la oxandrolona, en un intento de esclarecer esta cuestión, se ha realizado una valoración por separado de los dos grupos, el 1º pacientes tratadas anteriormente con oxandrolona, cuyas medias del espesor cortical en el punto 0, 1, 2, 3 y 4 fueron respectivamente de (-0.42, -0.15, 0.06, 0.19, 0.54 SDS) y el 2º pacientes no tratadas anteriormente con oxandrolona, cuyos valores del espesor cortical en los mismos puntos, fueron respectivamente de (-0.33, 0.25,

0.41, 0.41, 0.26 SDS), no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. En el diámetro no se detectaron diferencias significativas entre ningún grupo, al 4º año de tratamiento en las niñas tratadas con oxandrolona, el diámetro fue 0.2 SDS menor a las tratadas con hGH, indicando que la oxandrolona tiene un efecto recuperador del diámetro similar al ejercido por la hGH.

El grupo IV: las dos niñas no tratadas anteriormente, incrementan la cortical en 0.32 SDS durante el primer año de tratamiento con hGH y estrógenos; en las niñas tratadas anteriormente con hGH u oxandrolona, en el punto cero la cortical presenta valores normales para su edad y sexo (0.33 ± 0.5 SDS), se incrementa durante el primer año, para disminuir en el 2º, aunque se mantiene dentro de la normalidad (0.07 ± 0.24 SDS). El diámetro en las dos niñas no tratadas se incrementa en 0.05 SDS el primer año; en las niñas previamente tratadas, la adición de estrógenos, no se muestra efectiva.

El grupo V: la adición de estrógenos a la oxandrolona, no se muestra efectiva en estas pacientes.

El grupo VI: el tratamiento combinado con hGH, oxandrolona y estrógenos, incrementa el espesor cortical en 0.19 SDS el primer año, pero no se muestra efectivo en los siguientes. El diámetro se incrementa los dos primeros años en 0.25 SDS.

El grupo VII: la niña no tratada, la cortical al 2º año de tratamiento con estrógenos se incrementó en 0.36 SDS respecto al punto 0; las niñas ya tratadas anteriormente, al retirar la hGH u oxandrolona, se aprecia un descenso de la cortical, más pronunciado durante el primer año. El diámetro en la niña no tratada anteriormente, se incrementa en 0.48 SDS respecto al punto 0 en el 2º año de tratamiento. En las niñas previamente tratadas, al retirar la hGH u oxandrolona, se aprecia un descenso del diámetro.

Dados la heterogeneidad y el escaso número de casos que se dispone en estos últimos grupos, no podemos llegar a una conclusión respecto a la efectividad, que los estrógenos solos o en combinación con hGH u oxandrolona, ejercen sobre la masa ósea en el S.T. Otros autores^(171,176,178,185,558,562) han descrito un efecto positivo del tratamiento con estrógenos sobre la recuperación de la masa ósea, aunque este efecto no se observa en todos los casos⁽¹⁸⁴⁾, atribuyéndolo al corto periodo de administración. Pacientes adultas con S.T. presentan osteopenia a pesar del tratamiento prolongado con estrógenos^(470,583,587,589), indicando que el déficit de estrógenos no es el único causante de la osteopenia. El momento de inicio de la terapia con estrógenos y la dosis a suministrar para normalizar el PMO es controvertido, unos autores sugieren el inicio ya en plena adolescencia, debido a que las

adolescentes que habían sido tratadas con hGH, no presentaban osteopenia⁽⁵⁵⁸⁾, para otros debería iniciarse en la niñez⁽³⁸⁵⁾ ya que las niñas que tomaron estrógenos antes de los 12 años, tenían una mayor DMO que las tratadas posteriormente, sin embargo, antes del tratamiento no se evaluaron para valorar si las diferencias ya se encontraban presentes. La tendencia actual es a disminuir la dosis y retrasar el inicio del tratamiento, para evitar el efecto negativo que los estrógenos ocasionarían sobre el crecimiento, siendo que la hGH que se les suministra durante la niñez, puede actuar como preventivo de la osteopenia.

El origen de la osteopenia en el S.T. parece ser de naturaleza multifactorial, ambos factores endógeno y hormonales se ven condicionados por la presencia de una anomalía génica a nivel de cromosoma X. El tratamiento con hGH incrementa la aposición ósea en niñas con S.T., el tratamiento con estrógenos si bien se ha mostrado efectivo, presenta más controversia.

En el estudio de correlación, en el grupo I, La cortical se correlacionaba fuertemente con la edad ósea sólo a los 6 y 8 años de edad ($p < 0.005$; corr 0.840) ($p < 0.014$; corr 0.855) respectivamente, a los 14 años, se apreció un p -valor próximo a 0.05, aunque no significativo y un coeficiente de correlación cercano a 1, puede deducirse que hay una relación entre ambas variables; con la talla y el pliegue tricípital únicamente a los 9 años ($p < 0.016$; corr 0.893) ($p < 0.00$; corr 0.994) y con el peso a la edad de 9 y 14 años ($p < 0.025$; corr -0.866) ($p < 0.031$; corr 0.968). El diámetro no se correlacionaba con ninguna de las variables.

En el grupo II, la cortical se relacionó de forma moderada con la edad ósea al 3º año de tratamiento ($p < 0.042$; corr 0.649), con la talla en el punto 0 y 1 de forma moderada y más fuerte en el 3º ($p < 0.024$; corr 0.596) ($p < 0.025$; corr 0.575) ($p < 0.018$; corr 0.724) respectivamente y con el peso una relación moderada al 2º año de tratamiento ($p < 0.046$; corr 0.611). El diámetro, se relacionó con la talla al 3º año de tratamiento ($p < 0.045$; corr 0.643).

En el grupo III, la cortical se relacionó con la edad ósea en el punto 0, 1º y 4º año de tratamiento ($p < 0.023$; corr 0.601) ($p < 0.014$; corr 0.601) ($p < 0.001$; corr 0.998) respectivamente, la relación es moderada en el punto 0 y 1 y fuerte en el 4º, en el 3º año de tratamiento, dado el coeficiente de correlación y el p -valor cercano a 0.05, podría existir una relación lineal entre la cortical y la edad ósea; con la talla y peso, existe una relación moderada en los punto 0 y 1 ($p < 0.026$; corr 0.570) ($p < 0.023$; corr 0.547) para la talla y ($p < 0.025$; corr 0.574) ($p < 0.019$; corr 0.559) para el peso. El diámetro, se relacionó fuertemente con la edad ósea al 4º año ($p < 0.037$; corr 0.962).

En el estudio de correlación, en todos los grupos, sólo se detectaron algunas relaciones aisladas, no se apreció una evolución temporal.

VI. CONCLUSIONES

VI.1- HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

1.1- La masa ósea evaluada mediante la medida de la cortical y el diámetro de los metacarpianos, está aumentada en el hipotiroidismo congénito diagnosticado por screening neonatal, durante los primeros meses de vida. El origen podría ser prenatal.

1.2- Las dosis sustitutivas de L-T₄ administradas, tras la normalización del espesor cortical, no han producido disminución de la masa ósea.

VI.2- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

2.1- Los niños con déficit de hormona de crecimiento, presentan un descenso de la masa ósea antes de iniciar el tratamiento, y por tanto, una adquisición deficiente del pico de masa ósea, que ocurre normalmente durante la infancia y adolescencia.

2.2- El tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento, provoca una recuperación de la masa ósea, más intensa durante el primer año de tratamiento y evita el deterioro progresivo que se aprecia en los pacientes no tratados. El tratamiento con hGH, juega un papel importante en la adquisición del pico de masa ósea en los niños con déficit de hormona de crecimiento.

VI.3- SÍNDROME DE TURNER

3.1- Las niñas con síndrome de Turner presentan osteopenia desde los primeros años y una disminución adicional del espesor cortical a partir de los 9-12 años de edad, indicando que los estrógenos juegan un papel importante en la adquisición del pico de masa ósea.

3.2- El tratamiento con hormona de crecimiento, influye positivamente en la recuperación de la masa ósea.

3.3- El tratamiento con oxandrolona muestra también un efecto recuperador de la masa ósea.

5 El estudio de la masa ósea debe incluirse en el manejo de pacientes con hipotiroidismo congénito, déficit de hormona de crecimiento y síndrome de Turner, para evitar alteraciones de la misma que pudieran repercutir en la masa ósea del adulto y que permita tomar las medidas oportunas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- CENTRELLA, M; CANALIS, E: 'Transforming and nontransforming growth factors are present in medium conditioned by fetal rat calvaria'. Proc Natl Acad Sci, 1985; 82: 7335-7339.
- 2.- HAUSCHKA, PV; MAVRAKOS, AE; IAFRATI, MD; DOLEMAN, SE; KLAGSBRUN, M: 'Growth factors in bone matrix'. J Biol Chem, 1986; 261: 12665-12674.
- 3.- PRICE, PA; POSER, JW; RAMAN, N: 'Primary structure of the carboxyglutamic acid containing protein from bovine bone'. Proc Acad Sci, 1976; 73:3374-3375.
- 4.- PRICE, PA; OTSUKA, AS; POSER, JW; KRISTAPONIS, J; RAMAN, N: 'Characterization of a gammacarboxyglutamic acid-containing protein from bone'. Proc Natl Acad Sci, 1976; 73:1447-1451.
- 5.- VEIS, A; SABSAY, B: 'The collagen of mineralized matrices'. In: Bone and mineral research, edited by W.A. Peck, 1987; 5: 1-64. Elsevier, Amsterdam
- 6.- PRIETO, S: 'Regulación del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. Hormonas calcitrópicas'. En: JA Fernández-Tresguerres ed. Fisiología Endocrina. Madrid: Eudema Universidad, 1989; 446-487.
- 7.- PECK, WA; WOODS, W: 'The cells of bone'. In: Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management, edited by BL Riggs and LJ Melton, 1988; 1-44. Raven Press, New York.
- 8.- PARFITT, AM: 'The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data'. En: RR Recker ed. Bone histomorphometry: techniques and interpretation. CRC Press, Boca Raton, 1988; 144-217.
- 9.- CLIMCHER, MI: 'The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification'. En: LF Cole and MJ Favus ed. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press, 1992; 265-286..
- 10.- MATKOVIC, V; CHESNAT, C: 'Genetic factors and acquisition of bone mass'. J Bone Miner Res, 1987; 2(supp 1): Abstrac 329.
- 11.- GILSANZ, V; ROE, TF; MORA, S; COSTIN, C; COODMAN, W: 'Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty'. N Engl J Med, 1991; 325: 1597-1600.
- 12.- CHAN, GM: 'Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents'. Am J Dis Child, 1991; 145: 631-634.

- 13.- FAWCET, DW: Tratado de histología. 11 Ed. Interamericana McGraw Hill. 1987, 199-239.
- 14.- BODEN, S; KAPLAN, F: 'Calcium homeostasis'. Orthop Clin Nor Am, 1990; 21 (1): 31-42
- 15.- NICOLAYSEN, R; EEG-LARSEN, N; MALM, DJ: 'Physiology of calcium metabolism'. Physiol Rev, 1953; 33: 424-444.
- 16.- WASSERMAN, RH; TAYLOR, AN; FULLMER, CS: 'Vitamin D induced calcium-binding protein and the intestinal absorption of calcium'. Biochem Soc Spec Publ. 1974; 3: 55-74.
- 17.- HAUSSLER, MR; McCALN, TA: 'Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action'. N Engl J Med, 1977; 297: 974-983.
- 18.- WASSERMAN, RH; TAYLOR AN: 'Intestinal absorption of phosphate in the chick: Effect of vitamin D and other parameters'. J Nutr, 1973; 103: 586-599.
- 19.- HOLTROP, ME; RAISZ, LC: 'Comparison of the effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol, prostaglandin E2, and osteoclast-activating factor with parathyroid hormone on the ultrastructure of osteoclasts in cultured long bones of fetal rats'. Calcif Tissue Int, 1979; 29: 201-205.
- 20.- KLAUS, C; MERKE, J; EING, II: '1,25 (OH)D3 receptor regulation and 1,25 (OH)D3 effects in primary cultures of growth cartilage cells of the rat. Calcif Tissue Int, 1991; 49: 340-348.
- 21.- CARRASCOA, A; ALDI, L: 'Relación del crecimiento. Hormonas y factores locales de crecimiento'. An Esp Pediatr, 1993, 39, S 55: 158-180.
- 22.- OHOLSON, G; ISGAARD, J; TORSELL, J; NILSSON, A; ISAKSSON, OCP; LUNDAHL, A: 'Endocrine regulation of longitudinal bone growth'. Acta Paediatr Scand. 1993; 391: 33-40
- 23.- SKJØDT, II; GALLACHER, JA; BERESFORD, JN; COUCH, M; POSER, JW; RUSSELL, RGG: 'Vitamin D metabolites regulate osteocalcin synthesis and proliferation of human bone cells in vitro'. J Endocrinol, 1985; 105: 391-396.

- 24.- SACCFSE, G; FEDERICO, G; CINQUANTIA, L: 'In vitro effects of growth hormone and other hormones on chondrocytes and osteoblast-like cells'. *Acta Paediatr*, 1993; 391: 54-59.
- 25.- SCHARLA, SH; STRONG, DD; MOHAN, S; BAYLINK, DJ; LINKHART, TA: '1,25 dihydroxyvitamin D3 differentially regulates the production of insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein-4 in mouse osteoblasts'. *Endocrinology*, 1991; 129: 3139-3146.
- 26.- CHEN, TI; MALLORY, JB; HINTZ, RL: 'Dexamethasone and 1,25 (OH)2 vitamin D3 modulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in osteoblast-like cells'. *Calcif Tissue Int*, 1991; 48: 278-282.
- 27.- ROULEAU, VF; WARSHAWSKY, H; COLTZMAN, D: 'Parathyroid hormone binding in vivo to renal, hepatic and skeletal tissues of the rat using a radioautographic approach'. *Endocrinology*, 1986; 118: 919-931.
- 28.- TALMAGE, RV: 'A study of the effect of parathyroid hormone on bone remodelling and on calcium homeostasis'. *Clin Orthop*, 1967; 54: 163-173.
- 29.- FELDMAN, RS; KRIEGER, NS; TASHJIAN, AH Jr: 'Effects of parathyroid hormone and calcitonin on osteoclast formation in vitro'. *Endocrinology*, 1980; 107 (4): 1137-1143.
- 30.- HEDLUND, T; HULT, A; JOHNNELL, O: 'Early effects of parathormone and calcitonin on the number of osteoclasts and on serum calcium in rats'. *Acta Orthop Scand*, 1983; 54 (6): 802-804.
- 31.- TAM, CS; HEERSCHKE, JNM; MURRAY, TM; PARSONS, JA: 'Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: Differential effects of intermittent and continuous administration'. *Endocrinology*, 1982; 110: 506-512.
- 32.- GUNNESS-HEY, M; HOCK, JM: 'Increased trabecular bone mass in rats treated with human synthetic parathyroid hormone'. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1984; 5: 177-181.
- 33.- HOCK, JM; FONSECA, J; GUNNESS-HEY, M; KEMP, BE; MARTIN, TJ: 'Comparison of the anabolic effects of synthetic parathyroid hormone-related protein (PTHrP) 1-34 and PTH 1-34 on bone rats. *Endocrinology*, 1989; 123: 2022-2027.
- 34.- PARSONS, JA; REIT, B: 'Chronic responses of dogs to parathyroid hormone infusion'. *Nature*, 1974; 250: 254-257.

- 35.- ROULEAU, MF; MITCHELL, J; GOITZMAN, D: 'Characterization of the major parathyroid hormone potentiates each other's stimulatory effects on alkaline phosphatase activity in SaOS-2 cells in a differentiation-dependent manner'. *Endocrinology*, 1994; 134 (2): 614-620.
- 36.- RAO, LG; WYLIE, JN; SUTHERLAND, MSK; MURRAY, TM: '17 β -estradiol and parathyroid hormone potentiate each other's stimulatory effects on alkaline phosphatase activity in SaOS-2 cells in a differentiation-dependent manner'. *Endocrinology*, 1994; 134 (2): 614-620.
- 37.- CANALIS, E; CENTRELLA, M; BURCH, W; McCARTHY, TL: 'Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures'. *J Clin Invest*, 1989; 83: 60-65.
- 38.- OURSLER, MJ; CORTESE, C; KEETING, PE; ANDERSON, MA; BONDE, SK; RIGGS, BL; SPELSBERG, TC: 'Modulation of transforming growth factor- β production in normal human osteoblast-like cells by 17 β -estradiol and parathyroid hormone'. *Endocrinology*, 1991; 129: 3313-3320.
- 39.- DRAKE, MT; BALDASSARE, JJ; McGONKEY, CL; GONZALEZ, EA; MARTIN, KJ: 'Parathyroid hormone increases the expression of receptors for epidermal growth factor in UMR 106-01 cells'. *Endocrinology*, 1994; 134 (4): 1733-1737.
- 40.- HARRISON, HC; HARRISON, HE: 'The interaction of vitamin D and parathyroid hormone on calcium phosphorus and magnesium homeostasis in the rat'. *Metabolism*, 1964; 13: 952-958.
- 41.- HOCK, JM; FONSECA, J: 'Anabolic effect of human synthetic parathyroid hormone-(1-34) depends on growth hormone'. *Endocrinology*, 1990; 127: 1804-1810.
- 42.- WILSON, R; RAO, SD; KLEEREKOPER, M; PARFITT, AM: 'Is asymptomatic primary hyperparathyroidism (PHPT) a risk factor for vertebral compression fractures (VCF)?'. *J Bone Miner Res*, 1987; 2 (suppl 1): S19.
- 43.- RAISZ, LG: 'Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis'. *N Engl J Med*; Franklin, H; Epstein, MD; Editor, 1988; 318-328.

- 44.- GARABEDIAN, M; HOLICK, MF; DELUCA, HF; BOYLE, IT: 'Control of 25-dihydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands'. Proc Nat Acad Sci, 1972; 69: 1673-1676.
- 45.- MARX, SJ; WOODWARD, CJ; AURBACH, GD: 'Calcitonin receptors of kidney and bone'. Science, 1972; 178: 999-1001.
- 46.- GRUBER, HE; IVEY, JL; BAYLINK, DJ: 'Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis'. Metabolism, 1984; 33: 295-303.
- 47.- JOHNSTON, CC Jr, DEISS, WP Jr: 'An inhibitory effect of thyrocalcitonin on calcium release in vivo and on bone metabolism in vitro'. Endocrinology, 1966; 78: 1139-1148.
- 48.- MOREL, G; BOIVIN, G; DAVID, L; DUBOIS, PM; MEUNIER, PI: 'Immunocytochemical evidence for endogenous calcitonin and parathyroid hormone in osteoblasts from the calvaria of neonatal mice. Absence of endogenous estradiol and estradiol receptors'. Cell Tissue Res, 1985; 240: 89-93.
- 49.- OVERGAARD, K; HANSEN, MA; JENSEN, SB; CHRISTIANSEN, G: 'Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study'. Br Med J, 1992; 305: 556-561.
- 50.- KOSKINEN, EYS; RYÖPPY, SA; LINDHOLM, TS: 'Osteoinduction and osteogenesis in implants of allogenic bone matrix. Influence of somatotropin, thyrotropin and cortisone'. Clin Orthop, 1972; 87: 116-131.
- 51.- DOWNES, S; WOOD, DJ; MALCOLM, AJ; PATH, MRC; ALI, SY: 'Growth hormone in polymethylmethacrylate cement'. Clin Orthop, 1990; 252: 294-298.
- 52.- SYFTESTAD, CT; URIST, MR: 'Growth hormone dependent matrix-induced heterotopic bone formation'. Proc Soc Exp Biol Med, 1980; 163: 411-415.
- 53.- BOUILLON, R: 'Growth hormone and bone'. Horm Res, 1991; 36: 49-55.
- 54.- WÜSTER, C: 'Growth hormone and bone metabolism'. Acta Endocrinol, 1993; 128 (2): 14-18.
- 55.- SLOOTWEG, MC: 'Growth hormone and bone'. Horm Metab Res, 1993; 25: 335-343.

- 56.- GROESBECK, MD; PARLOW, AF; DAUGLIADAY, WII: 'Stimulation of supranormal growth in prepubertal, adult planteaued, and hypophysectomized female rats by large dosis of rat growth hormone: Physiological effects and adverse consequences'. *Endocrinology*, 1987; 120 (5): 1963-1975.
- 57.- ISAKSSON, O G P; LINDAHL, A; NILSSON, A; ISGAARD, J; 'Action of growth hormone: Current views'. *Acta Paediatr Scand*, 1988; 343: 12-18.
- 58.- ISGAARD, J; ANDERS, N; ANDERS, L; JANSSON, JO; ISAKSSON, OC: 'Effects of local administration of GH and IGF-I on longitudinal bone growth in rats'. *Am J Physiol*, 1986; 250 (Endocrinol Metab 13): E367-E372.
- 59.- RUSSELL, S; SPENCER, M: 'Local injections of human or rat growth hormone or of purified human Somatomedin C stimulate unilateral tibial epiphyseal growth in hypophysectomized rat'. *Endocrinology*, 1985; 116: 2563-2567.
- 60.- NILSSON, A; ISGAARD, J; LINDAHL, A; PETERSON, L; ISAKSSON, O: 'Effects of unilateral arterial infusion of GH and IGF-I on tibial longitudinal bone growth in hypophysectomized rats'. *Calcif Tissue Int*, 1987; 40 (2): 91-96.
- 61.- SCILECHTER, NL; RUSSEL, SM; SPENCER, EM; NICOLL, CS: 'Evidence suggesting that the direct growth-promoting effect of growth hormone on cartilage in vivo is mediated by local production of somatomedin'. *Proc Nat Acad Sci*, 1986; 83: 7982-7984.
- 62.- TRIPPEL, SB; CORVOL, MT; DUMONTIER, MF; RAPPAPORT, R; HUNG, HH; MANKIN, HJ: 'Effects of somatomedin-C/insulin-like growth factor I and growth hormone on cultured growth plate and articular chondrocytes'. *Pediatr Res*, 1989; 25: 76-82.
- 63.- MADSEN, K; FRIBERG, U; ROOS, P; EDEN, S; ISAKSSON, O: 'Growth hormone stimulates the proliferation of cultured chondrocytes from rabbit ear and rat rib growth cartilage'. *Nature*, 1983; 304 (5926): 545-547.
- 64.- EDEN, S; ISAKSSON, OPG; MADSEN, K; FRIBERG, U: 'Specific binding of growth hormone to isolated chondrocytes from rabbit ear and epiphyseal plate'. *Endocrinology*, 1983; 112 (3): 1127-1129.

- 65.- NILSSON, A; LINDAHL, A; EDEN, S; ISAKSSON, OGP: 'Demonstration of growth hormone receptors in cultured rat epiphyseal chondrocytes by specific binding of growth hormone and immunohistochemistry'. *J Endocrinol*, 1989; 122: 67-69.
- 66.- LEUNG, DW; SPENCER, SA; CACHIANES, G; HAMMNODS, RG; COLLINS, C; HENZEL, WJ; BARNARD, R; WATERS, MJ; WOOD, WI: 'Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression'. *Nature*, 1987; 330: 537-543.
- 67.- BARNARD, R; NG K W; MARTIN, TJ; WATERS, MJ: 'Growth hormone (GH) receptors in clonal osteoblast-like cells mediate a mitogenic response to GH'. *Endocrinology*, 1991; 128: 1459-1464.
- 68.- STRACKE, H; SHULTZ, A; MOELLER, D; ROSSOL, S; SCHATZ, H: 'Effect of growth hormone on osteoblasts and demonstration of somatomedin C/IGF-I in bone organ culture'. *Acta Endocrinol*, 1984; 107: 16-24.
- 69.- NILSSON, A; ISGAARD, J; LINDAHL, A; DAHLSTÖM, A; SKÖTTNER, A; ISAKSSON, OGP: 'Regulation by growth hormone of number of chondrocytes containing IGF-I in rat growth plate'. *Science*, 1986; 233: 571-574.
- 70.- ROBERTS, CT Jr; LAKY, SR; LOWE, WL; SAEMAN, WT; LE ROITH, D: 'Molecular cloning of rat IGF-I cDNA: differential mRNA processing and regulation by growth hormone in extrahepatic tissues'. *Mol Cell Endocrinol*, 1987; 50: 243-249.
- 71.- MOREL, G; CHAVASSIEUX, P; BARENTON, B; DUBOIS, PM; MEUNIER, PJ; BOIVIN, G: 'Evidence for a direct effect of growth hormone on osteoblasts'. *Cell Tissue Res*, 1993; 273: 279-286.
- 72.- ERNST, M; PROESCH, ER: 'Growth hormone dependent stimulation of osteoblast-like cells in serum-free cultures via local synthesis of insulin-like growth factor I'. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988; 151: 142-147.
- 73.- COPELAND, KC; UNDERWOOD, LE; VAN WYK, JJ: 'Induction of immunoreactive somatomedin C in human serum by growth hormone: dose-response relationships and effect on chromatographic profiles'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980; 50: 690-697.
- 74.- WONG, GL; KOTLIAR, D; SCHLAEGER, D; BRANDES, SJ: 'IGF-I producing by mouse osteoblast'. *J Bone Miner Res*, 1990; 5: 133-140.

75.- CHENU, C; VALENTIN-OPRAN, A; CHAVASSIEUX, P; SAEZ, S; MEUNIER, PJ; DELMAS, PD: 'Insulin like growth factor I hormonal regulation by growth hormone and by 1,25 (OH)₂ D3 and activity on human osteoblast-like cells in short-term cultures'. *Bone*, 1990; 11: 81-86.

76.- OCHOLSSON, G; NILSSON, A; ISAKSSON, OGP; LINDAHL, A: 'Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate'. *Proc Natl Acad Sci*, 1992; 89: 9826-9830.

77.- TRIPPEL, SB; VAN-WYCK, JJ; MANKIN, JJ: 'Localization of somatomedin C binding to bovine growth plate chondrocytes in situ'. *J Bone Joint Surg*, 1986; 68 A (6): 897-903

78.- LINDAHL, A; NILSSON, A; ISAKSSON, OGP: 'Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I on colony formation of rabbit epiphyseal chondrocytes at different stages of maturation'. *J Endocrinol*, 1987; 115: 263-271.

79.- GREEN, H, MORIKAWA, M; NIXTON, T: 'A dual effector theory of growth hormone action'. *Differentiation*, 1985; 29 (3): 195-198.

80.- ISAKSON, OGP; LINDAHL, A; NILSSON, A; ISGAARD, J: 'Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth'. *Endocrine Rev*, 1987; 8: 426-438.

81.- CARRASCOSA, A; GUSSINYÉ, M; AUDÍ, L; ENRUBIA, M; YESTE, D; VARCAS, D: 'Hormona de crecimiento y mineralización ósea'. *Endocrinología*, 1994; 41 (suppl 2): 51-54.

82.- ALTMAN, A; HOCHBERG, Z; SILBERMANN, M: 'Interactions between growth hormone and dexamethasone in skeletal growth and bone structure of the young mouse'. *Calcif Tissue Int*, 1992; 51: 298-304.

83.- SLOOTWEG, MC; VAN BUUL-OFFERS, SC; HERRMANN-ERLEE, MPM; VAN DER MEER, JM; DUURSMA, SA: 'Growth hormone is mitogenic for fetal mouse osteoblasts but not for undifferentiated bone cells'. *J Endocrinol*, 1988; 116: R11-R13.

84.- KASSEM, M; BLUM, W; RISTELLI, J; MOSEKILDE, L; ERIKSEN, EF: 'Growth hormone stimulates proliferation and differentiation of clonal human osteoblast-like cells in vitro'. *Calcif Tissue Int*, 1993; 52: 222-226.

85.- HARRIS, WH; HEANEY, RP: 'Effect of growth hormone on skeletal mass in adult dogs'. *Nature*, 1969; 223: 403-404.

- 86.- REDDI, AH; SULLIVAN, NS: 'Matrix induced endochondral bone differentiation: influence of hypophysectomy, growth hormone, and thyroid stimulating hormone'. *Endocrinology*, 1980; 107 (5): 1291-1299.
- 87.- TERZOLO, M; PIOVESAN, A; OSELLA, G; PIA, A; REIMONDO, G; POZZI, C; RAUCCI, C; TORTA, M; PACCOTTI, P; ANGELLI, A: 'Serum levels of bone GLA protein (osteocalcin, BCP) and carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP) in acromegaly: effects of long-term octreotide treatment'. *Calcif Tissue Int*, 1993; 52: 188-191.
- 88.- DELMAS, PD; CHATELAIN, P; MALVAL, I; BONE, G: 'Serum bone Gla protein in growth hormone deficient children'. *J Bone Miner Res*, 1986; 1: 333-338.
- 89.- JOHANSEN, JS; PEDERSEN, SA; JØRGENSEN, JO; RIIS, BJ; CHRISTIANSEN, C; CHRISTIANSEN, IS; SKAKKEBAEK, NE: 'Effects of growth hormone (GH) on plasma bone Gla-protein in GH-deficient adults'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70 (4): 916-919.
- 90.- JOHANSEN, JS; GIWERCMAN, DH; HARTWELL, D; NIELSEN, TG; PRICE, PA; CRISTIANSEN, G; SKAKKEBAEK, NE: 'Serum bone Gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents: correlations with age, height, serum insulin-like growth factor I, and serumtestosterone'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67: 273-278.
- 91.- SLOOTWEG, MC; VAN BULL-OFFERS, SC: 'Direct stimulatory effect of growth hormone on DNA synthesis of fetal chicken osteoblast in culture'. *Acta Endocrinol*, 1988; 118: 294-300.
- 92.- MCCARTHY, TL; CENTRELLA, M; CANALIS, E: 'Regulatory effects of insulin-like growth factors-1 and 2 on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures'. *Endocrinology*, 1989; 124: 301-309.
- 93.- JOHANSSON, AG; BURMAN, P; WESTERMARK, K; LJUNGHALL, S: 'The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I'. *J Int Med*, 1992; 232: 447-452.
- 94.- SLOOTWEG, MC; MOST, WW; VAN BEEK, E; SCHOT, LPC; PAPAPOULOS, SE; LÖWIK, CWCM: 'Osteoclast formation together with interleukin-6 production in mouse long bones is increased by insulin-like growth factor I'. *J Endocrinol*, 1992; 132: 433-438.

- 95.- MOCHIZUKI, H; HAKEDA, Y; WAKATSUKI, N; USUI, N; AKASHI, S; SATO, T; TANAKA, K; KUMECAWA, M: 'Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts'. *Endocrinology*, 1992; 131 (3): 1075-1080.
- 96.- RUIZ ECHARRI, M; PUYUELO, P; WILLANUEVA, MC; LABARTA, JL; BELLO, E; FERRÁNDEZ, A; PRADER, A: 'Cortical thickness and metacarpal diameter of normal swiss children from 12 to 20 years old'. VI Congreso Internacional de Auxología. Madrid, septiembre 1991; abstract 31.
- 97.- MANKIN, BJ; THIRASHER, AZ; WEINGERC, EH; HARRIS, WH: 'Dissociation between the effect of bovine growth hormone in articular cartilage and in bone of the adult dog'. *J Bone Joint Surg*, 1978; 60-A (8): 1071-1075.
- 98.- LAFTMAN, P; HOLMSTRÖM, T; KAIRENTO, A-L; NILSSON, OS; SIGURDSSON, F; STRÖMBERG, L: 'No effect of growth hormone on recovery of load-protected bone. Cortical bone mass and strength studied in rabbits'. *Acta Orthop Scand*, 1988; 59 (1): 24-28.
- 99.- HARRIS, WH; HEANEY, RP; JOWSEY, J; COCKIN, J; AKINS, G; GRAHAM, J; WEINBERG, FH: 'Growth hormone; the effect on skeletal renewal in the adult dog. I. Morphometric studies'. *Calcif Tissue Res*, 1972; 10 (1): 1-13.
- 100.- VANDEWEGHE, M; TAEELMAN, P; KAUFMAN, JM: 'Long-term effects of growth-hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult GH-deficient males'. *Horm Res*, 1992; 37: 1.
- 101.- VANDEWEGHE, M; TAEELMAN, P; KAUFMAN, JM: 'Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males'. *Clin Endocrinol*, 1993; 39: 409-415.
- 102.- O'HALLORAN, DJ; TSATSOULIS, A; WHITEHOUSE, RW; HOLMES, SJ; ADAMS, JE; SIALET, SM: 'Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76 (5): 1344-1348.
- 103.- DEGERBLAND, M; ELGINDY, N; HALL, K; SJÖBERG, HE; THOREN, M: 'Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism'. *Acta Endocrinol*, 1992; 126: 387-393.

104.- CASTELLS, S; REBONG, K; GREIG, F; YASUMURA, S; SMITH, S: 'Human growth hormone administration increases plasma osteocalcin concentrations in growth hormone deficiency'. *Pediatr Res*, 1987; 21: 245

105.- CASTILLO, JA: 'Estudio experimental de la acción de la hormona de crecimiento humana recombinante sobre la consolidación de fracturas, crecimiento óseo, cartilago de crecimiento y metabolismo fosfocálcico en ratas wistar'. Tesis doctoral, 1994.

106.- HEANEY, RP; HARRIS, WH; COCKIN, J; WEINBERG, EH: 'Growth hormone: the effect on skeletal renewal in the adult dog.II. Mineral kinetic studies'. *Calcif Tissue Res*, 1972; 10 (1): 14-22.

107.- CORVILAIN, J; ABRAMOW, M: 'Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man'. *J Clin Invest*, 1962; 41: 1230-1235.

108.- CORVILAIN, J: 'Effect de l'hormone de croissance sur l'excretion renale des phosphates'. *Acta Clin Belg*, 1966; 3: 5-106.

109.- PRELOT, M; DURAND, D; BELDON, H: 'Effects chroniques des hormones somatotrope, thyrotrope et de la thyroxine sur le metabolisme phosphocalcique de la ratte normale et thyroparathyroidectomisée'. *J Physiol*, 1971; 63 (7): 705-713.

110.- CORVILAIN, J; ABRAMOW, M; BERGANS, A: 'Effects of growth hormone on tubular transport of phosphate in normal and parathyroidectomized dogs'. *J Clin Invest*, 1964; 43: 1608-1612.

111.- GERTNER, JM; HORST, RL; BROADUS, AE; RASMUSSEN, H; GENEL, M: 'Parathyroid function and vitamin D metabolism during human growth hormone replacement'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979; 49: 185-188.

112.- GERTNER, JM; TAMBORLANE, WV; HINTZ, RL; HORST,RL; GENEL, M: 'The effects on mineral metabolism of overnight growth hormone infusion in growth hormone deficiency'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 53: 818-822.

113.- HAMMERMAN, MR; KARL, IE; HRUSKA, KA: 'Regulation of canine renal vesicle P transport by growth hormone and parathyroid hormone'. *Biochem Biophys Acta*, 1980; 603: 322-335.

114.- FONTAINE, O; PAVLOVITCH, H; BALSAN, S: '25-hydroxycholecalciferol metabolism in hypophysectomized rat'. *Endocrinology*, 1978; 102: 1822-1826.

115.- SPANOS, E; BARRET, D; MACINTYRE, I; PIKE, JW; SAFILLIAN, EF; HAUSSLER, MR: 'Effect of growth hormone on vitamin D metabolism'. *Nature*, 1978; 273: 246-247.

116.- CAVERZASIO, J; MONTESSUIT, C; BONJOUR, JP: 'Stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on renal Pi transport and plasma 1,25-dihydroxyvitamin-D₃'. *Endocrinology*, 1990; 127 (1): 453-459.

117.- TENENHOUSE, HS; KLUGERMAN, AH; GURD, W; LAPOLNTE, M; TANNENBAUM, GS: 'Pituitary involvement in renal adaptation to phosphate deprivation'. *Am J Physiol*, 1988; 255: R373-378

118.- HARBISON, MD; GERTNER, JM: 'Permissive action of growth hormone on the renal response to dietary phosphorus deprivation'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70 (4): 1035-1040.

119.- EZZAT, S; MELMED, S; ENDRES, D; EYRE, DR; SINGER, FR: 'Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76: 1452-1457.

120.- HALSE, J; HAUGEN, HN: 'Calcium and phosphate metabolism in acromegaly'. *Acta Endocrinol*, 1980; 94: 459-467.

121.- TAKAMOTO, S; TSUCHIYA, H; ONISHI, T: 'Changes in calcium homeostasis in acromegaly treated by pituitary adenectomy'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 61: 7-11.

122.- BRYSON, MF; FORBES, CB; AMERHAKIMI, GH; REINE, JC: 'Metabolic response to growth hormone administration, with particular reference to the occurrence of hypercalciuria'. *Pediatr Res*, 1972; 6: 743-751.

123.- MARCUS, R; BUTTERFIELD, G; HOLLOWAY, L; GILLILAND, L; BAYLINK, DJ; HINTZ, RL; SHERMAN, RM: 'Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70 (2): 519-527.

124.- GOFF, JP; CAPERNA, T; STEELE, NC: 'Effects of growth hormone administration on vitamin D metabolism and vitamin D receptors in the pig'. *Domestic Animal Endocrinol*, 1990; 7: 425-435.

- 125.- BRIKEN, K; NIELSEN, HK; BOUILLON, R; FLYVBJERG, A; MOSEKILDE, L: 'Effects of short-term growth hormone treatment on PTH, calcitriol, thyroid hormones, insulin and glucagon'. *Acta Endocrinol*, 1992; 127: 331-336.
- 126.- BROWN, DJ; SPANOS, E; MACINTYRE, I: 'Role of pituitary hormones in regulating renal vitamin D metabolism in man'. *Br Med J*, 1980; 280: 277-278.
- 127.- ADAMS, ND; CARTHWAITE, TL; GRAY, RW; HAGEN, TC; LEMANN, J: 'The interrelationship among prolactin, 1,25-dihydroxy-vitamin D and parathyroid hormone in humans'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979; 49: 628-630.
- 128.- LUND, B; ESKILDSEN, PG; NORMAN, AW; SORENSEN, OI: 'Calcium and vitamin D metabolism in acromegaly'. *Acta Endocrinol*, 1981; 96: 444-450.
- 129.- BURSTEIN, S; CHEN, IW; TSANG, RC: 'Effects of growth hormone replacement therapy on 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 56: 1246-1251.
- 130.- CHIPMAN, JJ; ZERWEKH, J; NICAR, M; MARKS, J; PAK, C: 'Effect of growth hormone administration: reciprocal changes in serum 1 α , 25-dihydroxyvitamin D and intestinal calcium absorption'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980; 51: 321-324.
- 131.- YEH, JK; ALOIA, JF: 'Effect of hypophysectomy and 1,25-dihydroxyvitamin D on duodenal calcium absorption'. *Endocrinology*, 1984; 114: 1711-1717.
- 132.- PAHUJA, DN; DELUCA, HF: 'Role of the hypophysis in the regulation of vitamin D metabolism'. *Mol Cell Endocrinol*, 1981; 23: 345-350.
- 133.- GRAY, RW: 'Control of plasma 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations by calcium and phosphorus in the rat: effects of hypophysectomy'. *Calcif Tissue Int*, 1981; 33: 485-488.
- 134.- WONGSURAWAT, N; ARMBRECHT, HJ; ZENSER, TV; FORTE, LR; DAVIS, BB: 'Effects of hypophysectomy and growth hormone treatment on renal hydroxylation of 25-hydroxycholecalciferol in rats'. *J Endocr*, 1984; 101: 333-338.

- 135.- SPENCER, EM; TOBIASSEN, O: 'The mechanism of the action of growth hormone on vitamin D metabolism in the rat'. *Endocrinology*, 1981; 108: 1064-1070.
- 136.- CRAY, RW; GARTHWAITE, TL: 'Activation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis by phosphate deprivation: evidence for a role for growth hormone'. *Endocrinology*, 1985; 116: 189-193.
- 137.- GRAY, RW; GARTHWAITE, TL; PHILLIPS, LS: 'Growth hormone and triiodothyronine permit an increase in plasma 1,25 (OH)₂ D concentrations in response to dietary phosphate deprivation in hypophysectomized rats'. *Calcif Tissue Int*, 1983; 35: 100-106.
- 138.- BENGTSSON, B; EDÉN, S; LÖNN, I; KVIST, H; STOKLAND, A; LINDSTEDT, G; ROSAEUS, I; TÖLLI, J; SJÖSTRÖM, L; ISAKSSON, OCP: 'Treatment of adult with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76: 309-317.
- 139.- LANCER, SR; BOWSER, EN; HARGIS, GK; WILLIAMS, GA: 'The effect of growth hormone on parathyroid function in rats'. *Endocrinology*, 1976; 98: 1289-1293.
- 140.- PAVLOVITCH, H; FONTAINE, O; BALSAN, S: 'Effect of growth hormone on the metabolism of 25-hydroxycholecalciferol in hypophysectomized rats on a diet without vitamin D and low in calcium'. *J Endocrinol*, 1978; 79: 277-281.
- 141.- CARLSON, HE; LAMBERTS, SWJ; BRICKMAN, AS; DEFTOS, IJ; HORST, RL; FORTE, LR: 'Hypercalcemia in rats bearing growth hormone- and prolactin-secreting transplantable pituitary tumors'. *Endocrinology*, 1983; 117: 1602-1607.
- 142.- MANNA, S; HARRISON, MT; MACINTYRE, I; FRASER, R: 'Effects of growth hormone on calcium and magnesium metabolism'. *Br Med J*, 1961; 3: 12-15.
- 143.- VAN DER VEEN, EA; NETELENBOS, JC: 'Growth hormone (replacement) therapy in adults; bone and calcium metabolism'. *Horm Res*, 1990; 33 (4): 65-68.
- 144.- FINKELSTEIN, ID; SCHACHTER, D: 'Active transport of calcium by intestine. Effects of hypophysectomy and growth hormone'. *Am J Physiol*, 1962; 203: 873-880.

- 145.- YEH, JK; ALOIA, JF; VASWANI, AN; SEMLA, H: 'Effect of hypophysectomy on the occupied and unoccupied binding sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat intestine'. *Bone*, 1986; 7: 49-53.
- 146.- ALOIA, JF; YEH, JK: 'Effect of hypophysectomy on intestinal phosphate absorption in rats'. *Bone*, 1985; 6: 73-77.
- 147.- BRUNS, ME; VOLLMER, SS; BRUNS, DE; OVERPECK, JG: 'Human growth hormone increases intestinal vitamin-D dependent calcium binding protein in hypophysectomized rats'. *Endocrinology*, 1983; 113: 1387-1392.
- 148.- FLEET, JC; BRUNS, E; HOCK, JM; WOOD, RJ: 'Growth hormone and parathyroid hormone stimulate intestinal calcium absorption in aged female rats'. *Endocrinology*, 1994; 124: 1755-1760.
- 149.- ALOIA, JF; YEH, JK: 'Growth hormone and intestinal calcium transport in the rat'. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1980; 2: 251-255.
- 150.- LI, CH; GESHWIND, LI; EVANS, IIM: 'The effect of growth hormone on the inorganic phosphorus levels in the plasma'. *Endocrinology*, 1949; 44: 67-70.
- 151.- BOURGE, GH: 'The biochemistry and physiology of bone'. *Physiology and Pathology*, 1972; 2: 155-195. Academic Press, New York.
- 152.- MAÑAS, M; VALVERDE, A; LÓPEZ, MA: 'Influencia de la hipofisectomía sobre algunos aspectos del metabolismo fosfocálcico en la rata'. *Endocrinología*, 1982; 29 (2): 51-55.
- 153.- BRANDAO-NETO, J; KIMACHI, T; VERISSIMO, IM; SHUHAMA, T; MARCHINI, JS; ANTUNES-RODRIGUES, J: 'Acute effects of human growth hormone on zinc, copper, calcium and magnesium metabolism in normal subjects'. *Braz J Med Biol Res*, 1988; 21 (1): 43-47.
- 154.- FISHER, DA: 'Thyroid hormone effects on growth and development. En: Grave DG and Casserla PG ed. Disorders of human growth. Charles C. Thomas. Illinois, 1988: 266-280.
- 155.- CHERNAUSEK, SD; UNDERWOOD, LE; URICER, RD; VAN WYK, JJ: 'Growth hormone secretion and plasma somatomedin C in primary hypothyroidism'. *Clin Endocrinol*, 1983; 19: 337-344.

156.- HERVAS, F; ESCORBAR, GM; ESCORBAR DEL RAY, F: 'Rapid effects of single small doses of L-Thyroxine and triiodothyronine on growth hormone, as studied in the rat by radioimmunoassay'. *Endocrinology*, 1975; 97: 91-101.

157.- GLICK, SA. 'The regulation of growth hormone secretion'. In: *Frontiers in neuroendocrinology*, edited by W F Ganong and I. Martini, 1969; 141-182. Oxford University Press, New York.

158.- VALE, W; VANGHAN, J; YAMAMOTO, G; SPIESS, J; RIVIER, J: 'Effects of synthetic human pancreatic (tumor) GH releasing factor and somatostatin, triiodothyronine and dexametasone on GH secretion in vitro.' *Endocrinology*, 1983; 112: 1553-1555.

159.- YAFFE, BM; SAMUELS, HN: 'Hormonal regulation of the growth hormone gene. Relationship of the rate of transcription to the level of nuclear thyroid hormone receptor complexes.' *J Biol Chem*, 1984; 259: 6284-6291.

160.- ROOT, AW; SHULMAN, D; ROOT, S; DIAMOND, F: 'The interrelationships of thyroid and growth hormones: effect of growth hormone releasing in hypo and hyperthyroid male rats. En R. Illig, Wissner HKA eds. *Pediatric Endocrinology. Liber Amicorum. Andrea Prader*, 1986: 367-375.

161.- KAMISO, T; TOMITA, II; MORI, O; OGAWA, M; TAKAGI, S; SEO, H; MATSHI, W: 'Regulation of growth hormone gene expression by thyroid hormone and growth hormone releasing hormone in the Rat Pituitary. 6th International Symposium Growth and Growth Disorders. *Acta Paed Scand (Suppl)* 1988; 349: 141.

162.- THORNGREN, KG; HANSSON, LI: 'Effect of thyroxine and growth hormone on longitudinal bone growth in the hypophysectomized rat'. *Acta Endocrinol*, 1973; 74: 24-40.

163.- LEWINSON, D; HAREL, Z; SHENZER, P; SILHERMANN, M; HOECHBERG, Z: 'Effect of thyroid hormone and growth hormone on recovery from hypothyroidism of epiphyseal growth plate cartilage and its adjacent bone'. *Endocrinology*, 1989; 124: 937-945.

164.- OCHOLSSON, C; NILSSON, A; ISAKSSON, OCP; LINDAHL, A: 'Effects of tri-iodothyronine and insulin-like growth factor-I (IGF-I) on alkaline phosphatase activity, [³ H] thymidine incorporation and IGF-receptor mRNA in cultured rat epiphyseal chondrocytes'. *J Clin Endocrinol*, 1992; 135: 115-123.

- 165.- FISHER, DA; HOATS, S; LAKSMANN, J: 'The thyroid hormone effect on growth and development may be mediated by growth factors'. *Endocrinol Exper*, 1982; 16: 259-271.
- 166.- STRACHIE, H; BUNCERTZ, A; SCHLITZ, L: 'Local production of insulin like growth factor in bone under the influence of growth hormone and thyroid hormones'. *J Bone Min Res*, 1986; 1: 99.
- 167.- MITCHELL, MI; HERMOS, RS; MOSES, AC: 'Somatomedin C insulin like growth factor I in infants with congenital hypothyroidism during first week of life'. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1987; 27 S5: 625-628.
- 168.- KRANE, S; BROWNELL, G; STANBURY, JB; CORRIGAN, II: 'The effects of thyroid disease on calcium metabolism in man'. *J of Cl Invest*, 1956; 35 (8): 874-887
- 169.- ALONSO, GI; VESTORINO, RJ; HOUSSAY, AB: 'Kinetics of calcium metabolism in thyroidectomized rats'. *Endocrinology*, 1966; 78: 240-244.
- 170.- ERIKSEN, EF: 'Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: Three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease'. *Endocr Rev*, 1986; 7: 379.
- 171.- ALLAIN, TJ; CHAMBERS, TJ; FLANAGAN, AM; Mc GREGOR, AM: "Triiodothyronine stimulates rat osteoclastic bone resorption by an indirect effect". *J Endocrinol*, 1992; 133: 327-331.
- 172.- CARRASCOSA, A; FERRÁNDEZ, MA; AUDI, I; BALLABRIGA, A: "Triiodotironine effects and identification of specific nuclear triiodotironine binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes". *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75: 140-144.
- 173.- OHISHIKI, H; ISHIDA, H; NAGATA, T; et al. : "Thyroid hormone suppresses the differentiation of osteoprogenitor cells to osteoblasts, but enhances functional activities of mature osteoblasts in cultured rat calvaria cells". *J Cell Physiol*, 1994; 161: 544-552.
- 174.- MORRIS, HG; JØRGENSEN, JR; JENKINS, SA: 'Plasma growth hormone concentrations in corticosteroid-treated children'. *J Clin Invest*, 1968; 47: 427-435.

- 175.- MARTUL, P; PINEDA, J; DIEGUEZ, C; CASANUEVA, F: 'Corticoid-induced growth hormone (GH) secretion in GH-deficient and normal children'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75: 536-539.
- 176.- WEHRENBERG, WB; BAIRD, A; LING, W: 'Potent interaction between glucocorticoids and growth hormone releasing factor in vivo'. *Science*, 1983; 221: 556-557.
- 177.- MÜHLEND AHL, KE; WEBER, B; MÜLER-HESS, R; KORTH-SCHÜTZ, S; HELGE, H: 'Glucocorticosteroids and growth hormone secretion under physiological conditions and in states of steroid excess'. *Eur J Pediatr*, 1978; 128: 113-121.
- 178.- LUKERT, B; RAISZ, LG: "Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management". *Annals of Internal Medicine*, 1990; 112: 352-364.
- 179.- SAMBROOK, P; KEMPLER, S; KELLY, P: "Corticosteroid effects on proximal femur loss". *J Bone Miner Res*, 1990; 5: 1211-1216.
- 180.- REID, IR; EVANS, MC; WATTIE, DJ; AMES, R; CLINDY, TF: "Bone mineral density proxial femur and lumbar spine in glucocorticoid treated asthmatic patients". *Osteoporosis international*, 1992; 2: 103-105.
- 181.- LO CASCIO, V; BONLUCCI, E; IMBIMBO, B: "Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy". *Bone Mineral*, 1990; 8: 39-51.
- 182.- REID, IR; HEAP, SW: "Determinants of vertebral mineral density in patients receiving chronic glucocorticoid therapy". *Archives Internal Medicine*, 1990; 150: 2545-2548.
- 183.- RIZZATO, G; TOSI, G; MELLA, G: "Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: especially frequent in postmenopausal women". *Sarcoidosis*, 1988; 5: 93-98.
- 184.- REID, IR: "Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis". *Clin Endocrinology*, 1989; 30: 83-103.
- 185.- GHYUN, YS; KREAM, BE; RAISZ, LG: 'Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation'. *Endocrinology*, 1984; 114: 477-480.

- 186.- THOMAS, K; McCARTHY, TL; CENTRELLA, M; CANALIS, E: 'Cortisol inhibited the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells'. *Endocrinology*, 1990; 126: 1569-1575.
- 187.- GUSSINYE, M; CARRASCOSA, A; DEL RÍO, I; VICENS, E; ALBISU, MA: 'Skeletal mineralization in congenital adrenal hyperplasia patients. Relation with glucocorticoid therapy'. *Horm Res*, 1994; 41 (2-4): 148.
- 188.- FERRÁNDEZ, MA; CARRASCOSA, A; AUDI, L; BALLABRICA, A: 'Somatostatin effects on cultured human fetal epiphyseal chondrocytes'. *Pediatr Res*, 1992; 32: 571-573.
- 189.- KREAM, BE; SMITH, MD; CANALIS, E; RAISZ, LG: 'Characterization of the effect of insulin on collagen synthesis in fetal rat bone'. *Endocrinology*, 1985; 116: 296-302.
- 190.- HEINZE, E; VETTER, U; VOIGT, KH: 'Insulin stimulates skeletal growth in vivo and in vitro. Comparison with growth hormone in rats'. *Diabetologia*, 1989; 32: 198-202.
- 191.- FRANTZ, AG; RABKING, MI: 'Effects of strogens and sex difference on secretion of human growth hormone'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1965; 25: 1470-1480.
- 192.- MAURAS, N; BLIZZARD, RM; LINK, K; JOHNSON, ML; ROGOL, AD; VELDHUIS, JD: 'Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 64: 596-601.
- 193.- IIO, KY; EVANS, WS; BLIZZARD, RM; VEDHUIS, JD; VERRASM, CR; SAMOJLIK, R; FURLANETTO, R; ROGOL, AD; KAISER, DL; THORNER, MO: 'Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 64: 51-58.
- 194.- EDEN, S: 'Age and sex-related differences in episodic growth hormone secretion in the rat'. *Endocrinology*, 1979; 105 (2): 555-560.
- 195.- JANSSON, JO; EDEN, S; ISAKSSON, O: 'Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion'. *Endocr Rev*, 1985; 6 (2): 128-150.
- 196.- BIRGE, CA; PEAKE, CT; MARIZ, I; DAUGIADAY, WH: 'Radioimmunoassayable growth hormone in the rat pituitary gland, effects of age, sex and hormonal state'. *Endocrinology*, 1967; 81: 195-204.

- 197.- ISAKSSON, O; NUTTING, DF; KOSTYO, JL; REAGAN, CR: 'Hourly variations in plasma concentrations of growth hormone and insulin and amino acid uptake and incorporation into protein in diaphragm muscle of the rat'. *Endocrinology*, 1978; 102: 1420-1428.
- 198.- TANNENBAUM, GS; MARTIN, JB: 'Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone secretion in the rat'. *Endocrinology*, 1976; 98: 562-570.
- 199.- EDEN, S; ALBERTSSON-WIKLAND, K; ISAKSSON, O: 'Plasma levels of growth hormone in female rats at different ages'. *Acta Endocrinol*, 1978; 88: 676-690.
- 200.- CLARK, RG; CARLSSON, LMS; ROBINSON, ICAF: 'Growth hormone secretory profiles in conscious female rats'. *J Endocrinol*, 1987; 114 (3): 399-407.
- 201.- GONZALEZ, G; JOLÍN, T: 'Plasma and pituitary concentration of growth hormone in male and female rats during a 24-hour period'. *Horm Res*, 1981; 14: 130-137.
- 202.- CHOWEN, JA; ARGENTE, J; CONZALEZ-PARRA, S; CARCÍA-SEGURA, LM: 'Differential effects of the neonatal and adult sex steroid environments on the organization and activation of hypothalamic growth hormone-releasing hormone and somatostatin neurons'. *Endocrinology*, 1993; 133 (6): 2792-2802.
- 203.- ARGENTE, J; CHOWEN, JA; ZEITLER, P; CLIFTON, DK; STEINER, RA: 'Sexual dimorphism of growth hormone-releasing hormone and somatostatin gene expression in the hypothalamus of the rat during development'. *Endocrinology*, 1991; 128 (5): 2369-2375.
- 204.- JANSSON, JO; ALBERTSSON-WIKLAND, K; EDEN, S; THORGREN, KG; ISAKSSON, O: 'Circumstantial evidence for a role of the secretory pattern of growth hormone in control of body growth'. *Acta Endocrinol*, 1982; 99: 24-30.
- 205.- LARON, Z; SAREL, R; PERTZELAN, A: 'Puberty in Laron type dwarfism'. *Eur J Pediatr*, 1980; 134: 79-83.
- 206.- REN, SG; MALOZOVSKI, S; SANCHES, P; SUEET, DE; LORIAUX, DL; CASORLA, F: 'Direct administration of testosterone increases rat tibial epiphyseal growth plate width'. *Acta Endocrinol*, 1989; 121: 401-405.

- 207.- CORVOL, MT; CARRASCOSA, A; TSACRIS, L; BLANCHARD, O; RAPPAPORT, R: 'Evidence for a direct in vitro action sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex'. *Endocrinology*, 1987; 12: 1422-1429.
- 208.- CARRASCOSA, A; AUDI, L; FERRÁNDEZ, MT; BALLABRICA, A: 'Biological effects of androgens and identification of specific dihydrotestosterone binding sites in cultured human fetal chondrocytes'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70: 134-140.
- 209.- DAYANI, N; CORVOL, MT; ROBEL, R: 'Estrogen receptors in cultured rabbit articular chondrocytes: influence of age'. *J Steroid Biochem*, 1988; 31: 351-356.
- 210.- CARRASCOSA, A; CORVOL, MT; TSACRIS, L; RAPPAPORT, R: 'Biological effects of estradiol on phosphatase activities in rabbit cultured chondrocytes'. *Pediatr Res*, 1981; 15: 1542 (Abstract).
- 211.- AUDI, L; CARRASCOSA, A; BALLABRICA, A: 'Estradiol inhibition of DNA-SH-thymidine incorporation in cultured human fetal chondrocytes'. *Pediatr Res*, 1993; 53: S 44 (abstract).
- 212.- RIGGS, BL; WAINER, HW; MELTON, LJ III; RICHELSON, LS; JUDD, III, OFFORD, K: 'P. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women: evidence of substantial vertebral bone loss before menopause'. *J Clin Invest*, 1986; 77: 1487-1491.
- 213.- CARRASCOSA, A; GUSSINYE, M; ENRUBIA, M; DEL RÍO, L; ALBISU, MA: 'Skeletal mineralization in anorexia nerviosa adolescents. Importance of weight recuperation and the amenorrhea period'. *Horm Res*, 1994; 41(24): 149.
- 214.- DHUPER, S; MICHELLE, P; WARREN, J; BROOKS-GUNN; FOX, R: 'Effects of Hormonal Status on Bone Density in Adolescent Girls'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71: 1083-1088.
- 215.- LINDSAY, R: 'Why do estrogens prevent bone loss?'. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1991; 5; 4:837-842.
- 216.- FORESTA, C; ZANATTA, GP; BUSNARDO, B; SCANELLI, G; SCANDELLARI, C: 'Testosterone and calcitonin plasma levels in hypogonadal osteoporotic young men'. *J Endocrinol Invest*, 1985; 8: 377-379.

- 217.- JACKSON, JA; KLEEREKOPER, M: 'Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention'. *Medicine*, 1990; 69: 137-152.
- 218.- FINKELSTEIN, J; KLIBANSKI, A; ROBERT, M; NEER, M; GREENSPAN, S; ROSENTIAL, D; CROWLEY, W: 'Osteoporosis in Men with idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism.' *Ann Intern Med*, 1987; 106: 354-361.
- 219.- CHRISTIANSEN, C; RIIS, BJ; NILAS, L; RØDBRO, P; DEFTOS, L: 'Uncoupling of bone formation and resorption by combined estrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis'. *Lancet*, 1985; 2: 800-801.
- 220.- MALLUCHE, HH; FAUGERE, MC; RUSTI, M; FRIEDLER, R: 'Osteoblastic insufficiency is responsible for maintenance of osteopenia after loss of ovarian function in experimental Beagle dogs'. *Endocrinology*, 1986; 119: 2649-2654.
- 221.- ERIKSEN, EF; COLVARD, DS; BERG, NJ; GRAHAM, MI; MANN, KG; SPELSBERG, TC; RIGGS, BL: 'Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells'. *Science*, 1988; 241: 84-86.
- 222.- ERNST, M; SCHMID, CH; FROERCH, ER: '17-beta estradiol but not 17-alpha stimulates proliferation of osteoblasts in vitro'. *Firs European Congress of Endocrinology, Copenhagenk*, 1987; Abstr,
- 223.- SCHMID, C; ERNST, M; ZAPF, J; FROESCH, R: 'Release of insulin-like growth factor carrier proteins by osteoblast: stimulation by estradiol and growth hormone'. *Biochem biophys Res Commun*, 1989; 160: 788-794.
- 224.- GRAY, TK; MOHAN, S; LINKHART, TA; BAYLINK, DJ: 'Estradiol stimulates in vitro the secretion of insulin-like growth factors by the clonal osteoblastic cell line, UMR 106'. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989; 158: 407-412.
- 225.- WEISSBERGER, AJ; HO, KKY; LAZARUS, L: 'Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-Binding protein in postmenopausal women'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 72: 374-381.

- 226.- ABE, T; CHOW, JWM; LEAN, JM; CHAMBERS, TJ: 'The anabolic action of 17 β -estradiol (E2) on a rat trabecular bone is suppressed by (3-amino-1-hydroxy-propylidene)-1-bisphosphonate (AHPiBP)'. *Bone Min*, 1992; 19: 21-29.
- 227.- ERNST, M; SCHMID, CH; FROESCH, ER: 'Enhanced osteoblast proliferation and collagen gene expression by estradiol'. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85: 2037-2311.
- 228.- CHOW, J; TOBIAS, JH; COLSTON, KW; CHAMBERS, TJ: 'Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation'. *J Clin Invest*, 1992; 89: 74-78.
- 229.- SEIBEL, MJ; COSMAN, F; SIEN, V: 'Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis'. *J Bone Miner Res*, 1993; 8: 881-889.
- 230.- ETTINGER, B: 'Prevention of osteoporosis: treatment of estradiol deficiency'. *Obstet Gynecol*, 1988; 72 (5): 128-173.
- 231.- GORDAN, GS: 'Estrogen and bone. Marshall R. Urist's contributions'. *Clin Orthop*, 1985; 200: 174-180.
- 232.- GREENBERG, C; KUKREJA, SC; BOWSER, EN; HARGIS, GK: 'Effects of Estradiol and Progesterone on Calcitonin Secretion'. *Endocrinology*, 1986; 118: 2594-2598.
- 233.- TRESGUERRES, JAF: 'Somatomedinas'. *Pediatrics*, 1987; 45: 46-55.
- 234.- VAN WIK, JJ: 'Frontiers of research on the somatomedins/insulin-like growth factors'. En: E.M. Spencer ed. *Modern concepts of insulin-like growth factors*. New York: Elsevier Science Publishing Co., 1991; 691-703.
- 235.- HERINGTON, AC; CORNELL, HJ; KUFFER, AD: 'Recent advances in the biochemistry and physiology of the insulin-like growth factor/somatomedin family'. *Int J Biochem*, 1983; 15: 1201-1210.
- 236.- HINTZ, RL; LIU, F: 'Demonstration of specific plasma protein binding sites for somatomedin'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 45: 988-995.

- 237.- ERNST, M; RODAN, GA: "Increased activity of insulin-like growth factor (IGF) in osteoblastic cells in the presence of growth hormone (GH); positive correlation with the presence of the GH induced IGF-binding protein BP-3". *Endocrinology*, 1990; 127: 807-814.
- 238.- HARDOUIN, S; GOURMELEN, M; NOGUEZ, P: 'Molecular forms of serum insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins in man: relationships with growth hormone and IGFs and physiological significance'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989; 69: 1291-1301.
- 239.- ANDRESS, DI; BIRNBAUM, RS: "Human osteoblast derived insulin-like growth factor (IGF) binding protein-5 stimulates osteoblast mitogenesis and potentiates IGF action". *J Biol Chem*, 1992; 267: 22467-22472.
- 240.- ULLRICH, A; GRAY, A; TAM, AW; YANG-FENG, T; TSUBOKAWA, M; COLLINS, C; HENZEL, W; LE BON, T; KATHURIA, S; CHEN, F; JACOBS, S; FRANCKE, U; RAMACHANDRAN, J; FUNITA-YAMAGUCHI, Y: 'Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity'. *Embo J*, 1986; 5: 2503-2512.
- 241.- MORGAN, DO; EDMAN, JC; STANDRING, DN; FRIED, VA; SMITH, MC; ROTH, RA; BUTTER, WJ: 'Insulin-like growth factor II receptor as a multifunctional binding protein'. *Nature*, 1987; 329: 301-307.
- 242.- MASSACUÉ, J; FRIEDENBERG, GF; OLEFSKY, JM; CZECH, MP: 'Parallel decreases in the expression of receptors for insulin and insulin-like growth factor I in a mutant human fibroblast line'. *Diabetes*, 1983; 32: 541-543.
- 243.- COHEN, P; FIELDER, PI; HASEGAWA, Y; FRISCH, H; GIUDICE, LA; ROSENFELD, RC: 'Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins'. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1991; 124: 74-85.
- 244.- FURLANETTO, EW; UNDERWOOD, LE; VAN WYK, JJ; D'ERCOLE, AJ: 'Estimation of somatomedin-C levels in normal and in patients with pituitary disease by radioimmunoassay'. *J Clin Invest*, 1977; 60: 648-657.
- 245.- ROSENFELD, RC; WILSON, DW; LEE, PD; HINTZ, RL: 'Insulin-like growth factors I and II in the evaluation of growth retardation'. *J Pediatr*, 1986; 109: 428-433.

246.- BIER, DM: 'Growth hormone an insulin like growth factor I: nutritional pathophysiology and therapeutic potential'. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 374: 119-128.

247.- CLEMMONS, DR; UNDERWOOD, LE; RIDGWAY, EC; LKIMAN, B; VAN WYK, JJ: 'Hyperprolactinemia is associated with increased immunoreactive somatomedin-C in hypopituitarism'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 52: 731-735.

248.- CHATELAIN, P; PENHOAT, A; PERRARD SAFORI, MH; JAILLARD, CH; NAVILLE, D; SACZ, J: 'Maturation of steroidogenic cells: a target for insulin-like growth factor I'. *Acta Paediatr Scand*, 1988; 347: 104-109.

249.- CUTTLER, L; VAN VLIET, GV; CONTE, FA; KAPLAN, SA; CRUMBACH, MN: 'Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 60: 1087-1092.

250.- CHEETHAM, TD; JONES, J; TAYLOR, AM; HOLLY, J; MATTHEWS, DR; DUNGER, DB: 'The effects of recombinant insulin like growth factor I administration on growth hormone levels and insulin requirements in adolescents with type I (insulin dependent) diabetes mellitus'. *diabetologia*, 1993; 36: 678-681.

251.- McCARTHY, TL; CENTRELLA, M; CANALIS, E: 'Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells'. *Endocrinology*, 1990; 126: 1569-1575.

252.- THUSSEN, JP; TRIEST, S; MOATS STAATS, BM; UNDERWOOD, LE; MAUERHOFF, T; MAITER, D; KETELSLEGERS, JM: 'Evidence that pretranslational and translational defects decrease serum insulin-like growth factor-I concentrations during dietary protein restriction'. *Endocrinology*, 1991; 129: 429-435.

253.- FAGIN, JA; MELMED, S: 'Relative increase of insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid levels in compensatory renal hypertrophy'. *Endocrinology*, 1986; 120: 718-724.

254.- ZAPP, J; SCHMID, CH; FROESCH, ER: 'Biological and immunological properties of insulin-like growth factors (IGF) I and II'. *Clin Endocrinol Metab*, 1984; 13 (1): 3-32.

- 255.- TRESGUERRES, JAF: 'Somatomedinas'. *Rev Esp Pediatr*, 1986; 42 (1): 15-31.
- 256.- FERRARD-SAPORI, PG; CHATELAIN, PG; ROGEMOND, N; SAEZ, JM: 'Modulation of Leyding cell functions by culture with Sertoli cells or with Sertoli cell-conditioned medium: Effect of insulin, somatomedin-C and FSH'. *Mol Cell Endocrinol*, 1987; 50: 193-201.
- 257.- ROSENFELD, RG: 'Somatomedin action and tissue growth-factor receptors'. En: Hobbins RJ y Melmed S eds. *Acromegaly*. New York: Plenum Press 1987; 45-53.
- 258.- HOCK, JM; CENTRELLA, M; CANALIS, E: 'Insulin-like growth factor has independent effects on bone matrix formation and cell replication'. *Endocrinology*, 1988; 122: 254-260.
- 259.- CHATELAIN, PG; AVALLET, MO; NICOLINO, M; LEJEUNE, CLARK, A; CHUZEL, F; PENHOAT, A; SAEZ, JM: 'Insulin-like growth factor I actions on steroidogenesis'. *Acta Pediatr*, 1994; 83 (suppl 399): 176-177.
- 260.- BLUM, WF: 'Insulin-like growth factors'. En: Gluckman PD y Heymann MA ed. *Perinatal and pediatric pathophysiology: a clinical perspective*. London: Edward Arnold, 1993; 180-190.
- 261.- NILSSON, A; CARLSSON, B; ISCAARD, J; ISAKSSON, O; RYMO, L: 'Regulation by GH of insulin-like growth factor-I mRNA expression in rat epiphyseal growth plate as studied with in situ hybridization'. *J Endocrinol*, 1990; 125: 67-74.
- 262.- SCHOENLE, E; ZAPF, J; HUMBEL, RE; FROESCH, ER: 'Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats'. *Acta Endocrinol*, 1985; 108: 167-174.
- 263.- FROESCH, ER; SCHMID, C; SCHAWANDER, J; ZAPF, J: 'Actions of insulin-like growth factors'. *Annu Rev Physiol*, 1985; 47: 443-467.
- 264.- LARON, Z; KLINGER, B; JENSEN, LT; ERSTER, B: "Biochemical and hormonal changes induced by one week of administration of rIGF-I to patients with Laron type dwarfism". *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991; 35: 145-150.
- 265.- LARON, Z; ANIN, S; KLIPPER-AURBACH, Y; KLINGER, B: "Effects of insulin-like growth factor on linear growth, head circumference and body fat in patients with Laron type dwarfism". *Lancet*, 1992; 339: 1258-1261.

- 266.- LARON, Z; KLINCER, B: "One year treatment with IGF-I of children with Laron syndrome (LS)". *Pediatr Res*, 1993; 33: 5.
- 267.- KLINCER, B; ANIN,S; LARON, Z: "Two-year treatment of Laron syndrome children with IGF-I". *Endocrinol Metab*, 1994; 1:16.
- 268.- LARON, Z; KLINGER, B: "Laron syndrome clinical features, molecular pathology and treatment". *Horm Res*, 1994; 42: 198-202.
- 269.- WALKER, JL; VAN WYK, JJ; UNDERWOOD, LE: "Stimulation of statural growth by recombinant insulin-like growth factor Y in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron syndrome)". *J Pediatr*, 1992; 121: 641-646.
- 270.- VACARELLO, MA; DIAMOND, Jr FB; GUEVARA-ACIURBE, J: "Hormonal and metabolic effects and pharmacokinetics of recombinant insulin-like growth factor Y in growth hormone receptor deficiency (GHRD)/Laron syndrome". *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 273-280.
- 271.- SAVAGE, MO; WILTON,P; RANKE, MB: "Therapeutic response to recombinant IGF-I in thirty-two patients with growth hormone insensitivity". *Pediatr Res*, 1993; 33: 55.
- 272.- BLUM,WF; HALL, K; RANKE, MB; WILTON, P: "Growth hormone insensitivity syndroms: a preliminary report on changes in insulin-like growth factors and their binding proteins during treatment with recombinant insulin-like growth factor I.Kabi pharmacia study group on insulin-like growth factor I treatment in growth hormone insensitivity syndromes". *Acta Paediatr Suppl*, 1993; 82 (391): 15-19.
- 273.- KANETY, H; KARASIK, A; KLINGER, B; SILBERGELD, A; LARON, Z: "Long term treatment of Laron type dwarfs with insulin-like growth factor I increases serum insulin-like growth factor-binding protein-3 in the absence of growth hormone activity". *Acta Endocrinol Copenh*, 1993; 128 (2): 144-149.
- 274.- VAN BULL-OFFERS, S; UEDA, I; VAN DER BRANDE, JL: 'Biosynthetic somatomedin C (SM-C/IGF-I) increases the length and weight of Snell dwarf mice'. *Pediatr Res*, 1986; 20: 825-827.

- 275.- MATHEWS, LS; HAMMER, RE; BEHRINGER, RR; BRINSTER, RL; PALMITER, RD: 'Transgenic mice as experimental models for elucidating the role of growth hormone and insulin-like growth factors for body growth'. In: Growth hormone. Basic and clinical aspects, edited by O Isaksson, C Binder, K Hall and B Hökfelt. 1987; 373-386. Excerpta Médica, Amsterdam.
- 276.- SLOOTWEG, MC; HOOGERBRUGGE, CM; de POORTER, TL; DIJURSMAN, SA; VAN BUUL-OFFERS, SC: The presence of classical insulin-like growth factor (IGF) type-I and -II receptors on mouse osteoblasts: autocrine/paracrine growth effects of IGFs?. *J Endocrinol*, 1990; 125: 271-277.
- 277.- THIÉBAUD, D; NG K W; FINDLAY, DM; HARKER, M; MARTIN, TY: 'Insulin-like growth factor I regulates mRNA levels of osteonectin and pro-alpha 1 (I)-collagen in clonal pre-osteoblastic calvarial cells'. *J Bone Miner Res*, 1990; 5: 761-767.
- 278.- SPENCER, EM; LIU, CG; SI E C C; HOWARD, GA: 'In vivo actions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on bone formation and resorption in rats'. *Bone*, 1991; 12: 21-26.
- 279.- MATKOVIC, V; JELIC, T; WARDLAW, GM; et al. : "Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model". *J Clin Invest*, 1994; 93: 799-808.
- 280.- POCOCK, NA; EISMAN, JA; HOPPER, JL; YEATES, MG; SAMBROOK, PN; EBERI, S: "Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study". *J Clin Invest*, 1987; 80:706-710.
- 281.- BACHRACH, LK: 'Bone mineralization in childhood and adolescence'. *Curr Opin Pediatr*, 1993; 5: 467-473.
- 282.- THEINTZ, G; BUCHS, B; RIZZOLI, R; SLOSMAN, D; CLAVIEN, H; SIZONENGO, PC; BONJOUR, J-PH: 'Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a 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: 1060-1065.
- 283.- FRISANGHO, AR; GARN, SM; ASCOLI, W: 'Subperiosteal and endosteal bone apposition during adolescence'. *Hum Biol*, 1970; 42: 639-662.

- 284.- CARRASCOSA, A; del RIO, L; CUSSINYE, M; YESTE, D; AUDI, L: 'Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad'. *An Esp Pediatr*, 1994; 40:246-252.
- 285.- BONJOUR, J-PH; THEINTZ, G; BUCHS, B; SLOSMAN, D; RIZZOLI, R: "Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence". *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 73: 555-563.
- 286.- THEINTZ, G; BUCHS, B; RIZZOLI, R; et al. : "Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a 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: 1060-1065.
- 287.- BONJOUR, J; THEINTZ, G; LAW, F; SLOSMAN, D; RIZZOLI, R: "Le pic de la masse osseuse, réalités et incertitudes". *Arch Pédiatr*, 1995; 2: 460-468.
- 288.- JOB, JC; MILHAUD, G; ANTENER, I; ROSSIER, A: 'Les anomalies du métabolisme calcique chez les enfants hypothyroïdiens'. *Ann Pédiatr*, 1967; 40: 648-653.
- 289.- MOSEKILDE, I; MELSEN, F: 'Morphometric and dynamic studies of bone changes in hypothyroidism'. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 1978. Section A, 86: 56-62.
- 290.- COINDRE, JM; DAVID, JP; RIVIÈRE, L; COUSSOT, JF: 'Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement. A histomorphometric study'. *Arch Intern Med*, 1986; 146: 48-53.
- 291.- MELSEN, F; MOSEKILDE, I: 'Morphometric and dynamic studies of bone changes in hyperthyroidism'. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*, 1977; 85 A (2): 141-150.
- 292.- ROBERTSON, JD: 'Calcium and phosphorus excretion in thyrotoxicosis and myxoedema'. *Lancet*, 1942; 1: 129-216.
- 293.- JOHNSON, F; WHITE, H: 'Cretinism and marble bones'. *Case Rep Child Mem Hosp (Chicago)*, 1952; 10: 2030-2036.

- 294.- CANTARUTTI, F; BONIFACI, E: 'Le turbe del metabolismo del calcio nell'insufficienza tiroidea dell'infanzia'. *Acta Paediat Lat (Reggio Emilia)*, 1965; 18: 346.
- 295.- JOB, JC; RIBIÈRE, M; BADOUAL, J: 'Hypercalcémie, hypercalciurie et diminution du pouvoir concentrateur du rein au cours du traitement de l'hypothyroïdie congénitale'. *Arch Fr Paediatr*, 1963; 20: 1033-1050.
- 296.- TAU, G; GARABEDIAN, M; FARRIAUX, JP; CZERNICHOW, P; POMAREDE, R; BALSAN, S: 'Hypercalcemia in infants with congenital hypothyroidism and its relation to vitamin D and thyroid hormones'. *J Paediatr*, 1986; 109: 808-814.
- 297.- LECER, J; TAU, G; GARABEDIAN, M; FARRIAUX, JP; CZERNICHOW, P: 'Prophylaxie de la carence en vitamine D chez le nouveau-né hypothyroïdien'. *Arch Fr Paediatr*, 1989; 46: 567-571.
- 298.- LOWE, CE; BIRD, MB; THOMAS, WC: 'Hypercalcemia in myxoedema'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1961; 22: 261-267.
- 299.- RIGGS, BL; JONES, JD; ARNAUD, CD: 'Effect of calcium infusion on serum calcium levels in hypothyroidism'. *Metabolism*, 1968; 17: 747.
- 300.- MECEVAND, A; MATHIEU, H; ROYER, P: 'Skeletal anomalies and disorders of calcium metabolism in thyroid insufficiencies in children'. *Bibl Paediatr*, 1961; 75: 205-248.
- 301.- ROYER, P; LESTRADET, H; HABIB, R: 'Les hypercalcémies et les nephrocalcinoses au cours du myxoedème congénital'. *Concours Med*, 1958; 80 (26): 3189-3190.
- 302.- ROYER, P; MATHIEU, H; BALSAN, S: 'Troubles du métabolisme calcique dans l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant'. *Ann Endocr*, 1968; 29: 610-628.
- 303.- ROYER, P; MATHIEU, H; GERBEAUX, S: 'Explorations biologiques du métabolisme calcique chez l'enfant'. *Rein et Foie, Mal Nutrition*, 1962; 4: 37-89.
- 304.- JEUNE, M; MULLER, JM: 'L'ostéopétrose myxoédémateuse hyperdensification généralisée du squelette au cours du myxoédème généralisé du squelette au cours du myxoédème congénital'. *Pédiatrie*, 1959; 14: 43-61.

- 305.- WILKINS, J: 'The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence'. I vol, 1965; (C.C. Thomas ad., Springfield).
- 306.- SCHMIDT, J: 'Osteopetrosis myxoedematosa with nephrolithiasis'. *Z Kinderheil*, 1962; 86: 602-618.
- 307.- LELONG, M; JOSEPH, R; CANLORBE, P; SCHOLLER, R: 'L'aspect cerclé des noyaux d'ossification chez l'enfant mixoedémateux'. *Ann Ped de la Sem des Hôp de Paris*, 1955; 31: 73-75.
- 308.- BRAID, F: 'Hypothyroidism in childhood'. *Brit Med J*, 1951; 1169-1176.
- 309.- JOB, JC; MILHAUD, G; ROSSIER, A: 'Effet hypocalcémiant de la thyrocalcitonine chez l'enfant normal et l'enfant hypothyroïdien'. *Pediatric Research*, 1967; 1: 271-276.
- 310.- CORYN, C: 'Les affections endocriniennes du squelette: la thyroïde'. *Presse Médicale*, 1938; 46 (13): 228-231.
- 311.- NAYLOR, JM: 'A case of hypothyroidism with nephrocalcinosis'. *Arch of D. in Child*, 1955; 30 (150): 165-168.
- 312.- BATESON, EM; CHANDER, S: 'Nephrocalcinosis in cretinism'. *Brit J Radiol*, 1965; 38: 581-584.
- 313.- AUB, JG; BAUER, W; HEALTH, C; ROBES, M: "Studies of calcium and phosphorus metabolism. III. The effects of the thyroid hormone and thyroid disease". *J Clin Invest*, 1929; 7: 97-137.
- 314.- JEUNE, M; BERAUD, C: "Ostéopétrose myxoedémateuse". *Arch Fr Ped*, 1955; 12 (4): 368-382.
- 315.- LEKKERKERKER, JFF; DOOREMBOS, H: 'The influence of thyroid hormone on calcium absorption from the gut in relation to urinary calcium excretion'. *Acta Endocrinol*, 1973; 73: 672.
- 316.- HOOFT, C; VERMASSEN, A: 'Hypersensibilité à la vitamine D'. *Acta Paediat Belg*, 1962; 16: 73-95.
- 317.- ROYER, P; MATHIEU, H: 'Métabolisme du calcium dans l'insuffisance thyroïdienne humaine et expérimentale'. *Pathol Biol*, 1962; 10: 1035-1045.

- 318.- CAREY, DE; JONES, KI.; PARTHEMORE, JG; DEFTOS, LF: 'Calcitonin secretion in congenital nongoitrous cretinism'. *J Clin Invest*, 1980; 65: 892-895.
- 319.- CHANOINE, JP; BODY, JJ; VAN VLIET, C; DELANGE, F: 'Monomeric calcitonin deficiency in patients with congenital nongoitrous hypothyroidism during early infancy'. *European Society for Paediatric Endocrinology, Copenhagen, 1988; Abstract n° 23.*
- 320.- BODY, JJ; CHANOINE, JP; DUMON, JC; DELANGE, F: 'Circulating Calcitonin levels in healthy children and subjects with Congenital Hypothyroidism from birth to adolescence'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77 (2): 565-567.
- 321.- KRUSE, K; SÜSS, A; BUSSE, M; SCHNEIDER, P: 'Monomeric serum calcitonin and bone turnover during antihypercalcemic treatment and in congenital hypothyroidism'. *J Pediatr*, 1987; 111: 57-63.
- 322.- ZAMBONI, G; AVANZINI, S; GLAVARINA, D; TATÒ, L: 'Monomeric calcitonin secretion in infants with congenital hypothyroidism'. *Acta Paediatr Scand*, 1989; 78: 885-888.
- 323.- DEMEESTER-MIRKINE, N; BERGMAN, P; BODY, JJ; CORVILAIN, J: 'Calcitonin and bone mass status in congenital hypothyroidism'. *Calcif Tissue Int*, 1990; 46: 222-226.
- 324.- BRETON, A; VANDENDORP, F; DUBOIS, R; DUBOIS, O: 'A propos d'un cas de myxoedème avec condensation osseuse'. *Pédiatrie*, 1958; XIII, n° 1: 100.
- 325.- LAUFER, J; NOFF, D; ORDA, S; SACK, J: 'Effect of short-term hyperthyroxinemia on vitamin D metabolism in congenital hypothyroidism'. *Horm Metab Res*, 1993; 27:386-388.
- 326.- KANO, K; JONES, G: 'Direct in vitro effect of thyroid hormones on 25-hydroxyvitamin D₃ metabolism in the perfused rat Kidney'. *Endocrinology*, 1984; 114: 330.
- 327.- BOLILLON, R; MULS, E; DE MOOR, P: 'Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980; 51: 793-797.

- 328.- MEUNIER, PJ; BIANCHI, CCS; EDOUARD, GM; BERNARD, JC; COURPRON, P; VIGNON, GE: 'Bone manifestations of thyrotoxicosis'. *Orthop Clin North Am*, 1972; 3: 745-774.
- 329.- TAELEMAN, P; KAUFMAN, JM; JANSSENS, X; VANDECAUTER, H; VERMEULEN, A: 'Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone'. *Clin Endocrinol*, 1990; 33: 107-117.
- 330.- MOSEKILDE, I, MEISEN, F; BAGGER, JP; MYHRE-JENSEN, O; SCHWARTZ, N: 'Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism'. *Acta Endocrinol*, 1977; 85: 515-525.
- 331.- SMITH, DA; FRASER, SA; WILSON, GM: 'Hyperthyroidism and calcium metabolism'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973; 2: 333-354.
- 332.- BEKIER, A: 'Der nachweis der "thyreogenen osteopathie" mit hilfe modernen photonenabsorptionstechnik'. *Schweiz Med Wsch*, 1975; 105: 304-307.
- 333.- KRØLNER, B; JØRGENSEN, JV; NIELSEN, SP: 'Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormones and antithyroid treatment'. *Clin Endocrinol*, 1983; 18: 439-446.
- 334.- MEEMA, HE; MEEMA, S: 'Comparison of microradioscopic and morphometric findings in the hand bones with densitometric findings in the proximal radius in thyrotoxicosis and renal osteodystrophy'. *Invest Radiol*, 1972; 7(2): 88-96.
- 335.- MEEMA, EH; DOUGLAS, L; SCHATZ, L: 'Simple radiologic demonstration of cortical bone loss in thyrotoxicosis'. *Radiology*, 1970; 97: 9-15.
- 336.- GRIFFITHS, HJ; ZIMMERMAN, RE: 'The clinical application of bone mineral analysis'. *Skeletal Radiol*, 1978; 3: 1-9.
- 337.- LÉGER, J; CZERNICHOV, P; CARABÉDIAN, M; BRAUNER, R; RAPPAPORT, R: 'Ostéopénie grave chez de jeunes enfants atteints d'hyperthyroïdie. Deux observations'. *Arch Fr Pédiatr*, 1986; 43: 123-125.
- 338.- SAGGESE, G; BERTELLONI, S; BARONCELLI, I: 'Bone mineralization and calciotropic hormones in children with hyperthyroidism. Effects of methimazole therapy'. *J Endocrinol Invest*, 1990; 13: 587-592.

- 339.- LÉCER, J; THIZON de GAULLE, I; CZERNICHOW, P: 'Démérialisation osseuse et élévation des concentrations sériques d'osteocalcine chez les jeunes enfants atteints d'hyperthyroïdie'. *Ann Pédiatr (Paris)*, 1993; 40 (7): 404-409.
- 340.- ROSS, D; NEER, AM; RIDGWAY, C; DANIELS, AH: 'Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine'. *Am J Med*, 1987; 82: 1167-1170.
- 341.- PAUL, TL; KERRIGAN, J; KELLY, AM; BRAVERMAN, LE; BARAN, DT: 'Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased ship bone density in premenopausal women'. *JAMA*, 1988; 259: 3137-3141.
- 342.- FALLON, MD; PERRY, HM III; BERCFELD, M; DROKE, D; TEITELBAUM, SL; AVIOLI, LV: 'Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis'. *Arch Intern Med*, 1983; 143: 442-444.
- 343.- RIBOT, C; TRÉMOLLIÈRES, F; POUILIÈS, JM; LOUVET, JP: 'Bone mineral density and thyroid hormone therapy'. *Clin Endocrinol*, 1990; 33: 143-153.
- 344.- TRÉMOLLIÈRES, F; POUILIÈS, JM; LOUVET, JP; RIBOT, C: 'Perte osseuse transitoire au cours du traitement substitutif de l'hypothyroïdie'. *Rev Rhum Mas*, 1991; 58: 869-875.
- 345.- KUNG, AWC; PUN, KK: 'Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine'. *JAMA*, 1991; 265 (20): 2688-2691.
- 346.- FRANKLYN, JA; BETTERIDGE, J; DAYKIN, J: "Long-term thyroxine treatment and bone mineral density". *Lancet*, 1992; 340: 9-13.
- 347.- MARCOCCI, G; COLIA, F; BRUNO-BOSSIO, G; VIGNOLI, E; PINCHERA, A: "Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women". *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78: 817-822.
- 348.- LANGDAHL, BL; LOFT, A; ERIKSEN, E; MOSEKILDE, L; CHARLES, P: "Bone mass, bone turnover and body composition in former hypothyroid patients receiving replacement therapy". *Eur J Endocrinol*, 1996; 134: 702-709.

- 349.- UZZAN, B; CAMPOS, J; CUCHERAT, M; NONY, P; BOISSEL, JP; PERRET, GY: "Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis". *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81 (12): 4278-4289.
- 350.- RADETTI, G; CASTELLAN, GL; TATÒ, L; PLATTER, K; CENTILI, L; ADAMI, S: "Bone mineral density in children and adolescent female treated with high doses of L-thyroxine". *Horm Res*, 1993; 39: 127-131.
- 351.- SACCESE, C; BERTELLONI, S; BARONCELLI, GL; COSTA, S; CECCARELLI, C: "Bone mineral density in adolescent females treated with L-thyroxine: a longitudinal study". *Eur J Pediatr*, 1996; 155: 452-457.
- 352.- ALBISU, M; DEL RIO, L; CUSSINYÉ, M; VIGENS-CALVET, F; POTAU, N; CARRASCOSA, A: 'Densidad mineral ósea en niños afectos de hipotiroidismo congénito tratados con L-Tiroxina Sódica'. *Ann Esp Pediatr*, 1995; 67: 86.
- 353.- LEGER, J; RUIZ, JC; GUIBOURDENCHE, J; KINDERMANS, C; GARABEDIAN, M; CZERNICHOW, P: "Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy". *Acta Pediatr*, 1997; 86: 704-710.
- 354.- NIALI, HD; HOGAN, MI; SAUER, R; ROSENBLUN, IY; GREENWOOD, FG: 'Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones. Evolution from a primordial peptide by gene reduplication'. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971; 68: 866-870.
- 355.- LEWIS, VI; FRIGERI, LG; SIGEL, MB; TUTWILER, GF; VANDERLAAN, WP: 'Multiple forms of human growth hormone'. En: Raiti S., Tolman R.A. eds. *Human growth hormone*, Plenum Press, Nueva York, 1986: 439-437.
- 356.- LEWIS, UI; SINHA, YN; HARO, HS: 'Variant forms and fragments of human growth hormone in serum'. *Acta Paediatr Suppl*, 1994; 83 (suppl 399): 29-31.
- 357.- CHEN, EY; LIAO, YC; SMITH, DH; BARRERA, HA; CELINAS, RE; SEEBURG, PH: 'The human growth hormone locus: nucleotide sequence, biology and evolution'. *Genomics*, 1989; 4: 479-497.
- 358.- PHILIPS III, JA: 'Inherited defects in growth hormone synthesis and action'. En: Scriver CH, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. ed. *The metabolic basis of inherited disease*. 6ª ed. New York: McGraw-Hill 1989; 1965-1983.

- 359.- BARRIOS, V; ARGENTE, J: 'Base molecular del mecanismo de regulación y acción de la hormona de crecimiento'. *Endocrinología*, 1994; 41 (suppl 2): 2-8.
- 360.- BODNER, M; CASTRILLO, JL; THEIL, LE; DEERINCK, T; ELLISVAN, M; KARIN, M: 'The pituitary specific transcription factor GHF-1 is a homeobox containing protein'. *Cell*, 1988; 55: 505-518.
- 361.- VILA, V; JIMÉNEZ, O; GÜELL, A; CASTILLO, JL: 'Pit-1 and Pit-2 role in growth hormone gene regulation'. *J Pediatr Endocrinol*, 1993; 6: 225-228.
- 362.- CAMPER, SA; SAUNDERS, TL; KATZ, RW; REEVES, RH: 'The Pit-1 transcription factor gene is a candidate for the murine Snell dwarf mutation'. *Genomics*, 1990; 8: 586-590.
- 363.- LIPKIN, SM; NAAR, AV; KALLA, KA; SACK, RA; ROSENFELD, MG: 'Identification of a novel zinc protein binding a conserved element critical for Pit-1 dependent growth hormone gene expression'. *Genes & Develop*, 1993; 7: 1674-1678.
- 364.- KAPLOFF, MS; FARKASH, Y; WEGNER, M; ROSENFELD, MG: 'Variable effects of phosphorylation of Pit-1 dictated by the DNA responsive elements'. *Science*, 1991; 253: 786-789.
- 365.- BAUMANN, G; AMBURN, K; SHAW, MA: 'The circulating growth hormone (GH)-binding protein complex: a major constituent of plasma GH in man'. *Endocrinology*, 1988; 122: 976-984.
- 366.- BAUMANN, G; SHAW, MA: 'A second lower affinity growth hormone binding protein in human plasma'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70: 680-686.
- 367.- ROBINSON ICAF: 'Chronopharmacology of growth hormone and related peptides'. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1991; 6: 57-82.
- 368.- BARINCA, M; BILEKHAN, IM; VALE, W; ROSENFELD, MG; EVANS, RM: 'Independent effects of growth hormone releasing factor on growth hormone release and gene transcription'. *Nature*, 1985; 314: 279-281.
- 369.- GOLLU, R: 'Neuroendocrine control of pituitary hormone secretion'. In: *Pediatric Endocrinology. Second Edition*, edited by R Collu, J R Ducharme and H J Gayda, 1989; 1-36. Raven Press, New York.

- 370.- PRANGE-HANSEN, AA; ORSKOV, H; SEYER-HANSEN, K; LUNDBAEK, K: 'Some actions of growth hormone release inhibiting factor'. Br Med J, 1973; 3: 523-524.
- 371.- SILER, TM; VAN DE BERG, C; YEN, SSC; BRAZEAU, P; VALE, W; GUILLEMIN, R: 'Inhibition of growth hormone release in humans by somatostatin'. J Clin Endocrinol Metab, 1973; 37: 632-634.
- 372.- MEYERS, CA; MURPHY, WA; REDDING, TW; COY, DM; SCHALLY, AV: 'Synthesis and biological actions of prosomatostatin'. Proc Natl Acad Sci, 1980; 77: 6171-6174.
- 373.- MIYATA, A; ARIMURA, A; DAHL, RR: 'Isolation of a novel 38 residue hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells'. Biochem Biophys Res Commun, 1989; 164: 567-574.
- 374.- ARIMURA, A: 'Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP): discovery and current status of research'. Reg Peptides, 1992; 37: 287-303.
- 375.- ILSON, BE; JORKASKY, DK; CURNON, RT; STOTE, RM: 'Effect of a new synthetic hexapeptide to selectively stimulate growth hormone release in healthy human subjects'. J Clin Endocrinol Metab, 1989; 69: 212-214.
- 376.- PEÑALVA, A; MALLO, F; CARBALLO, A; BARREIRO, J; POMBO, M: 'Regulación de la secreción de GH por GHRP-6'. Endocrinología, 1994; 41 (suppl 1): 10-14.
- 377.- BERELOWITZ, M; SZABO, M; FROHMAN, LA; FIRESTONE, S; CHIU, L; HINTZ, RL: 'Somatomedin C mediated growth hormone negative feed back by effects on both the hypothalamus and the pituitary'. Science, 1981; 212: 1279-1284.
- 378.- ROGERS, KV; VICIAN, L; STEINER, RA; CLIFTON, DK: 'The effect of hypophysectomy and growth hormone administration on pro-somatostatin messenger ribonucleic acid in the periventricular nucleus of the rat hypothalamus'. Endocrinology, 1988; 122: 586-591.
- 379.- ABE, H; MOLITAR, M; VAN WYK, JJ; UNDERWOOD, LE: 'Human growth hormone and somatomedin-C suppress the spontaneous release of growth hormone in unanesthetized rats'. Endocrinology, 1983; 113: 1319-1324.

- 380.- ROSENTHAL, SM; HULSE, JA; KAPLAN, SL; GRUMBACH, MM: 'Exogenous growth hormone inhibits growth hormone-releasing factor-induced growth hormone secretion in normal men'. *J Clin Invest*, 1986; 77: 176-180.
- 381.- AGUILA, MC; McCANN, SM: 'Calmodulin dependence of somatostatin release stimulated by growth hormone-releasing factor'. *Endocrinology*, 1988; 123: 305-309.
- 382.- KATAKAMI, II; DOWNS, TR; FROHMAN, LA: 'Inhibitory effect of hypothalamic medial preoptic area somatostatin on growth hormone releasing factor in the rat'. *Endocrinology*, 1988; 123: 1103-1109.
- 383.- KAPLAN, SL; GRUMBACH, MM; SHEPARD, TH: 'The ontogenesis of pituitary hormones: I. Growth hormone and insulin'. *J Clin Invest*, 1972; 51: 3080-3093.
- 384.- KAPLAN, SL; GRUMBACH, MM; AUBERT, ML: 'The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function'. *Recent Prog Horm Res*, 1976; 32: 161-244.
- 385.- BOYAB, RM: 'Sleep-related endocrine rhythms'. In: *The hypothalamus*, edited by S Reichlin, R Baldessarini and JB Martin, 1978; 373-385. Raven Press, New York.
- 386.- ISAKSSON, OCP; LINDAHL, A; NILSSON, A; ISGAARD, J: 'Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth'. *Endocr Rev*, 1987; 8 (4): 426-438.
- 387.- ZADIK, Z; CHALEW, SA; McCARTER, RJ; MEISTAS, M; KOWARSKI, AA: 'The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 60: 513-516.
- 388.- POMBO, M; HAYEK: 'Etiopatogenia y manifestaciones clínicas de la deficiencia de hormona de crecimiento'. En: M. Hernández ed. *Hormona de Crecimiento*. Madrid: Diaz de Santos 1988; 39-71.
- 389.- FERRÁNDEZ, A; PHILLIPS, JA; MAYAYO, E; ARNAL, JM; RODRÍGUEZ, M; CIPRES, I; GUALLAR, A; DELSO, C; ANTON, R: 'Defectos hereditarios de los genes de la GH'. En: M. Hernández ed. *Hormona de Crecimiento*. Madrid: Diaz de Santos 1988; 73-105.

- 390.- PEREZ JURADO, LA: 'Análisis molecular del déficit aislado de hormona de crecimiento (CH) familiar'. *An Esp Pediatr*, 1994; 58: 3-9.
- 391.- RANKE, MB; HABER, P: Growth hormone stimulation tests. En: *Functional Endocrinologic Diagnostics in children and adolescents*. Ranke MB ed. J&J Verlag Manheim 1992; 61-75.
- 392.- FRASIER, SD: 'A review of growth hormone stimulation tests in children'. *Pediatrics*, 1974; 53: 929-937.
- 393.- ZADIK, Z; STUART, AC; CILULA, C; KOWARSKI, A: 'Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71: 1127-1130.
- 394.- ZADIK, Z, CHALEW, SA; RAITI, S; KOWARSKI, AA: 'Do short children secrete insufficient growth hormone?'. *Pediatrics*, 1985; 76: 335-360.
- 395.- SIJULMAN, DI; BERCU, BB: 'Evaluation of growth hormone secretion: provocative tests versus endogenous 24-hour growth hormone profile'. *Acta Paediatr Scand*, 1987; 337: 61-67.
- 396.- HASHIDA, S; ISHIKAWA, E; NAKAGAWA, K; OHTAK, S; ICHIOKA, T; NAKAJIMA, K: 'Demonstration of human growth hormone in normal urine by highly specific and sensitive sandwich enzyme immunoassay'. *Anal Letters*, 1985; 18: 1623-1634.
- 397.- CIRARD, J; EBERLE, AN: 'Clinical utility of urinary growth hormone'. *J Pediatr Endocrinol*, 1992; 5: 1-9.
- 398.- RANKE, MB; BLUM, WF; BIERICH, JR: 'Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins'. *Acta Paediatr Scand*, 1988; 347: 114-126.
- 399.- ROSENFELD, RC; WILSON, D; LEE, PDK; HINTZ, RL: 'Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation'. *J Pediatr*, 1986; 109: 428-433.
- 400.- ARGENTE, J; FARIA, ACS; MARTHA, PM Jr; ROCOL, AD: 'Estado actual del diagnóstico de los déficits de secreción o actividad de la hormona de crecimiento'. En: M. Hernández ed. *Hormona de Crecimiento*. Madrid: Diaz de Santos 1988; 107-162.

- 401.- RABEN, MS: 'Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone (letter)'. *J Clin Endocrinol*, 1958; 18: 901-903.
- 402.- ROOS, P; FEVOI, HR; GEMZELI, CA: 'Preparation of human growth hormone by gel filtration'. *Biochem Biophys Acta*, 1963; 77: 525-531.
- 403.- BROWN, P; GADIJUSEK, DC; GIBBS, CJ Jr; ASHER, DM: 'Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy'. *New Engl J Med*, 1983; 313: 728-738.
- 404.- HINTZ, RL; ROSENFELD, RG; WILSON, DW; BENNET, A; FINNO, J; McCLELLAN, B; SWIFT, R: 'Biosynthetic methionyl human growth hormone is biologically active in adult man'. *Lancet*, 1982; 1: 1376-1378.
- 405.- HERNANDEZ, M: 'Indicaciones y técnica del tratamiento con hormona de crecimiento'. En: Hernández Rodríguez M ed. *Hormona de crecimiento*. Madrid: Díaz de Santos 1988; 163-191.
- 406.- FERRÁNDEZ, A; MAYAYO, E; LABARTA, JI: 'Déficit de hormona de crecimiento'. En: Argente J, Carrascoa A, Gracia R, Rodríguez F. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. 1994, p: 155-166.
- 407.- CARN, SM; POZNANSKI, AK; NACY, JM: 'Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis'. *Radiology*, 1971; 100: 509-518.
- 408.- BONNARD, GD: 'Cortical thickness and diaphysial diameter of the metacarpal bones from the age of three months to eleven years'. *Helv Paediatr Acta*, 1968; 23: 445-463.
- 409.- FERRÁNDEZ, A; ZACHMANN, M; PRADER, A; ILLIG, R: 'Isolated growth hormone deficiency in prepubertal children. Influence of human growth hormone on longitudinal growth, adipose tissue, bone mass and bone maturation'. *Helvetica Paediatrica Acta*, 1970; 6: 566-575.
- 410.- RUIZ-ECHARRI, M; FERRÁNDEZ, A; MAYAYO, E; LABARTA, JI; CANCER, E: 'Evaluation of bone mass on x-rays of the left hand and wrist with magnifying glass'. En: Eckhard Schönau ed. *Paediatric Osteology. New Developments in Diagnostics and Therapy. Proceedings of the First International Workshop on Paediatric Osteology, 5-7 October, 1995, Cologne, Germany*. Amsterdam: Elsevier, 1996; 181-190.

411.- HERNANDEZ, R; POZNANSKI, A; KELCH, R; KUHNS, I: 'Hand radiographic measurements in growth hormone deficiency before and after treatment'. Am J Roentgenol, 1977; 129: 487-492.

412.- ZAMBONI, G; ANTONIAZZI, F; RADETTI, G; MUSUMECI, C; TATO, L: 'Effects of two different regimens of recombinant human growth hormone therapy on the bone mineral density of patients with growth hormone deficiency'. Pediatr, 1991; 119: 483-485.

413.- SHORE, RM; CHESNEY, RW; MAZESS, RB; ROSE, PG; BARGMAN, CJ: 'Bone mineral status in growth hormone deficiency'. J Pediatr, 1980; 96: 393-396.

414.- SAGGESE, G; BARONCELLI, IG; BERTELLONI, S; CINQUANTA, L; DI NERO, C: 'Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency'. J Pediatr, 1993; 122: 37-45.

415.- SAGGESE, G; BARONCELLI, CI; BERTELLONI, S; BARSANTI, S: "The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass". J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81 (8): 3077-3083.

416.- MOLINA, JA; NARBONA, E; MALDONADO, J; FERNANDEZ, JM; MUÑOZ, A; COSANO, C; GALDO, C: 'Valoración del contenido mineral óseo en el curso del tratamiento con hormona del crecimiento'. An Esp Pediatr, oct 1993; 51-53.

417.- CARRASCOSA, A; GUSSINYÉ, M; DEL RIO, L; VICENS-CALVET, E; YESTE, D; ALBISU, MA: 'Bone mineral density in growth hormone-deficient children. Effects of long-term GH therapy'. 15th international symposium on growth and growth disorders. Pediatr Res, 1993; 33: S 44 (abstract).

418.- ENRUBIA, M; GUSSINYÉ, M; VARGAS, D; DEL RÍO, L; YESTE, D; AUDÍ, L; CARRASCOSA, A: 'Metabolismo óseo en pacientes con déficit aislado idiopático de hormona de crecimiento de inicio puberal. Relación con el tratamiento con hormona de crecimiento'. An Esp Pediatr, 1996; 79: 48.

- 419.- BOOT, AM; ENGELS, MAMI; BOERMA, GJM; KRENNING, EP; DE VUINCK KEIZER-SCHRAMA, SMPF: 'Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment with GH deficiency'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82 (8): 2434-2438.
- 420.- BEBGTSSON, B: 'The consequences of growth hormone deficiency in adults'. *Acta Endocrinol*, 1993; 128 (2): 2-5.
- 421.- DEGERBLAD, M; EKMAN, M; KARLSSON, G; RINGERTZ, H; SJÖBERG, HE; SÄÄF, M; THORÉN, M: 'Increased bone mineral density and lean body mass in adults with panhypopituitarism during growth hormone substitution therapy'. *J Endocrinol Invest*, 1990; 13:143.
- 422.- THORÉN, M; SOOP, M; DEGERBLAD, M; SÄÄF, M: 'Preliminary study of the effects of growth hormone substitution therapy on bone mineral density and serum osteocalcin levels in adults with growth hormone deficiency'. *Acta Endocrinol*, 1993; 128 (2): 41-43.
- 423.- ROSÉN, T; HANSSON, T; GRANHED, H; SZUCS, J; BENGTSSON, B: 'Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency'. *Acta Endocrinol*, 1993; 129: 201-206.
- 424.- KAUFMAN, JM; Taelman, P; VERMEULEN, A; VANDEWEGHE, M: 'Bone mineral status in growth-hormone deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 118-123.
- 425.- HYER, SL; RODIN, DA; TOBIAS, JH; LEIPER, A; NUSSEY, SS: 'Growth hormone deficiency during puberty reduces adult bone mineral density'. *Arch Dis Child*, 1992; 67: 1472-1474.
- 426.- NOVAK, LP; HAYLES, AB; CLOUTIER, MD: 'Effect of HGH on body composition of hypopituitary dwarfs'. *Mayo Clin Proc*, 1972; 47: 241-246.
- 427.- CREIG, F; AVRUSKIN, TW; GREENFIELD, E; PRASAD, V; BASTIAN, W; CASTELLS, S: 'Change in bone density in children during treatment with growth hormone'. (Abstract) *Hormone Res*, 1989; 31 (S1): 20.
- 428.- CARRASCOA, A; CUSSINYÉ, M; DEL RÍO, I; YESTE, D; ENRUBIA, M; VICENS, E; ALBISU, MA: 'Mineralización del esqueleto en niños deficitarios de hormona de crecimiento. Evaluación al final del tratamiento'. *An Esp Pediatr*, 1994; 58: 78.

- 429.- OGLE, GD; ROSENBERG, AR; CALLIGEROS, D; KAINER, C: 'Effects of growth hormone treatment for short stature on calcium homeostasis, bone mineralisation, and body composition'. *Horm Res*, 1994; 41: 16-20.
- 430.- ZAMBONI, G; ANTONIAZZI, F; TATÓ, I: 'Recombinant human growth hormone replacement therapy and bone metabolism in children'. *J Pediatr Endocrinol*, 1993; 6 (1): 33-37.
- 431.- RUDMAN, D; FELLER, AG; NAGRAJ, HS; GERGANS, GA; LALITHA, PY; GOLDBERG, AF; SCHLENKER, RA; COHN, L; RUDMAN, IW; MATTSON, DE: 'Effects of human growth hormone in men over 60 years old'. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1-6.
- 432.- ROELFSEMA, F; VAN DER SLUYS, J; SMEENK, D: 'Quantitation of bone and bone turnover in biopsy specimens from the iliac crest in acromegaly'. *J Endocrinol*, 1970; 48: 61.
- 433.- HALSE, J; MELSEN, F; MOSEKILDE, L: 'Iliac crest bone mass and remodelling in acromegaly'. *Acta Endocrinol*, 1981; 97: 18-22.
- 434.- DIAMOND, T; NERY, L; POSEN, S: 'Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly. The effect of excess growth hormone and hypogonadism'. *Ann Int Med*, 1989; 111: 567-573.
- 435.- GUEVARA-AGUIRRE, J; DE LA TORRE, W; ROSEMBLOOM, AL; ACOSTA, M; ROSENFELD, RC: 'Osteopenia in menstruating women with IGF-I deficiency due to growth hormone receptor deficiency'. 73rd Annual Meeting of the Endocrine Society 1991; abstract. Washington DC.
- 436.- SACGESE, G; BARONCELLI, GI; BARSANTI, S: "Bone mineral density in young adult patients with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency after discontinuation of GH treatment". *Hormon Res*, 1997; 48 (S2): 174.
- 437.- HALL, K; BRANDT, J; ENBERG, G; FRYKLUND, L: 'Immunoreactive somatomedin in human serum'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979; 48: 271-278.
- 438.- ADAN, L; SOUBERBIELLE, JC; BRAUNER, R: 'Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78 (2): 353-358.

439.- MANDEL, S; MORELAND, E; NICHOLS, V; HANNA, CH; LAFRANCHI, S: 'Changes in insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-3, growth hormone (GH)-binding protein, erythrocyte IGF-I receptors, and growth rate during GH treatment'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80 (1): 190-194.

440.- LUCASZKIEWCZ, J; LORENG, R; ROMER, T; CARABEDIAN, M; BALSAN, S; JONES, J: 'Growth hormone induced catch-up growth and serum 1,25 (OH)₂ D concentrations in pituitary dwarfs. In: Norman AW, ed Vitamin D. Chemical, biochemical and clinical update. Berlin: De Gruyter, 1985; 1109-1110.

441.- MUINCK KEIZER-SCHRAMA, SMPF; RIKKEN, B; WYNNE, HI; HOKKEN-KOELEGA, ACS; WIT, JM; BOT, A; DROP, SLS: 'Dose-response study of biosynthetic human growth hormone (GH) in GH-deficient children: effects on auxological and biochemical parameters'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74 (4): 898-905.

442.- BINNERTS, A; SWART, GR; WILSON, JHP; HOOGERBRUGGE, N; POLS, HAP; BIRKENHAGER, JG; LAMBERTS, SWJ: 'The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition'. *Clin Endocrinol*, 1992; 37: 79-87.

443.- NARBONA, E; MALDONADO, J; FERNANDEZ, JM; SANCHEZ, R; OCETE, E; MOLINA, JA: 'Osteocalcina sérica en niños con déficit de hormona del crecimiento. Influencia del tratamiento con hormona del crecimiento biosintética'. *Rev Crecimiento*, 1990; 3: 200-202.

444.- SARTORIO, A; CONTI, A; CUZZALONI, G; FAGLIA, G: 'Serum osteocalcin levels in patients with GH deficiency before and during GH treatment'. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 80: 100-102.

445.- JOHANSEN, JS; PEDERSEN, SA; RUIS, BJ; RASMUNSEN, L; ZACHMANN, M; CRISTIANSEN, C: 'Serum bone Gla protein: A potential marker of growth hormone (GH) deficiency and the response to GH therapy'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71: 120-126.

446.- RISTELLI, J; RISTELLI, L: 'Growth and collagen. Current Medical Literature: Growth and Growth Factors, 1989; 4: 159-164.

- 447.- CAREY, DE; GOLDBERG, B; RATZAN, SK; RUBIN, KR; ROWE, DW: 'Radioimmunoassay for type I procollagens in growth hormone-deficient children before and during treatment with growth hormone'. *Pediatr Res*, 1985; 19: 8-11.
- 448.- TRIVEDI, P; RISTELLI, J; RISTELLI, L; HINDMARSH, PC; BROOK, CGD; MOWAT, AP: 'Serum concentrations of the type I and III procollagen propeptides as biochemical markers of growth velocity in healthy infants and children and in children with growth disorders'. *Pediatr Res*, 1991; 30: 276-280.
- 449.- COLE, DEG; CARPENTER, TO; GLANDBERG, GM: 'Serum osteocalcin concentrations in children with metabolic bone disease'. *J Pediatr*, 1985; 106: 770-776.
- 450.- PRICE, PA; PARTHERMORE, JC; DEFTOS, LJ: 'A new biochemical marker of bone metabolism'. *J Clin Invest*, 1980; 66: 878-883.
- 451.- KRUSE, K; KRACHT, U: 'Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism'. *Eur J Pediatr*, 1986; 145: 27-38.
- 452.- EPSTEIN, S: 'Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover'. *Endocr Rev*, 1988; 9: 437-449.
- 453.- JENSEN, LT; JORGENSEN, OL; RISTELLI, J; CHRISTIANSEN, J; LORENZEN, IB: 'Type I and III procollagen propeptides in growth hormone-deficient patients: effects of increasing doses of GH'. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1991; 124: 278-282.
- 454.- HALL, JC y GILCHRIST, DM: 'Síndrome de Turner y sus variantes'. *Clin Ped Norteam*, 1990; 6: 1481-1499.
- 455.- VAN VLIET, G: 'Hormonal changes during development in Turner's syndrome'. *Acta Paediatr Scand*, 1988; 343: 31-37.
- 456.- HIBI, I; TANAE, A; TANAKA, T; YOSHIZAWA, A; MIKI, Y; ITO, J: 'Spontaneous puberty in Turner syndrome: its incidence, influence on final height and endocrinological features'. En: Ranke, MB, y Rosenfeld, RC ed. *Turner syndrome: growth promoting therapies*. Amsterdam: Excerpta Medica. Int. Congress Series, 1991; 924: 75-81.
- 457.- RANKE, MB; PFLUGER, H; ROSENDAHL, W: 'Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of literature'. *Eur J Pediatr*, 1983; 141: 81-88.

- 438.- RANKE, MB; STUBBE, P; MAJEWSKI, F; BIERICH, JR: 'Spontaneous growth in Turner's syndrome'. *Acta Paediatr Scand*, 1988; suppl 343: 22-30.
- 459.- LABARTA, JI; CANCER, E; SANJUAN, MP; MAYAYO, E; FERRÁNDEZ, A: 'Crecimiento en el Síndrome de Turner'. *An Esp Pediatr*, 1993; 38, S 53: 7-17.
- 460.- PARK, E; BAILEY, JD; COWELL, CA: 'Growth and maturation of patients with Turner's syndrome'. *Pediatr Res*, 1988; 17: 1-7.
- 461.- LIPPE, B; FRANE, J: 'Growth in Turner syndrome: the United States experience. En Ranke MB, Rosenfeld RG, editores. Turner's syndrome: growth promoting therapies. Amsterdam: International Congress Series, 1991; 924: 59-65.
- 462.- LYON, AJ; PREECE, MA; GRANT, DB: 'Growth curve for girls with Turner syndrome'. *Arch Dis Child*, 1985; 60: 932-935.
- 463.- NAERAA, RW; NIELSEN, J: 'Standards for growth and final height in Turner's syndrome'. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 79: 182-190.
- 464.- ROSENFELD, R: 'Results of clinical trials with growth hormone. En: Ferrández, A; Basterra, G; editores. Proceedings 2nd International Turner Contact Group Meeting, Zaragoza, 1991,1992; 99-115.
- 465.- BERNASCONI, S; GIOVANELLI, G: 'Spontaneous growth in Turner's syndrome: preliminary results of an Italian multicentric study. In Ranke, MB; Rosenfeld, RG eds. Turner syndrome: Growth promoting therapies, Amsterdam: International Congress Series 924, 1991; 53-57.
- 466.- FERRÁNDEZ, A; LABARTA, JI; MAYAYO, E; SANJUÁN, MP; CANCER, E y grupo colaborativo español: 'Talla final en el síndrome de Turner'. *Endocrinología*, 1994; 41 (2): 26-30.
- 467.- RANKE, MB; CHAVEZ-MEYER, H; BLANK, B; FRISCH, H; HAÜSLER, G: 'Spontaneous growth and bone age development in Turner syndrome: results of a multicentric study'. En: Ranke, MB, y Rosenfeld, RG ed. Turner syndrome: growth promoting therapies. Amsterdam: Excerpta Medica. Int. Congress Series, 1991; 924: 101-106.
- 468.- LUBIN, MB; CRUBER, H; LACHMAN, RS; RIMOIN, DL: 'Skeletal abnormalities in the Turner syndrome'. In: Rosenfeld, RG; Grumbach, M, eds. Turner syndrome. New York: Marcel Dekker, 1990; pp 281-300.

- 469.- MAYAYO, E; FERRÁNDEZ, A; ARNAL, JM; PUYUELO, P; ANTON, R and the Spanish collaborative group: 'Effects of rhGH (Genotropin) in the Turner syndrome'. *Horm Res*, 1989; 31/51/89: 42.
- 470.- FERRÁNDEZ, A; MAYAYO, E; ARNAL, JM; GARCIA, G; BUÑUEL, C; LASARTE, J; ANTON, R; PUYUELO, P; and THE SPANISH COLLABORATIVE GROUP: 'Effect of recombinant human growth hormone therapy on bone and clinical parameters in girls with Turner's syndrome'. *Acta Paediatr Scand*, 1989; 356:87-91.
- 471.- FERRÁNDEZ, A; MAYAYO, E; PUIG, C; ARNAL, JM; Y GRUPO COLABORATIVO ESPAÑOL: 'Efectos clínicos y óseos en el síndrome de Turner tras un año de tratamiento con hGH.' *Endocrinología*, 1991; 88: 17-21.
- 472.- FERRÁNDEZ, A; MAYAYO, E; CASTILLO, JA; LALANA, MP; OLIVAN, MP; NAVARRO, MC: 'Bone effects of rhGH in Turner syndrome'. 'Turner syndrome: Growth promoting therapies, Ranke, MB and Rosenfeld, RG eds. *Excerpta Medica (Amst.)*1991; Int. Congress Series 294, 119-123.
- 473.- RUIZ-ECHARRI, M; FERRÁNDEZ, A; MAYAYO, E; SAN-JUAN, MP: 'Bone mass study'. Ferrández, A. and Basterra, C. eds. *Second International Turner Contact Group meeting. Proceedings. Zaragoza (Spain)*, 1991; pp:63-67.
- 474.- BARR, DCD: 'Bone deficiency in Turner's syndrome measured by metacarpal dimensions'. *Arch Dis Child*, 1974; 49: 821-822.
- 475.- PARK, E: 'Cortical bone measurements in Turner's syndrome'. *Am J Phys Anthop*, 1977; 46: 455-462.
- 476.- COLLELL, M; PAVÍA, C: '¿Se recupera el perfil metacarpofalángico en el síndrome de Turner con el tratamiento aplicado?. *Acta Pediátrica Española*, 1996; 54: 257-262.
- 477.- Van der WERFF, JJ; BOT, A: 'Hand bone growth during puberty and in Turner's syndrome'. *Neth J Med*, 1992; 40: 283-291.
- 478.- SHORE, RM; CHESNEY, RW; MAZESS, RB; ROSE, PG; BARGMAN, GJ: 'Skeletal demineralization in Turner's Syndrome'. *Calcif Tissue Int*, 1982; 34: 519-522.

- 479.- SACCESE, J; GIOVANNI, F; SILVANO, B; BARONCELLI, G: Mineral metabolism in Turner's syndrome: evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast function'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75:998-1001.
- 480.- BROWN, DM; JOWSEY, J; PHIL, D; BRADFORD, DS: 'Osteoporosis in ovarian dysgenesis'. *J Pediatr*, 1974; 84: 816-820.
- 481.- BERGMANN, P; VALSAMIS, I; VAN PERBORGH, J; DE SCHEPPER, J; VAN VLIET, G: 'Comparative study of the changes in insulin-like growth factor-I, procollagen-III N-terminal extension peptide bone gla-protein, and bone mineral content in children with Turner's syndrome treated with recombinant growth hormone'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71: 1461-1467.
- 482.- MAZES, RB; CAMERON, JR: 'Growth of bone in school children: comparison of radiography morphometry and photon absorptiometry'. *Growth*, 1972; 36: 77-92.
- 483.- KIRKLAND, RT; LIN, TH; LeBLANC, D: 'Effects of hormonal therapy on bone mineral density in Turner syndrome'. In: Rosenfeld, RG; Grumbach, M; eds. *Turner syndrome*. New York: Marcel Dekker, 1990; pp 319-325.
- 484.- RUBIN, KR: 'Osteoporosis in Turner Syndrome'. In: Rosenfeld, RG; Grumbach, M; eds. *Turner syndrome*. New York: Marcel Dekker, 1990; pp 301-307.
- 485.- MORA, S; WEBER, C; GUARNERI, MP; NIZZOLI, G; PASOLINI, D; CHIUMELLO, G: 'Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome'. *Obstet Ginecol*, 1992; 79: 747-751.
- 486.- BOSS, JL; LONG, LM; FEUILLAN, P; CASSORLA, F; CUTLER, CB: 'Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's Syndrome'. *J Clin Endocrinol*, 1991; 73: 355-359.
- 487.- CANALIS, E: 'Regulation of bone remodeling'. En: Favus, MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 1st ed. Kelseyville, California: American Society for Bone and Mineral Research, 1990: 23-26.
- 488.- RIGGS, BL; JOWSEY, J; KELLY, PJ; JONES, JD; MAHER, FT: 'Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis'. *J Clin Invest*, 1969; 48: 1065-1072.

- 489.- KATZ, FH; KAPPAS, A: 'Influence of estradiol and estriol on urinary excretion of hydroxyproline in man'. *J Lab Med*, 1968; 71: 65-74.
- 490.- ZACHMANN, M; PRADER, A; SAHEL, EH; CRIGLER jr, JJ; RITZEN, M; ATARÉS, M; FERRÁNDEZ, A: 'Pubertal growth in patients with androgen insensitivity: indirect evidence for the importance of estrogens in pubertal growth in girls'. *J Pediatr*, 1986; 108: 694-697.
- 491.- GORDAN, GS; EISENBERG, E: 'The effect of oestrogens of skeletal kinetics in man'. *Proc Roy*, 1968; 56: 1027-1029.
- 492.- GALLAGHER, JC; RIGGS, BL; DELUCA, HF: 'Effect of oestrogens on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980; 51: 1359-1364.
- 493.- CANALIS, E: 'The hormonal and local regulation of bone formation'. *Endocrinol Rev*, 1983; 4: 62-77.
- 494.- GARN, SM; POZNANSKI, AK: 'The simultaneous radiogrammetric approach to the two bone surfaces. In Frame, B; Parfitt, AM; Duncan, H. (eds.). : *Clinical Aspects o Metabolic Bone Disease*. Amsterdam. Excerpta Medica, 1973; 20-24.
- 495.- RISCH, WD; BANZER, DH; MOLTZ, L; SCHNEIDER, U; RUDLOFF, R: 'Bone mineral content in patients with gonadal dysfunction'. *Am J Roentgenol*, 1976; 126: 1302.
- 496.- FERRÁNDEZ, A; MAYAYO, E; CASTILLO, JA; BELTRAN, F; VARGAS, ME; on behalf of the Spanish Study Group: 'Growth response in Turner syndrome after one year of rhGH therapy'. En: Ranke, MB, y Rosenfeld, RG ed. *Turner syndrome: growth promoting therapies*. Amsterdam: Excerpta Medica. Int. Congress Series, 1991, 924: 209-214.
- 497.- KAPLAN, SL; ABRAMS, CAL; BELL, JJ: 'Growth and growth hormone.I. Changes in serum level of a GH following hypoglycemia in 134 children with growth retardation'. *Pediatr Res*, 1968; 2: 43-63.
- 498.- DONALDSON, CL; WEGHENKA, LC; MILLER, D; FORSHAM, PH: 'Growth hormone studies in Turner's syndrome'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1968; 28: 383-385.
- 499.- LAGZI, F; JULEZ, J; JANAKY, T; LAZLO, FA: 'Growth hormone reserve capacity in Turner's syndrome'. *Horm Metab Res*, 1979; 11: 664-666.

- 500.- CAPPA, N; LOCHE, S; BORRELLI, P: 'Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone 1-40 in Turner's syndrome'. *Hormon Res*, 1987; 27: 1-6.
- 501.- REITER, JC; CRAEN, M; VAN VLIET, G: 'Decreased growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in Turner's syndrome: relation to body weight and adiposity'. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1991; 125: 38-42.
- 502.- VIZNER, B; REINER, Z; SEKSO, M: 'Effect of L-dopa on growth hormone, glucose, insulin and cortisol response in obese subjects'. *Exp Clin Endocrinol*, 1983; 8: 41-48.
- 503.- ROSS, JL; MEYERSON, L; LORIAUX, L; CUTTLER, GB: 'Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome'. *J Pediatr*, 1985; 106: 202-206.
- 504.- RANKE, MB; BLUM, WF; HAUG, F; et al: 'Growth hormone, somatomedin levels and growth regulation in Turner's syndrome'. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1987; 116: 305-313.
- 505.- ALBERTUSSON-WIKLAND, RS: 'Pattern in spontaneous growth hormone secretion in Turner syndrome. In: Ranke MB, Rosenfeld RG, eds. *Turner syndrome: growth promoting therapies*. Amsterdam, 1991: Elsevier, 23-28.
- 506.- ZADIK, Z; LANDAU, H; CHEN, M; ALTMAN, Y; LIEBERMAN, E: 'Assessment of growth hormone (GH) axis in Turner's syndrome using 24-hour integrated concentrations of GH, Insulin-Like Growth Factor-I, plasma GH-binding activity, GH binding to IM9 cells, and GH response to pharmacological stimulation'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75 (2) : 412-416.
- 507.- LIN, TH; KIRKLAND, JL; KIRKLAND, RT: 'Growth hormone assessment and short term treatment with growth hormone in Turner's syndrome'. *J Pediatr*, 1988; 112: 919-922.
- 508.- LANES, R; BRITO, S; SUNIAGA, M; et al: 'Growth hormone secretion in pubertal age patients with Turner's syndrome'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71: 770-772.
- 509.- VAN ES, A; MASSARANO, AA; WIT, JM: '24-hour growth hormone secretion in Turner syndrome. In: Ranke MB, Rosenfeld RG, eds. *Turner syndrome: growth promoting therapies*. Amsterdam, 1991: Elsevier, 29-33.

- 510.- TANAKA, T: 'Growth, growth hormone secretion and growth hormone treatment in Turner's syndrome'. *International Growth Monitor*, 1992; 2: 34-39.
- 511.- ALBERTSSON-WIKLAND, K; ROSBERG, S: 'Analysis of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67: 493-500.
- 512.- BROOK, GGD: 'Growth hormone deficiency in Turner's syndrome'. *New Engl J Med*, 1978; 298: 1203-1204.
- 513.- MERIMEE, TJ; FINEBERG, SE: 'Studies of the sex based variation of human growth hormone secretion'. *J Clin Endocrinol*, 1971; 33: 896-902.
- 514.- MOLL, G Jr; ROSENFELD, RG; FANG, VS: 'Administration of low-dose estrogen rapidly and directly stimulates growth hormone production'. *AM J Dis Child*, 1986; 140: 124-127.
- 515.- SCHÖBER, E; FRISCH, H; WALDHAUSER, F; BIEGLMAYR, GH: 'Influence of estrogen administration on growth hormone response to GHRH and L-Dopa in patients with Turner's syndrome'. *Acta Endocrinol*, 1989; 120: 442-446.
- 516.- FRISCH, H; HAUSLER, C; BLUMEL, P; SCHMITT, K; TULZER, W; PLOCHL, E: 'Relation of spontaneous nocturnal GH secretion to GH stimulation and the influence of estrogen pretreatment in Turner syndrome'. In: Ranke MB, Rosenfeld RG, eds. *Turner syndrome: growth promoting therapies*. Amsterdam, 1991: Elsevier, 35-40.
- 517.- MAURAS, N; ROGOL, AD; VELDHUIS, JD: 'Specific, time dependent actions of low-dose ethinyl estradiol administration on the episodic release of growth hormone, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in prepubertal girls with Turner's syndrome'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989; 69: 1053-1058.
- 518.- MAURAS, N; ROGOL, AD; VELDHUIS, JD: 'Increased hGH production rate after low-dose estrogen therapy in prepubertal girls with Turner's syndrome'. *Pediatr Res*, 1990; 28: 626-630.
- 519.- APTER, D; LENKO, HL; PERHEENTUPA, J; SODERHOLM, A; VIHKO, R: 'Subnormal pubertal increases of serum androgens in Turner's syndrome'. *Hormone Res*, 1982; 16: 164-173.

520.- L'ALLEMAND, D; SCHNABEL, D; SCHNABEL, K; GRÜTERS, A; DANNE, T; HELGE, H: 'Serum levels of osteocalcin, IGF-I and procollagen-III-related antigens in patients with growth hormone deficiency (GHD) and Turner syndrome (XO) after administration of growth hormone'. *Horm Res*, 1989; 31/51/89:42.

521.- WILTON, P: 'Growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome. A review of the literature'. *Acta Paediatr Scand*, 1987; 76: 193-200.

522.- HOCHBERG, Z; EVEN, L; GERTLER, A; HERTZ, P; FISMAN, A; AMIT, T: 'Growth hormone (GH), growth hormone binding protein (GHBP), IGF-I and its receptor (R) in Turner's syndrome'. Abstract 77. *Hormon Res*, 1990, 33 (S3):21.

523.- MASSA, C; BOUILLON, R; VANDERSCHUEREN-LODFWEYCKX, M: 'Serum growth hormone (GH)-binding protein and insulin-like growth factor-I levels in Turner's syndrome before and during treatment with recombinant human GH and ethinyl estradiol'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75: 1298-1302.

524.- BARRECA, A; LARIZZA, D; PONZANI, P; DAMONTE, C; ARVIGO, M; LO CURTO, F; JOLLANSSON, H; CHIGLIOTTI, V; SEVERI, F; GIORDANO, G; MINUTO, F: 'Insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGFBP-3 in patients with Turner syndrome: in vivo and in vitro studies'. *Turner syndrome in a life-span perspective*. Eds: Albertsson-Wiklan, K and Ranke, M, Elsevier Science, 1995; pp : 321.

525.- ROSENFELD, RG; DOLLAR, LA; HINTZ, RL; GONOVER, C: 'Normal somatomedin-C/insulin-like growth factor-I binding and action in cultured human fibroblasts from Turner syndrome'. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1983; 104: 502-505.

526.- HOCHBERG, Z; AVIRAM, M; POLLACK, S: 'Insulin-like growth factor-I (IGF-I) resistance in Turner's syndrome'. Abstract 83, *Hormon Res*, 1992, 37 (S4-92): 22.

527.- WILLEMSE, CH: 'A patient suffering from Turner's syndrome and acromegaly'. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1962; 39:204-212.

528.- SAGGESE, G; BERTELLONI, S; BAROCELLI, GI; FEDERICO, G: 'Assessment of thyroidal 'C' cell secretion in osteoporotic girls with Turner's syndrome. Basal and calcium-stimulated levels of total calcitonin, extractable calcitonin and katacalcine'. *Acta Paediatr*, 1992; 81: 532-535.

- 529.- ZSELI, J; BÖSZE, P; SZALAY, F; SZUCS, J; HORVATH, C; KOLLIN, E; SZATHMARI, M; LASZLO, J; HOLLÓ, I: 'Calcitonin secretion in streak gonad syndrome (Turner's syndrome)'. *Calcif Tissue Int*, 1986; 39: 297-299.
- 530.- SAENCER, P; DIMARTINO-NARDI, LOUIS, ST. 'Effect of growth hormone therapy on osteocalcin rhythms in Turner syndrome'. In Ranke, MB; Rosenfeld, RG eds. *Turner syndrome: Growth promoting therapies*, 1991; 131-138.
- 531.- KRUSE, KLAUS; SCHÖNAU, E; WOHLFART, K: 'Effect of hGH on bone metabolism in Ullrich-Turner syndrome'. In Ranke, MB; Rosenfeld, RG eds. *Turner syndrome: Growth promoting therapies*. Amsterdam: elsevier, 1991; 125-130.
- 532.- SCHÖNAU, E; KRUSE, K; BERNARD, B; MORO, L: "Further evidence of elevated bone resorption in Ullrich-Turner syndrome by measuring urinary galactosyl-hydroxylysine". *Acta Paediatr*, 1992; 81: 633-634.
- 533.- STEPAN, JI; MUSILOVÁ, J; PACOVSKÝ, V: 'Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and Estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome'. *J Bone Miner Res*, 1989; 4:193-198.
- 534.- STEPAN, JI; PRESL, J; BROULIK, P; PACOVSKY, V: 'Serum osteocalcin levels and bone alkaline phosphatase isoenzyme after oophorectomy and in primary hyperparathyroidism'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 64: 1079-1082.
- 535.- ILLIG, R; DE CAMPO, C; LANG, MURITANO, MR, PRADER, A; TORRESANI, T; WERDER, EA; WILLI, U; SCHENKEL, L: 'A physiological mode of puberty induction in hypogonadal girls by low dose transdermal 17 β -estradiol'. *Eur J Paediatr*, 1990; 150 (2): 86-91.
- 536.- ROSENFELD, RG; HINTZ, RL; JOHANSON, AJ: 'Methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome: preliminary results of a prospective randomized trial'. *J Paediatr*, 1986; 109: 936-943.
- 537.- ROSENFELD, RG; FRANE, J; ATTIE, KM: "Three year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome". *J Paediatr*, 1988; 113: 393-400.
- 538.- ROSENFELD, RG; FRANCE, J; ATTIE, KM; et al. Six year results of a randomized prospective study trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome'. *J Paediatr*, 1992; 121: 49-55.

539.- TAKANO, K; SHIZUME, K; HIBI, I; et al: 'GH treatment in Turner syndrome: the results of a multicentric study in Japan'. Eds: Ranke, MB, y Rosenfeld, RC ed. Turner syndrome: growth promoting therapies. Amsterdam: Excerpta Medica. Int. Congress Series, 1991; 924: 249-255.

540.- TAKANO, K; OGAWA, M; OKADA, Y; TANAKA, T; TACHIBANA, K; HIZUGA, N and de members of the Committee for the Treatment of Turner Syndrome: 'Final height and long-term effects after growth hormone therapy in Turner syndrome: results of a 6-year multicentre study in Japan'. Turner syndrome in a life-span perspective. Eds: Albertsson-Wikland, K and Ranke, M, Elsevier Science, 1995; pp : 113-121.

541.- NILSSON, KO; ALBERTSSON-WIKLAND, K; ALM, J; ARONSON, S; GUSTAFSSON, J; HAGENÄS; HÄGER, A; IVARSSON, SA; KARLBERG, J; KRISTRÖM, B; MARCUS, G; MOELL, C; RITZÉN, M; TUVEMO, T; WATTSGARD, G; WESTCREN, U; WESTPHAL, U; AMAN, J: "Improved Final Height in Girls with Turner's Syndrome Treated with Growth Hormone and Oxandrolone". JCEM, 1996; 81 (2): 635-640.

542.- VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M; MASSA, C; MAES, M; MALVAUX, P; HEINRICHS, G; CRAEN, M: 'Growth promoting effect of growth hormone and low dose of ethinyl estradiol in girls with Turner syndrome: 2 year results'. Eds: Ranke, MB, y Rosenfeld, RG ed. Turner syndrome: growth promoting therapies. Amsterdam: Excerpta Medica. Int. Congress Series, 1991; 924: 257-261.

543.- MORE, DG; TATTONI, DS; RUVALCABA, RJA; LIMBECK, GA; KELLY, VC: 'Studies of anabolic steroids. VI. Effect of prolonged administration of oxandrolone on growth in children and adolescents with gonadal dysgenesis'. J Pediatr, 1977; 90: 462-466.

544.- SYBERT, VP: 'Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy'. J Pediatr, 1984; 104: 365-369.

545.- JOSS, E; ZUPPINGER, K: 'Oxandrolone in girls with Turner's syndrome, a pair-matched controlled study up to final height'. Acta Paediatr Scand, 1984; 73: 674-679.

546.- HEIDEMAN, PH; WIESENMÜLLER, U; STUBBE, P: 'Oxandrolone treatment increases final adult height in Turner's syndrome'. ESPE Meeting, Toulouse, 1987.

- 547.- CROCK, P; WERTHER, GA; WETTENHALL, NB: 'Oxandrolone increases adult stature in Turner syndrome: a study to final height'. En: Ranke, MB, y Rosenfeld, RG ed. Turner syndrome: growth promoting therapies. Amsterdam: Excerpta Medica. Int. Congress Series, 1991; 924: 189-194.
- 548.- JOSS, EE: 'Anabolic steroids in girls with Turner syndrome'. Acta Paediatr Scand, 1988; suppl 343: 38-42.
- 549.- ROSS, JL; CASSORLA, FG; SKERDA, MC; VALK, IM; LORIAUX, DL; CUTLER, GB: 'A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome'. N Engl J Med, 1983; 309: 1104-1106.
- 550.- ZACHMAN, M; FERRÁNDEZ, A; MÜRSET, G; PRADER, A: 'Estrogen treatment of excessively tall girls'. Helv Paediat Acta, 1975; 30: 11-30.
- 551.- KASTRUP, KW: 'Estrogen therapy in Turner's syndrome'. Acta Paediatr Scand, 1988; suppl 343: 43-46.
- 552.- LEV-RAN, A: 'Androgens, estrogens and the ultimate height in XO gonadal dysgenesis'. Am J Dis Child, 1977; 131: 648-649.
- 553.- DEMETRIOU, E; EMANS, J; CRIGLER, JF: 'Final height in estrogen-treated patients with Turner syndrome'. Obstet Gynecol, 1984; 64: 459-464.
- 554.- PAGE, LA: 'Final height in 45 X Turner's syndrome with spontaneous sexual development. Review of european and american reports'. J Pediatr Endocrinol, 1993; 6: 153-158.
- 555.- ROSS, JL; LONG, LM; SKERDA, M; CASSORLA, F; KURTZ, D; LORIAUX, DL; CUTLER, GB: 'Effect of low dose of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome'. J Pediatr, 1986; 109: 950-953.
- 556.- MARTINEZ, A; HEINRICH, JJ; DOMENE, H; ESCOBAR, ME; JASPER, E; MONTLORI, E; BERGADA, C: 'Growth in Turner's syndrome: long term treatment with low dose ethinyl estradiol'. J Clin Endocrinol Metab, 1987; 65: 253-257.
- 557.- CINEBREDA, I; CAIRI, JM; VICENS, E; VILARRUBIAS, JM: 'Posibilidades quirúrgicas en el tratamiento de la baja talla'. An Esp Pediatr, 1992; 36 (S50): 135-153.

- 558.- NEELY, EK; MARCUS, R; ROSENFELD, RG; BACHIRACH, LK: 'Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 75: 861-866.
- 559.- LANES, R; CUNCZLER, P; PAOLI, M; WEISINGER, JR: "Bone mineral density of prepubertal age girls with Turner's syndrome while on growth hormone therapy". *Horm Res*, 1995; 44: 168-171.
- 560.- FORBES, AP; JACOBSEN, JG; CARROLL, EL; PECHET, MM: 'Studies on growth arrest in gonadal dysgenesis: Response to exogenous human growth hormone'. *Metabolism*, 1962; 11: 56-75.
- 561.- ROTHER, K; ZACHAMANN, M; KEMPKEN, B; HÄUSLER, G; FRISCH, H; GRÜTERS, A; SCHANABEL, D; L'ALLEMAND, D: 'Effect of recombinant human growth hormone on urinary ¹⁵N-nitrogen balance in girls with Turner syndrome as compared to children with growth hormone deficiency.' *Horm Res*, 1989; 32: 166-169.
- 562.- LIN, TH; KIRKLAND, RT; LeBLANC, AD; EVANS, H; HAUSINGER, SA; KIRKLAND, JL: 'Changes in bone density induced by sex steroid hormones in children with Turner syndrome'. *American society for bone and mineral research*, june 1985 (Abstract).
- 563.- SMITH, MA; WILSON, J; PRICE, WH: 'Bone demineralisation in patients with Turner's syndrome'. *J Med Genet*, 1982; 19: 100-103.
- 564.- DEQUEKER, J: 'Periosteal and endosteal surface remodeling in pathologic conditions'. *Invest Radiol*, 1971; 6: 260-265.
- 565.- PRECER, MB; HOWARD, I; STEINBA CH, MD; MOSKOWITZ, P; SCULLY, LA; GOLDBERG, MB: 'Roentgenographic abnormalities in phenotypic females with gonadal dysgenesis'. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1968; 104 (4): 899-910.
- 566.- HOLL, RW; KUNZE, D; ETZRODT, H; TELLER, W; HEINZE, F: 'Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients'. *Eur J Pediatr*, 1994; 153 (1): 11-16.
- 567.- NAERAA, RW; BRIKEN, k; HANSEN, RM; HIASLING, C; MOSEKILDE, L; ANDRESEN, JH; CHARLES, P; NIELSEN, J: 'Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness, and bone turnover'. *Calcif Tissue Int*, 1991; 49: 77-83.

- 568.- KURABAYASHI, T; YASUDA, M; FUJIMAKI, T; YAMAMOTO, Y; ODA, K; TANAKA, K: 'Effect of hormone replacement therapy on spinal bone mineral density and T lymphocyte subsets in premature ovarian failure and Turner's syndrome'. *Int J Gynecol Obstet*, 1993; 42: 25-31.
- 569.- VAN LINTHOUDT, H: 'L'ostéoporose du syndrome de Turner'. *Schweiz Rundschau Med*, 1991; 80: 805-807.
- 570.- SYLVÉN, L; HACENFELDT, K; RINGERTZ, H: 'Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome'. *Eur J Endocrinol*, 1995; 132: 47-52.
- 571.- KATZMAN, DK; BACHRACH, LK; CARTER, DR: 'Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls'. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 73 (6): 1332-1339.
- 572.- GONZÁLEZ, ER: 'Premature bone loss found in some nonmenstruating sportswomen'. *JAMA*, 1982; 248: 513-514.
- 573.- DRINKWATER, BL; NILSON, K; CHESTNUT, CH; BREMNER, WJ; SHAINHOLTZ, MS; SOUTHWORTH, MB: 'Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes'. *N Engl J Med*, 1984; 311(5): 277-281.
- 574.- CANN, CE; GENANT, HK; JAFFE, RB: 'Decreased spinal mineral content in amenorrheic women'. *J Amer Med Ass*, 1984; 251: 626-629.
- 575.- CANN, CE; GENANT, HK; ETTINGER, B: 'Spinal mineral loss in oophorectomized women: determination by computed tomography'. *JAMA*, 1980; 244: 2056.
- 576.- FABBRI, G; PETRAGLIA, F; SEGRE, A; MAIETTA-LATESSA, A; GALASSI, MC; CELLINI, M; SARDELLI, S; MASSOLO, F; GENAZZANI, A; GENAZZANI, AR: 'Reduced spinal bone density in young women with amenorrhoea'. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1991; 41 (2): 117-122.
- 577.- LINDSDAY, R; AITKEN, JM; ANDERSEN, JB; HART, DM; MACDONALD, EB; CLARK, AC: 'Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen'. *Lancet*, 1976; 1038-1041.
- 578.- PAGANINI-HILL, A; ROSS, RK; GERKINS, VR; HENDERSON, BE; ARTHUR, M; MACK, TM: 'Menopausal estrogen therapy and hip fractures'. *Ann Intern Med*, 1981; 95: 28-31.

- 579.- CHRISTIANSEN, G; CHRISTIANSEN, MS; TRANSBØL, IB: 'Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy'. *Lancet*, 1981; 1: 459-461.
- 580.- KIEL, DP; FELSON, DT; ANDERSON, JJ; WILSON, PWF; MOSKOWITZ, MA; HUP: 'Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The framingham study'. *N Engl J Med*, 1987; 317: 1169-1174.
- 581.- NAESSÉN, T; PERSSON, I; ADAMI, HO; BERGSTRÖM, R; BERGKVIST, L: 'Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture'. *Ann Intern Med*, 1990; 113: 95-103.
- 582.- CIVITELLI, R; AGNUSDEI, D; NARDI, P; ZACCHEI, F; AVIOLI, LV; CENNARI, G: 'Effects of one-year treatment with estrogens on bone mass, intestinal calcium absorption, and 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis'. *Calcif Tissue Int*, 1988; 42: 77-86.
- 583.- PARFITT, AM: 'The coupling of bone formation to resorption: a critical analysis for the concept and its relevance to the pathogenesis of osteoporosis'. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1982; 4: 1-6.
- 584.- EMANS, SJ; GRACE, E; HOFFER, FA; CUNDBERG, C; RAVNIKAR, V; WOODS, ER: 'Estrogen deficiency in adolescents and young adults: impact on bone mineral content and effects of estrogen replacement therapy'. *Obstet Gynecol*, 1990; 76: 585-592.
- 585.- DANIELL, HW: 'Osteoporosis of the slender smoker-vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity'. *Arch Intern Med*, 1976; 136: 298-304.
- 586.- DALEN, N; HALLBERG, D; LAMKE, B: 'Bone mass in obese subjects'. *Acta Med Scand*, 1975; 197: 353-355.
- 587.- WALFISM, PG: 'The best way to screen for neonatal hypothyroidism'. *Diagnostic Medicine*, 1984; Feb: 67-73.
- 588.- GLORIEUX, J; DESJARDINS, M; DUSSAULT, JH: 'Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroidism children'. *Pediatr Res*, 1988; 24: 6-8.
- 589.- FISHER, DA: 'La glándula tiroides'. En: Brook CH. C.D. ed. *Endocrinología clínica pediátrica*. Ancora S.A. 1989: 315-344.

- 590.- FISHER, D: 'Management of congenital hypothyroidism'. *J Clin Metab*, 1991; 72 (3): 523-529.
- 591.- MAYAYO, E; GRUPO DE TRABAJO DEL TIROIDES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA A.E.P: 'Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito (HC). *An Esp Pediatr* (en prensa).
- 592.- FERRÁNDEZ, A; et al.: 'Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de niños aragoneses, controlados desde el nacimiento'. DGA editores, 1988; pág: 58-60.
- 593.- RUIZ-ECHARRI, M; RUEDA, C; SANJULÁN, P; MAYAYO, E; FERRÁNDEZ, A: 'Estándares longitudinales de la masa ósea de la población aragonesa desde los 3 años hasta los 10 años. Comparación con los estándares longitudinales suizos'. *An Esp Pediatr*, 1993; 53 (38): 66-67.
- 594.- FERRÁNDEZ, A; et al.: 'Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de los niños aragoneses (de 4 a 8 años) controlados desde el nacimiento (gráficas de 0 a 8 años)'. DGA editores, 1991; pág: 11-20.
- 595.- RICCS, BL; WAHNER, HW; SEEMAN, E: "Changes in bone mineral density of the proximal femur, and spine with aging: differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndrome". *J Clin Invest*, 1970; 716-723.
- 596.- BOHR, H; SCHAADT, O: "Bone mineral content of the femoral neck and shaft: relation between cortical and trabecular bone". *Calcif Tissue Int*, 1985; 37: 340-344.
- 597.- NILAS, L; NORGAARD, H; PODENPHANT, J; COTFREDSSEN, A; CHRISTIANSEN, C: "Bone composition in the distal forearm". *Scand J Clin Lab Invest*, 1987; 47: 41-46.
- 598.- OYARZABAL, M; LABARTA, JI; PUCA, B; MAYAYO, E; AND SPANISH COLLABORATIVE GROUP: 'DQ/IQ assesment of congenital primary hypothyroidism (CPH) detected by screening'. Spanish Multicentric Study. *Horm Res*, 1992; 37 Suppl 4: 57.

- 599.- MAYAYO, E; PUGA, B; ANTÓN, R; LABARTA, JI; ALVAREZ, F; FERRANDEZ, A: 'Longitudinal evolution of DQ/IQ in congenital primary hypothyroidism detected by screening. Prognostic factors'. *Horm Res*, 1991; 35 (2): 45.
- 600.- MAYAYO, E; ANTON, R; LABARTA, JI; ALVAREZ, I; FERRANDEZ, A: 'Crecimiento y desarrollo en el hipotiroidismo primario'. *Endocrinología*, 1994; 41 (1): 40-46.
- 601.- ALBISU, M; DEL RIO, I; VICENS, E; POTAU, N; GUSINYÉ, M; CARRASCOSA, A: "Bone mineral density in congenital hypothyroid children treated with L-tyrosine". (Abstract) *Hormon Res*, 1995; 44 (supl 1): 45.
- 602.- WEBER, G; BOSCO, M; MORA, S; SIRAGUSA, V; BRUSA, R; CHIUMELLO, G: "Bone mineral density in children with congenital hypothyroidism". (Abstract) *Hormon Res*, 1995; 44 (supl 1): 43.
- 603.- DE BOER, H; BLOK, CJ; VAN LINGEN, A; TELLE, GJJ; LIPS, P; VAN DER VEEN, EA: "Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass". *J Bone Miner Res*, 1994; 9: 1319-1326.
- 604.- RIGGS, BL; MELTON, LJ III: "Involutional osteoporosis". *N Engl J Med*, 1986; 314: 1676-1686.
- 605.- RICHELSON, LS; WAHNER, HW; MELTON, LJ III; RIGGS, BL: "Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss". *N Engl J Med*, 1984; 311: 1273-1275.
- 606.- BILLER, BMK; BAUM, HBA; ROSENTHAL, DI; SAXE, VC; CHALPIE, PM; KLIBANSKI, A: "Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea". *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75: 692-697.
- 607.- REDMAN, JR; BAJORUNAS, DR; WONG, C; Mc DERMOT, K; GNECCO, C; SCHNEIDER, R; LACHER, MJ; LANE, JM: "Bone mineralization in women following successful treatment of Hodgkin's disease". *Am J Med*, 1988; 85: 65-72.
- 608.- KREUSER, DE; FELSENBURG, D; BEHLES, G; SEIBT-JUNG, H; MIELKAREK, M; DIEHL, V; DAHMEN, E; THIEL, E: "Long-term gonadal dysfunction and its impact on bone mineralization in patients following COPP/ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease". *Ann Oncol*, 1992; 3(4): 105-110.

- 609.- LINSLEY, R; HART, DM; AITKEN, JM; Mc DONALD, EB; ANDERSON, JB; CLARKE, AC: "Longterm prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen". *Lancet*, 1976; 1038-1041.
- 610.- STEVENSON, JC; CUSF, MP; GANGAR, KF; HILLARD, TC; LEES, B; WHITEHEAD, MI: "Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women". *Lancet*, 1990; 336: 265-269.
- 611.- RYDE,SJS; BOWEN-SIMPKINS, K; BOWEN-SIMPKINS, P; EVANS, WD; MORGAN, WD; COMPSTON, JE: "The effect of oestradiol implants on regional and total bone mass: A three-year longitudinal study". *Clin Endocrinol*, 1994; 40: 33-38.
- 612.- HUTCHINSON, TA; POLANSKY, SM; FEINSTEIN, AR: "Postmenopausal oestrogens protect against fractures of hip and distal radius". *Lancet*, 1979;ii: 705-709.
- 613.- MASON, HD; MARTIKAINEN, H; BEARD, RW; ANYAOKU, V; FRANKS, S: "Direct gonadotrophic effect of growth hormone on oestradiol production by human granulosa cells in vitro". *J Endocrinol*, 1990; 126: R1-R4.
- 614.- BOURGUIGNON, JP; VANDEWEGHE, M; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M; MALVAUX, P; WOLTER, R; DU CAJL, M; ERNOULD, C: "Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: A minor role of bone age at onset of puberty". *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; 63: 376-382.
- 615.- ROSENFELD, RG; ROSENBLOOM, AL; GUEVARA-AGUIRRE, J: "Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency". *Endocr Rev*, 1994; 15: 369-390.
- 616.- MARTHA, PM; REITER, DE: "Pubertal growth and growth hormone secretion". *Endocrinol Metab Clin North AM*, 1991; 20: 165-182.
- 617.- GREENSPAN, SL; NEER, RM; RIDGWAY, EC; KLIBANSKI, A: "Osteoporosis in men with hyperprolactinaemic hypogonadism". *Ann Intern Med*, 1986; 104: 777-782.
- 618.- HOROWITZ, M; WISHART, JM; O'LOUCHLIN, PD; MORRIS, HA; NEED, AG; NORDIN, BEC: "Osteoporosis and Klinefelter's syndrome". *Clin Endocrinol*, 1992; 36: 113-118.

- 619.- STEPAN, JJ; LACHMAN, M; ZVERINA, J; PACOVSKY, V; BAYLIK, DJ; "Castrated men exhibit bone loss: Effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling". *J Clin Endocrinol Metab*, 1989; 69: 523-527.
- 620.- HOLMES, SJ; WHITEHOUSE, RW; CLARK, ST; CROWTHER, DC; ADAMS, JE; SHALET, SM: "Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease". *Br J Cancer*, 1994; 70: 371-375.
- 621.- FINKELSTEIN, JS; KLIBANSKI, A; NEER, RM; DOPPELT, SH; ROSENTHAL, DI; SEGRE, GV; CROWLEY, WF Jr. "Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism". *J Clin Endocrinol Metab*, 1989; 69: 776-783.
- 622.- LONGCOPE, C: "Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females". *Clin Endocrinol Metab*, 1986; 15: 213-228.
- 623.- KLIBANSKI, A; BILLER, BMK; ROSENTHAL, DI; SCHOENFELD, DA; SAXE, V: "Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss". *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67: 124-130.
- 624.- NORDIN, BEC; ROBERTSON, A; SEAMARK, RF; BRIDGES, A; PULLCOX, IG; NEED, AG; HOROWITZ, M; MORRIS, HA; DEAM, S: "The relation between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone, and vertebral mineral density in postmenopausal women". *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 60: 651-657.
- 625.- MARSHALL, DH; GRILLY, RC; NORDIN, BEC: "Plasma androstenedione and oestrone levels in normal and osteoporotic postmenopausal women". *Br Med J*, 1977; ii: 1177-1179.
- 626.- BUCILANAN, JR; HOSPODAR, P; MYERS, C; LEUENBERGER, P; CEMERS, LM: "Effects of excess endogenous androgens on bone density in young women". *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67: 937-943.
- 627.- ORENTREICH, N; BRIND, JL; RIZER, RL; VOGELMAN, JH: "Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood". *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 59: 551-555.
- 628.- MANN, DR; RUDMAN, CG; AKINBAMI, MA; GOULD, KA: "Preservation of bone mass in hypogonadal female monkeys with recombinant human growth hormone administration". *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 1263-1269.

- 629.- SELDIN, DW; ESSER, PD; ALDERSON PO: "Comparison of bone density measurements from different skeletal sites". *J Nucl Med*, 1988; 29: 168-173.
- 630.- PRADER, A; LARGO, RH; MOLINARI, L; ISSLER, C: "Physical growth of swiss children from birth to 20 years of age". *Helvetica Paediatrica Acta*, 1989; 52: 1-125.
- 631.- GREULICH, WW; PYLE, SI: "Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.
- 632.- KOOH, SW; BRNJAC, L; EHRLICH, RM; QURESHI, R; KRISHNAN, S: "Bone mass in children with congenital hypothyroidism treated with thyroxine since birth". *J Ped Endocrinol Metab*, 1996; 9 (1): 59-62.
- 633.- BARNETT, E; NORDIN, BEC: "The radiological diagnosis of osteoporosis". *Clin Radiol*, 1960; 11: 166-174.
- 634.- VIRTAMA, P; MAHONEN, H: "Thickness of the cortical layer as an estimate of mineral content of human finger bones". *Br J Radiol*, 1960; 33: 60-62.
- 635.- ARNOLD, JS: "Skeletal changes in aging and disease". *Clin Orthop*, 1966; 49: 17-38.
- 636.- YENDT, ER; COHANIM, M; JARZYLO, S; JONES, G; ROSENBERG, C: "Reduced creatinine clearance in primary osteoporosis in women". *J Bone Miner Res*, 1998; 8: 1045-1052.
- 637.- PASSLOF, DE; SLAP, GB; PERTSCHUK, MJ; ATTIE, MF; KAPLAN, FS: "A longitudinal study of metacarpal bone morphometry in anorexia nervosa". *Clin Orthop*, 1992; 278: 217-225.
- 638.- GEORGE, BO; ALALADEAJAYI, O: "Dietary intake and bone density measurements of peasant farmers". *Nutr Res*, 1992; 12: 801-813.
- 639.- WISHART, JM; HOROWITZ, M; BOCHNER, M; NEED, AG; NORDIN, BEC: "Relationships between metacarpal morphometry, forearm and vertebral bone density and fractures in postmenopausal women". *Br J Radiol*, 1993; 66: 435-440.

640.- MEEMA, HE; MEINDOK, H: "Advantages of peripheral radiogrametry over dual photon absorptiometry of the spine in the assessment of prevalence of osteoporotic vertebral fractures in women". *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 897-908.

641.- RICO, H; REVILLA, M; HERNÁNDEZ, ER; VILLA, LF; ALVAREZ DE BUERCO, M^o: "Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonina: a prospective study". *Calcif Tissue Int.* 1995; 56: 181-185.

642.- RICO, H; REVILLA, M; MARTÍN SANTOS, FJ; FRAILE, E; GÁRDENAS, JL: "Correlación entre contenido mineral óseo total y radiogrametría metacarpiana determinada por radiología digital computarizada". *REEMO.* 1993; 2 (3): 78-81.

643.- MEEMA, HE: "Improved vertebral fracture threshold in postmenopausal osteoporosis by radiogrametric measurements: Its usefulness in selection for preventive therapy". *J Bone Mineral Res.* 1991; 6: 9-14.

644.- REVILLA, M; AGUADO, F; RICO, H: "Morfometría metacarpiana: 20 años después". *REEMO.* 1995; 4 (6): 174-177.