

## Alteraciones endocrinas en la esclerosis sistémica

Olga Lidia Vera-Lastra<sup>a</sup> y Luis J. Jara<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. Universidad Autónoma de México. México. DF. México.

<sup>b</sup>División de Investigación. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. Universidad Autónoma de México. México. DF. México.

### Resumen

En la esclerosis sistémica, se ha comunicado frecuencias de las alteraciones tiroideas (hipotiroidismo clínico y subclínico) y los anticuerpos antitiroglobulina de hasta el 43 y 73%, respectivamente, y en su patogenia participan mecanismos estructurales, autoinmunitarios y genéticos. Se debe investigar el hipotiroidismo clínico y subclínico e iniciar tratamiento con levotiroxina. La frecuencia de hiperprolactinemia en esta entidad es del 13 al 59% y los mecanismos implicados son la disfunción hipotálamica y los prolactinomas. La frecuencia de los prolactinomas es de hasta el 66%. Las frecuencias de osteopenia y osteoporosis son del 3 al 35% y del 35 al 44%, respectivamente. La osteoporosis en la esclerodermia es multifactorial (isquemia, inmovilización, síndrome de absorción intestinal deficiente, menopausia, esteroides, hiperprolactinemia, entre otros). Es importante realizar densitometría ósea en estos pacientes para identificar los casos de osteoporosis e iniciar un tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** Esclerosis sistémica. Hipotiroidismo. Hiperprolactinemia. Prolactinomas. Osteoporosis.

### Endocrinological alterations in systemic sclerosis

In systemic sclerosis, the frequency of thyroid derangements (clinical and subclinical hypothyroidism) is 43 and 73% respectively; in its pathogenesis participate structural, autoimmune and genetic mechanisms. It is important to run thyroid function test and to investigate the manifestation of clinical and subclinical hypothyroidism and to initiate treatment with levothyroxine.

The frequency of hyperprolactinemia in SS goes from 13 to 59% and the implied mechanisms are the hypothalamic dysfunction and prolactinomas. The frequency of prolactinomas runs up to 66%. The frequency of osteopenia and osteoporosis is from 3 to 35 and from 35 to 44% respectively. The osteoporosis in esclerodermia is multifactorial (ischemia, immobilization, intestinal malabsorption syndrome, steroids, menopause, hyperprolactinemia, among other). It is important to perform bone densitometry in these patients and to identify the cases of osteoporosis and to start opportune treatment.

**Key words:** Systemic sclerosis. Hypothyroidism. Hyperprolactinemia. Prolactinomas. Osteoporosis.

En la esclerosis sistémica (ES), factores ambientales, genéticos y hormonales pueden desencadenar la enfermedad<sup>1-3</sup>. Los estrógenos<sup>4</sup>, la deshidroepiandrosterona<sup>5</sup>, las hormonas tiroideas<sup>6</sup>, la prolactina<sup>7-9</sup>, la insulina<sup>10</sup> y el péptido YY<sup>11</sup> pueden estar implicados en la patogenia y las manifestaciones clínicas de la ES. En esta revisión se analizan 3 aspectos endocrinológicos: *a*) las alteraciones tiroideas; *b*) los adenomas hipofisarios y la hiperprolactinemia, y *c*) las alteraciones en la densidad mineral ósea.

### Esclerosis sistémica y alteraciones tiroideas

#### Hipotiroidismo y esclerosis sistémica

La ES puede cursar con alteraciones de la función y la estructura del tiroides. D'Angelo et al<sup>12</sup> informaron de fibrosis de la glándula tiroides en el 24% de las autopsias de pacientes con ES, contra el 7% de las de control. Gordon et al<sup>13</sup> confirmaron los datos y además identificaron hipotiroidismo (HT) subclínico en el 26%. Posteriormente, Kahl et al<sup>14</sup> encontraron alteraciones en las pruebas de función tiroidea (PFT) en el 23%, HT en un 10%, con anticuerpos antitiroideos en el 50% y PFT basales normales en el 13%, pero con una respuesta exagerada al estímulo con hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

Correspondencia: Dra. O.L. Vera-Lastra.  
Departamento de Medicina Interna. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza.  
Seris y Zaachila, s/n. Col. La Raza. CP 02990 México DF. México.  
Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

Un estudio realizado en Chile en 28 pacientes mostró alteraciones tiroideas en 12/28 (43%) pacientes: bocio eutiroideo en 4, enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 3, tiroiditis de Hashimoto (TH) en 2, HT, hipertiroidismo y tiroiditis subaguda en cada uno de los restantes<sup>15</sup>. En otro estudio se demostró anticuerpos anti-tiroglobulina (AATg) y antiperoxidasa (AAPo) en el 52%<sup>16</sup>; en otras investigaciones la frecuencia de AATg y AAPo ha sido menor del 20%. Se ha demostrado una mayor frecuencia de HLA-DR15 en pacientes con ES y AAPo<sup>17</sup>. Recientemente, estudiamos a 82 pacientes con ES, y la frecuencia de HT clínico y subclínico fue del 25 y el 39%, respectivamente, y los AATg se observaron en un 73%, contra el 2,5% de los controles<sup>18</sup>. En la ES el porcentaje de los AATg varía del 12 al 73%, con una alta frecuencia de alteraciones de la función tiroidea tanto clínica como subclínica y AAT<sup>15-19</sup>. Estas variaciones pueden depender de la sensibilidad y la especificidad de los métodos utilizados, factores étnicos y tratamientos recibidos. En un estudio reciente, la prevalencia de TH en ES fue 220 veces más alta que en la población general<sup>20</sup>.

### Patogenia del hipotiroidismo y la esclerosis sistémica

En la patogenia del HT en la ES se han implicado mecanismos estructurales, autoinmunitarios y genéticos. El depósito de colágeno en la glándula produce fibrosis y disfunción del tiroides; en la TH, los AAT son importantes y hay relación de HLA DR3 y HLA DR15 con ES y TH<sup>12,13,15-19</sup>. En los pacientes con HT y ES se ha demostrado AATg, lo que indica la presencia de TH como una causa del HT<sup>19,21,22</sup>. Un fenómeno interesante es la coexistencia de 2 enfermedades autoinmunitarias, una específica de órgano (TH) y otra que no lo es (ES)<sup>23,24</sup>. Farzati et al<sup>25</sup> investigaron la influencia de las citocinas proinflamatorias TH1 de la TH en la activación de los linfocitos de la ES, caracterizada por la producción de citocinas antiinflamatorias TH2. Los pacientes con ES y TH mostraron un mayor porcentaje de CD8+INF $\gamma$ + y una reducción del porcentaje de linfocitos CD4+ IL-4+. Por lo tanto, la activación TH1 afecta a la ES y TH.

### Manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica y el hipotiroidismo

El HT clínico y subclínico es frecuente en los pacientes con ES, y su presencia parece relacionarse con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad<sup>19</sup>. Shahin et al<sup>26</sup> investigaron los valores séricos de hormonas tiroideas en pacientes con ES y su correlación con las diferentes manifestaciones de la enfermedad. El 33% de los pacientes

tuvieron HT, y los de más de 3 años de duración de la ES tuvieron mayor restricción de la movilidad articular de las manos. Las manifestaciones clínicas del HT en pacientes con ES pueden ser difíciles de reconocer, porque se pueden presentar los mismos síntomas y signos en ambas enfermedades: piel seca, constipación intestinal, artralgias, síndrome del túnel del carpo, etc., por lo que es conveniente realizar PFT en pacientes con ES<sup>27</sup>. Los estudios para evaluar la función tiroidea son tirotrópina, la T4 libre y los AATg, la biopsia por aspiración con aguja fina se debe realizar para confirmar algún diagnóstico como la TH, neoplasias<sup>28</sup>.

### Tratamiento del hipotiroidismo y esclerosis sistémica

La levotiroxina es el tratamiento sustitutivo en el HT clínico<sup>29,30</sup>; sin embargo, el tratamiento del HT subclínico ha sido controvertido<sup>30-32</sup>. Para algunos autores, el HT subclínico se debe tratar cuando se tiene cifras de TSH  $\geq 10$   $\mu$ U/ml. En la población general, los pacientes con HT subclínico cursan con contractilidad miocárdica anormal, que mejora tras el tratamiento con levotiroxina<sup>32</sup>. A pesar de que en algunos estudios los resultados son controvertidos, otros han demostrado que los sujetos con HT subclínicos tienen hipercolesterolemia<sup>33-35</sup>. El HT subclínico se ha asociado a un incremento de riesgo cardiovascular<sup>36,37</sup>, con un mayor riesgo de disfunción diastólica y sistólica (DDS)<sup>38</sup>. Pacientes con HT subclínico cursan con insuficiencia cardíaca en un 12%, y es mayor su frecuencia en los pacientes con cifras de tirotrópina  $\geq 7$  mU/l<sup>39</sup>. Por lo tanto, las ventajas del tratamiento del HT subclínico son: a) evitar la progresión a HT clínico; b) mejorar el perfil de los lípidos (disminución de la muerte de origen cardiovascular), y c) revertir las manifestaciones de HT leve (trastornos psiquiátricos y anomalías cognitivas). Los argumentos en contra del tratamiento del HT subclínico son la posibilidad de hipertiroidismo iatrogénico (osteopenia y fibrilación auricular)<sup>27,40,41</sup>. La ES cursa con afección cardíaca, en especial la DDS del ventrículo izquierdo, y la presencia de HT clínico o subclínico puede incrementar esta disfunción, lo que justifica su tratamiento con levotiroxina<sup>42</sup>; además, el fenómeno de Raynaud puede mejorar<sup>43,44</sup>.

### Hipertiroidismo y esclerosis sistémica

En la ES la frecuencia del hipertiroidismo es menor (2,7-12,5%) que en el HT<sup>15,26,45,46</sup>; la mayoría son informes de casos<sup>46-48</sup>. Sin embargo, un estudio epidemiológico reciente encontró que la prevalencia de enfermedad de Graves (EG) en la ES es 102 veces mayor que en la población general<sup>20</sup>. El reconocimiento del hipertiroidismo, en especial EG en pacientes con ES, es importante,

ya que los síntomas y signos como fatiga, diarrea, arritmias (taquicardia) y pérdida de peso pueden presentarse en ambos padecimientos y retrasan su diagnóstico<sup>46-48</sup>. En la EG y ES se ha documentado AAT a títulos bajos, con aumento de la inmunoglobulina estimuladora del tiroides<sup>49</sup>. El tratamiento de la EG es con fármacos anti-tiroideos (metimazol), así como el yodo-131.

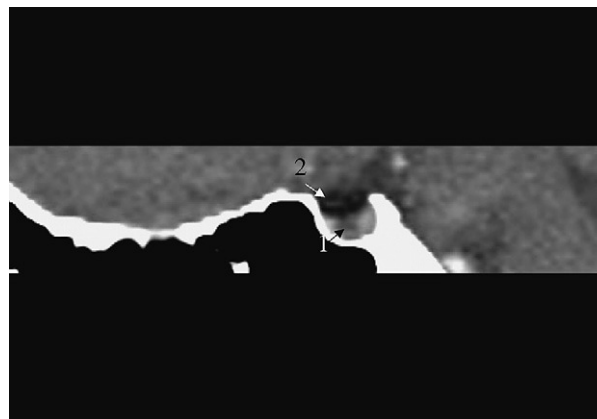
### Esclerosis sistémica y prolactina

La prolactina (PRL) es una hormona inmunoestimuladora, producida por la pituitaria anterior y en varios sitios extrapituitarios, como el sistema inmunitario (SI), al que estimula mediante su unión con receptores que pertenecen a la superfamilia de las citocinas hematopoyéticas; su secreción está mediada por la dopamina, y actualmente se sabe que la PRL es una citocina<sup>50</sup>. Walker<sup>51</sup> considera que existe un vínculo entre los prolactinomas, la función hipotalámica y la autoinmunidad. La ES, como otros trastornos autoinmunitarios, pueden compartir defectos en la regulación de la PRL y la dopamina que indican anomalías neuroendocrinas. La hiperprolactinemia (HPRL) en la ES se ha informado entre un 13,5 y un 59%<sup>52-53</sup>. Hilty et al<sup>52</sup> estudiaron el ritmo circadiano durante 24 h de PRL en 3 pacientes con ES, y se encontró un aumento sostenido de HPRL y un cambio en la secreción pulsátil durante las mañanas. La HPRL puede estar presente desde las fases tempranas de la ES y actuar como una hormona inmunoestimuladora. Shahin et al<sup>26</sup> estudiaron los valores de PRL y hormonas tiroideas en ES y su correlación con las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Se encontró asociación entre HPRL y una menor duración de la ES; también se observó HPRL en la fase temprana de la enfermedad, mayor agresividad, así como afectación de algunos órganos como la piel (mayor extensión y endurecimiento) y disfunción diastólica en los pacientes con ES difusa.

Vera Lastra et al<sup>54</sup> estudiaron a 30 pacientes con ES a los que se realizó prueba de estimulación con metoclopramida (MTC) intravenosa. Se observó HPRL significativa posterior a la estimulación asociada a prolactinomas (66%) en ES (fig. 1). Este estudio funcional indica que, en la ES, la HPRL parece causar una regulación anormal del sistema hipotalámico hipofisario, debido a la pérdida del tono dopaminérgico. El papel de la PRL y de los prolactinomas en ES debe ser investigado.

### Esclerosis sistémica y alteraciones en la densidad mineral ósea: osteoporosis

La osteoporosis (OP) se caracteriza por disminución de la masa ósea, deterioro de la microarquitectura ósea y aumento de riesgo de fracturas<sup>55</sup>, y en pacientes con



**Figura 1.** Tomografía computarizada de silla turca de una paciente con esclerosis sistémica. 1. Microadenoma. 2. Aracnoidocele.

fracturas, un aumento de la morbimortalidad<sup>56</sup>. La ES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede ser un factor de riesgo (FR) de OP per se, en especial la ES limitada con calcificaciones de los tejidos blandos. Además, la isquemia crónica, la inmovilización, la escasa absorción de vitamina D (VD) y calcio por síndrome de absorción intestinal deficiente (SAID), fibrosis de la piel (disminución de la actividad de VD), insuficiencia renal (disminución de la hidroxilación de la VD), esteroides, HPRL y la menopausia son FR de OP secundaria en la ES<sup>57-59</sup>. Neumann et al<sup>60</sup> encontraron en 30 pacientes con ES una frecuencia de OP y osteopenia del 3 y el 36%, respectivamente. En otro estudio, se informó osteopenia en cadera de los pacientes con ES<sup>61</sup>. Vera Lastra et al<sup>62</sup> investigaron la prevalencia y los FR de OP en 34 pacientes con ES mediante densitometría ósea de cadera y columna; se encontró OP en el 35% y osteopenia en el 35%; los FR de la OP fueron la edad y la menopausia. Sampaio-Barros et al<sup>63</sup> evaluaron la DMO y los factores pronósticos en 61 mujeres con ES comparadas con mujeres sanas. La frecuencia de osteopenia fue del 44% y la de OP, del 22%. No se encontró asociación entre la DMO y el tipo de ES, la raza y el uso previo de esteroides y ciclofosfamida. Se observó una menor DMO en la cadera en las pacientes con ES. En contraste, otros autores no han encontrado alteración de la DMO en pacientes con ES<sup>58,64</sup>. La menopausia precoz fue un factor de riesgo de OP en 90 pacientes con ES. En esa investigación se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal y SAID<sup>58</sup>. Los marcadores bioquímicos del metabolismo en ES generalmente se encuentran en parámetros normales<sup>58,60</sup>. Otros marcadores de OP son la excreción de piridinium entrecruzado<sup>65</sup>. La Montagna et al<sup>66</sup> mostraron un aumento de piridinium entrecruzado en ES, con una correlación significativa entre la relación piridinium urinaria/creatinina urinaria y la DMO. Se consideró que los pacientes con ES tenían un incremento de la reabsorción ósea; sin embargo, hay poca

correlación con otros marcadores. Istok et al<sup>67</sup> estudiaron a 101 pacientes con ES (limitada y difusa) y pacientes con fenómeno de Raynaud primario. Los marcadores de degradación del colágeno más específicos como la piridinolina y la desoxipiridinolina estuvieron significativamente aumentados en pacientes con fenómeno de Raynaud y ES, y puede ser la consecuencia de las alteraciones del colágeno y la fibrosis y no representar cambios en el metabolismo óseo. En la ES es importante identificar la OP e iniciar medidas preventivas: calcio y vitamina D<sup>59,68-70</sup> y tratamiento oportuno con terapia hormonal sustitutiva si no hay contraindicaciones<sup>71,72</sup>, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM, como raloxifeno)<sup>73,74</sup>, los bisfosfonatos<sup>75</sup> y hormona paratiroidea (teriparatida), entre otros<sup>76</sup>.

En conclusión, el HT clínico y subclínico, la osteopenia y la OP, la HPRL y los prolactinomas son frecuentes en la ES, por lo que se debe investigarlos y tratarlos en forma oportuna. La PRL parece tener un papel importante en la patogenia y la gravedad de la enfermedad, y se requiere de estudios futuros.

## Bibliografía

- Seibold JR. Scleroderma. En: Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editores. *Textbook of Rheumatology*. 5.ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1133-62.
- Vera Lastra O. Esclerosis sistémica. *Med Int Mex*. 2006;22:231-45.
- Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16:1-10.
- Lekakis J, Maurikaki M, Papamichael C, Papazoglou S, Economou O, Scotinotis I, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J*. 1998;136:905-12.
- La Montagna G, Baruffo A, Bouno G, Valentini G. Dehydroepiandrosterone sulphate serum levels in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:21-6.
- Molnar I, Czirjak C. Euthyroid sick syndrome and inhibitors effect of sera on the activity of thyroid 5'-deiodinase in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:719-24.
- Straub RH, Zeuner M, Lock G, Schoelmerich J. High prolactin and low dehidro-epiandrosterone sulphate serum levels in patients with severe systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:426-32.
- Czuwara-Ladykowska J, Scicska J, Olszewska M, Uhrynowska-Tyszkiewicz I, Rudnicka L. Prolactin synthesis by lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2006;60:152-5.
- Parada-Turska J, Targonska-Stepniak B, Majdan M. Prolactin in connective tissue diseases. *Postepy Hig Med Dosw*. 2006;60:278-85.
- Gore-Hyer E, Pannu J, Smith EA, Grotendorst G, Trojanowska M. Selective stimulation of collagen synthesis in the presence of co-stimulatory insulin signalling by connective tissue growth factor in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2003;48:798-806.
- El-Salhy M, Suhr O, Danielsson A. Peptide YY in gastrointestinal disorders. *Peptides*. 2002;23:397-402.
- D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. 1969;46:428-40.
- Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1981;95:431-5.
- Kahl LE, Medsger TA Jr, Klein I. Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1986;13:103-7.
- Besancon MF, Guzman L, Grisanti M, Basualdo J, Alvarado MA, Rendic O, et al. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis. *Rev Med Chil*. 1990;118:388-91.
- Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (B Aires)*. 2004;64:227-30.
- Molteni M, Barili M, Eisera N, Scrofani S, Mascagni B, Zulian C, et al. Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:529-34.
- Vera Lastra O, Resendiz G, Medina G, Cruz MP, Ariza R, Jara LJ. Prevalence of subclinical thyroid disease in mexican systemic sclerosis patients. *J Rheumatol*. 2006;33:411.
- De Keyser L, Narhi DC, Furst DE, Huberman AK, Ross R, Clements J, et al. Thyroid dysfunction in a prospectively followed series of patients with progressive systemic sclerosis. *J Endocrinol Invest*. 1990;13:161-9.
- Biro E, Szekanez Z, Czirjak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2006;25:240-5.
- Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine*. 2004;71:275-83.
- Yamamoto M, Fuwa Y, Chimori K, Yamakita N, Sakata S. A case of progressive systemic sclerosis (PSS) with silent thyroiditis and anti-bovine thyrotropin antibodies. *Endocrinol Jpn*. 1991;38:265-70.
- Sánchez de Rivera JM, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ, Gil Aguado A, García Puig J, Víguer García-Moreno JM. Scleroderma with traces of disseminated lupus erythematosus associated with Hashimoto's thyroiditis and papillary carcinoma of the thyroid gland. *Med Clin (Barc)*. 1979;73:342-6.
- Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and celiac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:517-20.
- Farzati B, Mazziotti G, Cuomo G, Ressa M, Sorvillo F, Amato G, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with peripheral lymphocyte activation in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:43-9.
- Shahin AA, Abdo S, Abdelrazik M. Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: correlation with disease manifestations and activity. *Z Rheumatol*. 2002;61:703-9.
- Vera Lastra O. Hipotiroidismo. En: Ramiro M, Halabe J, editores. *El Internista*. 3.ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006 [en prensa].
- Vera Lastra OL. Enfermedades tiroideas. En: Ariza Andraca CA, editor. *Medicina Interna en la Mujer*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 89-107.
- Seigmund W, Spiekert K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 2004;60:750-7.
- Wilson GR, Curry RW Jr. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician*. 2005;72:1517-24.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228-38.
- Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Chester Ridgway E. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984;101:18-24.
- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:411-4.
- Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med*. 1998;104:546-51.
- Canaris GJ, Monowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-34.
- Monzani F, Carraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2099-106.
- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med*. 2000;123:270-8.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*. 2002;137:904-14.
- Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, Rekeniere N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005;28:2460-6.
- Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345:260-5.
- Toft AD. Thyroid hormone replacement. One hormone or two? *N Engl J Med*. 1999;340:469-70.
- Follansbee WP, Marroquin OC. Cardiac involvement in systemic sclerosis. En: Clement PJ, Furst DE, editores. *Systemic sclerosis*. 2.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 195-220.



43. Steen V. Treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 1991;3: 979-85.
44. Gledhill RF, Dessein PH, Van der Merwe CA. Treatment of Raynaud's phenomenon with triiodothyronine corrects co-existent autonomic dysfunction: preliminary. *Postgrad Med J*. 1992;68:263-7.
45. Ghayad E, Tohme A, Haddad F, Haddad C, Choueiry R. Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases. *Ann Med Interne (Paris)*. 1997;148:307-10.
46. Mourier-Clavreul MC, Rousset H, Claudy A. Scleroderma and thyroid diseases. *Ann Dermatol Venerol*. 1989;116:701-6.
47. Shoaleh-var M, Momtaz AH, Jamshidi C. Scleroderma and hyperthyroidism. *JAMA*. 1976;235:752-3.
48. Ward JA, Mendeloff JD, Coberly JC. Hypertiriodism followed by scleroderma. *JAMA*. 1977;237:1123.
49. Nicholson D, White S, Lipson A, Jacobs RP, Borenstein DG. Progressive systemic sclerosis and Grave's disease. *Arch Intern Med*. 1986;146: 2350-2.
50. Vera Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity Rev*. 2002;1:360-4.
51. Walker SE. Impaired hypothalamic function, prolactinomas, and autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2006;33:1036-7.
52. Hilty C, Bruhlmann P, Sprott H, Gay RE, Michel BA, Gay S, et al. Altered diurnal rhythm of prolactin in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27:2160-5.
53. Kucharz EJ, Jarczyk R, Jonderko G, Rubisz-Brezezinska J, Brzezinska-Wcislo L. High level of prolactin in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1996;15:314.
54. Vera Lastra O, Jara LJ, Medina G, Rojas JL, Velásquez F, Normandia A, et al. Functional hyperprolactinemia and hypophyseal microadenoma in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1088-112.
55. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94:646-50.
56. Nevitt MC. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:535-9.
57. Serup J, Hagdrup H, Tvedgaard E. Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photonabsorptiometry. *Acta Derm Venereol* 1983;63: 235-7.
58. La Montagne G, Vatti M, Valenti G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis: evidence of a participating role of early menopause. *Clin Rheum*. 1991;10:18-22.
59. Louks J, Pope J. Osteoporosis in scleroderma. *Sem Arthritis Rheum*. 2004;34: 678-82.
60. Neumann K, Wallace DJ, Metzger AL. Osteoporosis – less than expected in patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2000;27:1822-3.
61. Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown, Cheng S. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology*. 1999;38:371-2.
62. Vera Lastra O, Croes Araque B, Altamirano Bustamante E, Ariza Andraca R, Jara Quezada LJ. Prevalencia de osteoporosis en pacientes mexicanos con esclerodermia. *Rev Mex Reumatol*. 2002;17:85.
63. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:180-4.
64. Da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI. Study of bone density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43:40-6.
65. Eyre D. New biomarkers of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:470A-C.
66. La Montagna G, Baruffo A, Abbadesa S, Maja L, Tirri R. Evidence for bone resorption in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995;22:797-9.
67. Istok R, Czirjak L, Lukac J, Stancikova M, Rovensky J. Increased urinary pyridinoline cross-link compound of collagen in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:140-6.
68. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group. Meta-analysis of therapy for postmenopausal osteoporosis VII: meta-analysis of calcium supplementation for the prevention for postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Rev*. 2002;23:552-9.
69. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoids-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.
70. Morgan SL. Calcium and vitamin D in osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:101-30.
71. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
72. Gallagher JC. Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:143-62.
73. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Horszowski K, et al. MORE Investigators (Multiple outcomes of raloxifene evaluation): Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple outcomes of raloxifene evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287:847-57.
74. Lufkin EG, Wong M, Deal C. The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:163-85.
75. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:197-214.
76. Lems WF, Hamdy NA, Netelenbos JC. Teriparatide: an anabolic drug for the treatment of patients with osteoporosis. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:132-7.