

Estudio de la masa ósea en el déficit de hormona de crecimiento

E. Cancer Gaspar^a, M. Ruiz-Echarri Zelaya^b, J.I. Labarta Aizpún^c,
E. Mayayo Dehesa^c y A. Ferrández Longás^c

^aCentro de Salud La Jota. ^bCentro Andrea Prader. Gobierno de Aragón.

^cUnidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Objetivos

Evaluar la masa ósea con la medida de la cortical y el diámetro metacarpianos en pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GH), antes y durante el tratamiento con GH.

Pacientes y métodos

Se ha estudiado una población de 92 niños (60 varones, 32 mujeres) con déficit de GH, distribuidas en los siguientes grupos: grupo I, 66 pacientes (42 varones, 24 mujeres) que no habían recibido previamente tratamiento entre 3-14 años de edad; grupo II, 66 pacientes (42 varones, 24 mujeres) tratadas con GH, edad de inicio del tratamiento $10,2 \pm 3,1$ años. La masa ósea se evaluó indirectamente por radiogrametría midiendo en la radiografía de la mano la cortical y el diámetro de 3 metacarpianos con una lupa de aumento. Como estándar de referencia se tomaron los propios españoles del estudio longitudinal del Centro Andrea Prader entre los 0,5 y los 9 años y los suizos de 10 años en adelante. La significación estadística $p < 0,05$.

Resultados

Grupo I (evolución espontánea): la cortical evoluciona por debajo de la media y está disminuida significativamente a los 11, 12 y 13 años en las chicas y 12, 13 y 14 años en los chicos. El diámetro se encuentra disminuido en relación a los controles durante todo el período de observación y está disminuido significativamente a los 8, 9, 10 y 11 años en las chicas y a los 8, 10, 11, 12, 13 y 14 años en los chicos. Grupo II (impacto del tratamiento con GH): la cortical en su ecuación de regresión muestra un incremento brusco durante el primer año de tratamiento y a partir de allí mantiene un crecimiento moderado; estadísticamente es significativo. El diámetro sigue una evolución similar, aumenta de manera significativa de forma más marcada durante el primer período.

Conclusiones

Los niños con déficit de GH, presentan un descenso de la masa ósea antes de iniciar el tratamiento, y por lo tanto, una adquisición deficiente del pico de masa ósea, que

ocurre normalmente durante los primeros 4 y 5 años y durante la adolescencia. El tratamiento sustitutivo con GH 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 y así desempeña un papel importante en la adquisición del pico de masa ósea en los niños con déficit de GH.

Palabras clave:

Déficit de hormona de crecimiento. Masa ósea. Impacto del tratamiento con la hormona de crecimiento.

STUDY OF BONE MASS IN PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Objectives

To evaluate bone mineral density by radiogrametric study of metacarpal bone diameter and cortical thickness in patients with growth hormone deficiency (GHD) before and during treatment with growth hormone (GH).

Patients and methods

We studied 92 children with GHD (60 boys and 32 girls) divided into two groups: group I: 66 previously untreated patients (42 boys and 24 girls) aged between 3 and 14 years old; group II: 66 patients (42 girls and 24 boys) treated with GH and with a mean age of 10.2 ± 3.1 years at treatment onset. Bone mass was studied indirectly by radiogrametry; the bone diameter and cortical thickness of the 2nd-3rd and 4th metacarpal bones were measured with a magnifying glass. As reference standards we used the Spanish longitudinal growth and development study (Andrea Prader Center, Zaragoza) in children aged between 0.5 and 9 years and the Swiss longitudinal standards in children aged 10 years of age and older. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Group I (spontaneous evolution): cortical thickness values were below the mean with statistically significant differ-

Correspondencia: Dra. E. Cancer Gaspar.

Avda. Juan Carlos I, 17. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: sanele@teleline.es

Recibido en noviembre de 2004.

Aceptado para su publicación en mayo de 2005.

ences al 11, 12 and 13 years of age in girls and at 12, 13 and 14 years in boys. Bone diameter was diminished compared with controls in all the study periods and was significantly reduced at 8, 9, 10 and 11 years of age in girls and at 8, 10, 11, 12, 13 and 14 years in boys. Group II: (effect of GH treatment): cortical regression analysis showed a sharp increase in the first year of treatment with a subsequent moderate increase, which was statistically significant. Bone diameter showed a similar pattern with a significant increase which was more pronounced in the first period.

Conclusions

Children with GHD have decreased bone mass before initiation of treatment and therefore show deficient acquisition of peak bone mass, which in normal conditions occurs during in the first 4-5 years of life and during adolescence. GH replacement therapy leads to recovery of bone mass, which is more pronounced in the first year of treatment and prevents the progressive reduction that appears in untreated patients. Therefore, GH treatment plays an important role in peak bone mass acquisition in children with GHD.

Key words:

Growth hormone deficiency. Bone mass. Impact of growth hormone treatment.

INTRODUCCIÓN

La hormona del crecimiento (GH) regula el metabolismo del hueso, una vez que la fusión del cartílago 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. El diámetro de los metacarpianos deja de aumentar a partir de los 17 años en las mujeres, y a partir de los 20 en los varones; el espesor de la cortical evoluciona de forma similar, si bien éste gana mucho más que el diámetro hasta los 20 años¹. En el estudio de Ferrández et al² la cortical muestra un fuerte incremento en los 4-5 primeros años de vida y durante la pubertad. El pico máximo se alcanza a los 16 años con una discreta disminución posterior en las mujeres, y en los varones persiste hasta los 18 años.

En el déficit de GH se ha encontrado disminución de la masa ósea medida por diferentes métodos y por diversos autores³⁻⁸ así como descenso de los niveles de IGF-I⁹, niveles de 1,25-dihidroxitamina D₃⁴, osteocalcina^{4,6,9} y péptido carboxiterminal del colágeno tipo I⁴.

El tratamiento con GH en niños con déficit incrementa la masa ósea⁶⁻⁸, llega a normalizarse^{5,10} según algunos autores y no logra una recuperación completa según otros^{3,11}. El tratamiento aumenta los niveles de IGF-I⁹, osteocalcina^{4,6,9} y péptido carboxiterminal del colágeno tipo I⁴. Con respecto a la 1,25-dihidroxitamina D₃ los resultados son contradictorios; en experiencia de algunos autores el tratamiento aumenta los niveles^{4,11} y en experiencia de otros disminuyen¹² o no hay variación¹³.

El objetivo de este trabajo es determinar el estado de la masa ósea en niños con déficit de GH de forma transversal, según la edad antes del tratamiento, evaluada me-

dante la media de la cortical y diámetro metacarpianos y analizar el impacto sobre la masa ósea del tratamiento con GH.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron 92 niños (60 varones y 32 mujeres) con déficit de GH selectivo, diagnosticado por criterios clínicos más dos pruebas de estimulación farmacológica de GH, con valores máximos inferiores a 10 ng/ml. Como criterios de inclusión, se aceptaron aquellos pacientes con déficit de GH selectivo en monoterapia con GH. Se dividieron en dos grupos en función de si habían recibido tratamiento sustitutivo con GH o no:

1. Grupo I: 66 niños (42 varones y 24 mujeres) que no habían recibido previamente tratamiento. Edad: $10,2 \pm 2,5$ años (rango: 3-14 años).
2. Grupo II: 66 niños (42 varones y 24 mujeres) tratados con GH. Edad de inicio del tratamiento: $10,2 \pm 3,1$ años (rango: $3,1 \pm 14,8$ años). La dosis media prescrita al inicio del tratamiento fue de $0,5 \pm 0,08$ U/kg/semana (0,16 mg/kg semana).

La masa ósea se evaluó midiendo la cortical y el diámetro metacarpianos según el método seguido por Bonnard¹⁴ consistente en la medición con una lupa de 8 aumentos reglada en décimas de milímetro (dmm) (Flubacher and Co., Horgen, Suiza) del diámetro y cortical de los metacarpianos segundo, tercero y cuarto 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.

Los resultados se expresan en desviación estándar (DS) de la media con arreglo a los valores de referencia del Centro Andrea Prader de Zaragoza^{15,16} desde los 0,5 a 9 años de edad y a los estándares de Zurich^{1,14} a partir de los 10 años. Se han estudiado un total de 444 radiografías (96 en el grupo I y 348 en el grupo II), las mismas que sirvieron para la valoración de la edad ósea.

Para la estadística descriptiva se utilizó una hoja de cálculo Excel 5.0 y para la estadística inferencial se calcularon la ecuación de regresión (hoja de cálculo Excel 5.0 y programa de estadística SOLO) y el contraste de medias con el test de la t de Student (hoja de cálculo Excel 5.0 y programa de estadística Rsigma) con un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Grupo I

Evolución espontánea (tablas 1 y 2):

1. *Cortical*. En relación a los controles, el valor de la cortical evoluciona por debajo de la media entre $-0,4$ DS a los 10 años y $-1,5$ DS a los 14 años para ambos sexos;

TABLA 1. Cortical en niños (varones y mujeres) con déficit de hormona de crecimiento sin tratamiento

Edad (años)	Niñas		Niños		Media (DS)	Total de casos
	Media (DE) (mm/10)	p	Media (DE) (mm/10)	p		
3	59	NV	41,5 (7,7)	NV	-0,4 (1,1)	3
5	54	NV	64	NV	-0,5 (0,8)	2
6	-	NV	61 (12,8)	NS	-1,1 (1,8)	4
7	69 (4,2)	NV	61 (7)	NV	-1,3 (0,7)	4
8	68,6 (15,1)	NS	69,7 (13,2)	NS	-1,1 (1,8)	10
9	77,1 (13,2)	NS	76,6 (9,4)	NS	-0,6 (1,3)	9
10	82,7 (17)	NS	81,8 (10,4)	NS	-0,4 (1,2)	12
11	83,4 (7,5)	< 0,05	84,6 (7)	NS	-0,6 (0,6)	19
12	79,8 (8,2)	< 0,01	86,6 (13,3)	< 0,001	-1,1 (0,9)	13
13	83,2 (14,1)	< 0,01	91,5 (7,6)	< 0,05	-1,2 (0,7)	11
14	88	NV	94,1 (8,8)	< 0,001	-1,5 (0,7)	8

Valor de la cortical (mm/10) y *standard score* (DS) con respecto a los controles (media \pm desviación estándar [DE]).

NV: no valorable; NS: no significativo.

TABLA 2. Diámetro en niños (varones y mujeres) con déficit de hormona de crecimiento sin tratamiento

Edad (años)	Niñas		Niños		Media (DS)	Total de casos
	Media (DE) (mm/10)	p	Media (DE) (mm/10)	p		
3	139	NV	148 (8,4)	NV	-0,4 (0,4)	3
5	148	NV	144	NV	-1,1 (0,5)	2
6	-	NV	163,2 (16,2)	NS	-0,5 (1,2)	4
7	157 (9,8)	NV	157,5 (19)	NV	-1,1 (0,9)	4
8	158 (17,1)	< 0,001	149,7 (10,1)	< 0,001	-1,5 (1,1)	10
9	164 (15)	< 0,001	169,3 (17)	NS	-1,1 (1,0)	9
10	163,2 (27,3)	< 0,001	177,2 (8,6)	< 0,01	-1,3 (1,1)	12
11	168,7 (10,8)	< 0,001	178,8 (15,2)	< 0,001	-1,6 (0,9)	19
12	177,4 (25,7)	NS	183,8 (12,2)	< 0,001	-1,4 (1,1)	13
13	182 (26,7)	NS	188,5 (6,4)	< 0,001	-1,3 (0,9)	11
14	177	NV	193,5 (9,7)	< 0,001	-1,6 (0,5)	8

Valor del diámetro (mm/10) y *standard score* (DS) con respecto a los controles (media \pm desviación estándar [DE]).

NV: no valorable; NS: no significativo.

y está disminuida significativamente a los 11, 12 y 13 años en las chicas y a los 12, 13 y 14 en los chicos. La ecuación de regresión CTDS = $-0,4838 - 0,0495 * TTTO$; $R^2 = 0,195$; $T = -1,478$; $p = 0,173$.

2. *Diámetro*. El diámetro también evoluciona por debajo de la media a todas las edades, entre $-0,4$ DS a los 3 años y $-1,6$ a los 14 años para ambos sexos; está disminuido significativamente a los 8, 9, 10 y 11 años en las chicas y a los 8, 10, 11, 12, 13 y 14 años en los chicos. La ecuación de regresión DMDS = $0,329 - 0,735 * LOG(TTO)$; $R^2 = 0,698$; $T = -4,565$; $p = 0,0013$.

Grupo II

Impacto del tratamiento con GH (tabla 3):

1. *Cortical*. Partiendo de una media de $-1,1$ DS antes de iniciarse el tratamiento con GH se incrementa $1,1$ DS

TABLA 3. Evolución del efecto del tratamiento con GH sobre la cortical y diámetro en niños (varones, mujeres) con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento (años)	Número de casos	Cortical	Diámetro
		Media (DE)	Media (DS)
0	66	-1,1 (1,1)	-1,4 (0,9)
1	66	-0,7 (1,1)	-1,1 (1,1)
2	66	-0,5 (1,0)	-0,9 (1,1)
3	63	-0,4 (1,0)	-0,9 (1,1)
4	52	-0,4 (0,9)	-0,7 (1,1)
5	25	-0,2 (1,0)	-0,9 (0,7)
6	15	0,0 (0,9)	-0,8 (1,4)
7	6	-0,3 (1,1)	-0,8 (0,6)

Valor de la cortical y el diámetro *standard score* (DS) con respecto a los controles (media \pm desviación estándar [DE]).

al sexto año de tratamiento (0,0 DS) para descender discretamente al séptimo año (-0,3 DS), apreciándose diferencias significativas entre el inicio del tratamiento y el segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto años de tratamiento. Al comparar los pacientes antes de iniciar el tratamiento y los tratados con una edad media similar, se detecta mayor cortical en los pacientes tratados a partir del segundo año de tratamiento ($p < 0,05$); ($p < 0,05$); ($p < 0,01$); ($p < 0,01$); ($p < 0,001$). En el séptimo año no se detectan diferencias significativas. La ecuación de regresión CTDS = $-0,554 + 0,126 * \text{LOG}(\text{TTO})$; $R^2 = 0,823$; $T = 5,296$; $p = 0,0018$. Esta ecuación es significativa.

2. *Diámetro*. Se produce un incremento de diámetro de 0,6 DS entre el inicio (-1,4 DS) y el séptimo año de tratamiento (-0,8 DS), con diferencias significativas entre el punto cero y el segundo, tercer, cuarto y quinto años de tratamiento. Al comparar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento y a los tratados con una edad decimal media similar, se detecta mayor diámetro en los pacientes tratados a partir del cuarto año de tratamiento ($p < 0,01$); ($p < 0,05$); ($p < 0,05$). En el séptimo año no se detectan diferencias significativas. La ecuación de regresión DMDS = $-0,993 + 0,0836 * \text{LOG}(\text{TTO})$; $R^2 = 0,862$; $T = 6,131$; $p = 0,0008$.

DISCUSIÓN

Aunque de todos los métodos que pueden usarse para cuantificar la mineralización del esqueleto, el más desarrollado últimamente es la DXA (absorciometría de rayos X de doble energía) aplicada con mayor frecuencia en la columna lumbar, trocánter mayor y cuello femoral, localizaciones que representan un 67-40% y entre un 20-40% según autores de hueso trabecular^{17,18}, frente al 5% en la zona media del radio y fémur¹⁹. La radiogrametría, o morfometría metacarpiana, es una técnica utilizada para cuantificar la masa ósea cortical, que representa el 80% del peso del esqueleto. La radiología digital computarizada tiene una buena correlación con la densitometría²⁰ y las medidas morfométricas metacarpianas realizadas con lupa no difieren de las realizadas con radiología digital computarizada²¹. El método seguido por Bonnard es un método sencillo, económico y sin efectos secundarios, ya que se aplica a la radiografía de la mano y evalúa fundamentalmente hueso cortical, estudio que puede ser complementario al realizado por otros métodos.

En el déficit de GH, el hueso cortical parece más sensible⁵, ya que hay una mayor reducción en el tercio distal del radio que posee entre el 20 y el 40% de hueso trabecular²² que en la columna lumbar, con el 67%¹⁷, resultados demostrados también en adultos jóvenes con déficit de GH desde la niñez²³. A partir de los 11 años en mujeres y de los 12 en varones, la cortical es significativamente más baja en niños con déficit de GH que en sus controles para edad y sexo. Estos datos sugieren que los niños con déficit de GH no tratados tienen menos masa ósea a mayor edad, la corti-

cal presenta una tendencia decreciente, si se excluyen los valores a los 8, 9 y 10 años de edad que posiblemente influyen en el resultado no significativo de la ecuación de regresión. Que la cortical se incremente entre los 8 y 10 años de edad en niños con déficit de GH no tratados puede deberse dada la edad cronológica de estos pacientes a la adrenergia ya que, de forma paralela, se observó un incremento en la edad ósea y en la talla con unos valores expresados en DS a los 7, 8, 9 y 10 años de -2,4, -1,2, -0,5, 0,0 y de -3,3, -3,0, -2,7, -2,6, respectivamente; sólo 2 niñas han iniciado ya la pubertad a los 10 años de edad. El diámetro a partir de los 8 años en ambos sexos es significativamente inferior en pacientes que en sus controles exceptuando las niñas a los 12 y 13 años y también disminuye progresivamente con la edad, siendo esta disminución superior a la de la cortical, de acuerdo con los resultados de trabajos previos²⁴. Shore et al³ observaron también que la masa ósea disminuye con la edad, de forma que los niños menores de 11 años presentaron valores más elevados de densidad mineral ósea (DMO) que los niños mayores de esa edad. En adultos con déficit de GH se han detectado valores más bajos de masa ósea, si el déficit se inició antes de la pubertad^{25,26}.

Durante el tratamiento se aprecia un aumento mayor de masa ósea en la columna lumbar que en el radio⁵, posiblemente debido a un mayor recambio del hueso esponjoso; sin embargo, los resultados del tratamiento con GH se han evaluado en diferentes localizaciones, ya sea en los metacarpianos²⁴, en el tercio distal del radio^{4,6} o en la columna lumbar⁷, con resultados similares. En este sentido, el método seguido en este trabajo al valorar preferentemente la cortical es un método útil y sobre todo al considerar la experiencia de nuestro grupo en su manejo. Los resultados de nuestro estudio sugieren que durante el tratamiento con GH la cortical y el diámetro se incrementaron significativamente y además según muestran sus rectas de regresión, este aumento es más marcado durante el primer período. Al año de tratamiento la cortical se elevó más que el diámetro, aunque las diferencias fueron menos llamativas (0,4 y 0,3 DS, respectivamente) que en otros casos²⁴. Al séptimo año de tratamiento la cortical mostró una ganancia total de 0,8 DS y el diámetro 0,6 DS, mientras que la cortical se encuentra prácticamente normalizada -0,3 DS el diámetro presenta un valor de -0,8 DS. Podría pensarse que el incremento en la masa ósea se debe a la adquisición natural durante la infancia del pico de masa ósea (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 similar; el resultado es que la cortical es significativamente más gruesa en los niños tratados a partir del segundo año de tratamiento, excepto al séptimo año, esto probablemente debido al descenso del número de casos; de hecho, la cortical en niños no tratados a los $12,9 \pm 1,1$ años de edad es de $-1,2 \pm 0,7$ frente a la cortical al séptimo año de tratamiento de $-0,3 \pm 1,1$ cuya edad media fue de

13,3 ± 3,1 años. El diámetro fue significativamente más elevado en los pacientes tratados a partir del cuarto año de tratamiento, excepto el séptimo año; a esta edad, el diámetro de los pacientes no tratados fue de -1,3 ± 0,9 frente a -0,8 ± 0,6 al séptimo año de tratamiento. Estos datos sugieren que el tratamiento con GH estimula la aposición de masa ósea y la progresión hacia el PMO en niños con déficit de GH, resultados que son concordantes con los de Saggese⁵ y otros autores²⁵⁻²⁷ que demuestran que los pacientes inadecuadamente tratados durante la niñez (dosis bajas o menor frecuencia de administración) tienen menor DMO al final del crecimiento longitudinal.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruiz Echarri M, Puyuelo P, Villanueva MC, Labarta JI, Bello E, Ferrández A, et al. Cortical thickness and metacarpal diameter of normal swiss children from 12 to 20 years old. Madrid: VI Congreso Internacional de Auxología; 1991 [abstract 31].
- Ferrández A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Fundación Andrea Prader; 2005. p. 139-44 y 227-32.
- Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. Bone mineral status in growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1980;96:393-6.
- Saggese G, Baroncell IG, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G. 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.
- Saggese G, Baroncelli GI, 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; 81:3077-83.
- Molina JA, Narbona E, Maldonado J, Fernández JM, Muñoz A, Cosano C, et al. Valoración del contenido mineral óseo en el curso del tratamiento con hormona del crecimiento. *An Esp Pediatr*. 1993;51-5.
- Carrascosa A, Gussinyé M, Del Río 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;33:44 [abstract].
- Kandemir N, Gonc EN, Yordam N. Responses of bone turnover markers and bone mineral density to growth hormone therapy in children with isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:809-16.
- Zamboni G, Antoniazzi F, Tató L. Recombinant human growth hormone replacement therapy and bone metabolism in children. *J Pediatr Endocrinol*. 1993;6:33-7.
- Carrascosa A, Gussinyé M, Del Río L, Yeste D, Enrubia M, Vicens E, et al. Mineralización del esqueleto en niños deficitarios de GH. Evaluación al final del tratamiento. *An Esp Pediatr*. 1994;58:78.
- Ogle GD, Rosenberg AR, Calligeros D, Kainer G. Effects of growth hormone treatment for short stature on calcium homeostasis, bone mineralisation, and body composition. *Horm Res*. 1994;41:16-20.
- Chipman JJ, Zerwekh J, Nicar M, Marks J, Pak C. Effect of growth hormone administration: Reciprocal changes in serum 1,25-dihydroxyvitamin D and intestinal calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51:321-4.
- Goff JP, Caperna TJ, Steele NC. Effects of growth hormone administration on vitamin D metabolism and vitamin D receptors in the pig. *Domestic Animal Endocrinol*. 1990;7:425-35.
- Bonnard GD. Cortical thickness and diaphysal diameter of the metacarpal bones from the age of three months to eleven years. *Helv Paediatr Acta*. 1968;23:445-63.
- Ferrández A, editor. 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). Barcelona: DGA y A; 1991. p. 11-20.
- Ferrández A, editor. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de niños aragoneses, controlados desde el nacimiento. Barcelona: DGA y A; 1988. p. 58-60.
- Riggs 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*. 1982;70:716-23.
- Seldin DW, Esser PD, Alderson PO. Comparison of bone density measurements from different skeletal sites. *J Nucl Med*. 1988;29:168-73.
- Bohr H, Schaadt O. Bone mineral content of the femoral neck and shaft: Relation between Cortical and trabecular bone. *Calcif Tissue Int*. 1985;37:340-4.
- Rico H, Revilla M, Martín Santos FJ, Fraile E, Cárdenas JL. Correlación entre contenido mineral óseo total y radiogrametría metacarpiana determinada por radiología digital computarizada. *REEMO*. 1993;2:78-81.
- Revilla M, Aguado F, Rico H. Morfometría metacarpiana: 20 años después. *REEMO*. 1995;4:174-7.
- Nilas L, Norgaard H, Podenphant J, Gotfredsen A, Christiansen C. Bone composition in the distal forearm. *Scand J Clin Lab Invest*. 1987;47:41-6.
- O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehouse RW, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1344-8.
- 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. *Helv Paediatr Acta*. 1970;6:566-75.
- 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;74:118-23.
- Hyer SL, Rodin DA, Tobias JH, Leiper A, Nussey SS. Growth hormone deficiency during puberty reduces adult bone mineral density. *Arch Dis Child*. 1992;67:1472-4.
- De Boer H, Blok GJ, Van Lingen A, Teule GJ, Lips P, Van der Veen EA. Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1319-26.