

EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO SOBRE EL HUESO

S. AZRIEL

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ Y UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. MADRID.

HORMONA DE CRECIMIENTO Y METABOLISMO DEL HUESO

La hormona del crecimiento (GH) realiza múltiples funciones en el hombre. Influye en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas; favorece la secreción y acción de otras hormonas e interactúa con el sistema inmune. Su papel principal lo desempeña sobre el esqueleto, y es la hormona decisiva en el crecimiento óseo longitudinal en la infancia y adolescencia, debido a su capacidad de estimular el cartílago epifisario. Sobre él actúa tanto directa como indirectamente a través de la producción sistémica y local de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF).

El remodelado óseo es un proceso dinámico y continuo, regulado por el balance entre la resorción, causada por los osteoclastos, y la formación, regulada por los osteoblastos, que se desarrolla ininterrumpidamente a lo largo de la vida de un individuo. La GH participa activamente en este ciclo fisiológico del hueso junto con las hormonas calciotropas y sexuales, así como una gran variedad de citocinas (interleucinas, factor de necrosis tumoral) y prostaglandinas locales. Se confirma, por tanto, un efecto independiente del eje GH/IGF-I sobre el mantenimiento del contenido mineral óseo (CMO) y de la fisiología normal del hueso adulto¹⁻⁴.

El crecimiento y desarrollo fetal, así como durante los primeros días de vida, son posibles en ausencia de GH. Posteriormente se establece una gradual dependencia de la GH en el crecimiento postnatal.

La acción anabólica de la GH en el hueso está bien demostrada, tanto en las consecuencias de talla baja y retraso en la maduración ósea de los niños con déficit de GH, hereditario o adquirido, como en el aumento de masa ósea cortical en enfermos con acromegalía. El primer trabajo que de-

mostró la importancia de la GH en la formación ósea del esqueleto adulto se llevó a cabo en 1969 en modelos animales⁵, hallazgos reproducidos posteriormente *in vivo* e *in vitro*.

La expresión de receptores de GH (GHR) en los osteoblastos indica que la GH estimula la formación ósea directamente. Favorece la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de los osteoblastos y de los precondrocitos del cartílago epifisario, seguida de la expansión clonal de las células, causada por la producción local y sistémica de IGF-I inducidas por la GH («teoría del efecto dual»), aunque también se ha comprobado que la propia IGF-I estimula a las células progenitoras¹⁻⁶. La GH está implicada indirectamente en la formación ósea, lo que viene condicionado por una serie de hechos⁴. Los efectos anabólicos de la GH sobre el metabolismo proteico llevan consigo un incremento de la fuerza y de la masa muscular, con la consiguiente mejoría de la capacidad física y cardíaca así como beneficios en la integridad esquelética. Así mismo, la GH potencia la secreción gonadal de esteroides sexuales, que a su vez están implicados en la fisiología ósea. Además, en osteoblastos humanos, el 17-β-estradiol promueve la proliferación estimulada por GH y aumenta la expresión de los GHR. Sobre el metabolismo mineral, se han confirmado varias acciones⁷. En la acromegalia⁸, se objetiva una elevación de los niveles circulantes de la 1,25 dihidroxivitamina D₃, no extrapolable a individuos normales, mientras que la administración terapéutica mantenida de GH-humana recombinante (GH-rh) se asocia con alteraciones transitorias de los niveles circulantes de vitamina D. El aumento de este metabolito, junto con una sensibilización del epitelio intestinal a la vitamina D en presencia de cantidades normales de GH, favorece el aumento de la absorción gas-

trointestinal de calcio y fósforo, hecho que se produce en los niños con déficit de GH tras el tratamiento con GH-h. Además, la GH incrementa el transporte tubular de fosfatos, asociado a un aumento paradójico en la excreción urinaria de AMP-cíclico por una mayor sensibilización del túbulos renal a la hormona paratiroides (PTH), GH dependiente⁹.

Como a otros niveles, muchas de las acciones de la GH son mediadas a través del IGF-I, que se produce tanto en el hígado como en otros tejidos periféricos, entre ellos el hueso^{1,3,10}. Se sintetiza a este nivel por los osteoblastos, actuando de forma autocrina y paracrina en la regulación de los mecanismos celulares implicados en la formación y resorción óseas. El IGF-I es uno de los factores de crecimiento más abundantes en el hueso. La fracción ósea procede de la misma producción local y de la fracción circulante, y se desconoce la contribución exacta de cada una de ellas en el remodelado óseo. La producción de IGF-I se halla bajo el control de diferentes factores nutricionales y hormonales, de los que la GH es uno de sus principales reguladores, aunque también participan en la síntesis los estrógenos, los andrógenos, la PTH, la 1,25 dihidroxivitamina D₃, el cortisol y otros factores de crecimiento.

La bioactividad de los IGF en el tejido óseo está modulada por varias IGFBP¹ (se conocen seis subtipos), principalmente la IGFBP-3, la -4 y la -5. La IGFBP-4 es un potente inhibidor de las acciones de las IGF mientras la IGFBP-5 es un estimulador de la proliferación celular ósea inducida por la IGF-I. Por tanto, parte del efecto de la GH está mediado a través de la regulación de la producción local de IGFBP en los osteoblastos. Es sabido que el tratamiento con GH incrementa los niveles de IGFBP-3 y -5, aunque no se ha objetivado efecto de la GH sobre la ex-

presión de IGFBP-3 en osteoblastos humanos.

El mecanismo de acción del IGF-I en el hueso se ha aclarado parcialmente a partir de estudios en cultivos celulares. El IGF-I es un mitógeno de células osteoblásticas que, además, estimula la síntesis de la matriz ósea e inhibe la degradación del colágeno. No obstante, también activa la formación y la función de las células osteoclásicas y, por tanto, la resorción ósea. Pero el efecto sobre los osteoclastos se lleva a cabo a través de los osteoblastos. Estudios experimentales y la observación clínica de que el déficit de IGF-I determina un grave retraso intrauterino y posterior retraso de crecimiento postnatal, demuestran claramente que la expresión normal, tanto de la IGF-I como de su receptor, desempeñan un papel crítico en el crecimiento normal y desarrollo tisular.

Se ha demostrado que en el *feed-back* negativo del eje GH/IGF-I en el tejido esquelético intervienen tres mecanismos diferentes: la IGF-I hepática que inhibe la secreción de GH hipofisaria y la IGF-I ósea que inhibe tanto la secreción de GH hipofisaria como la acción local de la GH, al reducir la disponibilidad de los GHR¹¹. En la expresión de los GHR de los osteoblastos influyen también las hormonas sexuales y los glucocorticoides (fig. 1).

Otro posible mecanismo de regulación de la GH sobre el remodelado óseo y la masa ósea es mediante la modulación de la resorción. Este hecho se ha comprobado en el aumento del número de osteoclastos inducido por la GH en la metáfisis de tibia proximal de ratas hipofisectomizadas¹². La GH estimula la resorción ósea a través de acciones directas e indirectas sobre la diferenciación de osteoclastos y activación indirecta de osteoclastos maduros. La interleucina-6 (IL-6) liberada por los osteoblastos participa en la resorción al activar los osteoclastos inmaduros, y hay evidencia *in vitro* de que la GH podría estimular los niveles de ARN mensajero de IL-6.

La administración de GH a sujetos normales ha confirmado un aumento del remodelado óseo, con incremento, tanto de los parámetros bioquímicos de resorción (hidroxiprolina, calciuria, telopeptido de colágeno tipo I, piridinolina y deoxipiridinolina) como de los de formación (fosfatasa alcalina, osteocalcina, propéptidos de colágeno tipo I)¹³. Los estudios con IGF-I han confirmado efectos similares a la GH. Diferentes trabajos epidemiológicos han demostrado correlación entre los niveles séricos de IGF-I y la densidad mineral ósea (DMO) en adultos sanos^{14,15}, relación que se complica por variaciones entre la IGF-I, la edad y el estado físico.

ACROMEGALIA Y HUESO

La acromegalia activa se asocia con un incremento del recambio óseo¹⁶. La masa ósea y el metabolismo mineral se encuentran frecuentemente alterados en esta patología caracterizada por un hipersomatotropismo. En estudios realizados en acromegálicos, se ha comprobado que los marcadores bioquímicos de formación y resorción están aumentados respecto a los controles, y que la concentración sérica de osteocalcina se correlaciona positivamente con las concentraciones de GH e IGF-I, no demostrándose en todos⁶.

El tratamiento exitoso de la enfermedad logra normalizar dichos marcadores¹⁷. En ocasiones, puede encontrarse una hiperfosforemia, reflejo del efecto de la GH sobre el túbulos renal y normocalcemia en la mayoría de ellos. El efecto neto de aumento del metabolismo óseo en la acromegalia no tratada puede verse oscurecido por factores como el hipogonadismo asociado¹⁸. Tanto los estudios histomorfométricos, como las técnicas diagnósticas de medición de la masa ósea, como la absorciometría radiológica de energía dual (DEXA), demuestran un aumento de la masa ósea a nivel del hueso cortical inducido por un mayor depósito subperióstico, mientras que el hueso trabecular apenas se ve afectado, salvo si se confirma un hipogonadismo concomitante¹⁹.

DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO Y HUESO

Está suficientemente demostrado que el tratamiento con GH biosintética en niños con déficit de GH congénito o adquirido mejora significativamente la velocidad de crecimiento y la talla final de éstos. Se han utilizado los parámetros bioquímicos de formación ósea (osteocalcina, fosfatasa alcalina, procolágeno III) como predictores de respuesta terapéutica. Se aprecia una osteopenia relativa antes de iniciar el tratamiento con GH-rh. Una vez tratados, es difícil demostrar un efecto en la DMO, dado que el esqueleto gana CMO a medida que crece y avanza la edad ósea. Además es difícil de valorar bien el CMO si no se ajusta por edad y tamaño óseo^{1,2}.

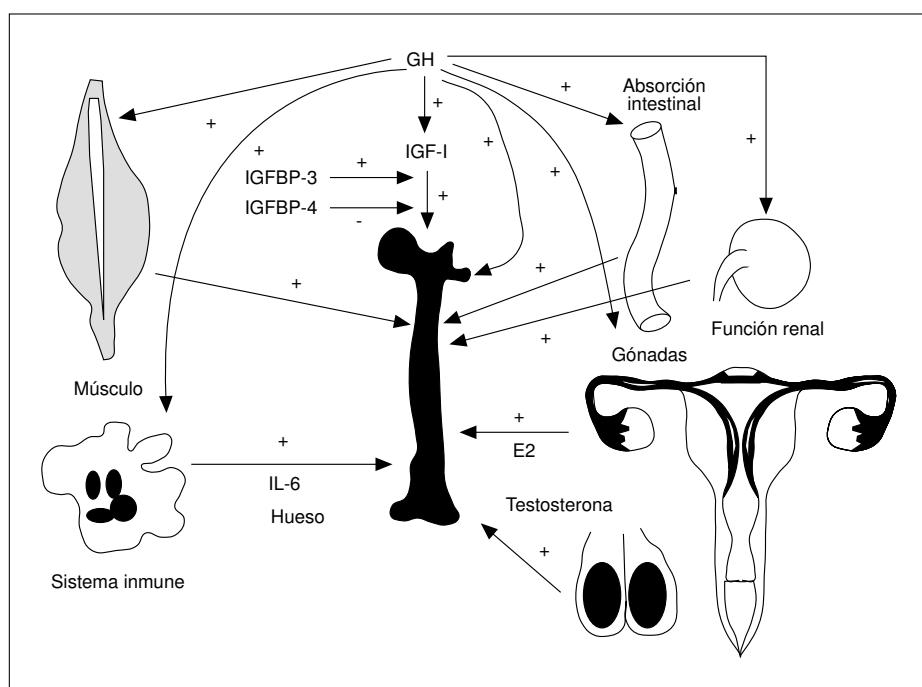


Figura 1. Relaciones entre hormona del crecimiento (GH), factores de crecimiento similares a la insulina-I (IGF-I) y hueso. Tomada de Marcus²⁸. IL-6: interleucina-6.

Recientemente se ha aprobado el tratamiento hormonal sustitutivo en adultos con déficit de GH. En un 75% de ellos se ha demostrado osteopenia-osteoporosis de bajo remodelado^{2,19}, que inicialmente fue comprobado en adultos con comienzo del defecto de GH en la infancia. En un estudio realizado por Kaufman²⁰, se comparó el CMO de éstos respecto a sujetos controles, demostrándose que el CMO en columna lumbar era un 9%-19% y en antebrazo un 20%-30% menor que los controles. Estos hechos podrían ser explicados por una inadecuada adquisición de masa ósea durante la infancia y el período de crecimiento, y el menor "pico de masa ósea" explicaría el reducido CMO. La causa principal de este menor pico de masa ósea sería un tratamiento con GH subóptimo, dado que los enfermos incluidos en dicho estudio fueron tratados cuando la disponibilidad de la GH era limitada y las dosis usadas y la duración del tratamiento menores que en la práctica pediátrica actual. En enfermos con hipopituitarismo en la infancia, la inducción y el momento de la pubertad son también importantes para la obtención de un pico de masa ósea adecuado. Se ha sugerido que la sustitución con GH-rh debería mantenerse hasta alcanzar el pico de masa ósea que le corresponde, independientemente de la talla final²¹, aunque hasta ahora no hay estudios que lo confirmen.

Los sujetos con un defecto de GH adquirido en la edad adulta presentan una mayor prevalencia de osteoporosis (OSP) (por debajo de 2,5 desviaciones estándar [DE] según el *z-score*) en múltiples estudios realizados en su mayoría con DEX A, así como un mayor riesgo de fracturas vertebrales osteoporóticas respecto a los controles^{1,2,22}. El tratamiento sustitutivo con GH-rh en adultos induce un aumento de los parámetros de resorción y formación óseas dosis-dependientes, siendo máximo al cabo de tres o seis meses respectivamente. Tras dos años de tratamiento, los niveles persisten elevados, lo que sugiere una tasa de remodelado óseo incrementada. Las concentraciones de PTH y de 1,25 dihidroxivitamina D₃ son variables en los estudios realizados, ya que aumentan o no se alteran. También se ha objetivado una hipercalcemia, secundaria a una mayor disponibilidad de la vitamina D₃, al favorecer

la GH la actividad de la 1 α -hidroxilasa o bien por una mayor movilización del calcio esquelético.

Los primeros ensayos realizados con GH-rh en adultos no mostraban efectos beneficiosos sobre el hueso, ya que la duración del tratamiento era escasa (tres a seis meses)²³ y el ciclo de remodelado óseo dura unos tres o cuatro meses. Incluso en algún trabajo se observó un descenso de la DMO al cabo de seis meses de sustitución hormonal²⁴, que se justificaría por el aumento de la actividad remodeladora del hueso nuevo no mineralizado.

Algunos autores han propuesto asociar bisfosfonatos al tratamiento con GH en enfermos con osteopenia intensa durante las fases iniciales. Sin embargo, si la resorción ósea es un requisito indispensable para la formación, es posible que la resorción inducida por GH sea crucial para promover la reconstrucción de nuevo hueso. La ganancia neta en masa ósea comienza a ser aparente a partir de los 18 meses de terapia, demostrándose un incremento de la DMO en columna vertebral (en alrededor de un 3%-5%) y cuello femoral²⁵. Es más marcado en aquellos enfermos cuyo valor *z-score* pretratamiento es < -1 DE que en aquéllos con DMO en límites normales. La respuesta del hueso cortical es más lenta que la del trabecular, demostrándose en un estudio un incremento continuo del CMO en hueso cortical de antebrazo 13 meses después de interrumpir el tratamiento²⁶.

En la respuesta al tratamiento sustitutivo hay diferencias según el sexo. Los varones presentan unos parámetros de remodelado más elevados y las mujeres con mayor DMO, lo que sugiere que la interacción entre GH y estrógenos induce un balance óseo más positivo¹. En el incremento de masa ósea también influyen favorablemente los cambios en peso y composición corporales, con aumento de masa magra, y un mayor ejercicio físico y fuerza muscular por mejor tolerancia al esfuerzo, característicos del tratamiento con GH-rh^{1,2}.

Se necesitan más estudios y experiencia en la sustitución hormonal de GH en adultos. Un objetivo importante será demostrar en un futuro una reducción en la presentación de fracturas asociadas al tratamiento a largo plazo.

HORMONA DEL CRECIMIENTO Y OSTEOPOROSIS

La OSP es la enfermedad metabólica más frecuente y se debe a un desacoplamiento entre la resorción y formación óseas, con pérdida de la masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo. Las causas de la OSP son múltiples y multifactoriales. La pérdida de masa ósea relacionada con la edad se caracteriza por un adelgazamiento de las trabéculas óseas que conduce a un incremento en la incidencia de fracturas. En estudios histomorfométricos se muestra que la edad se asocia con una disminución en la cantidad de matriz ósea sintetizada y en la capacidad proliferativa de los precursores osteoblásticos.

Se ha comprobado que la secreción de GH e IGF-I disminuye con la edad^{13,27-29}. Los niveles circulantes de IGF-I y de IGFBP-3 son significativamente menores en la OSP que en controles. Nicolas et al³⁰ estudiaron un grupo de 66 muestras biológicas de hueso cortical de varones y mujeres, y encontraron una reducción del 60% en el contenido óseo de IGF-I así como una reducción del 25% en el factor de crecimiento β entre la segunda y sexta década de la vida. Además hay una relación inversa entre IGF-I y edad, mientras que se ha encontrado una correlación entre los valores locales de IGF-I y los parámetros bioquímicos e histomorfométricos de formación y resorción ósea, así como con el volumen de hueso trabecular. Estos datos sugieren que la disminución del eje GH/IGF-I en hueso debe desempeñar un papel en el mecanismo celular de la OSP senil.

El potencial efecto estimulante de la formación ósea, tanto de GH como de IGF-I, es el aspecto más interesante que los diferencia de los fármacos utilizados hasta ahora en el tratamiento de la OSP, que actúan preferentemente inhibiendo la resorción ósea³¹.

La mayoría de los estudios experimentales con GH-rh en OSP son de escasa duración. Aloia et al³², en un estudio de dos años, compararon el efecto de la GH y calcitonina frente a la calcitonina sola en 14 mujeres osteoporóticas. Demostró que el tratamiento combinado aumentaba el CMO total en un 2,3% al año, mientras que la

calcitonina no producía ningún cambio. Los autores no midieron los niveles circulantes de IGF-I, lo que impide conocer las dosis más adecuadas de GH mientras las deficiencias metodológicas del estudio limitan la eficacia de los resultados. Marcus et al³³ observaron el efecto de la administración de GH-rh durante seis días a 16 sujetos sanos, y comprobaron un incremento en los niveles de IGF-I y de los marcadores de remodelado óseo.

Desde entonces se han publicado múltiples ensayos clínicos empleando diferentes dosis y duración de GH-rh, obteniéndose resultados variables, aunque en ninguno se alcanzaron cambios significativos de la DMO³¹. Este hecho se podría explicar por una pérdida de la eficiencia remodeladora a partir de los 65 años, ya que la respuesta formadora de hueso es menor que la resorción. Holloway et al³⁴ realizaron un ensayo randomizado y con placebo en 84 postmenopáusicas, con ciclos de dos meses de tratamiento de siete días con GH-rh, seguidos de cinco días con calcitonina (frente a sus respectivos placebos), durante un período de dos años. El seguimiento de la DMO se llevó a cabo a los dos y tres años. La GH aumentó las concentraciones de IGF-I a niveles del rango juvenil. En los grupos de terapia combinada (GH + calcitonina o GH + placebo) la DMO de columna lumbar a los dos años había aumentado un 2,7% y 1,7% respectivamente mientras no se observaron cambios significativos en el cuello de fémur. Tampoco hubo respuesta significativa en la DMO a los tres años en 62 mujeres examinadas. Basándonos en esta experiencia acumulativa, es difícil en el momento actual justificar el tratamiento con GH-rh de la OSP senil y postmenopáusica, a dosis tolerables, ya sea en monoterapia o asociada a fármacos antirresortivos. El escaso incremento de la DMO lumbar o a nivel femoral, y, menos aún, la no probada reducción de fracturas no justifican el empleo de un fármaco caro y de administración parenteral (vía subcutánea diaria), frente al efecto suficientemente demostrado de los actuales fármacos. Las dosis empleadas de GH-rh se aproximan a los límites máximos tolerados, por lo que resulta improbable que un ajuste de dosis convierta este tratamiento en una opción más atractiva^{31,35}.

Sin embargo, otras estrategias basadas en el eje somatotropo merecen un comentario. La administración de hormona liberadora de GH (GHRH) o análogos de la GHRH permitiría una liberación más fisiológica y pulsátil de GH y posiblemente una mejor respuesta del hueso³⁶. La administración por vía oral de un secretagogo de la GH es otra atractiva opción³⁷.

Otra posibilidad es el tratamiento con IGF-I recombinante^{38,39}, basándose en los estudios que demuestran niveles disminuidos de este factor de crecimiento en ancianos y su potencial efecto estimulante osteoblástico. Estudios clínicos a corto plazo han demostrado que la administración de IGF-I a determinadas dosis tiene un efecto positivo sobre la formación ósea sin aumentar la resorción, pero aún quedan por conocer los posibles efectos a largo plazo de este tratamiento con IGF-I.

Una forma de evitar las acciones extraóseas de este factor de crecimiento sería su estimulación selectiva ósea y esto se consigue mediante la administración intermitente de PTH⁴⁰. El tratamiento prolongado con PTH⁴¹, actuando a través de una estimulación de la producción de IGF-I en el hueso, ha demostrado tener un efecto positivo sobre el aumento de masa ósea, así como en la disminución de fracturas. En definitiva, IGF-I es una opción potencial para el tratamiento de la OSP, aunque son necesarios estudios clínicos a largo plazo y una selección adecuada de los enfermos²⁹.

factor theory of growth hormone action. Differentiation 1985; 29: 195-198.

7. Inzucchi SE, Robbins RJ. Effects of growth hormone on human bone biology. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 79: 691-693.
8. Ezzat S, Melmed S, Endres D, et al. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1.452-1.457.
9. Hawkins F, Ruiz Valdepeñas MP, Martínez G, López MB. Hormona de crecimiento y remodelado óseo. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1995; 4: 30-32.
10. Mohan S. Insulin-like growth factor system components and the coupling of bone formation to resorption. *Horm Resp* 1996; 45 (Supl 1): 59-62.
11. Collins D, Woods A, Herd R, et al. Insulin-like growth factor-I and bone mineral density. *Bone* 1998; 13-16.
12. Levinson D, Shenzler P, Hochberg Z. Growth Hormone involvement in the regulation of tartrate-resistant acid phosphatase-positive cells that are active in cartilage and bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 216-221.
13. Brixen K, Nielsen HK, Moserklilde L. A short course of recombinant human growth hormone treatment stimulates osteoblasts and activates bone remodeling in normal human volunteers. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 609-618.
14. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, et al. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4.257-4.262.
15. Johannsson AG, Lindh E, Ljunghall S. IGFs: function and clinical importance. *Growth hormone, insulin-like growth factor I and bone: a clinical review*. *J Intern Med* 1993; 234: 553-560.
16. De la Piedra C, Larrañaga J, Castro N, et al. Correlation among plasma osteocalcin, growth hormone, and somatomedin C in acromegaly. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 44-45.
17. Bijlsma JW, Nortier JW, Duursma SA, et al. Changes in bone metabolism during treatment of acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104: 153-159.
18. Diamond T, Nery L, Posen S. Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly: the effects of excess growth hormone and hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989; 111: 567-573.
19. Kotzmann H, Bernecker P, Hubsch P, et al. Bone mineral density and parameters of bone metabolism in patients with acromegaly. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 459-465.
20. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A. 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.
21. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Barsanti S. The effect of long-term growth hormone treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. *Role of GH in*

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OGP. Growth Hormone and Bone. *Endocrine Rev* 1998; 19: 55-79.
2. Inzucchi SE, Robbins RJ. Growth Hormone and the maintenance of adult bone mineral density. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 665-673.
3. Janssen JA, Burger H, Stolk RP, et al. Gender-specific relationship between serum free and total IGF-I and bone mineral density in elderly men and women. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 627-632.
4. Johannsson G, Ohlsson C. Growth Hormone therapy and fracture risk in the growth hormone-deficient adult. *Baillière's Clinical Endocrinol Metab* 1998; 12: 233-250.
5. Harris WH, Heaney RP. Effect of growth hormone on skeletal mass in adults dogs. *Nature* 1969; 223: 403-404.
6. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual ef-

- the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3.077-3.083.
22. Rosen T, Hansson T, Granhed H, et al. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 201-206.
 23. Thoren M, Soop M, Degerblad M, Saaf 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 (Copenh)* 1993; 128: 41-43.
 24. Holmes SJ, Whitehouse RW, Swindell R, et al. Effect of growth hormone replacement on bone mass in adults with adult onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 627-633.
 25. Johannsson G, Rosen T, Bosaeus I, et al. Two years of growth hormone treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2.865-2.873.
 26. Homes SJ, Whitehouse RW, Economou G, et al. Further increase in forearm cortical bone mineral content after discontinuation of growth hormone replacement. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 3-7.
 27. Bennet AE, Wahner HW, Riggs BL, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II: aging and bone density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 701-704.
 28. Marcus R. Recombinant human growth hormone as potential therapy for osteoporosis. *Baillyère's Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 251-260.
 29. Sesmilo G. Uso de IGF-I en el tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinología y Nutrición* 1999; 46: 326-329.
 30. Nicolas V, Prewett A, Bettica P, et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor I and transforming growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and women: implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1.011-1.016.
 31. Eastell R. Treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 736-746.
 32. Aloia JF, Vaswani A, Kapoor A. Treatment with calcitonin, with and without growth hormone. *Metabolism* 1985; 34: 124-129.
 33. Marcus R, Butterfield G, Holloway L, et al. Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 519-527.
 34. Holloway L, Kohlmeier L, Kent K, Marcus R. Skeletal effects of cyclin recombinant human growth hormone and salmon calcitonin in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1.111-1.117.
 35. Sugimoto T, Nakaoka D, Dato L, et al. Effect of recombinant human growth hormone in elderly osteoporotic women. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 715-724.
 36. Tanaka H. Growth hormone and bone diseases. *Endocrinol J* 1998; (Sup 45): 47-52.
 37. Murphy MG, Bach MA, the Mk-677 Study Group, et al. Oral administration of the growth hormone secretagogue MK-677 increases markers of turnover in healthy and functionally impaired elderly adults. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.182-1.188.
 38. Ebeling PR, Jone JD, O'Fallon WM, et al. Short term effects of recombinant human insulin-like growth factor-I on bone turnover in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1.384-1.387.
 39. Ghiron LJ, Thompson JL, Holloway L, et al. Effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women. *J Bon Miner Res* 1995; 10: 1.844-1.852.
 40. Pfeilschifter J, Laukhuf F, Muller-Beckman B, et al. Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor beta in rat bone. *J Clinic Invest* 1995; 96: 767-774.
 41. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-555.

INFORME

FACTOR DE IMPACTO BIBLIOGRÁFICO DE LAS REVISTAS DE OSTEOLOGÍA 1998

NOTA DEL COMITÉ EDITORIAL

Con objeto de facilitar la valoración de los trabajos científicos en la literatura mundial dedicada a enfermedades metabólicas óseas, se incluye este baremo, actualizado a 1998.

	Factor de impacto
<i>Journal Bone Mineral Research</i>	6.479
<i>Bone</i>	3.272
<i>Osteoporosis International</i>	2.475
<i>Calcified Tissue International</i>	1.810
<i>Maturitas</i>	1.489
<i>Mineral Electrolyte Metabolism</i>	1.025