

R 19593

T. D.  
N/161

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA

CARACTERÍSTICAS SECRETORIAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO  
EN RELACIÓN CON LA PROPORCIÓN DE PESO CORPORAL  
EN SUJETOS NORMALES PREPUBERALES.

Tesis Doctoral realizada por:  
D. Tomás Martín Hernández

Dirigida por el Prof. Dr.  
D. Antonio Aznar Martín

CoDirector Dr.  
D. Emilio Herrera Justiniano

SEVILLA, 1993

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 154 número 262 del libro  
correspondiente. 118.357 1933  
Sevilla, \_\_\_\_\_

El Jefe del Registro de Tesis,

Petera Kuffli

**TESIS DOCTORAL**



D. ANTONIO AZNAR MARTIN, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y D. EMILIO HERRERA JUSTINIANO, Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla

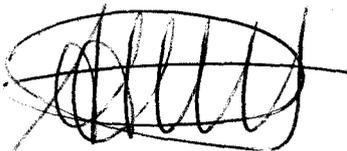
CERTIFICAN,

Que D. Tomás Martín Hernández ha realizado, bajo su dirección y codirección, el trabajo de investigación titulado "CARACTERÍSTICAS SECRETORIAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN RELACIÓN CON LA PROPORCIÓN DE PESO CORPORAL EN SUJETOS NORMALES PREPUBERALES", para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

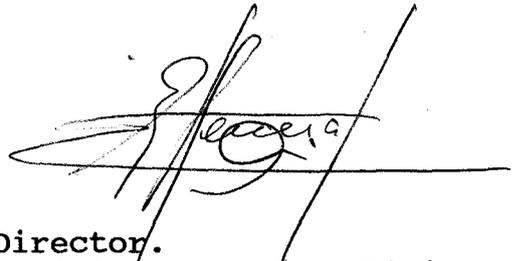
Dicho trabajo reúne a su juicio las condiciones necesarias para ser sometido a lectura y discusión ante el tribunal.

Sevilla, a 8 de septiembre de 1993.

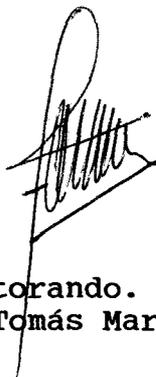
Fdo.



Director.  
D. Antonio Aznar Martín



CoDirector.  
D. Emilio Herrera-Justiniano.



Doctorando.  
D. Tomás Martín Hernández

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a los Dres. D. Antonio Aznar Martín y D. Emilio Herrera Justiniano por su acertada dirección e incondicional apoyo prestados para la realización de esta Tesis Doctoral.

Agradecimiento que hago extensivo a los miembros del grupo de Investigación del Servicio de Endocrinología que dirige el Dr. D. Emilio Herrera Justiniano (Dres. Díaz Gálvez, Cuesta Mayor, Morales Pérez, y Gijón Triguero) y, especialmente, al Dr. Torres Cuadro, por la colaboración y el ánimo recibidos en todo momento.

A Simón Manzano y a Lucas Roldán, sin su colaboración hubiera sido imposible doblegar la tipografía de este trabajo.

A mi familia y amigos que han soportado, con mucha paciencia, silencio y aliento el desarrollo de esta tesis y que, seguramente, agradecen largamente que la haya terminado.



***A Milagros y Gustavo.***

**ÍNDICE**

## ÍNDICE

	Pag.
I. Prólogo . . . . .	1
II. Introducción. . . . .	3
II.1. Hormona de crecimiento. . . . .	3
II.1.1. Estructura y Composición . . . . .	4
II.1.2. Fisiología . . . . .	8
II.1.3. Acciones de la hormona de crecimiento. . . . .	12
II.1.4. Proteínas Transportadoras de GH. . . . .	15
II.1.5. Receptor de la hormona de crecimiento. . . . .	19
II.1.6. Metabolismo y Aclaramiento de la GH. . . . .	21
II.2. Somatomedinas. . . . .	22
II.2.1. Estructura, composición y receptores. . . . .	23
II.2.2. Acciones de las somatomedinas. . . . .	27
II.2.3. Proteínas transportadoras de IGFs. . . . .	29
II.3. Control de la secreción de la GH. . . . .	32
II.3.1. GHRH. . . . .	34
II.3.2. Somatostatina. . . . .	36
II.3.3. Otros moduladores. . . . .	37

II.3.3.1. Neurotransmisores. . . . .	38
II.3.3.2. Factores Metabólicos. . . . .	42
II.3.3.3. Factores Hormonales. . . . .	43
II.4. Estado Nutricional y Eje Somatotropo. . . . .	47
II.4.1. Obesidad. . . . .	47
II.4.2. Malnutrición. . . . .	50
II.5. Métodos de valoración de la GH. . . . .	53
II.5.1. Inmunoanálisis de GH. . . . .	54
II.5.2. Pruebas de estímulo clásicas. . . . .	56
II.5.3. Secreción espontánea de GH. . . . .	59
II.5.4. GH urinaria. . . . .	67
II.5.5. Métodos indirectos de valoración. . . . .	69
III. Planteamiento del problema y Objetivos. . . . .	71
IV. Material y métodos. . . . .	76
IV.1. Selección de los pacientes. . . . .	76
IV.2. Clasificación de los pacientes. . . . .	79
IV.3. Valoración de la secreción de GH. . . . .	79
IV.3.1. Pruebas farmacológicas. . . . .	79
IV.3.2. Estudio de la secreción espontánea . . . . .	80
IV.4. Análisis. . . . .	86
IV.5. Valoración estadística. . . . .	88
V. Resultados. . . . .	91

V.1. Características de la población estudiada. . . . .	91
V.1.1. Datos poblacionales. . . . .	93
V.1.2. Distribución auxológica . . . . .	96
V.2. Resultados. . . . .	103
V.2.1. Grupo Total. . . . .	103
V.2.1.1. Auxología. . . . .	103
V.2.1.2. Laboratorio. . . . .	104
V.2.1.3. Subgrupo Pulsar. . . . .	105
V.2.2. Grupo Normal. . . . .	112
V.2.2.1. Auxología. . . . .	112
V.2.2.2. Laboratorio. . . . .	113
V.2.2.3. Subgrupo Varones. . . . .	116
V.2.2.4. Subgrupo Hembras. . . . .	118
V.3. Estudio de la relación entre GH y PPC. . . . .	122
V.3.1. Gráficas. . . . .	122
V.3.2. Cálculos. . . . .	126
VI. Discusión . . . . .	129
VII. Conclusiones. . . . .	152
VIII. Resumen . . . . .	155
IX. Bibliografía. . . . .	160

## **PRÓLOGO**

## I. PRÓLOGO

Una vez finalizados los estudios correspondientes al período de Licenciatura e iniciada mi especialidad como Médico Interno Residente en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario "Virgen Macarena", que dirige el Dr. D. Emilio Herrera Justiniano, he pretendido desarrollar el presente trabajo animado con la seguridad de encontrar en dicho Servicio un elevado nivel científico y de investigación, así como un apoyo inigualable para llevar a cabo esta labor.

Esta pretensión se ha visto impulsada y fortalecida al ser realizada bajo la dirección y acertada supervisión, de los Dres. Aznar Martín y Herrera Justiniano, con quienes me vincula una relación de estima personal y profesional.

Como quiera que las aportaciones del estudio de la secreción espontánea hormonal en las numerosas áreas de la Endocrinología Moderna, además de constituir un campo apasionante y en constante desarrollo, son importantes y numerosas, hemos querido realizar el estudio específico de la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y su relación

con la proporción de peso corporal en una población de individuos prepuberales con talla, peso y velocidad de crecimiento normales, surgiendo así este trabajo titulado "CARACTERÍSTICAS SECRETORIAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN RELACIÓN CON LA PROPORCIÓN DE PESO CORPORAL EN SUJETOS NORMALES PREPUBERALES".

Hace tiempo que en nuestro grupo de trabajo estábamos interesados en observar los cambios que experimenta la secreción de GH bajo diversas situaciones fisiológicas y fisiopatológicas; en concreto, cómo las condiciones de sobrepeso y delgadez manifiestas alteran dicha secreción. Sin embargo, nunca habíamos podido establecer si estas modificaciones ocurren en el amplio rango de la población de talla normal y si pueden ser categorizadas. Tampoco en la revisión de la literatura científica hemos encontrado respuesta a nuestros planteamientos.

Para ello nos hemos servido de una amplia y sistematizada revisión de las referencias bibliográficas al respecto, así como de nuestras propias aportaciones basadas en el trabajo realizado.

Deseamos, así, contribuir al conocimiento de la relación entre secreción hormonal y proporción de peso corporal, a la vez que optar al título de Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla.

## **INTRODUCCIÓN**

## II. INTRODUCCIÓN

Las expectativas más comunes de la Endocrinología en los fenómenos del crecimiento y del desarrollo se suscitan, generalmente, por un interés en las hormonas que se conoce que participan en ellos. La principal hormona que interviene en el crecimiento humano y que es objeto de estudio en este trabajo es la hormona de crecimiento, conocida generalmente como GH.

### II.1. HORMONA DE CRECIMIENTO.

La localización del principio promotor del crecimiento en la glándula pituitaria fue comunicado por EVANS y col. en 1921 (1) y posteriormente, en 1927 SMITH (2) informa que los extractos de hipófisis son capaces de restaurar el crecimiento de ratas previamente hipofisectomizadas. Este principio biológico con actividad promotora de crecimiento fue aislado por primera vez como "hormona de crecimiento (GH) bovina" en 1944 por LI y col. (3,4) y años después, como "hormona de crecimiento humana" (hGH) en 1956/57 por el mismo grupo (5) y por RABEN (6), conociéndose en los años setenta su estructura química (7).

La adenohipófisis humana contiene normalmente de 5 a 10 mgrs. de GH, que se sintetiza y almacena en las células somatotróficas. Estas células representan el 35-45% del peso de la glándula y no se distribuyen con uniformidad, sino que se sitúan con preferencia en las áreas laterales de la hipófisis (8). Las células son acidófilas y se caracterizan por la presencia de numerosos gránulos secretorios membranosos, casi redondos, de entre 300 y 400 nanómetros de diámetro, representando la hormona de crecimiento contenida en estos gránulos hasta el 30% de la proteína de las células (8,9).

#### II.1.1. Estructura y composición.

La hormona de crecimiento humana es un polipéptido de 191 aminoácidos, dispuestos en una sola cadena, en la que existen dos puentes disulfuro que unen las cisteínas que ocupan las posiciones 53 y 182 con las respectivamente localizadas en posiciones 165 y 189 (7,8,9). Su punto isoeléctrico se establece a un pH de 4.9 (4,8,9).

La hormona de crecimiento es específica de especie (10). De esta forma, se ha comprobado que los seres humanos no responden a las hormonas de crecimiento de especies animales no primates, siendo esta falta de respuesta debida a una alta especificidad de la fijación del receptor (8,9).

Esta estructura, con un peso molecular de 22.650 daltons, conocida como forma 22 K, es la forma principal de secreción de la hormona por la hipófisis anterior y la más abundante, representando aproximadamente el 80% de su secreción, tanto en el plasma como en las propias células somatotropas (11).

En los últimos años, se han identificado una serie de variantes cuya significación fisiológica sigue siendo aún desconocida; de ellas, la más importante, es una molécula de 20.000 daltons (20K) codificada por el mismo gen que interviene en la síntesis de la GH de 22 K. Esta variante más corta de GH, a la que le faltan 15 aminoácidos (del 32 al 46), es el resultado de la transferencia de un segmento de un exón (segmento del gen expresado) a un intrón (segmento del gen no expresado) y supone entre un 10% y un 15% del contenido de GH hipofisario (12,13). Esta última forma se une débilmente a los receptores hepáticos lo que ha hecho dudar de su papel biológico (14) y parece, además, que la molécula de 20 K tiene una acción menos importante sobre el metabolismo de los hidratos de carbono que la molécula de 22 K (15), concretamente, por una reducida actividad "insulina-like" de la forma 20 K (16).

Recientemente, se ha descrito otra posible variante de la hormona de crecimiento (17), con 17,5 K de peso molecular y 151 aminoácidos (por pérdida de los situados en las

posiciones 32 a 71), y productos biológicos de este tamaño han sido aislados tanto en hipófisis (18) como en suero (19). En todos los casos se producen, en primer lugar, péptidos de mayor tamaño (de unos 217 aminoácidos) y con una vida media corta, que representan prehormonas (26 aminoácidos de secuencia señal) y que, tras su paso por el retículo endoplásmico rugoso, dan lugar a las formas maduras de 191 y 176 aminoácidos y 20 ó 22 K (20,21).

Aparte de las dos o tres variantes descritas, podemos encontrar en el plasma un gran número de formas de GH circulantes procedentes de modificaciones en su molécula, bien por procesamiento enzimático, asociación y/o polimerización o simplemente, por fragmentación y cuya proporción relativa en el plasma viene determinada por sus diferentes ritmos de aclaramiento, capacidad de unión a sus proteínas transportadoras y vida media biológica (22,23); siendo estas formas moleculares de GH independientes de los estímulos aplicados a la célula somatotropa (24).

La GH pertenece a una familia de hormonas polipeptídicas que incluye la prolactina y el lactógeno placentario, procedentes todas, al parecer, de un mismo gen (25). De hecho, la GH tiene gran homología con el lactógeno placentario al poseer dos puentes disulfuro y 191 aminoácidos, siendo los 161 primeros idénticos en ambas hormonas. Investigaciones recientes sugieren la existencia de

codones en el genoma humano para otras moléculas relacionadas con la GH y que no llegan a ser expresadas (19).

Por otra parte, en todos los vertebrados se expresa el gen de la GH, habitualmente uno, sin embargo, el genoma de los primates contiene una familia de cinco genes (GH1 o GH-N, CSHP1, CSH1, GH2 o GH-V y CHS2) estrechamente ligados entre sí y con un alto grado de homología entre ellos (25), pero sólo uno de ellos, GH1 o GH-N, codifica la GH hipofisaria, mientras que el resto sólo se expresa a nivel placentario (27). Los genes que integran este "cluster" residen en una porción de 50.000 pares de bases (50 kb) en el brazo largo del cromosoma 17 (28,29,30).

La regulación de la transcripción del gen GH1 se cree que es realizada por la interacción de proteínas reguladoras específicas (factores "trans") con secuencias concretas de DNA (factores "cis"), que se localizan en la región del promotor situada previamente (500 pares de bases) al sitio de inicio de la transcripción génica (31). Actualmente, se conocen varios factores de transcripción: GHRH, bien directamente o a través de AMPc (29), Triiodotironina (32), Glucocorticoides (33), ácido retinoico (34) y el principal factor de transcripción GHF-1, también conocido como Pit-1 (35).

Sólo el auténtico gen de GH presente en la región 5' del final del "cluster" se expresa en la hipófisis anterior y esta especificidad hipofisaria está ligada a la presencia de dicho factor de transcripción de GH en las células somatotropas (36). Este factor se une a la región del promotor del gen GH1 en la célula somatotropa permitiendo que se realice la transcripción génica después de que un estímulo actúe sobre ellas. En ausencia de este factor el promotor inactivo de GH sería refractario a cualquier otra posible señal estimulante (37,38).

Cada uno de los cinco genes tiene cinco exones y cuatro intrones intercalados. La escisión del segundo intrón del gen GH1 conlleva un empalme alternativo, del que resulta una delección del mensaje de los aminoácidos 32 a 46, dando lugar a la variante de GH de 20 K (21), variante que, como vimos, representa el 10% del contenido hipofisario de hormona de crecimiento.

### II.1.2. Fisiología.

La hormona de crecimiento empieza a detectarse en el suero fetal hacia el final del primer trimestre de gestación. Aumenta luego rápidamente hasta alcanzar un pico en la 20ª semana (39), disminuyendo, lentamente, sus niveles hasta el nacimiento, momento en el que vuelven a elevar hasta la 1ª

semana de vida postnatal (39,40) y, ya después, disminuir sus niveles de forma paulatina. A partir del primer año y medio de vida extrauterina empiezan a elevarse de nuevo de manera progresiva (41,42), convirtiéndose la GH en la principal hormona responsable del crecimiento (43) y alcanzando en la pubertad sus niveles más altos (44,45) declinando después, paulatinamente, hasta la senectud (8,9,46,47).

La concentración plasmática de GH varía ampliamente en el transcurso de las 24 horas, aproximadamente, desde 20 pmol/L a 1 nmol/L, lo que hace de la determinación aislada de la hormona una información de escaso valor (48).

Estas oscilaciones son debidas a que la hormona de crecimiento no se segrega de forma continua, sino que, sobre unos niveles uniformemente bajos, aparecen "episodios" de brusca liberación hormonal, que en el hombre aparecen entre cuatro y ocho veces en cada período de veinticuatro horas (49,50,51).

Este patrón ultradiano de secreción pulsátil tiene considerable variación interindividual, pero sus características tienden a ser constantes en el mismo individuo (52,53) y está presente tanto en el hombre como en el resto de los mamíferos, siendo la concentración hormonal muy baja en los intervalos que median entre dichos pulsos secretorios (54).

El número de pulsos en 24 horas oscila de 6 a 11 y la mayor cantidad de hormona es segregada durante la noche. Además, otros pulsos de considerable amplitud y no relacionados con el sueño se presentan con la actividad física, el estrés o la ingesta (49,50,51,55,56).

En el ser humano la secreción de GH alcanza su máxima amplitud durante el sueño y se cree que un reposo adecuado es necesario para mantener un crecimiento normal (57,58). El sueño se correlaciona con la secreción de GH de tal manera que existe un incremento en las fases profundas del sueño (estados III y IV), mientras que las fases del sueño REM se acompañan de una relativa supresión de la secreción de GH (59) y, probablemente, este fenómeno está justificado por un tono somatostatinérgico descendido en dicho período (60). Además, durante la noche se dan condiciones de ayuno, de gran importancia sobre la secreción de GH como veremos más adelante (59,61).

Con la edad las concentraciones de GH tanto basales como en respuesta a diversos estímulos van decayendo (62); así mismo, aparece una disminución progresiva de su secreción en las 24 horas, detectándose menos pulsos y siendo éstos de menor tamaño (46,47,62,63,64). Los niños y adultos jóvenes presentan un mayor número de episodios secretorios durante el día que los sujetos mayores de 60 años (45,62,65,66).

La hormona de crecimiento se eleva llamativamente en la pubertad, a expensas de una mayor amplitud de los pulsos segregados, sin que cambie la pulsatilidad total pero aumentando la amplitud de dichos pulsos, que incrementan también su tamaño durante el día (67,68,69).

Los datos existentes no parecen indicar que en el ser humano, a diferencia de otras especies, como los roedores, existan claras diferencias entre sexos en lo que a patrón secretorio o en la cantidad de hormona de crecimiento segregada se refiere, aunque el diferente ritmo de maduración en la pubertad entre varones y hembras hace que a esas edades existan diferencias en la secreción (67,70,71). También está sometido a debate si el incremento de la secreción de GH observado en este período está mediado tanto por andrógenos como por estrógenos (69) o si estos últimos serían los responsables de todo el fenómeno (72).

Otras muchas circunstancias fisiopatológicas modifican de alguna manera la secreción de hormona de crecimiento, sin embargo, los patrones de secreción observados tienen un papel importante en la modulación de las señales transmitidas, tal como se ha visto en animales de experimentación (73,74), demostrándose que pueden funcionar como una señal biológica para hacer óptimo el crecimiento y diferenciar otros factores dentro de un solo órgano y entre órganos diferentes (75,76) y en el ser humano, donde se ha establecido claramente que la

administración dividida de la GH a niños deficientes provoca un mayor estímulo sobre el crecimiento que la misma dosis en menor número de inyecciones (77,78); y que la administración pulsátil de GH incrementa los niveles de IGF-I de manera más importante que una dosis fija (79). También se postula y existen evidencias a favor de que la GH regula su propia secreción, tanto cualitativa como cuantitativamente, actuando a través del estímulo sobre somatostatina y su expresión génica (80,81). Por otra parte, HERRERA y cols. muestran en trabajos recientes cómo la segregación de una misma cantidad hormonal se produce con un similar patrón de pulsatilidad, tanto en sujetos normales (82) como en distintos estados fisiopatológicos (83).

### II.1.3. Acciones de la hormona de crecimiento.

La GH no sólo estimula el crecimiento somático sino que posee importantes acciones sobre el metabolismo intermediario con variados efectos: hiperglucemiante, lipolítica y anabolizante (84,85,86,87).

La marcada acción anabolizante de la GH se hace patente, de forma inmediata, tras la administración de la hormona a animales hipofisectomizados o niños GH-deficientes, por activación de todos los procesos implicados en la neosíntesis proteica y determinando que el balance

nitrogenado negativo que presentan pase a ser fuertemente positivo (13,88).

La hormona de crecimiento promueve un mayor aporte de aminoácidos a los tejidos facilitando los procesos de biosíntesis y disminuyendo los de catabolismo proteico. Aunque los efectos anabolizantes de la hormona de crecimiento ocurren en tejidos tan variados como hueso, cartílago, músculo, hígado y una serie de vísceras y glándulas, quizás es en músculo e hígado donde alcanzan mayor expresión (13,38,89).

La GH tiene una acción antiinsulínica elevando las concentraciones basales de glucosa en plasma y aumentando su producción hepática. Disminuye los niveles plasmáticos de colesterol e incrementa los de triglicéridos (84,85,86,90).

La administración de GH a sujetos deficientes de ésta aumenta la retención de sodio, potasio, calcio, cloro, fósforo y magnesio (13), incrementando el volumen extra e intracelular (91).

En el cartílago y el hueso incrementa la incorporación de sulfato a los proteoglicanos, así como la incorporación de timidina en el DNA condrocítico y la conversión de prolina en hidroxiprolina en el colágeno (92). El que estos efectos no se observasen "in vitro" hizo suponer que la hormona



actuaba directamente, sino a través de otros factores de crecimiento denominados somatomedinas (IGF-I e IGF-II) (93,94).

En tiempos, se propusieron acciones directas de la GH (95), aunque la teoría más aceptada hoy día sería que también actúa sinérgicamente en estos efectos locales. La GH induciría la proliferación de los precondrocitos en el cartílago fisario y facilitaría la expresión del gen codificador de IGF-I en estas células, mientras que IGF-I actuaría sobre células más diferenciadas por mecanismos auto o paracrinos (38,92,96,97). De esta manera, la GH actuaría sobre aquellas células progenitoras con mayor capacidad de división e IGF-I lo haría, preferentemente, en la capa proliferativa (98).

Una vez fusionadas las epífisis por acción de las hormonas sexuales tras la pubertad, la hormona de crecimiento no es ya capaz de continuar induciendo crecimiento lineal del hueso, aunque sí persiste su efecto sobre el ensanchamiento de éste a expensas del crecimiento perióstico. Este crecimiento óseo va a ser fundamentalmente dependiente de GH con la excepción de la mayor parte de los huesos del cráneo y cara en los que la regulación parece primordialmente intrínseca genética y no GH dependiente (9,97).

#### II.1.4. Proteínas Transportadoras de GH.

Nuestro entendimiento del eje somatotropo ha mejorado sustancialmente en los últimos años tras el descubrimiento, aislamiento y posterior caracterización de las proteínas transportadoras de GH.

Hasta hace relativamente pocos años se pensaba que la GH circulaba en forma libre por el plasma. No obstante, existían fuertes controversias sobre esta circunstancia, ya que, a veces, se medían formas moleculares diversas que, generalmente, se interpretaron como oligo o heteropolímeros (99). De hecho, hoy se considera que la GH plasmática representa una familia de proteínas más que una única hormona (100). La circulación contiene una enorme variedad de formas de GH, incluyendo las variantes monoméricas (64% de la inmunoreactividad del plasma), sus homo y heteropolímeros, así como sus fragmentos, cuyos efectos biológicos son difícilmente predecibles (100,101).

No es, sin embargo, hasta 1986 cuando dos grupos de trabajo publican la existencia de una proteína de transporte de alta afinidad y baja capacidad para el transporte de GH (102,103), en la actualidad bien caracterizada (104,105,106).

Aunque se han descrito, al menos, dos proteínas transportadoras de GH (GHBPs), presentes normalmente en el

suero humano (107), la mayor atención se ha focalizado en la proteína de baja capacidad (20-80  $\mu\text{g/l}$  plasma) y alta afinidad por GH ( $5 \times 10^8$  l/mol), conocida como GHBP1.

El complejo GH-GHBP1 transporta la mayor parte de la GH plasmática con una unión del 39-59% de la forma 22 K a la GHBP1 en circunstancias normales (104,108).

La GHBP1 se presenta en concentraciones de aproximadamente 1,5 nmol/L en plasma, con un peso molecular aproximado de 60 K y consta de 620 aminoácidos dispuestos en una cadena proteica única. Esta glicoproteína de cadena sencilla liga la GH con alta afinidad y baja capacidad pero no la GH de otras especies animales ni las formas lactógenas. La afinidad por la forma 22 K es mucho mayor que por la forma 20 K (106,108).

Además, se ha identificado una segunda proteína transportadora de alto peso molecular (100 K), baja afinidad ( $3 \times 10^6$  l/mol) y alta capacidad (2 mg/l) en el plasma humano (107). Menos del 5% de la GH va unida a esta proteína; sus niveles son mas elevados en la prepubertad que en la edad adulta. Esta GHBP2 es también específica para GH, pero tiene menor afinidad y mayor capacidad, su peso molecular es mayor y no está relacionada con el receptor de GH ni con la GHBP1 y parece transportar, preferentemente, la GH de 20 K (100,107).

Los niveles de GHP1 aumentan con la edad, son bajos en el feto y en el recién nacido y se elevan entre el 1º y 2º año de vida, alcanzando su máximo en el adulto joven de una manera progresiva, sin que se observe una elevación más llamativa durante la pubertad y sin mostrar diferencias en sus niveles en relación con el sexo (109,110), para descender, finalmente, con la senectud (109). La GHP1 es bastante estable y sus niveles no varían, significativamente, a lo largo del día en adultos y en niños (105,106,111,112).

En cuanto a su origen, hoy se piensa que no es más que una parte del receptor de la GH (113,114,115), concretamente, el dominio extracelular del receptor de la GH, como se ha demostrado en animales de experimentación (106,116) y en el propio ser humano (117), siendo su secuencia amino-terminal idéntica a la del conejo (106,118,119). No está claro, todavía, si se produce por fragmentación del receptor o por síntesis individualizada (117,119).

El significado funcional de esta proteína es aún poco conocido, sin embargo, podemos suponer que sirve como transportador y modifica la biodisponibilidad de la GH en los tejidos. En la rata la GHP1 restringe la GH al compartimento circulatorio y enlentece su aclaramiento plasmático (101).

La GHP1 está regulada por la GH, sus niveles son bajos en los déficits de esta última y se elevan bajo tratamiento

con GH; esta elevación se correlaciona con el aumento de los niveles de IGF-I (120).

La GHP2 se comporta de manera diferente, está elevada en pacientes con déficit de GH y disminuye bajo tratamiento con la misma (114).

La administración de testosterona se asocia a una disminución de GHP1, habiéndose descrito una correlación negativa entre ellas (120); además, en los sujetos con pubertad precoz, tratados con agonistas de LHRH, se elevan los niveles de GHP1 (120).

De cualquier forma, esta relación entre GH y GHP1 resulta compleja, los propios niveles de GH también se modifican por los de sus proteínas transportadoras teniendo éstas, por tanto, un papel en la regulación de la secreción de GH y así, influencias tanto positivas como negativas han sido ya descritas (112,120,121).

Se ha encontrado en individuos normales una relación inversa entre la cantidad de GH segregada en 24 horas y los niveles plasmáticos de GHP1 (112), que es llamativa incluso en la pubertad (68,122,123). Además, en los individuos portadores del enanismo tipo Laron, en los que existe una deficiencia del receptor de GH, que cursa con altos niveles de GH circulante (124), se detecta una mínima GHP1

(125,126). Incluso, en situaciones de posible resistencia a GH, en las cuales existe un fallo de crecimiento asociado a niveles normales o elevados de GH, se encuentran bajos niveles de GHP1, como en la insuficiencia renal (121) o en los pigmeos (127), sin que se encuentren disminuidos en aquellos estados en que sí lo hace la GH como, por ejemplo, en la obesidad (128).

#### II.1.5. Receptor de la hormona de crecimiento.

El primer paso en el mecanismo de acción de la GH es su unión al receptor específico de la membrana celular (113).

La estructura primaria del receptor hepático de GH humano es una proteína de 620 aminoácidos (111), con un dominio extracelular de 246 aminoácidos, una estrecha región transmembrana (residuos 247-272) y un dominio intracitoplasmático de 350 aminoácidos (113), habiéndose descrito algunas variantes de distinta afinidad por el substrato (129), bien patológicas (130) o en relación con su estado funcional o las formas de GH que liga (106,113).

Recientemente, se ha identificado el gen del receptor de la GH, que en realidad forma parte de una familia de genes que codifican los receptores de prolactina y hormona de crecimiento (131). Es codificado por un solo gen localizado

en el brazo corto del cromosoma 5 (5 p13-p14)(132,133) y posee gran homología con los receptores de prolactina e interleucinas (134). Consta de 10 exones con una longitud de 87 kilobases en el cromosoma 5. El exón 2 codifica el péptido señal, los exones 3 a 7 el dominio extracelular, el 8 el dominio transmembrana y el 9 y 10 el dominio intracelular (132).

Los receptores de GH en el niño se empiezan a detectar en el 200º día de vida (39,44). Por otra parte, los niveles de GHP1, marcadores indirectos del receptor de GH, nos muestran cómo los recién nacidos, prematuros o a término, tienen una pequeña actividad de GHP1 (109,114), aún cuando los niveles de GH son altos en esta época de la vida (39,40,111).

Todavía no está claro lo que sucede una vez que la GH se une a su receptor, no obstante, se han descrito varios segundos mensajeros implicados en dicho proceso (AMPc, GMPc, Proteincinasa C, Tirosincinasa) (113). HOCHBERG y col. (135) postulan que, una vez internalizado el complejo receptor-GH, este se vuelve a reciclar en el interior celular y parte de él se escinde dando lugar a la GHP1, presentando mecanismos de "up-regulation" con estímulos crónicos y de "down-regulation" en fase aguda, estando la disminución de GH asociada a una disminución de la expresión de su receptor.

Una disminución en la expresión del número de receptores de GH se ha encontrado en la insuficiencia renal, el ayuno y la diabetes mellitus (113). Un aumento en su número se ha visto bajo tratamiento con estrógenos e insulina (114); además, la GH es capaz de inducir "down regulation" de su receptor, lo cual puede ser un importante regulador de su acción en ciertos estados, como la desnutrición (113).

#### II.1.6. Metabolismo y Aclaramiento de GH.

Ya hemos visto cómo la hormona de crecimiento existente en el suero se encuentra tanto en formas monoméricas como poliméricas, es decir, heterogénea, libre y unida a proteínas de transporte (99).

La concentración de GH medida en sangre representa el balance entre su secreción por la hipófisis, distribución, degradación y posterior aclaramiento, con una tasa de secreción diaria de entre 1 y 2 mgrs. (136,137).

La vida media de GH en plasma es relativamente corta comparada con la de otras hormonas. Así encontramos en la literatura científica estimaciones entre 8 y 30 minutos, aunque la mayoría de los autores la sitúa, aproximadamente, en unos 20 minutos ( $19 \pm 2$ ) (138,139,140,141,143). Esta presenta dos fases, una inicial de 3.5 minutos y otra tardía

de 21' (137,139), con un ritmo de aclaramiento plasmático entre 2-4 ml/min.kg, que puede variar dependiendo de la edad y el sexo de los sujetos (141,142). Así, para adultos se establece un aclaramiento medio de 110 ml/min.m<sup>2</sup>, mientras que para niños es de 67 ml/min.m<sup>2</sup>. (141).

La GH aparece intacta en pequeñas cantidades en la orina, donde aparentemente representa menos de un 0,1% de la cantidad total de GH segregada en la sangre (144,145).

La mayoría de la GH se destruye por peptidasas hepáticas, renales y de los tejidos periféricos y, probablemente, sea más resistente a esta acción cuando esta unida a sus proteínas de transporte (101).

## II.2. SOMATOMEDINAS.

La consecuencia de la unión de GH a sus receptores de membrana en los distintos tejidos es, entre otras, la generación de varios factores de crecimiento a través de los cuales se ejercen las principales acciones sobre el mismo.

Ya en 1957 SALMON y DAUGHADAY postularon la existencia de un factor que estimularía la incorporación de sulfato a los proteoglicanos del cartílago fisario; dicha sustancia

desaparecía del suero en los animales hipofisectomizados, volviendo a aparecer al tratarlos con GH exógena (93); denominándose posteriormente a estos factores como "somatomedinas" por HINTZ (94).

En la actualidad sabemos que dichas "somatomedinas" son, en realidad, dos formas peptídicas estructural y funcionalmente similares a la insulina, y que hoy conocemos como IGF-I e IGF-II (146,147).

#### II.2.1. Estructura, composición y receptores de IGFs.

Los IGF-I y II son péptidos con pesos moleculares en torno a los 7.500 daltons que muestran una homología de alta secuencia del 70% entre sí y del 50% con la proinsulina (146,147,148).

El IGF-I es un péptido básico de 70 aminoácidos dispuestos en una cadena única con un peso molecular de 7.649 daltons y una homología del 43% entre sus secuencias de aminoácidos y las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la insulina (149,150).

El IGF-II es un péptido de 67 aminoácidos, con un peso molecular de 7.471 daltons, también en una cadena única y con un 65% de homología con el IGF-I y un 41% con las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la insulina (151).

El gen de la IGF-I está localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (152,153) mientras que el de IGF-II está situado cerca del gen de la insulina en el brazo corto del cromosoma 11 (153,154,155).

A diferencia de la mayoría de las hormonas, las somatomedinas se sintetizan en casi todos los órganos de la economía, aunque el tejido hepático constituye la mayor fuente de la somatomedina circulante (156,157).

Se han descrito dos tipos de receptores para somatomedinas, el tipo I que interacciona fundamentalmente con IGF-I e IGF-II, y más débilmente con insulina, y el tipo II que liga más eficazmente IGF-II y, muy débilmente, con insulina (158).

El receptor tipo I es muy similar al de la insulina, encontrándose su gen en el cromosoma 15 (159). Está constituido por un dímero de dos cadenas  $\alpha$  extracelulares y dos  $\beta$  intracelulares unidas covalentemente. Las cadenas  $\alpha$  constituyen el dominio de unión, mientras que las  $\beta$  contienen un dominio transmembrana y otro intracitoplasmático con actividad tirosincinasa para activar el mecanismo postreceptor (160,161).

El receptor tipo II no es similar al I ni al de la insulina. Está formado por una única cadena polipeptídica,

glicosilada con un puente disulfuro y presenta especial apetencia por IGF-II, poca por IGF-I y ninguna por insulina (161).

La GH regula tanto la biosíntesis de IGF-I como de IGF-II, siendo, por tanto, los niveles plasmáticos de IGFs dependientes de los de GH (162,163).

Los niveles de IGF-I se encuentra descendidos en los pacientes con déficit de GH, aumentan cuando se les administra GH a estos individuos así como en los sujetos acromegálicos (65,162,164,165,166). Curiosamente, IGF-II no está elevado en la acromegalia (165), ni descendido en las situaciones de déficit de GH, a no ser que éste sea completo (167). La elevación de IGF-I alcanza su máximo a las 24-48 horas de ser administrada la GH (164).

La relación entre GH e IGF-I se ha observado también en los estudios basados en el control de retroalimentación negativo que IGF-I parece ejercer sobre GH (168), mediante el estímulo de la somatostatina hipotalámica (169) a través de receptores específicos para IGF-I e IGF-II presentes en las células hipofisarias e hipotalámicas (170). Este efecto "feed-back" es ejercido a nivel local en la propia hipófisis (169) o, como también se ha demostrado, por la IGF-I circulante (171). Otra evidencia clínica que apoya este control de retroalimentación nos la proporcionan las elevadas

cifras de GH en los pacientes con enanismo tipo Laron, situación que cursa con niveles muy bajos de IGF-I (124).

La síntesis hepática de IGF-I depende, marcadamente, del estado nutricional del organismo. Así, en situaciones de desnutrición, aunque sea normal la secreción de GH, los niveles plasmáticos de IGF-I son muy bajos (172,173,174,175). La normalización del estado nutricional se acompaña de la recuperación de los valores normales del péptido, sin embargo, se precisa no sólo de una adecuada entrada de calorías sino que también exista un aporte mínimo de aminoácidos esenciales para la biosíntesis hepática de somatomedinas (176).

Sus valores resultan afectados también por las hormonas tiroideas y por los esteroides sexuales, que determinan un incremento de sus niveles en la pubertad (94). Curiosamente, se ha descrito cómo durante el sueño los niveles de IGF-I son un 30% más bajos, hecho que podría permitir la mayor secreción de GH en este período (177).

Sus niveles varían con la edad, son bajos en las etapas iniciales de la infancia, alcanzan su máxima secreción durante la adolescencia y descienden paulatinamente después de los cincuenta años (65,94,178).

Los niveles de IGF-II dependen de una mínima cantidad de GH circulante y no se elevan a pesar de que aumenten los de GH, permanecen invariables desde la edad de un año hasta el final de la octava década de la vida y, en general, están menos influenciados por la nutrición que los de IGF-I (15,179). En cuanto a sus acciones, parece que sus principales efectos están relacionados con el transporte intracelular de glucosa (180).

#### II.2.2. Acciones de las Somatomedinas.

Las acciones de IGF-I están mediatizadas por un sistema dual, la IGF-I circulante, producida en su mayoría en el hígado y que actúa de forma clásica y las IGF-I producidas localmente actuando de forma autocrina/paracrina. Además, sólo el 1% de la IGF-I se encuentra libre en el plasma, estando el resto ligada a una serie de proteínas de transporte, ya que, si esto no fuera así, muchos de sus efectos insulinoides serían intolerables para el organismo (181,182).

Las somatomedinas estimulan la síntesis de DNA en numerosos tipos celulares, generalmente, actuando sobre la fase tardía G1 del ciclo celular y facilitando la progresión hacia la fase S o de síntesis activa de DNA (183,184).

La investigaciones sobre IGF-I "in vivo" han confirmado la existencia de acciones "insulina-like" cuando se administra de forma aguda: disminuyendo los niveles de glucemia por incremento de su transporte y captación celular y por inhibición de su producción hepática; disminuyendo los niveles de ácidos grasos libres y aminoácidos ramificados; estimulando la glucólisis y la síntesis de glucógeno así como los procesos de oxidación intracelular en el tejido adiposo (171,178,185,186,187).

A nivel óseo la concentración más alta de receptores de IGF-I está en los condrocitos proliferativos mientras que los precondrocitos y condrocitos jóvenes en fase de diferenciación tienen un mayor contenido de receptores para la GH, hecho postulado por el modelo actual de interpretación de la acción GH/IGF-I sobre el crecimiento (92,97,188).

Estas acciones sobre el crecimiento tienen el respaldo clínico más evidente en su uso terapéutico en seres humanos, tanto sobre la función de crecimiento (178,186), como en su utilización terapéutica en los casos de resistencia insulínica marcada (188).

### II.2.3. Proteínas transportadoras de somatomedinas.

A diferencia de otras hormonas peptídicas las somatomedinas se encuentran en el plasma unidas muy estrechamente a una serie de proteínas transportadoras específicas conocidas genéricamente como IGFBPs. La existencia de estas proteínas ligadoras específicas de somatomedinas fue demostrada por ZAPF en 1975 (190) y más tarde confirmada por HINTZ y LIU en 1977 (191).

La unión de las IGFs a sus proteínas transportadoras explica por qué tienen una vida media circulante más larga, en comparación con proteínas de tamaños similares como la insulina y por qué no existen rápidas fluctuaciones séricas y sólo el 1% de la IGF-I circula libre en el plasma (148,177,192). Los IGFs libres tienen una vida media metabólica corta, de aproximadamente diez minutos, mientras que unidas a las IGFBPs se estima en horas (193); este hecho determina que la concentración sérica de cualquier péptido IGF esté condicionada, principalmente, por las concentraciones de su proteína transportadora.

Las IGFBPs conocidas en el momento actual, son una familia de, al menos, seis proteínas, designadas como IGFBP1, 2, 3, 4, 5 y 6, con similar estructura y propiedades. De ellas, sólo la IGFBP2 parece ser un inhibidor de la acción de la IGF-I (194).

Entre todas, las que presentan una función más importante en la actualidad y han sido mejor estudiadas son las IGFBP-1 e IGFBP-3. Se suelen presentar como complejos GH-dependientes de un peso molecular de alrededor de 150 K (195,196).

Los genes de IGFBP-1 y IGFBP-3 se localizan en el brazo corto del cromosoma 7. Ambos se encuentran separados por una distancia de 20 K (182,197).

La IGFBP-1 es un péptido de cadena sencilla con un peso molecular de 25.700 daltons. Sus niveles séricos son altos durante la vida fetal y en el recién nacido, disminuyen durante la niñez y se encuentran bajos en el adulto. La concentración en plasma está sometida a una variación circadiana, con niveles más elevados durante la noche. También, se elevan con el ayuno, en la diabetes mellitus y en la deficiencia de GH, existiendo una correlación inversa entre sus niveles y los de insulina circulante (198).

La IGFBP3 es la IGFBP que predomina en sangre determinando en gran medida las concentraciones séricas de IGF-I e IGF-II, a las que se une con afinidades similares. Es una proteína glicosilada de un peso molecular de 42 K que, después de captar IGFs, es capaz de asociarse a una subunidad ácido lábil para constituir un complejo ternario de alto peso molecular (150 K). Este complejo está constituido por una

subunidad  $\alpha$  (ácido-lábil de 84-86 K, glicoproteica), la propia IGFBB-3 (subunidad  $\beta$ , ácido-estable) e IGF-I ó IGF-II. Al parecer, la unión de la subunidad  $\beta$  y la IGF-I determina la posterior unión a la subunidad  $\alpha$ , inhibiéndose las acciones de la IGF-I en presencia de este complejo ternario (198,199,200,201).

Varios factores ejercen influencia en sus niveles, incluyendo la edad, el desarrollo sexual, la nutrición y las funciones hepática y renal. Aumenta durante el comienzo de la niñez y en la pubertad y disminuye en la vida adulta. Al igual que los de IGF-I sus niveles disminuyen con el ayuno y la malnutrición crónica pero mientras aquellos caen rápidamente, los de IGFBB-3 resisten 24 horas, ya que su cinética de variación es más lenta (202,203). No obstante, el factor de mayor importancia que los regula es la propia GH (196,198,204,205).

Aunque poco conocidas todavía, las IGFBBs están siendo involucradas en numerosas funciones (206), tales como:

- 1) Restricción del acceso de IGFs al espacio vascular.
- 2) Vehículo de transporte para los factores de crecimiento (IGFs), a través de los capilares.
- 3) Control de la distribución de IGFs a células y tejidos específicos y a los distintos subtipos de receptores, coordinando la regulación del crecimiento

entre distintos tipos celulares y el "pool" de IGFs capaz de actuar en cada momento, en cada tejido.

4) Control de las acciones de IGFs a nivel celular restringiendo su acceso a los receptores o todo lo contrario potenciándolas (206).

### II.3. CONTROL DE LA SECRECIÓN DE LA GH.

La hormona de crecimiento es un compuesto polipeptídico de fabricación preferentemente hipofisaria en las células somatotropas del lóbulo anterior, bajo el control del sistema nervioso central, integrador de las diversas influencias metabólicas, endocrinas y neurológicas, (58,207) y cuyo funcionalismo depende básicamente del balance entre las acciones estimuladoras e inhibitorias de dos péptidos hipotalámicos, GHRH u hormona liberadora de hormona de crecimiento y SS o somatostatina, respectivamente, que por la circulación portal alcanzan la glándula hipofisaria (208,209).

Los mecanismos a través de los cuales estas dos hormonas regulan la secreción de la hormona de crecimiento no están claramente establecidos en el ser humano. La investigación en animales provee datos contradictorios pero

básicamente coincide en afirmar que los pulsos de GH se generan a un nivel bajo de SS y elevado de GHRH (207). El que sea una disminución de SS o un incremento de GHRH el principal responsable de este fenómeno varía en las diferentes especies animales. En el hombre, al igual que en la rata, es probable que las SS module el momento del pulso mientras que el GHRH determine la magnitud del siguiente pulso (52,208), hecho que parece confirmarse en los últimos trabajos publicados (210).

Así, se piensa hoy que el GHRH sería responsable de la amplitud de los episodios secretores de hormona de crecimiento mientras que la somatostatina determinaría la frecuencia y duración de dichos pulsos (211), siendo más importante la ritmicidad de la secreción de somatostatina que la de GHRH (212).

En forma general, la hipótesis dual de la regulación de la GH puede ser formulada como sigue: La emisión de un pulso secretorio de GH requiere una mínima inhibición por somatostatina y una adecuada respuesta de las células somatotropas de la hipófisis anterior al GHRH, mecanismos íntegros de transcripción del gen de la GH, niveles adecuados de RNA mensajero, un sistema de almacenamiento de la hormona formada y mecanismos de liberación por exocitosis intactos (213).

A continuación repasaremos los principales reguladores de la secreción de hormona de crecimiento.

### II.3.1. Hormona liberadora de hormona de crecimiento.

En 1961 REICHLIN y cols. postularon la existencia de un factor liberador de hormona de crecimiento a nivel hipotalámico (214), pero no fue hasta 1982 cuando se pudo aislar (215) y, posteriormente, secuenciar la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) a partir de su obtención en dos tumores pancreáticos productores de acromegalia (216,217).

El gen que codifica GHRH en el hombre es único y ha sido localizado en el cromosoma 20 (218).

Las tres formas de GHRH identificadas, de 44, 40 y 37 aminoácidos, respectivamente (216), tienen una actividad biológica prácticamente idéntica, tanto "in vivo" como "in vitro" y esta actividad biológica viene determinada por los primeros 29 aminoácidos (65). Las dos primeras formas han sido identificadas en el hipotálamo humano, donde se empiezan a detectar a partir de la 18ª semana de gestación y tanto unas como otras formas moleculares, son fabricadas inicialmente como formas pre-prohormonales de mayor tamaño, entre 107 y 108 aminoácidos (219,220,221,222).

El GHRH es un péptido perteneciente a la familia glucagón-secretina, que incluye también al VIP y GIP y, estructuralmente similar al péptido histidina-isoleucina; fue previamente aislado en el tracto gastrointestinal ya que, además de hallarse en el hipotálamo, se ha encontrado en la placenta, el intestino delgado y el páncreas, donde ciertos tumores son capaces de sintetizar GHRH (219,223).

Las neuronas productoras de GHRH se localizan en el hipotálamo mediobasal, fundamentalmente, en los núcleos arquato y ventromedial, y en menor número en el infundibular. De estos núcleos parten proyecciones axónicas hacia la eminencia media, descargando en el plexo vascular primario del sistema portal hipotálamo-hipofisario (224).

El GHRH estimula de manera específica la liberación hipofisaria de GH pero también incrementa la transcripción del gen de la hormona e induce la diferenciación y crecimiento de las células somatotropas (29). Este efecto está mediado a través del AMP cíclico por activación de la adenilciclase (225) ya que la liberación de GH es precedida por un aumento del AMPc (226). En el cultivo primario de células la adición al medio de GHRH se asocia a un aumento de RNA mensajero citoplasmático de forma parecida al obtenido con AMPc (227,228), a la vez que a una movilización de calcio intracelular (229,230,231,232).

### II.3.2. Somatostatina.

KRULICH y col. en 1968 (233) fueron los primeros en detectar la existencia de actividad inhibitoria de hormona de crecimiento en extractos hipofisarios y posteriormente, fue secuenciada por primera vez en 1973 por BRAZEAU y col., identificándose como somatostatina (234). El gen que codifica la somatostatina es único y está localizado en el cromosoma 3 (235).

La somatostatina (SS) es un péptido hipotalámico de 14 aminoácidos que no sólo es un potente inhibidor de la secreción basal y estimulada de GH "in vitro" e "in vivo", sino también de una variada serie de secreciones endo y exocrinas (15); este péptido se encuentra ampliamente distribuido en el organismo a nivel neural, endocrino y digestivo (8,9).

Su lugar de producción es el núcleo periventricular, con proyecciones hacia la eminencia media y el núcleo arqueado, presumiblemente relacionadas con la existencia de un circuito entre ambos núcleos (224).

Se presenta bajo dos formas moleculares, de 14 y 28 aminoácidos que proceden del mismo precursor la pre-prosomatostatina, de 116 aminoácidos, que, tras ser

sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso, se transforma a prosomatostatina en el aparato de Golgi y, posteriormente, ya en los gránulos secretorios, se transforma en los péptidos activos (60).

La somatostatina inhibe selectivamente la secreción de GH (236), uniéndose a receptores específicos (237), disminuyendo los niveles de AMPc y el flujo de calcio a través de la inhibición de la adenilciclase de membrana y la acumulación intracelular de calcio (238,239).

### II.3.3. Otros moduladores de la secreción de GH.

La conexión entre el sistema nervioso central y las neuronas productoras de GHRH y somatostatina consiste en otras neuronas que, a través de señales bioeléctricas, neurotransmisores y péptidos, controlan también la secreción de GH. Aunque en los roedores los mecanismos de neuroregulación han sido muy estudiados, en la última década va tomando cuerpo la creencia de que en el ser humano el tipo de neuroregulación es diferente.

La compleja interacción entre la hormona liberadora de hormona de crecimiento y somatostatina está sometida, a su vez, a diversas influencias moduladoras de otros neurotransmisores hipotalámicos, además de factores

metabólicos y hormonales. Este conjunto de interacciones todavía no ha sido dilucidado con exactitud y numerosos datos, muchos de ellos contradictorios, se encuentran en la literatura científica actual; en último término, todos ellos actúan a través de la liberación de GHRH, somatostatina o modificando la interacción entre ambos.

A continuación, analizaremos cada grupo de estos factores moduladores implicados en el control de la secreción de la hormona de crecimiento:

#### II.3.3.1. Neurotransmisores.

##### a) Sistema Dopaminérgico.

La dopamina y sus agonistas estimulan o inhiben la secreción de GH en humanos y en animales, según numerosos estudios, con resultados contradictorios (240).

La dopamina al ser administrada como L-dopa libera GH (241,242,243), pero otros autores indican que este neurotransmisor inhibe la secreción de GH (244,245).

El hecho de encontrar estas discrepancias probablemente obedece a que el papel de la dopamina

sería básicamente modulador y dependiente del estado funcional de las vías implicadas primariamente en ese control, lo que explicaría la dualidad de los efectos estimulantes o inhibitorios atribuidos a este neurotransmisor (212,246,247).

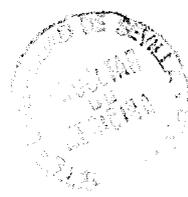
#### **b) Sistema adrenérgico.**

Tanto epinefrina como norepinefrina estimulan la liberación de GHRH, bien a través de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  (56,248) o, indirectamente, inhibiendo el tono somatostatinérgico, hecho que parece más relevante en los últimos trabajos (249). Por el contrario, la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos inhibe la liberación de GH "in vivo" (58), mientras que los  $\beta$ -bloqueantes estimulan la secreción de GH (250).

En condiciones normales, existe un predominio de la vía  $\alpha_2$  sobre las vías  $\alpha_1$ , estas últimas, probablemente, estimulan la liberación de SS (58,212).

#### **c) Sistema colinérgico.**

En los últimos años, las vías colinérgicas muscarínicas han pasado a desempeñar un papel importante



en los mecanismos de neuroregulación de la secreción de GH (58,246,251).

Su estimulación inhibiría la SS y su bloqueo origina una inhibición de la secreción de GH (252,253,254,255).

Los agonistas colinérgicos eserina y piridostigmina incrementan tanto la secreción basal como la estimulada de GH, mientras que, por otro lado, los bloqueantes muscarínicos, atropina y pirenzepina, abolen ambos tipos de respuestas, incluso a la GHRH (242,253,254,255).

En la actualidad se piensa que este sistema funciona acoplado al adrenérgico, quizás modulando la actividad funcional de las vías adrenérgicas balanceando la preponderancia de las vías  $\alpha$ 2-adrenérgicas y  $\beta$ 2-adrenérgicas (212).

#### d) **Sistemas serotoninérgico e histaminérgico.**

La serotonina y sus precursores estimulan la secreción de GH en animales de experimentación, mientras que en humanos los resultados son muy contradictorios (58,212). Tanto la histamina como sus agonistas parecen incrementar la secreción de GH a través de los

receptores H1, mientras que los bloqueantes H1 la inhiben (58).

**e) Sistema gabérgico (GABA).**

Se ha descrito que el GABA puede incrementar las concentraciones de GH pero también que las inhibe (58), quizás, porque sus acciones son indirectas y dependientes de otros neurotransmisores, fundamentalmente dopaminérgicos (212).

**f) Otros neuropéptidos.**

Un gran número de neuropéptidos se han encontrado en el hipotálamo y varios de ellos se han asociado con acciones moduladoras sobre la secreción de GH, tales como TRH,  $\beta$ -endorfinas y encefalinas, GnRH, neurotensina, bombesina, galanina, gastrina, VIP, pero pocos datos apoyan que posean un papel relevante en los seres humanos (58,246,256).

Así mismo, se cree que las prostaglandinas tipo E, estimulan la GH, directamente o a través de vías adrenérgicas (257).

Además, un gran número de metabolitos específicos, estados nutricionales, composición corporal, edad, ejercicio, sueño y otros factores endógenos o exógenos regulan la secreción de GH en el ser humano (258).

#### II.3.3.2. Factores Metabólicos.

##### a) **Aminoácidos.**

Los aminoácidos arginina, valina, leucina e isoleucina, estimulan la secreción de GH, quizás, disminuyendo el tono somatostatinérgico (259). Aunque no todos los aminoácidos se muestran activos en el control de la GH, algunos como la arginina y la ornitina, son potentes estimuladores de la secreción hormonal, sin que se sepa, a ciencia cierta, su mecanismo de acción (260).

##### b) **Ácidos grasos libres (FFA).**

El cambio agudo en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres tiene los mismos efectos cualitativos que las variaciones de la glucemia. Su aumento inhibe rápidamente la GH (261) y su disminución estimula, a las 2-3 horas, la liberación de la hormona de crecimiento (251,262,263).

c) Glucosa.

La hiperglucemia inhibe la secreción de GH (264), bloqueando la respuesta de GH a GHRH a través de la liberación de somatostatina (265).

La hipoglucemia, concretamente, el valor absoluto de la glucemia más que el grado de decremento en sus niveles, es un poderoso estímulo de la GH; este efecto no es mediatizado por los niveles de insulinemia sino por ella misma a través de una inhibición de la liberación de somatostatina (266).

d) Ácido retinoico.

El ácido retinoico ha resultado ser un factor importante en la regulación y en la propia secreción de GH, observándose en la práctica clínica que su deficiencia provoca una disminución en la tasa de crecimiento (267).

**II.3.3.3. Factores hormonales.**

Los esteroides sexuales, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el

control dinámico de la secreción de GH, reflejando el hecho de que múltiples hormonas periféricas también actúan o son esenciales para el mantenimiento de la integridad del eje somatotropo.

**a) Esteroides sexuales.**

Las hormonas gonadales juegan un papel importante en la neuroregulación de GH en los seres humanos. En ambos sexos la secreción de GH se incrementa llamativamente en la pubertad (68,72,122).

Se ha postulado un diferente patrón de secreción de GH en función del sexo, con una mayor frecuencia y amplitud de pulso en las hembras (268,269), aunque es objeto de bastante controversia en la actualidad (72).

Los estrógenos actuarían a nivel hipotalámico, modulando el ritmo de secreción de GHRH/SS, mientras que los andrógenos actuarían preferentemente a nivel hipofisario, modulando la sensibilidad y/o el número de receptores a GHRH (270). Los andrógenos potencian la secreción de GH bien directamente (271,272,273) o, como también se ha postulado, a través de su conversión a estrógenos (72).

### b) Glucocorticoides.

Los glucocorticoides poseen una acción doble, a bajas dosis o, tras su administración aguda, promueven la secreción de GH, mientras que la administración crónica o, a dosis altas, la suprime (274,275,276). Esta potenciación de la secreción de GH viene acompañada de una mayor amplitud y frecuencia de los pulsos secretorios (277).

Por otra parte, los glucocorticoides son necesarios para una adecuada respuesta de GH a sus estímulos fisiológicos (278). Así, en estudios realizados "in vitro" se demuestra que son capaces de potenciar la expresión del gen de GH (269) a unos niveles diferentes de la tiroxina (280).

### c) Hormonas tiroideas.

La hormona tiroidea juega un papel muy importante en la regulación del gen de la GH (279,281), fenómeno descrito extensamente en la literatura médica (282,283).

El hipotiroidismo en los seres humanos se asocia a bajos niveles de GH y reducidas respuestas a sus estímulos fisiológicos por una depleción del contenido

hipotalámico de GHRH, que se acompaña de bajos niveles de IGF-1; estos hallazgos, además, revierten con la administración de tiroxina (284,285,286).

Por otro lado, en el hipertiroidismo se ha descrito una disminución de la respuesta de GH a algunos estímulos (287,288), así como un aumento de la frecuencia y amplitud de los pulsos secretorios de GH (289).

d) GH e IGF-I.

Los mecanismos de "feed-back" que controlan la secreción de GH son múltiples y complejos y parecen demostradas tanto la existencia de un asa ultracorta de retroalimentación negativa para GHRH (290) como para la propia hormona de crecimiento (80,291), sin embargo, el mecanismo normal mediado por IGF-I parece ser el más importante regulador (168,169,292,293).

#### II.4. ESTADO NUTRICIONAL Y EJE SOMATOTROPO.

El proceso de crecimiento depende fundamentalmente de factores genéticos y ambientales. La máxima altura que puede ser alcanzada está genéticamente determinada, pero la expresión de esta potencialidad depende básicamente de la salud y del estado nutricional.

##### II.4.1. Obesidad.

Son numerosos los trabajos y las observaciones clínicas que muestran una reducción en la secreción basal y estimulada de la hormona de crecimiento en sujetos con sobrepeso y, a pesar de ello, estos sujetos exhiben generalmente una mayor altura y velocidad de crecimiento asociada a una maduración ósea acelerada (294).

Estos niveles disminuidos de GH aparecen tanto en hombres, mujeres y niños obesos (63,128,295,296). Los niveles basales de GH son bajos, el ritmo circadiano está abolido y la hormona de crecimiento no responde a numerosos estímulos clásicos, salvo el sueño y el propranolol (69); algunos

autores encuentran defectos tanto en el patrón secretorio como en la vida media hormonal (128).

Los sujetos obesos presentan una marcada disminución en la respuesta de GH a GHRH, arginina y L-Dopa; esta disminución se ha atribuido a la propia obesidad y/o a una alteración hipotalámica preexistente. Sin embargo, tras reducir el peso se restaura la respuesta parcial o totalmente a dichos estímulos (296,297,298); además, esta respuesta no guarda relación con los niveles de glucosa, insulina y ácidos grasos libres (299).

Una respuesta anormal al test de clonidina se observa en la obesidad (300), pero no ha sido tan clara con otros estímulos (296,300). También aparece cuando se emplea como estímulo el test de GHRH (296) y se ha encontrado una disminución en la respuesta a los estímulos con galanina y dexametasona (301).

En la obesidad los patrones de pulsatilidad se modifican (296,302,304,305). Específicamente, disminuyendo el número y amplitud de los pulsos secretorios (63,306), así como la cantidad de hormona de crecimiento segregada (63,128,303,304,306).

No obstante, los niveles de somatomedina pueden encontrarse normales o elevados (128,307,308), hecho que,

frecuentemente, se ha atribuido a la insulina (167,298,304,309). La propia insulina puede suprimir la liberación de GH "in vitro" por interferencia directa en las células hipofisarias o por un alto tono somatostatinérgico presente en la obesidad (296), aunque este defecto no está claro si es primario o secundario a la retroalimentación por insulina, IGF-I u otros factores desconocidos, tales como opioides endógenos (310) e, incluso, a un factor de crecimiento circulante, distinto de la insulina y de las somatomedinas (311).

Los individuos obesos podrían tener menos GHBP por lo que la hormona de crecimiento sería aclarada mas rápidamente del plasma, sin embargo, sucede lo contrario, ya que tienen mayores niveles de proteína transportadora de GH, aunque la hormona de crecimiento parece tener en estos individuos una vida media mas corta (128).

Por otro lado, numerosas observaciones clínicas nos hacen pensar que los cambios en los niveles de GH contribuyen al desarrollo de obesidad; la GH promueve la lipólisis, inhibe la utilización periférica de glucosa y favorece la movilización de los ácidos grasos; además, los niños con deficiencia de hormona de crecimiento presentan una obesidad moderada y disminución de su masa muscular, que se corrigen tras la administración de GH y ésta se ha empleado en tratamientos de obesidad para preservar la masa proteica

durante la restricción calórica (308). Este efecto de la obesidad podría ser debido a la sobrealimentación ya que en algunos estudios se corrige cuando se modifican únicamente los hábitos alimenticios. Otros autores, sin embargo, no encuentran a corto plazo una normalización de la secreción (312).

#### II.4.2.- Malnutrición.

Múltiples experiencias muestran cómo la deficiencia de nutrientes, tanto calórica como de aminoácidos esenciales, se manifiesta como fallo o retraso del crecimiento. Los estados de ayuno y de malnutrición crónica determinan una resistencia a la acción de la hormona de crecimiento, que cursa con una disminución en los niveles de somatomedinas en plasma (172,175,176), tanto a corto (313,314) como a largo plazo (172).

En la anorexia nerviosa, la malnutrición y el ayuno simple se observan marcados incrementos en las concentraciones medias de GH (61,173,315,316,317,318). El aumento de la secreción de GH se caracteriza por un incremento en la amplitud y en el número de episodios secretores (61,316,319,320).

Ni el ritmo de crecimiento ni los niveles de IGF-I mejoran en la malnutrición con la administración de GH exógena (314,321,322,323,324). En cambio, sí lo hacen con la realimentación, como se ha observado en estudios de ayuno corto y posterior realimentación, donde los niveles de IGF-I descienden rápidamente pero se recuperan cuando se administra un aporte proteico y energético suficiente (313).

Los mecanismos metabólicos y hormonales por los cuales la deprivación nutricional incide en el control hipotalámico de la secreción de GH no son bien conocidos, aunque se involucra frecuentemente a IGF-I ya que ésta inhibe directamente la secreción hipofisaria de GH y estimula la secreción de somatostatina hipotalámica (60,169,317).

Por otra parte, se ha descrito que este cambio en los niveles de GH aparece antes de que baje la IGF-I (61), lo que puede reflejar la lenta caída de las IGFs por su unión a sus proteínas transportadoras y que se acompaña de altos niveles de IGFBP1 e IGFBP2 y bajos de IGFBP3 (325), lo cual reduce aún más la efectividad de IGF-I (326,327,328). Incluso, se ha visto que pequeñas dosis de IGF-I recombinante suprimen este incremento de GH mediado por el ayuno (329), hecho que pudiera también estar condicionado por una disminución de la inhibición normal de insulina sobre la célula somatotropa (330) o, como se ha propuesto en otras ocasiones, inhibidores desconocidos atenuarían el "feed-back" negativo de IGF-I

sobre GH (176). Los ácidos grasos libres (FFA) inhiben la respuesta de GH a GHRH pero no parecen estar implicados en estos procesos (263,331).

En la malnutrición quizás esté reducida la capacidad del hígado y otros tejidos para sintetizar IGF-I en respuesta a niveles circulantes adecuados de GH (172,324,332). Este estado de resistencia a GH puede ser debido a una disminución de los receptores de GH o a un defecto posreceptor (33,334), y cursa con niveles de GHBP disminuidos (121).

La regulación de los niveles de IGF-I por la nutrición puede desempeñar, en un gran número de situaciones, una importante función en el mantenimiento de aquellos procesos anabólicos, promotores del crecimiento, que no son estimulados cuando los aportes alimentarios están comprometidos, permitiendo así preservar la energía para otras funciones metabólicas esenciales en el mantenimiento de la vida (314). Esta disociación en la relación normal de GH/IGF-I indica una resistencia a las acciones promotoras del crecimiento de IGF-1, mientras que los niveles elevados de GH aumentarían la producción hepática de glucosa, la lipólisis y conservación del nitrógeno como cambios adaptativos a la desnutrición (335); un fenómeno similar aparece en la diabetes mellitus (336).

## II.5. MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA GH.

Se estima que la mayor parte de los hipocrecimientos formarían parte de variantes de la normalidad y sólo un pequeño tanto por ciento serían patológicos. La prevalencia actual del déficit de GH se evalúa de forma muy variable entre 1:4.000 a 1:10.000 nacidos vivos (337,338). Sin embargo, en numerosas ocasiones, el diagnóstico no es sencillo o posible y una parte de ellos queda sin filiar a pesar de que la causa deba de ser siempre investigada.

El diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento no se puede fundamentar sólo en criterios auxológicos, ya que estos son similares en una variedad de alteraciones del crecimiento de causas diferentes. Por otra parte, la secreción normal de GH, que exhibe un patrón circadiano episódico con variación intra e interindividual amplia, depende de la integridad de una unidad estructural y funcional compleja que engloba la hipófisis, el hipotálamo, los sistemas de neurotransmisores y el sistema nervioso central. Siempre que cualquiera de estos componentes resulte dañado anatómica o funcionalmente se produce una secreción inadecuada de hormona de crecimiento.

La valoración de la secreción de hormona de crecimiento dista de ser una tarea fácil y hoy en día presenta todavía dificultades importantes. Hasta los años sesenta, en que se introdujo el radioinmunoensayo (RIA) para determinar la GH plasmática (339), el diagnóstico de deficiencia de GH se basaba en las pruebas y observaciones antropométricas. En la actualidad disponemos de diversos tipos de análisis: inmunoanálisis, radiorreceptor-análisis y bioanálisis. En la práctica clínica diaria se usa el inmunoanálisis reservándose el último para la investigación básica.

El radiorreceptor-análisis mide la GH en función de la capacidad de unión a su receptor fisiológico (340), reflejando, indirectamente, la bioactividad de la hormona, pero las preparaciones de receptores tienen una estabilidad limitada, son difíciles de manejar y caras, por lo que su uso no está extendido.

#### II.5.1. Inmunoanálisis de GH.

Se incluyen en este apartado los métodos de radioinmunoensayo (RIA), radioinmunométricos (IRMA) y los inmunoanálisis ligados a una actividad enzimática (ELISA); todos ellos se basan en la capacidad de un anticuerpo para reconocer un antígeno. Existe una gran variabilidad en los

resultados al usar diferentes inmunoanálisis (341,342,434,344) debida a la utilización de anticuerpos policlonales o monoclonales, a la capacidad de detección de otras formas de GH, además de la 22 K, y a su sensibilidad en el rango bajo de la concentración para determinar GH. Todo ello obliga a disponer de valores de normalidad propios y hace difícil comparar los resultados obtenidos por diversos investigadores.

El estudio de la secreción de GH se realiza midiendo su concentración en el suero mediante RIA específico. En 1963 ROTH y cols. fueron los primeros en determinar la GH en plasma, observando que su secreción es pulsátil, discontinua y de mayor intensidad durante las horas del sueño nocturno (345), por lo que el estudio de una única muestra sanguínea durante el día supuso encontrar cifras no valorables para el diagnóstico. Este dato justificó el empleo de las llamadas pruebas dinámicas de la secreción de GH, que consisten en administrar una substancia secretagoga de GH y determinar la respuesta máxima tras dicho estímulo. Existen variaciones en la respuesta obtenida para cada estímulo en función de la edad, sexo, estado nutricional y estadio puberal (346), lo que llevó a los investigadores a buscar otras formas más fisiológicas de determinar la concentración de hormona de crecimiento (secreción espontánea, GH urinaria...) que revisaremos más adelante.

### II.5.2. Pruebas clásicas de estímulo de GH.

Los test farmacológicos y fisiológicos, que muestran el máximo nivel de GH tras administrar distintos estímulos, son la prueba mas extendida para diagnosticar los déficits de GH (347,348); sin embargo, su interpretación está sujeta a gran controversia en la actualidad por varias razones:

1) Estos datos se han obtenido, fundamentalmente, en niños bajos sometidos a estudio por posible déficit de GH, con lo que se tienen pocos estudios de respuestas en sujetos normales.

2) Está comprobado que la magnitud de la respuesta de GH está sometida a una considerable variación interindividual (348), por lo que se llegó al acuerdo de determinar una insuficiencia si al menos dos pruebas eran negativas y a unos niveles arbitrarios de respuesta que, generalmente, están entre 7,5 y 10 ng/ml según la metodología empleada (338,349,350).

3) Existen variaciones de la respuesta de GH para cada estímulo, edad, sexo, estado nutricional y estadio puberal (346,350,351,352).

4) Entre un 10% y un 15% de los individuos normales no responden a dichas pruebas y hasta un 30% no lo hacen durante las pruebas fisiológicas.

En el siguiente cuadro-resumen se presentan la mayoría de las pruebas empleadas y autores que han propuesto su uso:

**PRUEBAS DE ESTIMULO DE HORMONA DE CRECIMIENTO .**

Fisiológicas:

Sueño (353,354)	Medición tras inicio de sueño en los minutos	60' y 90'.
Ejercicio (355,356)	Subida de escaleras (10 min) Clicóergómetro 2 wat/kg peso corporal (10 min).	0', 15-20'.
<u>Farmacológicas:</u>		
Arginina (357,358)	0,5 g/kg peso IV en suero fisiológico al 10%, en 30'. (Máximo 30 gr).	-30,0,15,30 45,60,90',2h.
Insulina (347,359)	0,1-0,05 UI/kg peso IV. (glucemia < 40 mg/dl)	-30,0,15,30 45,60,90',2h.
Clonidina (360,361)	0,15 mg/m <sup>2</sup> por vía oral.	-30,0,30,60 90,120,150'.
Glucagón- Propranolol (362,363)	0,1 mg/kg im. o sc., 2h antes se administra propranolol a dosis de 0,75 mg/kg oral.	0,60,90,120 150, 180'.
L-Dopa- Propranolol (363,364)	<15 kg-125 mg v.o. <35 kg-250 mg v.o. >35 kg 500 mg v.o.	-30,0,30,60 90,120'.
GHRH (*)	1 µg/Kg peso corporal i.v.	-30,0,15,30 45,60,90',2h.

(\*) La prueba de GHRH se utiliza hoy en día para discriminar entre causas hipotalámicas o hipofisarias de

deficiencia de GH más que como prueba diagnóstica. La falta de respuesta de GH a una única administración de GHRH no excluye el origen hipotalámico del trastorno y es preciso realizar un cebamiento previo (65,365,366,367).

Durante la pubertad se incrementa la respuesta de GH a distintos estímulos por el sinergismo existente entre hormonas sexuales y GH, lo que ha dado lugar a la realización de las pruebas bajo primación con esteroides sexuales (338,368) que, incluso, se objetiva cuando se determina la secreción espontánea hormonal en 24 horas (369).

La discrepancia más frecuentemente demostrada es la encontrada en niños con pobre crecimiento que responden bien a los test de estímulo pero que tienen una secreción espontánea de GH en 24 horas baja; este hecho conocido como "disfunción neurosecretora de GH" está en la actualidad bien documentado (43,370,371,372) y constituye una entidad nosológica que se beneficia del tratamiento con hormona de crecimiento biosintética (373,374,375).

De todas formas, todavía los test de provocación constituyen la prueba diagnóstica del déficit de GH más extendida y, qué duda cabe, tienen su utilidad en determinadas situaciones (376).

### II.5.3. Secreción espontánea de hormona de crecimiento.

Como consecuencia de que la capacidad diagnóstica de los test de estímulo farmacológicos es muy cuestionable (377,378,379,380), durante los últimos años se han realizado grandes esfuerzos destinados a la determinación de los niveles plasmáticos espontáneos de GH a intervalos variables durante períodos de 12-24 horas, con o sin análisis matemáticos posteriores de los patrones secretorios pulsátiles. Este hecho ha aumentado de forma considerable nuestros conocimientos acerca de la importancia de la relación entre el crecimiento y la secreción de GH.

Como se expuso anteriormente, existen considerables variaciones en las concentraciones de GH durante las 24 horas. Estas variaciones pueden ser debidas, en un grado significativo, a varias causas: a) supresión de pulsatilidad de GH por nutrientes, como sucede en el estado postprandial (61,128); b) incremento de la secreción con el ayuno (61,316); c) incremento de la secreción durante el sueño (59,70); d) otros numerosos factores tales como ejercicio, edad, obesidad, pubertad, estado tiroideo y hormonal (46,128,287,370,381,382,383). Todas estas consideraciones han llevado a medir la concentración de GH durante las 24 horas del día o durante fracciones de este período, generalmente durante la noche, como principal período secretorio.

La determinación de GH en sangre, extraída a través de un catéter intravenoso a intervalos regulares, permite una estimación exacta de su concentración en ese momento particular (42); sin embargo, con este método se molesta al niño en cada muestreo y significa también mantener completamente ocupada a la enfermera que lo supervisa. Hoy en día, gracias a las técnicas de extracción continua (con un catéter delgado, heparinizado, que se inserta mediante una aguja intravenosa y se conecta a una bomba de extracción continua cuya frecuencia de extracciones oscila desde 0,5 a 5 ml/h), su realización es más sencilla. Con estos sistemas el niño y/o los padres pueden cambiar fácilmente el tubo en los momentos precisos y algunos de ellos, incluso, permiten al niño moverse libremente en el área hospitalaria requiriendo sólo la presencia de la enfermera cuando se presenta alguna incidencia. La extracción continua aporta un valor integrado para el intervalo elegido entre los cambios del tubo (43,67,384).

Por tanto, este tipo de pruebas pueden aportar información no sólo sobre el grado secretorio sino también acerca de sus características pulsátiles. Por otra parte, cuando la meta es determinar este patrón de pulsatilidad, es importante extraer las muestras sanguíneas a intervalos suficientemente cortos para no perder ningún pico, pero lo suficientemente largos como para permitir la caracterización de posibles ritmos circadianos o ultradianos (43,48,376).

Por consiguiente, para establecer el intervalo de muestreo, es necesario conocer la vida media de la GH (137,139,140,385); esta vida media tan corta obliga a frecuentes muestreos venosos para acaparar la mayoría de los episodios secretorios. La presencia de GHBP altera los niveles de hormona medidos ya que su grado de unión a GH no es el mismo a lo largo de la curva de las concentraciones; parece ser que a bajas concentraciones de GH hay una mayor afinidad por esta unión y viceversa. Este fenómeno se acentúa todavía más si existen alteraciones que modifican la cantidad de GHBP en el plasma (101,114).

La frecuencia del muestreo altera la pulsatilidad (386), así vemos cómo el número de picos de GH detectados permanece claramente constante cuando el intervalo de muestreo oscila entre 10 y 30 minutos (387). El acortamiento de este intervalo revela picos secundarios englobados en los picos principales (59,387) y el intervalo ideal se fija por la mayoría de los autores en 20 minutos (384); aunque por debajo de este tiempo las diferencias encontradas tienen escasa significación (388).

También es necesario disponer de métodos de valoración de GH muy exactos y fiables ya que al analizar si existe pulsatilidad o no, un método de análisis grosero no nos permitiría aceptar picos secretorios, sencillamente porque no los detectaría. Además, la determinación de las

concentraciones de GH en el suero se acompaña de un error intraensayo ("ruido"), que sigue una distribución gaussiana para los valores detectados y los niveles de precisión en los extremos de la curva de detección son menores.

Como consecuencia de todo lo anterior, la detección de los verdaderos picos de secreción a bajas concentraciones de GH es muy problemática y requiere una estadística precisa y métodos analíticos muy sensibles (384,386).

El nivel plasmático de GH, en cualquier momento considerado, es el resultado de su secreción por parte de las células somatotropas, su distribución en los diversos líquidos corporales y su posterior eliminación. Por lo tanto, no es exacto considerar un perfil de concentración de GH como directamente equivalente a la frecuencia de su secreción. Para estimar éste a partir de las medidas de las concentraciones plasmáticas en 24 horas es preciso la utilización de algoritmos matemáticos complejos y patrones cinéticos básicos de la hormona de crecimiento asistidos por computadora.

Uno de los primeros métodos para conocer el número de pulsos hormonales y estimar su amplitud fue la estrategia de SANTEN y BARDIN aplicada a la pulsatilidad de LH (389) y, con posterioridad, se han desarrollado otros algoritmos para la detección de picos (390). La diferencia con los métodos mas

modernos, que utilizan técnicas de deconvolución, es que identifican picos pero no tienen en cuenta el gradiente de secreción y vida media hormonal.

En estos algoritmos un falso positivo consiste en la identificación de un pico donde no lo hay, mientras que un falso negativo consiste en la omisión de la detección de un pico verdadero. Idealmente, un buen método tendría una alta especificidad (pocos falsos positivos) y muy alta sensibilidad (pocos falsos negativos), con un valor predictivo positivo alto, es decir, que cuando el programa identifica un pico, éste lo sea de verdad (384).

Los métodos clásicos de análisis de series de tiempo, análisis espectral y transformación de Fourier (391), se emplearon inicialmente para el estudio del patrón circadiano de la secreción de GH (392,393). Los análisis de series de tiempo son muy útiles en la detección de ritmos sinusoidales, es decir, que se suceden regularmente de una forma repetitiva, pero son de valor muy limitado en las secreciones episódicas y aleatorias como pueden ser las de GH. El análisis de Fourier es un medio de investigar componentes rítmicos fundamentales en una señal, ya que cualquier forma compleja de onda se puede expresar como una suma de los términos seno y coseno, con períodos (frecuencias) que se extienden sobre el período entero de muestreo. La amplitud resultante (potencia) en cada frecuencia indicará los

armónicos dominante y subdominante en la forma de onda fundamental.

El método de SANTEN Y BARDIN (389) utiliza el término umbral aplicado al incremento mínimo necesario para la identificación de un pico, siendo éste un incremento de al menos un 20% de la concentración hormonal (tres veces la media del coeficiente de variación intraensayo) en una única muestra sobre el nadir previo. Cuando estos incrementos, seguidos de decrementos significativos, se expresan en porcentaje de ascenso o disminución y se eliminan los no significativos, se obtiene un perfil secretorio limpio y nítido, hecho en el que se basa el programa "ULTRA" desarrollado en 1981 por VAN CAUTER y col. (394). Otros programas hacen más hincapié en la definición de un ciclo (incremento significativo seguido de un decremento y un nuevo incremento posterior) como es el "CYCLE DETECTOR" desarrollado en 1983 por CLIFTON Y STEINER (395) o consideran a dichos incrementos y decrementos de la línea basal como pendientes positivas o negativas respectivamente. Si esta pendiente que se establece entre dos puntos no es significativamente diferente de cero, pasan a formar parte de la línea basal, combinándose incrementos y decrementos para determinar picos complejos recalculando la línea basal como en el programa "DETECT" (396).

El programa "PULSAR" (397) identifica picos secretorios con criterios de altura y duración, a partir de una línea basal para cada punto y, una vez fijada, identifica todo incremento significativo sobre la misma, utilizando la desviación estándar del coeficiente de variación intraensayo como un factor de escala antes de definir un pico. Los investigadores deben, después, establecer unos coeficientes determinados para su análisis (estos representan los diferentes niveles de corte elegidos para picos de distintas anchuras).

El programa "CLUSTER" (398) se caracteriza por analizar la conducta de un grupo de puntos ("cluster") con objeto de detectar la presencia de incrementos o decrementos significativos en la serie de datos mediante la utilización de una "t" estadística elegida por el operador y validada empíricamente en series de datos muy amplias. Define un pulso como un aumento estadísticamente significativo en un primer grupo de valores hormonales, seguido de una disminución estadísticamente significativa en un segundo grupo de valores. Cada investigador debe de especificar el número de puntos que hay que valorar en los nadires pre y postpico de las pruebas.

El programa "DECONVOLUTION" o las llamadas "técnicas de deconvolución" eliminan matemáticamente el impacto de las cinéticas de aclaramiento sobre las concentraciones

plasmáticas de GH, pero dependen de la estimación de la vida media hormonal y el proceso matemático no toma en cuenta la variabilidad experimental de las series de datos. Existen diferentes métodos de deconvolución para el estudio de la secreción de GH desarrollados en la actualidad (137,386).

Se han realizado estudios comparativos de todos ellos (390,399,400,401), recomendándose usar siempre el mismo método; hoy se utilizan extensamente tres algoritmos, los programas PULSAR (397), CLUSTER (398) y DECONVOLUTION (402,403).

Como vemos, pues, el análisis de la secreción pulsátil de GH se ha convertido en una tarea matemática extraordinariamente compleja que, por tanto, no se presta a los fines clínicos cotidianos. Por otro lado, en los últimos años se ha comprobado que, métodos más sencillos y baratos de medir la secreción espontánea de hormona de crecimiento, presentan un grado de información similar y, por tanto, muy dignos de tener en cuenta para identificar la verdadera secreción hormonal. Las así llamadas "concentraciones integradas de GH" asumen que la determinación de la concentración en un "pool", formado con alícuotas de las muestras recogidas en un período secretorio considerado, reflejan de manera fiable la concentración media de dicho período (71,136). Estas, además, presentan una correlación muy estrecha con los parámetros obtenidos mediante el

análisis matemático de los perfiles de 24 horas (404), utilizándose en la práctica diaria y desplazando progresivamente a otros métodos de valoración de la secreción de hormona de crecimiento.

#### II.5.4. Hormona de crecimiento en orina.

En los últimos años, una serie de investigadores han propugnado que la medida de la hormona de crecimiento en orina, bien durante las 24 horas o, simplemente, la emitida en la noche, refleja su secreción espontánea en ese período de tiempo, al encontrar una buena correlación con los valores de la secreción integrada plasmática de GH en dicho período (144,145).

La concentración de GH en orina representa solamente el 0,01% de la GH plasmática, por lo que son precisos métodos muy sensibles y específicos para su análisis (145,405) ya que los niveles de GH en orina están marcadamente influidos tanto por la función glomerular como tubular, lo que motiva grandes variaciones en su excreción diaria, prefiriéndose últimamente medirla sólo durante la noche (406).

La GH urinaria puede ayudar a establecer la dosis sustitutiva adecuada, pero, aunque sufre variaciones de día

en día, su posibilidad de ser repetida en varias ocasiones hace que su determinación tenga gran interés (407).

Sin embargo, la determinación de la GH en orina no aporta ninguna información sobre la pulsatilidad de la secreción de GH. Debido a que la GH se presenta en muy baja cantidad en la orina, el análisis de esta requiere una sensibilidad de los métodos muy alta en comparación con los de plasma o suero (408,409). Con esta alta sensibilidad la exclusión de interferencia no específica por factores como el pH, la osmolaridad y la concentración de urea es de suma importancia (384).

La GH urinaria es, a pesar de todo, una herramienta clínica prometedora y aunque sus resultados están muy solapados y sólo distingue niveles claramente elevados o disminuidos, es un método original, no invasivo, y que se puede repetir con facilidad (409,410). En la actualidad, a parte de estas limitaciones, todavía se dispone de pocos reactivos y se cuenta con escasa experiencia en su uso.

Respecto a su correlación con la GH sérica parece adecuada en los estadios prepuberales (411), pero no así en la pubertad, donde se dan grandes diferencias en sus valores (412).

Por todo lo dicho anteriormente, tiene todavía un valor limitado en la evaluación y estudio de la secreción de la hormona de crecimiento.

#### II.5.5. Métodos indirectos de valoración de GH.

Numerosos marcadores indirectos de la actividad de GH se han introducido en la clínica con ánimo de mejorar el diagnóstico o el seguimiento de los pacientes tratados con hormona de crecimiento, pero ninguno de ellos en la actualidad es capaz de determinar con plena fiabilidad los pacientes con déficit de GH y constituyen métodos complementarios más o menos útiles de las pruebas de determinación de GH.

Cabe mencionar, entre ellos, la determinación de los niveles de fosfatasa alcalina, fundamentalmente su fracción ósea (413), osteocalcina (414), procolágenos I y III (415), IGF-I e IGF-II y, últimamente, IGFBP-3.

Los niveles de IGF-I presentan un solapamiento entre los sujetos hipopituitarios y normales, sobre todo por debajo de los cinco años, estando muy influenciados por factores metabólicos y nutricionales (198), por lo que no pueden reemplazar a los métodos clásicos de medición de la GH. Para



mejorar su valor diagnóstico se ha recomendado la medición adicional de IGF-II (416).

Entre los más apreciados y prometedores parámetros investigados en los últimos años está la proteína transportadora de IGFs, IGFBP-3, ya que posee una buena correlación con los niveles de GH y, a diferencia de ésta, sus concentraciones exhiben pocas fluctuaciones en el transcurso de las 24 horas. En trabajos recientes de BLUM y cols. se propone la utilización de su determinación como diagnóstico (204) de deficiencia de GH y se ha comunicado recientemente que el cociente entre sus niveles y los de GH podría ser un marcador sensible de resistencia periférica a la acción de la hormona de crecimiento (417).

De todas maneras, su uso clínico todavía está lejos de aplicarse y no elimina la necesidad de realizar la cuantificación de la secreción espontánea de GH en la mayoría de los casos.

## PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El aumento de la talla media y de la calidad de vida de nuestra población ha hecho incrementar extraordinariamente el número de consultas médicas por retraso del crecimiento.

Entre sus múltiples causas, aquellas debidas a alteraciones en la secreción y/o acción de la hormona de crecimiento constituyen un grupo de gran importancia, no tanto por su frecuencia, como por el hecho de que son potencialmente tratables.

En la actualidad, gracias a las modernas técnicas de ingeniería genética, las disponibilidades de hormona de crecimiento humana (hGH) para uso clínico son prácticamente ilimitadas; sin embargo, el elevado coste que tiene todavía este fármaco y el hecho de que su administración no está exenta de riesgos e incomodidades, hacen necesario seleccionar adecuadamente a aquellos pacientes que pueden beneficiarse con su tratamiento.

Por ello, es imprescindible, junto a una exhaustiva valoración clínica, establecer la normalidad o anormalidad en

la secreción endógena y en la acción de la hormona de crecimiento.

En los últimos años, diversas técnicas desarrolladas con la finalidad de observar el patrón de secreción de hormona de crecimiento han incrementado notablemente nuestra capacidad de investigar "in vivo" la función del eje somatotropo.

El análisis de esta secreción, cuando esta se obtiene a lo largo de las 24 horas de un día, ha resultado ser un método de gran fiabilidad y rendimiento diagnóstico que nos permite observar sus características en base a programas informáticos que valoran parámetros hormonales complejos (pulsatilidad, categorización de la amplitud y el área de cada pulso, etc..) y nos abren nuevos horizontes para entender las múltiples variaciones que la fisiopatología del crecimiento presenta.

Sin embargo, todavía se dispone de poca información sobre las características de la secreción espontánea de hormona de crecimiento en niños normales prepuberales y, en su mayoría, están referidas a niños con problemas de crecimiento. En cualquier caso y como en cualquier otra edad o etapa de desarrollo, existe una considerable variabilidad en su secreción; no obstante, los datos existentes en la actualidad no parecen indicar que existan claras diferencias en lo que a patrón secretorio o a la cantidad de hormona de

crecimiento segregada se refiere entre ambos sexos y a cualquier edad en este período.

Por otro lado, la información disponible hasta el momento nos enseña la amplia variabilidad de la secreción hormonal en una multitud de estados fisiológicos y patológicos.

La obesidad constituye un ejemplo de tales alteraciones fisiopatológicas sobre el patrón secretorio de hormona de crecimiento, bien cuando se estudia su respuesta a estímulos farmacológicos o cuando se analiza la secreción espontánea de ésta en las 24 horas.

En el extremo opuesto, también es conocido que la desnutrición se traduce en un incremento en los niveles de hormona de crecimiento junto a niveles disminuidos de IGF-I, incremento hormonal que se observa en sujetos delgados y que, incluso, se pone de manifiesto durante períodos breves de ayuno.

Sin embargo, nunca se ha establecido si las características secretorias de estos dos estados fisiopatológicos no son sino el reflejo de una compleja relación entre hormona de crecimiento y la proporción de peso corporal en los individuos normales prepuberales.

Si esto fuera así, podríamos llegar a conocer la naturaleza y alcance de la gradación secretoria de la hormona de crecimiento y la proporción de peso corporal de un sujeto determinado, gradación esta de gran importancia al considerar o enjuiciar la secreción hormonal tanto en los sujetos normales como en los patológicos sometidos a estudio por talla baja.

Por último, en la actualidad la hormona de crecimiento se administra según una dosificación constante por kilogramo de peso corporal. Así pues, para una altura dada, un niño deficiente de hormona de crecimiento con una proporción de peso corporal elevada recibe una mayor dosis de hormona que otro con menos proporción de peso corporal, por lo que más que simular la fisiología podría sobreestimar o subestimar, en cada caso, las necesidades reales de tratamiento sustitutivo y, probablemente, pudiera constituir uno de los factores que explicarían la dificultad para estandarizar y seguir clínicamente las respuestas obtenidas bajo el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en estos individuos.

**OBJETIVOS**

- 1) Determinar en una población de sujetos normales prepuberales la secreción de hormona de crecimiento.
  
- 2) Valorar si existe un grado de relación con los parámetros auxológicos de la población, incluyendo en éstos la proporción de peso corporal.
  
- 3) Si existe esta relación entre la secreción de hormona de crecimiento y el peso corporal, ver si este grado de variación es estandarizable.
  
- 4) Averiguar, si es posible, los mecanismos de esta relación y si predomina sobre otras que pudieran establecerse, ya que el objetivo último del trabajo es mejorar el modelo de interpretación de una secreción espontánea de hormona de crecimiento en 24 horas en sujetos prepuberales de talla baja patológicos o no.

## MATERIAL Y MÉTODOS

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para cumplir los objetivos propuestos se han estudiado un grupo de niños prepuberales de talla y velocidad de crecimiento normal.

##### IV.1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.

Niños de talla normal y sin antecedentes patológicos, remitidos a la consulta por presentar presunta disminución de su velocidad de crecimiento y/o talla baja, en los que se comprobó con posterioridad que eran normales. La razón para el estudio así como sus riesgos potenciales se discutieron con cada uno de los niños antes de su participación en el trabajo, explicándole a cada uno de ellos que dicho estudio no tenía beneficios para sí mismos. Como los sujetos eran niños, estas consideraciones se hicieron siempre bajo consentimiento y aprobación paternos.

En todos los sujetos se estudió toda una serie de datos:

1.- Edad cronológica.

## 2.- Antropometría:

- Peso: En balanza Atlántida<sup>R</sup> con un mismo observador.
- Talla: en bipedestación con estadiómetro HARPENDER<sup>R</sup>.
- Desviación estándar de Talla (SD-T), calculada a partir de tablas con los estándares de TANNER-WHITEHOUSE (418), para cada edad cronológica sexo y con interpolación lineal entre las filas mas próximas de la tabla correspondiente.
- Índice de Masa Corporal (IMC), definido como el cociente entre el peso del sujeto en kilogramos y su altura en metros al cuadrado ( $P/T^2$ ). A su vez, se relacionó con los estándares poblacionales para obtener la proporción de peso corporal (PPC) según estándares de TANNER (418) y su cálculo se realizó mediante el empleo del sistema de COLE (419), o la desviación estándar del IMC según estándares de ROLLAND-CACHERA (420). Al no coincidir exactamente estos estándares, una desviación estándar igual a cero no coincide exactamente con un IMC del 100% (es decir con una talla y un peso en el percentil 50) o viceversa, aunque la diferencia es mínima.
- Velocidad de Crecimiento Espontánea (VCE): en centímetros/año, extrapolándose a partir del intervalo decimal, nunca menor de seis meses,

previa a la realización de la prueba, y mayor de -1 SD ( $P > 25$ ).

- Estadio puberal según estadios de MARSHALL y TANNER (421), comprobándose "a posteriori" según resultados hormonales.

- Edad ósea, siguiendo estándares de GREULICH y PYLE (422), por una misma persona como media de dos observaciones.

- Talla Diana: en todos los pacientes se calculó la talla diana en función de la talla de sus progenitores ( $T.paterna + T.materna \pm 12$ )/2), expresándose en desviaciones estándar.

- Superficie corporal, según normograma de WEST (422a).

- Volumen de distribución de GH, establecido en 79,3 ml/kg, tal como se determinó por OWENS y cols. en 1973 (423).

3.- Antecedentes personales: ninguno de los sujetos poseía antecedentes patológicos ni perinatales de interés y su examen físico no revelaba enfermedad alguna. Se excluyeron, así mismo, a aquellos sujetos sometidos a entrenamiento físico reglado o que presentaran un desarrollo muscular manifiesto.

4.- Estudio analítico básico: (hemograma y fórmula, velocidad de sedimentación globular, bioquímica general

de sangre, orina y heces) para descartar, razonablemente, la presencia de enfermedad concomitante. En todos ellos la función tiroidea, renal, hepática, metabólica y hematológica fue normal.

#### **IV.2. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES.**

El grupo de estudio (Grupo Total) se forma con 54 niños prepuberales (34 varones y 20 hembras), con un rango de edad entre 7 y 16 ( $10.8 \pm 1.75$ ), que cumplían los siguientes requisitos:

- Prepuberales
- Talla > P3
- VCE > - 1 SD (P25)

Se formó un subgrupo de pacientes a los que se les exigió, además, que su IMC-SD fuera normal (Grupo Normal), es decir que estuviera entre +2 y -2 SD. Este lo formaban 46 pacientes (26 varones y 20 hembras), con un rango de edad entre 7 y 16 años ( $10.67 \pm 1.79$ ).

#### **IV.3. VALORACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL.**

##### **IV.3.1. Pruebas Farmacológicas.**

Realizadas por la mañana, en ayunas y en días diferentes. Se consideró como pico máximo de

respuesta el mayor valor de GH alcanzado con cualquiera de las pruebas en cualquiera de los tiempos de extracción considerados.

a) **Test de Hipoglucemia insulínica:** Se administraron 0,1 UI/Kg de peso de insulina regular IV, determinándose los niveles de glucemia y GH a los 0', 15', 30', 45' y 60'. La prueba fue valorada si la glucemia descendía más de un 50% sobre el valor basal o se alcanzó hipoglucemia franca.

b) **Test oral de clonidina:** Se administró por vía oral una dosis de 0.150 mg/m<sup>2</sup> de Catapresan<sup>®</sup> determinándose los niveles de GH a los 0', 15', 30', 45', 60' y 90'.

#### IV.3.2. Estudio de la secreción espontánea de GH.

En todos los pacientes se analizó la secreción espontánea de GH a lo largo de las 24 horas, mediante el siguiente protocolo:

a) Protocolo clínico.

Los participantes fueron admitidos en el hospital la mañana del estudio y, 30' antes de la prueba, se procedió a la canulación venosa mediante catéter antitrombogénico.

Posteriormente, mediante bomba de extracción continua (Cormed), se realizó la retirada de muestras cada 20 minutos durante 24 horas, con un ritmo de extracción entre 0,5-1 ml/hora. Las muestras de sangre obtenidas fueron centrifugadas y congeladas a -20 °C, almacenándose para su análisis posterior.

Durante el tiempo que los niños permanecieron hospitalizados, se les suministró una dieta normal (desayuno, almuerzo, merienda y cena) con agua "ad libitum" y actividad normal. Se apagaron las luces para permitir su descanso nocturno entre las 22 h. y las 7 h. del día siguiente.

b) Valoración.

En 21 pacientes del Grupo Total, elegidos de forma randomizada, la GH se determinó en los 72 puntos obtenidos para su valoración mediante el programa PULSAR (Subgrupo Pulsar), determinándose el área bajo la curva

(AUC) y el valor del pico espontáneo de máxima amplitud dentro del perfil secretorio (VMPE).

Este programa de detección de pulsos, basado en el algoritmo "LOWESS" desarrollado por Cleveland en 1979 (424) y empleado por MERRIAM y WATCHER (397), define, en primer lugar, una línea de base ("smoothed baseline") y, posteriormente, identifica los incrementos significativos sobre ella con criterios de altura y duración. Este algoritmo no requiere que las observaciones realizadas se presenten con un intervalo fijo en el tiempo de observación. Para cada punto considerado calcula la línea basal en función de las observaciones más cercanas a él mediante el análisis de un número fijo de ellas ("smoothing window") y le asigna un nuevo valor ("weight"), en función de su distancia a dicha línea de base. Estas observaciones que definen la "smoothing window", usualmente se centran en el punto considerado, aunque al principio y al fin de las series de datos la ventana se sitúa enteramente a la derecha o a la izquierda del punto. El número de observaciones en la ventana es elegido para que su anchura promedio equivalga a un tiempo determinado "smoothing time", típicamente entre 6 y 12 horas y que es definido por el usuario.

Alrededor del 80% de los valores se asignan a las observaciones en la mitad de la ventana más cercana al punto. Un análisis de regresión lineal entre el nivel hormonal y la posición que ocupa el valor dentro de la ventana provee una estimación inicial de la línea de base. Cuando ésta se ha calculado para cada punto, se calcula de nuevo para eliminar la influencia de los valores fuera de rango y nuevamente se realiza la regresión. Esta relativa insensibilidad para los valores fuera de rango hace del procedimiento una función "robusta" matemáticamente.

Después de haber realizado la primera identificación de picos la línea de base se vuelve a estimar otra vez para dotar de valores de desajuste a los puntos que forman dicha línea basal menores de un coeficiente de ajuste dado, generalmente entre 0.01 y 0.1.

El siguiente paso consiste en decidir qué elevaciones sobre esta línea son picos verdaderos, ya que por el propio método de ensayo hormonal no todas las elevaciones observadas pueden ser consideradas como verdaderos picos. Así, pues, estos se analizan en base a su desviación estándar (SD) sobre el coeficiente variación intraensayo hormonal.

La forma de los picos puede ser variable, estrechos y altos o más bajos, pero de mayor duración; de esta manera, se eligen unos coeficientes de selección de picos en función de que estén constituidos por un solo valor (G1), por una pareja de valores (G2), por tres (G3), así, sucesivamente, hasta G5 . La selección de estos valores de "G" se hace por calibración en cada laboratorio, aunque unos valores empíricos se dan en función de modelos matemáticos con ordenador. De esta forma, un punto es identificado como un pico si su puntuación excede del valor de G1. Un par de puntos adyacentes deben de sobrepasar un segundo valor más bajo de corte G2, tres puntos consecutivos deben de ser más altos que el coeficiente G3, etc.. De nuevo, una vez realizado este ajuste, los puntos que quedan por debajo de la línea basal obligan a recalcularla todas la veces necesarias hasta que el perfil se ajuste y, posteriormente, cada pico es reexaminado según los criterios de SD del coeficiente de variación intraensayo.

En nuestro laboratorio los parámetros G1...G5 para la identificación del pulso fueron 4.5, 3.2, 1.3, y 1 veces la desviación estándar del coeficiente de variación intraensayo para aceptar pulsos con una anchura de 1, 2, 3, 4 y 5 puntos respectivamente. El "smoothing time" se estableció en 0.5, y el intervalo de

corte entre picos en 2.7, siendo el coeficiente de ajuste de la línea basal de 0.05.

Para la determinación de las concentraciones integradas de hormona en diferentes períodos se formaron tres "pools" con las alícuotas correspondientes a las muestras del día, la noche o el conjunto de las 24 horas, según el procedimiento descrito por KOWARSKY y cols. (71,136). Este proceder aporta una información sobre la cantidad de GH segregada comparable a la obtenida realizando el perfil completo y provee un método de la valoración de la secreción espontánea hormonal sencillo y fiable (404).

En base a estos datos se calcularon, mediante su combinación, otra serie de parámetros tales como:

- Masa de GH circulante en 24 horas (TOT-GH): Como el producto del área bajo la curva (AUC) y el volumen de distribución estimado para GH (VD).

- Esta, además, se corrigió por la superficie corporal del sujeto (TOT-GH/SC) o por su peso (TOT-GH/P).

- A su vez, se determinó por analogía con dicho parámetro la Masa Integrada de GH en 24 horas (TOT-CMI), corrigiéndose también por la superficie corporal del sujeto (TOT-CMI/SC).

#### IV.4. ANÁLISIS.

- GH (TANDEM-R HGH): las concentraciones de GH se determinaron en cada muestra por duplicado mediante IRMA monoclonal (Hybritech). Las características de este ensayo son las siguientes: Se realiza en fase sólida con doble anticuerpo. Las muestras conteniendo GH se hacen reaccionar con esta fase presente en la pared de un tubo de plástico recubierto con dos anticuerpos monoclonales de ratón marcados con  $I^{125}$  y dirigidos cada uno de ellos contra un sitio específico de la molécula de GH diferente para cada uno. Tras la formación del "sandwich" en la fase sólida que recubre el tubo, éste se lava removiendo el sobrante y se mide la concentración de GH en función de la actividad del tubo medida por un contador gamma. La precisión del método se establece como coeficiente de variación intraensayo a distintas concentraciones como sigue: 3.8% a 8.1 ng/ml, 3.5% para 24.5 ng/ml, y 3.6% para 44.9 ng/ml; y como coeficiente de variación interensayo del 5.2% a 7.8 ng/ml. del 4.2% a 16.8 ng/ml y del 3.4% a 50.5 ng/ml. La sensibilidad del método está en 0.2 ng/ml.

- IGF-I (INCSTAR IGF-I RIA): se utiliza también una técnica con doble anticuerpo tras separación previa por columna ODC (octadecasilicato de silicio). Después de la

extracción se añade a la muestra un anticuerpo anti-IGF-I de conejo incubándose durante 2 horas a una temperatura entre 2-8 °C. La IGF-I humana marcada con I<sup>125</sup> se añade luego y se procede a una nueva incubación, esta vez durante 20 horas. Tras separar el precipitado, se añade un segundo anticuerpo y polietilenglicol centrifugándose y decantándose para su medida. La precisión del ensayo está establecida para el coeficiente de variación intraensayo en 8,4% para 7.1 nmol/l, 10.1% para 13.4 nmol/l, 9.1% para 24.8 nmol/l. y la del coeficiente de variación interensayo de 12.5% para 9.9 nmol/L, de 10.3% para 17.4 nmol/L y de 15.2% para 32.7 nmol/L. La sensibilidad del método es < 2 nmol/L.

- **TESTOSTERONA (RIA-DPC):** Coeficiente de variación intraensayo, 15.4% para 6 ng/dl, 10.1% para 42 ng/dl y 8.4% para 154 ng/dl. El coeficiente de variación interensayo para estos mismos niveles de concentración se estableció en 18.4, 13.2 y 9%, respectivamente. La sensibilidad del método está en 3,5 ng/dl.

- **ESTRADIOL (FARMA-DIAGNOS):** Coeficiente de variación intraensayo, 15.4% para 0,8 ng/dl, 10.2% para 1.2 ng/dl y 8.5% para 3.2 ng/dl. El coeficiente de variación interensayo para estos mismos niveles de concentración

se estableció en 19.7, 13.6 y 8.6%, respectivamente. La sensibilidad del método se sitúa en 0,54 ng/dl.

- **DEHIDROEPIANDROSTERONA-S (INC-BIOMED)**: Coeficiente de variación intraensayo, 18.6% para 120 ng/ml, 10% para 410 ng/ml y 8.9% para 820 ng/ml. El coeficiente de variación interensayo para estos mismos niveles de concentración se estableció en 21, 12.3 y 9.7%, respectivamente. La sensibilidad del método se estableció en 60 ng/ml.

#### V. VALORACIÓN ESTADÍSTICA.

Los datos fueron analizados y tratados mediante los programas estadísticos KWIKSTAT<sup>®</sup> v.92, y STATGRAPHICS<sup>®</sup> v.5.0, en un ordenador IBM compatible TANDON<sup>®</sup> 386DX.

La distribución normal de la variables, dado el tamaño de la muestra, se investigó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (425,426). Los datos se presentan como medias y desviaciones estándar, haciendo referencia al rango poblacional.



El análisis de regresión y correlación lineal se llevó a cabo para estudiar las variables discretas independientes de GH y su relación con la proporción de peso corporal y el IMC-SD, así como con otras medidas auxológicas y hormonales, utilizándose coeficientes de Pearson o Spearman, según que estas variables se distribuyeran normalmente o no y los grupos de comparación fueran de características y número similares o no (425,426,427). El intervalo de confianza de la ecuación de regresión obtenida en la muestra se estableció según las fórmulas estadísticas (428):

$$y \pm t.B. \sqrt{1 + 1/n + (x-x')^2/C}$$

siendo,

t de Student, para n-2 grados de libertad,

$$A = \Sigma[y-(a+bx)]^2$$

$$B = \sqrt{A/(n-2)}$$

$$C = (n\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2)/n$$

para un valor específico. Así mismo, el intervalo de confianza de dicha regresión para la población general se estableció según la fórmula

$$y \pm t.B. \sqrt{1/n + (x-x')^2/C}$$

Se realizó, así mismo, análisis múltiple de correlación para examinar las relaciones entre variables y estudio de sus covarianzas. También se valoró la existencia de diferencias en las pendientes de las rectas de regresión entre grupos (425,426).

En caso de variables paramétricas las comparaciones entre las medias de los grupos se realizaron mediante "t de Student" para muestras independientes, o tras realización de test de Mann-Whitney, cuando fue preciso, si las muestras comparadas no se distribuían normalmente (425,426,427).

El nivel de significación estadístico se estableció en una  $p < 0.05$ , pero sus valores particulares se incluyen en las tablas para ser interpretados individualmente, utilizándose la notación  $p < 0.001$ , cuando el nivel de significación fue igual o menor de dicho valor.

## RESULTADOS

## V. RESULTADOS

Seguidamente describiremos los resultados obtenidos en el presente trabajo. Empezaremos por el Grupo Total, aquel que abarca todas las proporciones de peso corporal de los sujetos, desde el bajo peso a la obesidad manifiesta y, posteriormente, nos centraremos en el estudio de los sujetos con proporción de peso corporal normal (Grupo Normal).

### V.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Los datos antropométricos y hormonales de todos los pacientes estudiados se presentan a continuación, agrupados en las Tablas 1, 2 y 3, empleándose las siguientes notaciones:

- S: sexo.
- E.C: edad cronológica (decimal).
- E.O: edad ósea (decimal).
- E.E: edad estatural (decimal).
- R.O: retraso óseo (en meses).
- R.E: retraso estatural (en meses).

- T: talla en centímetros.
- PT: percentil de talla.
- T-SD: desviación estándar de talla.
- VCE: velocidad de crecimiento espontánea (cm/año).
- P: peso en kilogramos.
- IMC: índice de masa corporal.
- IMC-SD: desviación estándar del IMC.
- PPC: proporción de peso corporal.
- VD: volumen de distribución corporal para GH (ml/kg).
- SC: superficie corporal en m<sup>2</sup>.
- F.A: fosfatasa alcalina en U/l.
- DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato en ng/ml.
- E2: estradiol en ng/dl.
- T: testosterona en ng/dl.
- IGF-I: en nmol/l.
- P.EST: valor máximo de GH tras estímulo farmacológico (ng/ml).
- AUC: área bajo la curva del perfil de 24 horas de GH (ng/ml/24h).
- VMPE: valor del pico espontáneo de máxima amplitud detectado en el perfil de 24 horas (ng/ml).
- GHD: concentración integrada de GH en el día (ng/ml).
- GHN: concentración integrada de GH en la noche, (ng/ml).
- GH24: concentración integrada de GH en las 24 horas (ng/ml).

V.1.1 Datos poblacionales.

Tabla 1.

Nº	S	E.C.	E.O.	E.E.	R.O.	R.E.	T	P	T-SD	VCE	P
1	H	9.64	7.5	7.20	26.00	23.28	124.2	4	-1.77	5.09	27.0
2	H	12.26	10.5	9.60	21.12	22.32	138.8	7	-1.45	4.51	31.1
3	M	9.88	7.5	7.30	29.00	20.00	125.5	5	-1.66	4.95	27.1
4	H	9.63	7.0	8.80	32.00	25.56	123.5	4	-1.85	5.63	23.5
5	M	10.63	9.5	8.60	13.56	24.36	128.0	4	-1.78	4.90	23.6
6	H	13.65	12.0	11.40	19.80	24.60	145.2	3	-1.82	6.67	45.5
7	H	12.82	11.5	10.60	14.00	30.24	138.6	3	-1.93	4.52	43.6
8	H	11.41	10.0	0.50	16.92	27.72	133.4	5	-1.66	4.96	27.0
9	M	9.45	7.0	6.90	29.40	24.00	122.2	3	-1.82	4.74	23.6
10	H	10.64	8.5	8.60	25.68	25.68	128.1	3	-1.91	5.74	26.0
11	H	12.83	11.6	10.90	15.00	24.36	141.6	7	-1.48	7.78	31.3
12	M	8.86	7.5	12.00	16.32	18.72	122.3	8	-1.44	4.87	24.1
13	H	12.89	11.5	11.80	16.68	25.08	141.0	5	-1.62	4.95	36.6
14	M	11.77	10.0	10.00	21.20	19.60	136.6	3	-1.87	6.56	28.4
15	H	12.45	10.0	10.35	29.40	25.80	138.5	5	-1.63	5.94	34.6
16	M	10.03	10.0	10.60	0.36	6.84	140.3	70	0.52	5.72	27.7
17	H	11.44	10.0	8.84	19.00	24.48	134.4	6	-1.52	6.61	35.1
18	H	10.03	5.0	9.42	60.36	21.96	126.5	4	-1.70	5.73	25.8
19	M	9.69	8.0	8.20	20.30	18.00	123.5	3	-1.82	4.67	22.9
20	H	9.63	8.0	7.40	19.56	17.16	127.1	10	-1.29	4.70	24.4
21	H	11.24	10.0	9.40	14.90	24.00	133.5	5	-1.66	4.73	26.8
22	M	8.14	6.0	6.20	25.68	23.28	114.6	3	-1.75	6.23	21.3
23	H	13.82	10.1	12.00	44.64	21.84	147.3	4	-1.75	4.90	51.6
24	H	11.45	11.0	10.40	5.40	23.40	133.8	5	-1.62	5.05	26.7
25	H	10.09	10.5	11.60	-4.92	-18.12	145.1	89	1.25	5.00	50.7
26	H	7.88	3.5	11.10	52.56	17.76	117.2	7	-1.46	4.75	22.6
27	H	11.71	10.0	9.80	21.00	22.92	136.0	7	-1.47	5.13	34.0
28	M	12.09	11.0	10.50	13.08	19.08	139.7	12	-1.18	6.06	35.4
29	H	11.42	11.0	8.40	5.00	12.00	144.5	52	0.06	5.76	45.0
30	H	8.13	6.0	8.40	25.56	13.56	120.8	14	-1.06	5.52	26.8
31	M	9.32	8.5	8.20	9.00	26.00	122.0	3	-1.87	5.00	22.0
32	M	15.91	12.0	13.95	47.00	23.52	160.1	3	-1.86	6.41	42.0
33	H	10.16	10.0	9.20	2.00	2.00	131.4	18	-0.92	6.29	25.7
34	M	10.91	9.0	11.50	22.90	-7.00	129.9	3	-1.89	5.22	30.4
35	H	11.58	10.0	9.60	18.96	23.76	134.4	5	-1.63	5.06	29.3
36	H	11.26	10.0	9.75	15.12	18.12	135.5	11	-1.22	5.66	37.1
37	H	10.52	11.6	13.00	-12.96	-30.96	153.2	99	2.18	5.53	62.6
38	M	11.70	9.0	9.40	32.00	20.00	136.0	4	-1.79	4.92	29.4
39	M	11.17	9.0	9.40	26.00	17.00	132.4	4	-1.76	4.88	34.0
40	H	10.70	7.0	8.20	44.40	24.00	129.8	5	-1.68	4.69	35.4
41	H	10.13	9.5	11.60	7.50	-17.64	138.0	53	0.07	5.14	43.6
42	H	9.52	8.0	7.70	18.24	21.84	124.5	5	-1.62	4.58	23.4
43	H	7.43	5.5	6.10	23.00	15.96	114.1	8	-1.38	5.69	17.1
44	M	8.56	8.0	9.40	6.00	11.00	133.0	80	0.84	6.75	31.0
45	H	11.92	10.0	9.70	23.00	26.00	135.1	4	-1.76	6.23	30.7
46	H	13.01	10.5	10.60	30.00	29.00	140.0	4	-1.85	5.57	33.5

47	H	10.22	10.0	8.60	1.22	19.00	128.9	7	-1.46	5.40	32.2
48	H	12.77	11.0	11.50	21.00	15.00	144.7	18	-0.92	4.45	44.5
49	M	10.39	8.5	10.65	22.70	3.12	139.4	59	0.22	7.00	38.9
50	M	11.62	11.0	11.30	7.44	3.84	143.5	32	-0.46	7.20	36.0
51	M	13.46	12.0	11.80	17.00	20.00	147.5	3	-1.89	6.00	32.5
52	H	9.75	9.5	10.80	3.00	-12.60	141.5	83	0.92	5.60	37.5
53	M	8.61	7.5	7.30	13.00	26.00	121.0	4	-1.73	4.86	23.0
54	M	7.00	7.0	7.00	1.00	1.00	119.0	48	0.05	6.00	26.5

Tabla 2.

Nº	IMC	PPC	IMC-SD	VD	SC	F.A.	DHEA-S	E2	T
1	17.50	108	0.64	2.13	0.96	204	888.0	----	21.0
2	16.14	94	-0.65	2.46	1.11	260	187.0	----	7.0
3	17.21	108	0.68	2.14	0.97	226	213.0	1.35	---
4	15.41	101	-0.20	1.86	0.90	230	217.0	----	4.0
5	14.40	83	-1.73	1.86	0.93	---	---	0.54	---
6	21.58	116	1.55	3.59	1.34	279	629.0	----	18.9
7	22.70	124	1.99	3.44	1.28	300	1508.0	----	23.5
8	15.17	90	-1.15	2.13	1.01	261	295.0	----	6.1
9	15.80	96	-0.22	1.86	0.90	169	253.0	1.60	---
10	15.84	97	-0.51	2.05	0.97	231	542.0	----	5.4
11	15.61	132	2.85	2.47	1.13	---	---	----	15.9
12	16.11	103	0.42	1.90	0.91	219	1687.0	----	8.0
13	18.41	98	-0.37	2.89	1.20	379	822.0	----	14.3
14	15.22	85	-1.17	2.24	1.05	240	724.0	1.70	---
15	18.03	100	-0.20	2.73	1.15	---	656.0	----	9.4
16	14.07	87	-1.03	2.19	1.06	200	296.0	----	---
17	19.43	114	1.24	2.77	1.14	229	693.0	----	4.0
18	16.12	100	-0.22	2.04	0.96	---	534.0	----	---
19	15.01	93	-0.66	1.81	0.89	---	---	1.50	---
20	15.10	91	-0.89	1.93	0.94	175	400.0	----	6.7
21	15.04	87	-1.72	2.12	1.01	217	340.0	1.35	---
22	16.22	102	0.30	1.68	0.82	281	94.0	0.54	---
23	23.78	126	2.06	4.08	1.50	200	242.0	----	7.7
24	14.91	82	-1.82	2.11	1.01	263	1904.0	0.54	22.0
25	24.08	148	4.08	4.01	1.41	301	937.0	----	14.5
26	16.45	104	0.46	1.79	0.85	234	88.0	----	4.0
27	18.38	108	0.64	2.69	1.13	233	1359.0	----	---
28	18.14	104	0.46	2.80	1.17	---	359.0	----	25.5
29	21.55	128	2.20	3.56	1.33	234	1025.0	----	10.5
30	18.37	118	1.69	2.12	0.94	250	371.0	----	4.0
31	14.78	90	-0.85	1.74	0.87	---	603.0	----	9.2
32	16.39	83	-1.95	3.32	1.39	---	----	----	25.0
33	14.88	90	-1.15	2.03	0.98	191	679.0	1.60	---
34	18.02	104	0.46	2.40	1.04	187	244.0	0.54	---
35	16.22	97	-0.57	2.31	1.05	186	899.0	----	---
36	20.21	120	1.78	2.93	1.17	---	1731.0	----	19.0
37	26.67	162	4.91	4.95	1.60	244	662.0	----	7.5

38	15.90	92	-0.69	2.32	1.06	---	141.0	2.25	---
39	19.40	111	1.03	2.69	1.11	216	688.0	0.54	---
40	21.01	128	2.14	2.80	1.11	244	----	----	18.7
41	22.89	142	3.53	3.44	1.27	---	845.0	----	4.0
42	15.10	95	-0.61	1.85	0.91	---	----	----	5.3
43	13.13	83	-1.77	1.35	0.74	265	411.0	0.54	---
44	17.53	117	1.24	2.45	1.07	242	987.0	0.66	---
45	16.82	98	-0.37	2.43	1.08	255	1248.0	----	5.0
46	17.09	95	-0.61	2.65	1.15	187	805.6	----	---
47	19.38	121	1.89	2.54	1.06	207	----	----	20.0
48	21.25	116	1.42	3.52	1.33	232	459.0	----	---
49	20.02	119	1.91	3.07	1.22	---	----	0.54	---
50	17.48	96	-0.22	2.84	1.21	---	----	1.10	---
51	14.94	79	-1.98	2.57	1.18	226	1421.0	1.65	---
52	18.73	104	0.46	2.96	1.21	---	----	----	6.9
53	15.71	97	-0.10	1.82	0.88	195	1055.0	1.00	---
54	18.71	118	1.65	2.09	0.92	---	----	0.98	---

Tabla 3.

Nº	IGF-I	P.EST.	A.U.C.	VMPE	GHD	GHN	GH24
--	----	----	----	----	---	---	----
1	10.00	5.30	---	---	0.40	2.20	1.300
2	28.00	15.70	---	---	2.90	1.87	2.385
3	14.50	7.00	---	---	0.84	2.51	1.670
4	11.00	10.00	51.10	7.44	0.91	1.30	1.105
5	11.10	----	---	---	1.82	1.35	1.585
6	14.00	5.50	71.55	14.00	0.93	3.10	2.015
7	24.00	2.30	34.32	6.31	0.51	0.85	0.680
8	13.00	----	---	---	1.00	3.30	2.150
9	18.00	8.00	---	---	1.76	2.43	2.090
10	12.00	----	---	---	3.36	3.78	3.570
11	10.00	----	---	---	1.06	1.24	1.150
12	18.00	----	137.65	13.00	0.20	2.80	1.500
13	22.00	4.24	---	---	1.34	3.85	2.590
14	14.00	6.70	89.12	7.32	2.44	2.29	2.365
15	17.00	6.90	---	---	1.80	2.00	1.900
16	----	7.70	215.58	27.00	1.57	3.60	2.585
17	12.00	----	---	---	0.77	4.30	2.535
18	12.50	----	132.81	14.20	3.20	3.60	3.400
19	----	4.00	---	---	0.82	1.90	1.360
20	8.40	15.00	96.11	8.60	1.80	1.20	1.500
21	15.00	----	---	---	1.40	6.06	3.730
22	12.28	11.10	---	---	1.54	3.69	2.610
23	----	----	---	---	0.20	0.32	0.260
24	13.00	4.00	193.47	23.00	1.99	3.40	2.695
25	----	----	52.99	9.20	1.26	1.79	1.525
26	16.00	----	---	---	1.24	1.40	1.320
27	15.00	3.70	78.34	8.19	1.85	2.44	2.145
28	9.10	7.80	136.74	26.60	1.71	1.22	1.465
29	18.00	----	47.46	5.50	0.85	0.68	0.760

30	----	3.30	25.54	4.10	1.27	1.69	1.480
31	20.00	----	---	---	0.92	1.70	1.310
32	22.00	11.60	194.30	25.30	1.62	3.60	2.610
33	11.00	8.50	---	---	0.92	1.70	1.310
34	19.00	9.20	72.86	8.88	0.71	1.22	0.960
35	----	----	---	---	0.89	1.91	1.400
36	----	----	38.59	5.38	0.82	1.33	1.075
37	----	----	9.39	2.34	0.20	0.39	0.295
38	25.00	----	---	---	1.10	4.50	2.800
39	15.00	4.90	---	---	0.86	1.30	1.080
40	12.00	----	47.65	7.47	0.45	1.00	0.725
41	----	----	28.02	4.80	1.49	1.71	1.600
42	----	----	134.20	18.30	0.91	2.10	1.505
43	11.00	20.00	---	---	1.80	8.40	5.100
44	13.50	----	---	---	0.20	1.40	0.800
45	12.60	----	---	---	0.60	2.70	1.650
46	20.00	3.80	---	---	1.40	2.00	1.700
47	13.00	----	---	---	0.58	0.61	0.595
48	15.28	11.2	---	---	0.50	2.00	1.250
49	12.60	----	---	---	0.47	1.50	0.985
50	13.36	----	---	---	2.60	1.80	2.200
51	11.00	13.20	---	---	4.70	4.60	4.650
52	7.91	----	---	---	0.47	4.30	2.385
53	10.29	5.20	---	---	2.00	2.40	2.200
54	11.21	3.00	---	---	1.70	1.30	1.500

=====

### V.1.2. Distribución de los parámetros auxológicos.

A continuación se muestra gráficamente la distribución de la población estudiada en función del sexo (figura 1), edad cronológica (figura 2), edad ósea (figura 3), edad estatural (figura 4), talla (figura 5), peso (figura 6), velocidad de crecimiento (figura 7), talla diana (figura 8), superficie corporal (figura 9), volumen de distribución de hormona de crecimiento (figura 10), proporción de peso corporal (figura 11) y desviación estándar del índice de masa corporal (figura 12).

Figura 1.

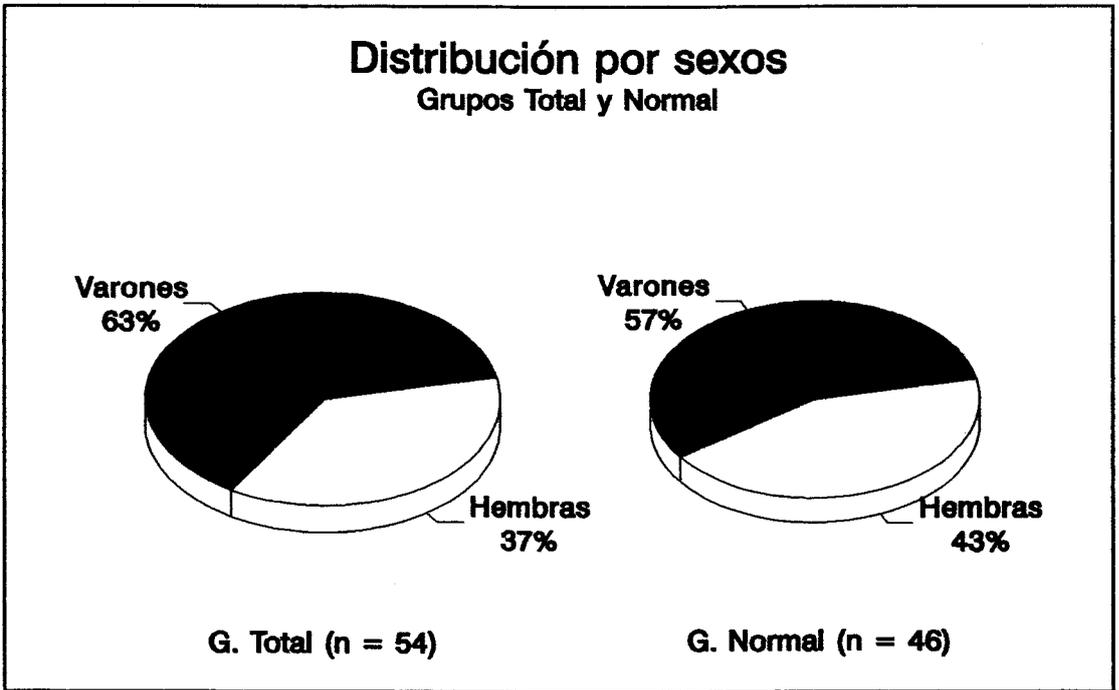


Figura 2.

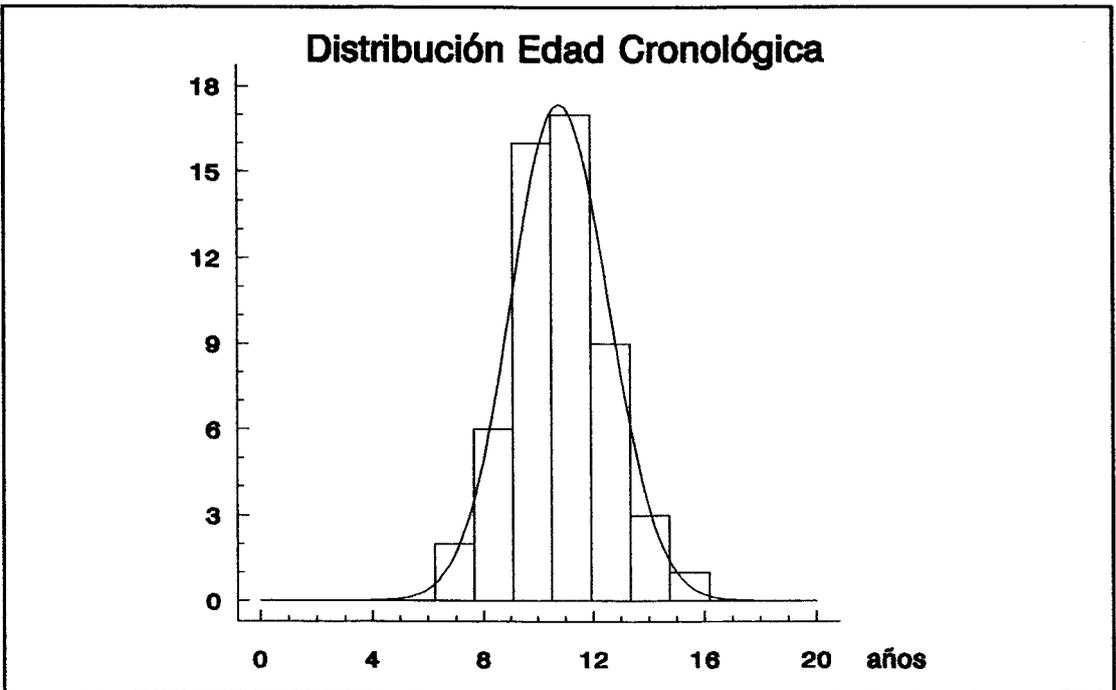


Figura 3.

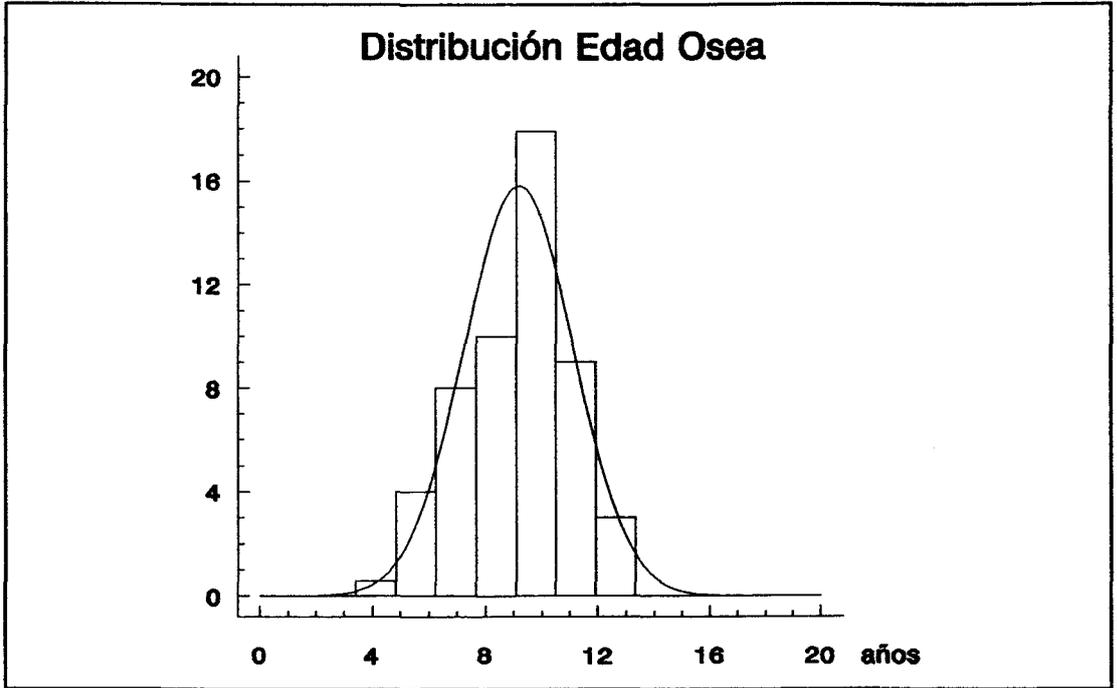


Figura 4.

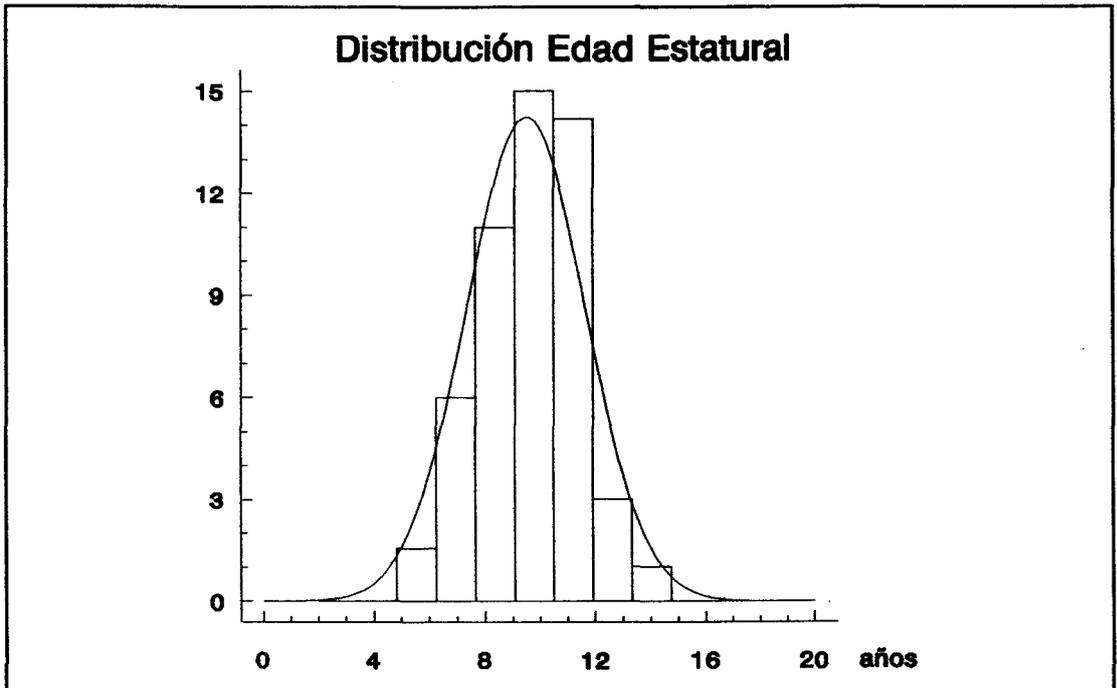


Figura 5.

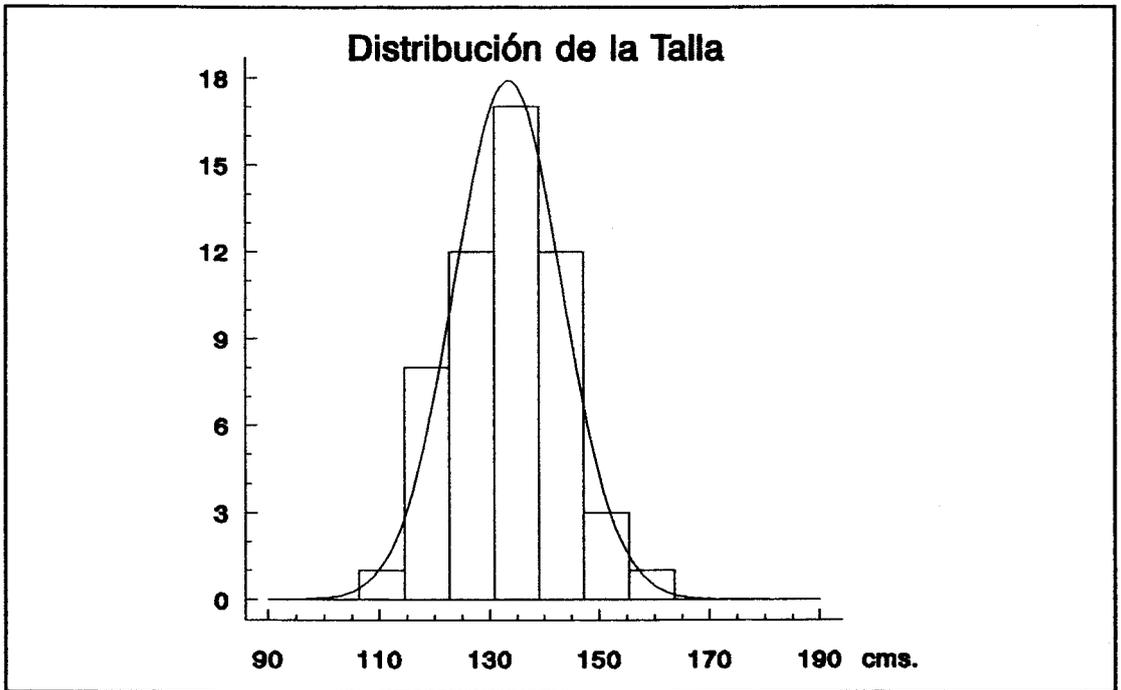


Figura 6.

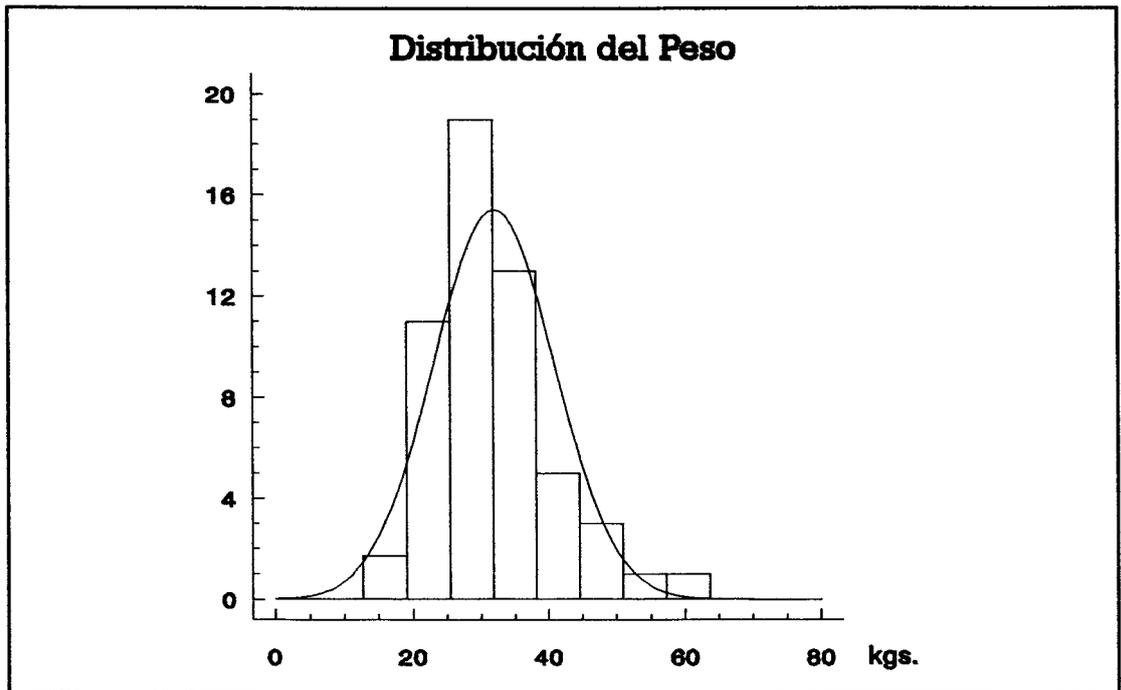


Figura 7.

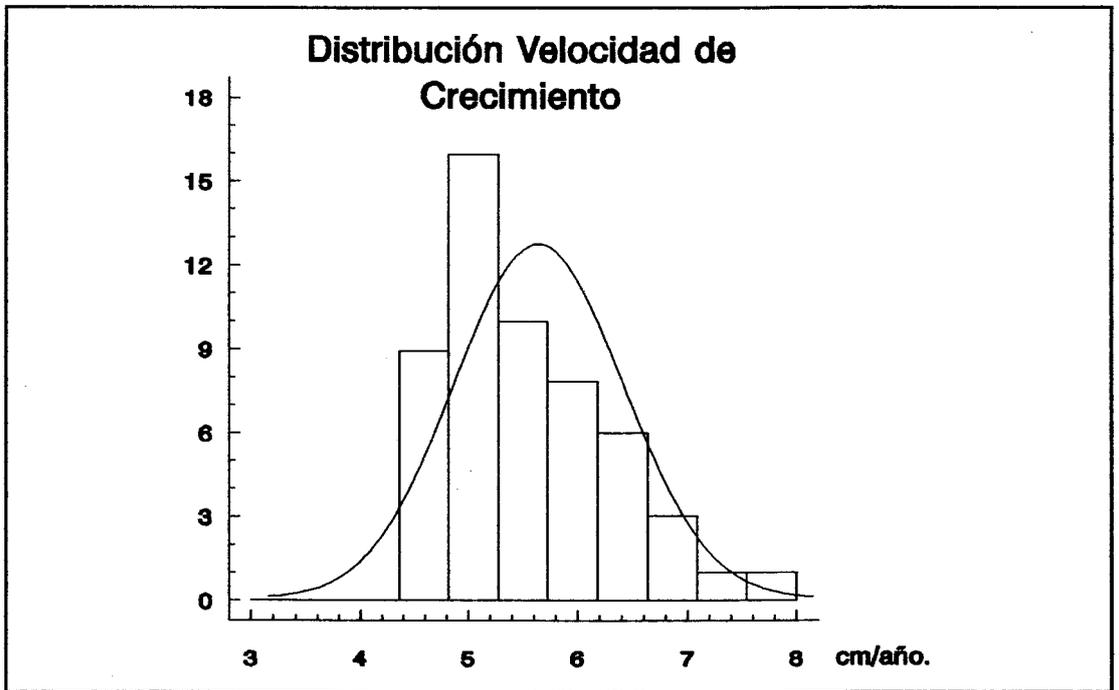


Figura 8.

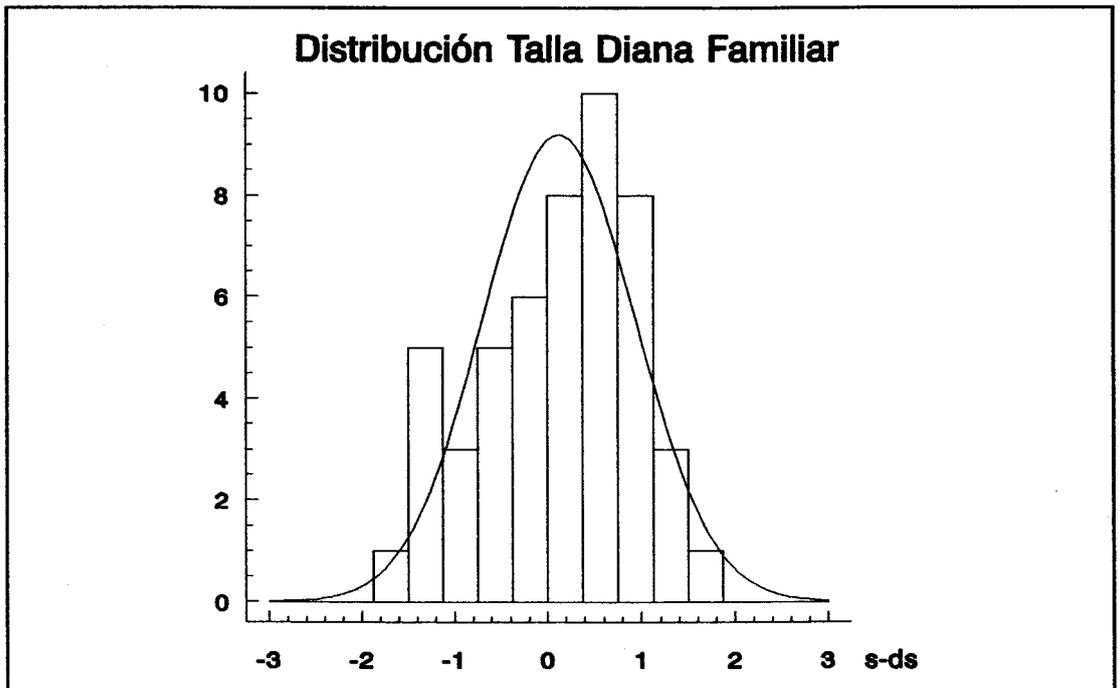


Figura 9.

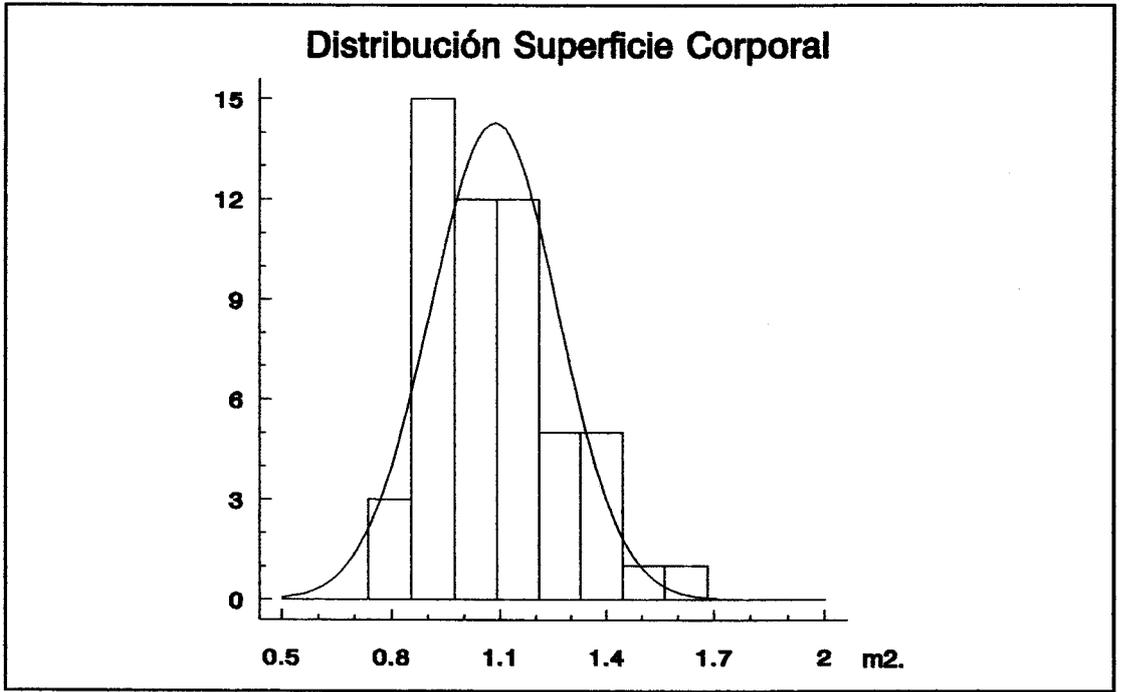


Figura 10.

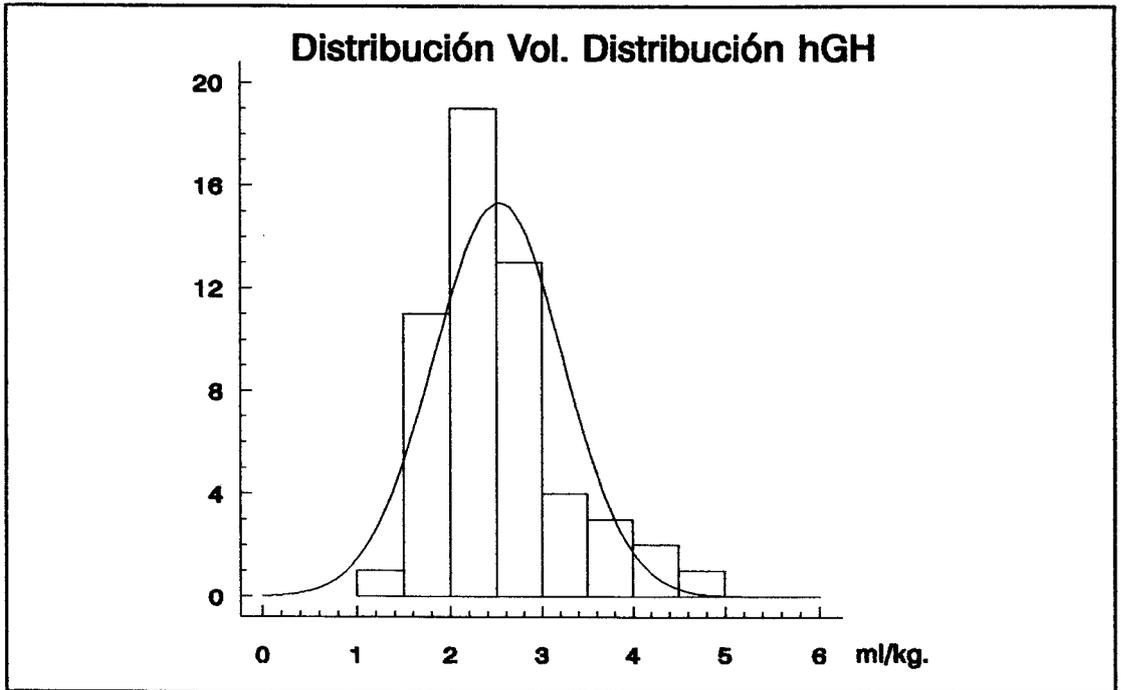


Figura 11.

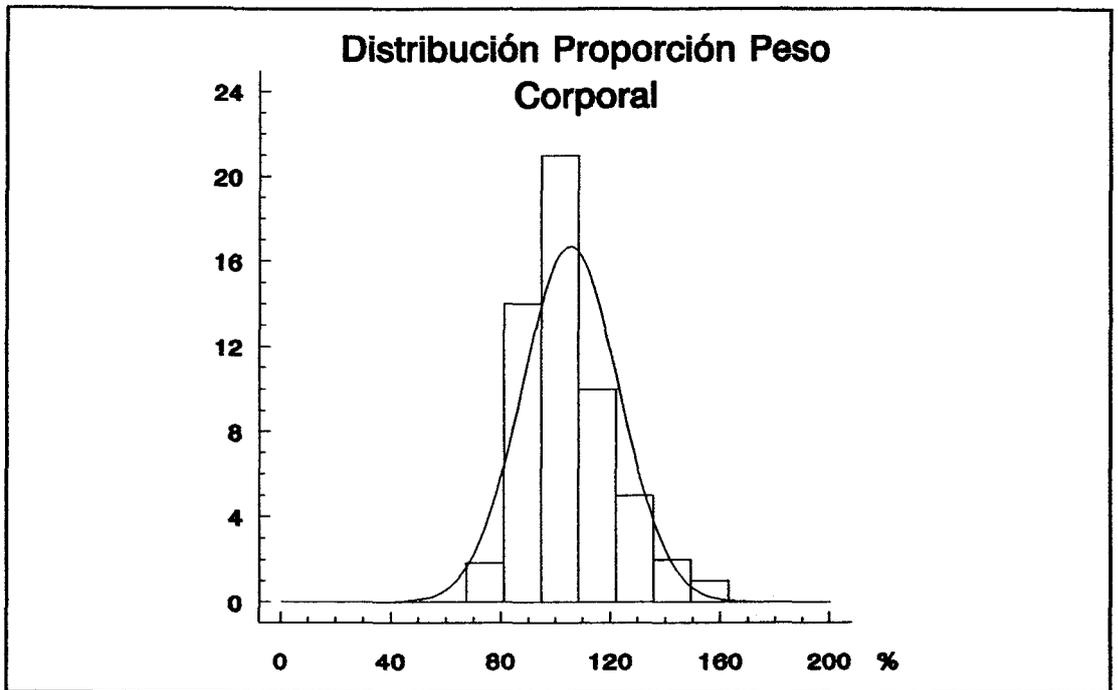
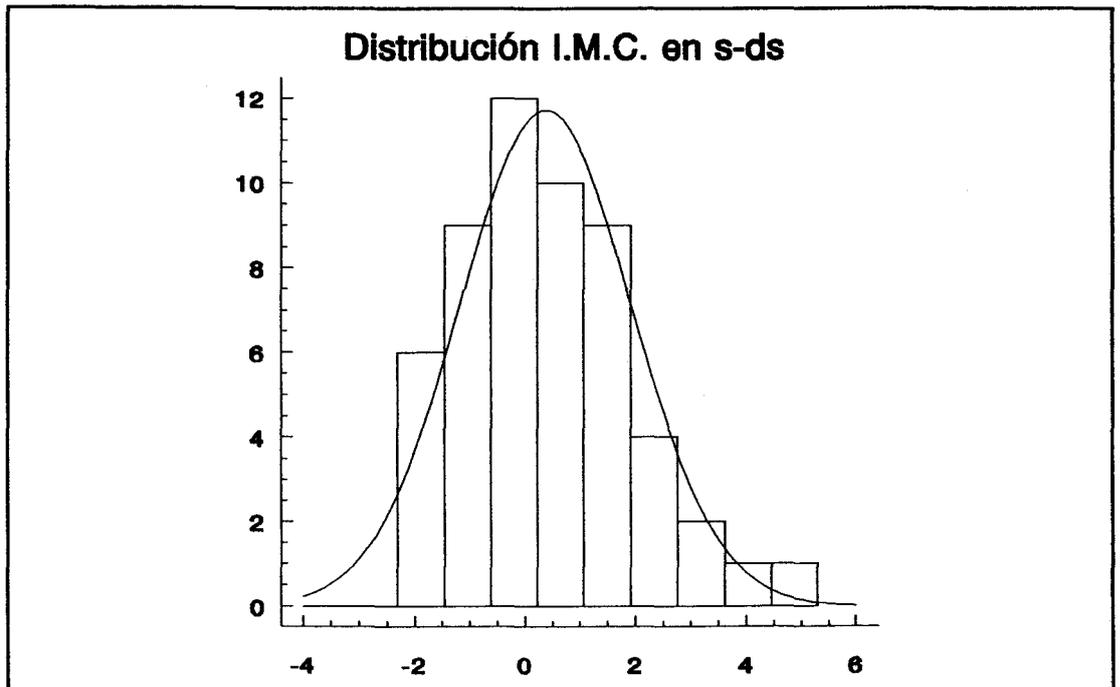


Figura 12.



## V.2. RESULTADOS.

### V.2.1. Grupo Total.

#### V.2.1.1. Auxología.

Los datos de los diversos parámetros auxológicos estudiados (x) del grupo Total, expresados como media aritmética (M), desviación estándar (SD), error estándar de la media (Esm) y rango muestral (Min-Max) se pueden observar en la Tabla 4.

Tabla 4.

(x)	n	M	SD	Esm	Min	Max	Sum(x)
E.C.	54	10.800	1.758	0.239	7	16	583
E.O.	54	9.18	1.93	0.26	3.50	12.00	495.80
E.E.	54	9.501	2.141	0.291	0.500	13.950	513.060
R.O.	54	19.390	13.899	1.891	-12.960	60.360	1047.08
R.E.	54	16.446	12.945	1.762	-30.960	30.240	888.080
T	54	133.46	9.83	1.34	114.10	160.10	7206.70
PT	54	17.1	25.5	3.5	3	99	923
T-SD	54	-1.214	0.941	0.128	-1.930	2.180	-65.550
VCE	54	5.491	0.773	0.105	4.450	7.780	296.500
P	54	32.00	8.89	1.21	17.10	62.60	1728.10
IMC	54	17.667	2.899	0.395	13.130	26.670	954.040
PPC	54	105.3	17.6	2.4	79	162	5684
IMC-SD	54	0.375	1.555	0.212	-1.980	4.910	20.270
TD-SD	50	0.121	0.814	0.115	-1.570	1.720	6.070

### V.2.1.2. Laboratorio.

Los datos de los diversos parámetros hormonales estudiados ( $x$ ), expresados como media aritmética (M), desviación estándar (SD), error estándar de la media (Esm) y rango muestral (Min-Max) se pueden observar en la Tabla 5.

Tabla 5.

(x)	n	M	SD	Esm	Min	Max	Sum(x)
DHEA-S	43	700.97	469.96	71.67	88	1904	30142
E2	19	1.080	0.536	0.123	0.540	2.250	20.520
T	30	11.7742	7.2823	1.3296	4	26	353
IGF-I	44	14.628	4.590	0.692	7.910	28.000	643.630
F.A.	38	234.0	40.6	6.6	169	379	8892
P.EST.	28	7.816	4.363	0.824	2.300	20.000	218.860
A.U.C.	21	89.895	60.468	13.195	9.390	215.58	1887.79
VMPE	21	11.759	7.801	1.702	2.340	27.000	246.930
GH	54	1.308	0.878	0.120	0.200	4.700	70.650
GH	54	2.364	1.477	0.201	0.320	8.400	127.630
GH24	54	1.8354	0.9835	0.1338	0.2600	5.1000	99.1100

### V.2.1.3. Subgrupo Pulsar.

Dentro del Grupo Total se analizó un subgrupo de pacientes, elegidos de forma randomizada, en los que mediante el programa Pulsar se habían determinado los valores del Área bajo la Curva (AUC) y del valor del pico espontáneo de máxima amplitud (VMPE), observado en el perfil secretorio hormonal de 24 horas ( $n = 21$ , 39%), constituyendo el Subgrupo Pulsar (Tabla 6).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de los valores antropométricos y hormonales que presentaron los individuos del Grupo Total y del Subgrupo Pulsar.

Tabla 6.

(x)	n	M	SD	Es <sub>m</sub>	Min	Max	Sum(x)
E.C.	21	10.965	1.728	0.377	8.130	15.910	230.260
E.O.	21	9.41	2.04	0.45	5	12	198
E.E.	21	10.239	1.734	0.378	7.400	13.950	215.020
R.O.	21	18.615	17.191	3.751	-12.960	60.360	390.920
R.E.	21	12.859	16.707	3.646	-30.960	30.240	270.040
T	21	135.76	10.29	2.24	120.80	160.10	2851.00
PT	21	22.0	30.6	6.7	3	99	463
T-SD	21	-1.020	1.153	0.252	-1.930	2.180	-21.420
VCE	21	5.436	0.635	0.139	4.520	6.670	114.150
P	21	35.05	10.63	2.32	23.40	62.60	736.10
IMC	21	18.668	3.566	0.778	14.070	26.670	392.030
PPC	21	110.9	22.1	4.8	82	162	2329
IMC-SD	21	0.855	1.890	0.413	-1.950	4.910	17.960
TD-SD	18	0.331	0.879	0.207	-1.350	1.720	5.960
F.A.	15	239.9	36.6	9.5	175	301	3599
DHEA-S	18	857.3	556.5	131.2	217	1904	15432
T	16	13.575	8.145	2.036	4	26	217
E2	3	0.927	0.670	0.387	0.540	1.700	2.780
IGF-I	14	15.00	4.64	1.24	8.40	24.00	210.00
P. EST	12	7.23	3.78	1.09	2.30	15.00	86.80
GHD	21	1.271	0.751	0.164	0.200	3.200	26.690
GHN	21	1.967	1.035	0.226	0.390	3.600	41.310
GH24	21	1.6186	0.7904	0.1725	0.2950	3.4000	33.9900

Tomando como base a los datos obtenidos en este subgrupo Pulsar, se calcularon mediante su combinación otra serie de parámetros tales como:

- Masa de GH circulante en 24 horas (TOT-GH): Como el producto del área bajo la curva (AUC) y el volumen de distribución corporal (VD) estimado para la GH ( $AUC \cdot VD$ )=TOT-GH.

- Masa de GH circulante en 24 horas normalizada por la superficie corporal del sujeto (SC):  $TOT-GH/SC$ , o por su peso (P):  $TOT-GH/P$ .

- Por último, se determinó por analogía con dicho parámetros la Masa de GH integrada en 24 horas ( $GH_{24} \cdot VD$ )=TOT-CMI, normalizándose por la superficie corporal del sujeto (SC).= $T-CMI/SC$ .

Estos parámetros pueden observarse en la Tabla 7.

Tabla 7.

(x)	n	M	SD	Esm	Min	Max	Sum(x)
TOT-GH	21	226.412	147.656	32.221	46.480	645.08	4754.66
TOT-GH/SC	21	203.433	126.272	27.555	29.050	464.08	4272.09
TOT-GH/P	21	7.104	4.779	1.043	0.740	17.040	149.180
TOT-CMI	54	4.382	2.211	0.301	1.060	11.950	236.640
T-CMI/SC	54	4.094	2.004	0.273	0.710	10.130	221.060

Las relaciones existentes entre todos los parámetros utilizados en la estimación de la hormona de crecimiento se estudiaron mediante análisis de correlación lineal y sus resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8.

	(*)	A.U.C	VMPE	GHD	GHN	GH24	TOT-GH/SC	TOT-GH/P	T-CMI/SC
P.EST.	(r)	0.264	0.174	0.373	0.502	0.543	0.257	0.264	0.475
	(p)	0.41	0.59	0.07	0.06	0.06	0.42	0.41	0.1
	[n]	[12]	[12]	[28]	[28]	[28]	[12]	[12]	[28]
A.U.C.			0.922	0.442	0.775	0.717	0.990	0.995	0.626
			0.001	0.05	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
			[21]	[21]	[21]	[21]	[21]	[21]	[21]
VMPE				0.343	0.658	0.594	0.944	0.922	0.552
				0.13	0.001	0.001	0.001	0.001	0.01
				[21]	[21]	[21]	[21]	[21]	[21]
GHD					0.353	0.712	0.433	0.442	0.713
					0.01	0.001	0.05	0.04	0.001
					[54]	[54]	[21]	[21]	[54]
GHN						0.908	0.774	0.774	0.882
						0.001	0.001	0.001	0.001
						[54]	[21]	[21]	[54]
GH24							0.713	0.718	0.981
							0.001	0.001	0.001
							[21]	[21]	[54]
TOT-GH/SC								0.990	0.649
								0.001	0.001
								[21]	[21]
TOT-GH/P									0.626
									0.001
									[21]
T-CMI/SC									

(\*) = notación: r=coeficiente de correlación, p=nivel de significación, n=tamaño de la muestra.

No encontramos correlación significativa entre los valores de GH obtenidos, tras realizar pruebas de estímulo farmacológico, con ningún otro parámetro de estimación de la secreción espontánea de hormona de crecimiento.

Existía un alto grado de correlación, significativo en todos los casos, entre las concentraciones medias integradas de GH, en cualquier período considerado, y el área bajo la curva del perfil de 24 horas (GHD: $r=0.44$ ,  $p<0.05$ , GHN:  $0.77$ ,  $p<0.001$ , GH24:  $r=0.72$ ,  $p<0.001$ ), y el valor del pico espontáneo de máxima amplitud obtenido en dicho perfil con las de la noche y las 24 horas, (GHN:  $r=0.66$ ,  $p<0.001$ , GH24:  $r=0.59$ ,  $p<0.001$ ). Igualmente, entre la masa de GH circulante (TOT-GH) y la masa integrada de GH (TOT-CMI) con  $r=0.67$ ,  $p<0.001$ , aún corrigiéndose ambos valores por la superficie corporal de los sujetos ( $r=0.65$ ,  $p<0.001$ ).

Entre los parámetros del Pulsar (AUC y VMPE) el grado de correlación fue cercano a la unidad ( $r=0.92$ ,  $p<0.001$ ).

El grado de correlación entre la concentración media integrada de las 24 horas era alto con relación a las de la noche ( $r=0.91$ ,  $p<0.001$ ) y algo menor, pero igualmente significativo, con respecto a las del día ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ ).

La evaluación de estos resultados permitió seguir estudiando a los sujetos sin necesidad de recurrir a métodos más costosos como son los empleados en el estudio del perfil secretorio hormonal; no obstante, estos parámetros fueron analizados en este subgrupo de pacientes pertenecientes al Grupo Total (Subgrupo Pulsar), comprobándose su exquisita sensibilidad para reflejar la secreción hormonal y su dependencia de distintos parámetros auxológicos, como muestra la Tabla 9.

Tabla 9.

	(*)	IMC	PPC	IMC-SD	VMPE	AUC	TOTGH	T-GH/SC	T-GHT/P
IMC	(r)		0.884	0.871	-0.557	-0.733	-0.508	-0.668	-0.733
	(p)		0.001	0.001	0.05	0.04	0.03	0.01	0.01
	[n]		[54]	[54]	[21]	[21]	[21]	[21]	[21]
PPC				0.993	-0.640	-0.78	-0.638	-0.747	-0.784
				0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
				[54]	[21]	[21]	[21]	[21]	[21]
IMC-SD					-0.645	-0.794	-0.656	-0.758	-0.794
					0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
					[21]	[21]	[21]	[21]	[21]
VMPE						0.922	0.920	0.944	0.922
						0.001	0.001	0.001	0.001
						[21]	[21]	[21]	[21]
A.U.C.							0.913	0.990	1.000
							0.001	0.001	0.001
							[21]	[21]	[21]
TOT-GH								0.959	0.913
								0.001	0.001
								[21]	[21]
TOT/SC									0.990
									0.001
									[21]
TOT/P									

(\*) = notación: r=coeficiente de correlación, p=nivel de significación, n=tamaño de la muestra.

No se encontró correlación significativa entre los parámetros de estimación de la secreción espontánea de hormona de crecimiento y parámetros auxológicos siguientes: edades cronológicas, óseas y estaturales, retrasos óseos y estaturales, talla y talla diana, velocidad de crecimiento, peso, superficie corporal y volumen de distribución hormonal.

Tampoco existió correlación significativa entre estos parámetros y los niveles de fosfatasa alcalina, IGF-I, dehidroepiandrosterona sulfato, estradiol y testosterona. Sólo el valor del pico espontáneo de máxima amplitud (VMPE) mostró correlación significativa con los niveles de testosterona ( $r=0.56$ ,  $p<0.02$ ).

Todos los parámetros de estimación de GH obtenidos mediante el programa Pulsar, tanto en su valor absoluto como normalizados tanto por la superficie corporal o por el peso de los sujetos, mostraron una correlación significativa con el índice de masa corporal, con su desviación estándar y con la proporción de peso corporal de los sujetos.

Este grado de correlación y su nivel de significación fue menor para el valor absoluto del índice de masa corporal que para este mismo valor corregido para cada edad y sexo (IMC-SD y PPC).

Igualmente, las pruebas de estímulo y las concentraciones medias integradas de GH en los diversos períodos estudiados (día, noche y 24 horas), muestran el mismo tipo de correlación con gran claridad como se aprecia en la Tabla 10.

Tabla 10.

	(*)	IMC	PPC	IMC-SD	P. EST	GHD	GHN	GH24	T-CMI/SC
PESO	(r)	0.893	0.707	0.678	-0.239	-0.275	-0.344	-0.381	-0.251
	(p)	0.001	0.001	0.001	0.22	0.05	0.01	0.004	0.07
	[n]	[54]	[54]	[54]	[28]	[54]	[54]	[54]	[54]
IMC			0.884	0.871	-0.472	-0.424	-0.467	-0.540	-0.427
			0.001	0.001	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
			[54]	[54]	[28]	[54]	[54]	[54]	[54]
PPC				0.993	-0.491	-0.480	-0.526	-0.609	-0.535
				0.001	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
				[54]	[28]	[54]	[54]	[54]	[54]
IMC-SD					-0.500	-0.478	-0.540	-0.619	-0.543
					0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
					[28]	[54]	[54]	[54]	[54]
P. EST						0.373	0.502	0.543	0.475
						0.07	0.06	0.06	0.1
						[28]	[28]	[28]	[28]
GHD							0.353	0.712	0.713
							0.01	0.001	0.001
							[54]	[54]	[54]
GHN								0.908	0.882
								0.001	0.001
								[54]	[54]
GH24									0.981
									0.001
									[54]
T-CMI/SC									

(\*)=notación: r=coeficiente de correlación, p=nivel de significación, n=tamaño de la muestra.

### V.2.2. Grupo Normal.

#### V.2.2.1. Auxología.

Los datos de los diversos parámetros auxológicos estudiados (x) del grupo Normal, expresados como media aritmética (M), desviación estándar (SD), error estándar de la media (Esm) y rango muestral (Min-Max) del grupo Normal se pueden observar en la Tabla 11.

Tabla 11.

(x)	n	M	SD	Esm	Min	Max	Sum(x)
E.C.	46	10.672	1.790	0.264	7	16	491
E.O.	46	8.98	1.93	0.29	3.50	12.00	413.00
E.E.	46	9.277	2.147	0.316	0.500	13.950	426.760
R.O.	46	20.313	12.385	1.826	0.360	60.360	934.420
R.E.	46	18.298	9.194	1.356	-12.600	29.000	841.720
PESO	46	29.66	6.35	0.94	17.10	45.50	1364.30
IMC	46	16.864	1.962	0.289	13.130	21.580	775.750
PPC	46	99.9	11.6	1.7	79	121	4594
IMC-SDS	46	-0.076	1.121	0.165	-1.980	1.910	-3.490
T-SD	46	-1.354	0.732	0.108	-1.910	0.920	-62.270
VCE	46	5.504	0.731	0.108	4.450	7.200	253.180
SC	46	1.042	0.143	0.021	0.740	1.390	47.950
VD	46	2.343	0.502	0.074	1.350	3.590	107.770
TD-SD	43	0.085	0.821	0.125	-1.570	1.720	3.650

#### V.2.2.2. Laboratorio.

Los datos de los diversos parámetros hormonales estudiados, expresados como media aritmética (M), desviación estándar (SD), error estándar de la media (Esm) y rango muestral (Min-Max) del grupo Normal, se pueden apreciar en la Tabla 12.



Tabla 12.

(x)	n	M	SD	Esm	Min	Max	Sum(x)
F.A.	32	230.3	40.3	7.1	169	379	7369
DHEA-S	37	673.58	477.36	78.48	88	1904	24923
E2	19	1.080	0.536	0.123	0.540	2.250	20.520
T	22	11.4057	7.6472	1.6304	4	26	251
IGF-I	40	14.491	4.465	0.706	7.910	28.000	579.630
P.EST	27	8.021	4.307	0.829	1.320	20.000	217.000
GHD	46	1.405	0.898	0.132	0.200	4.700	64.630
GHN	46	2.601	1.460	0.215	0.610	8.400	119.650
GH24	46	2.0025	0.9519	0.1404	0.5950	5.1000	92.1150
T-CMI/SC	46	4.404	1.942	0.286	1.430	10.130	202.570

El análisis de correlación en este grupo Normal de las variables estudiadas se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13.

(*)	IMC	PPC	IMC-SD	P.EST	GHD	GHN	GH24	T-CMI/SC
PESO	(r) 0.778	0.400	0.386	-0.167	-0.121	-0.124	-0.152	0.022
	(p) 0.001	0.01	0.01	0.41	0.42	0.41	0.31	0.88
	[n] [46]	[46]	[46]	[27]	[46]	[46]	[46]	[46]
IMC		0.856	0.850	-0.415	-0.371	-0.337	-0.433	-0.291
		0.001	0.001	0.06	0.01	0.02	0.001	0.05
		[46]	[46]	[27]	[46]	[46]	[46]	[46]
PPC			0.989	-0.442	-0.501	-0.437	-0.571	-0.498
			0.001	0.02	0.001	0.001	0.001	0.001
			[46]	[27]	[46]	[46]	[46]	[46]
IMC-SDS				-0.455	-0.482	-0.455	-0.576	-0.504
				0.02	0.001	0.001	0.001	0.001
				[27]	[46]	[46]	[46]	[46]
P.EST					0.336	0.474	0.512	0.439
					0.09	0.06	0.07	0.05
					[27]	[27]	[27]	[27]
GHD						0.261	0.673	0.672
						0.08	0.001	0.001
						[46]	[46]	[46]
GHN							0.890	0.865
							0.001	0.001
							[46]	[46]
GH24								0.980
								0.001
								[46]

(\*)=notación: r=coeficiente de correlación, p=nivel de significación, n=tamaño de la muestra.

Al igual que en los grupos anteriores, no encontramos correlación significativa entre la concentración media integrada de hormona de crecimiento y los parámetros auxológicos siguientes: edades cronológicas, óseas y estaturales, retrasos óseos y estaturales, talla y talla diana, velocidad de crecimiento, peso, superficie corporal y volumen de distribución.

Tampoco existió una correlación significativa entre estos parámetros y los niveles de fosfatasa alcalina, dehidroepiandrosterona sulfato, estradiol, testosterona e IGF-I de los sujetos.

Se encontró una correlación positiva entre IGF-I y la edad ( $r=0.38$ ,  $p<0.001$ ) y entre IGF-I y peso ( $r=0.26$   $p<0.05$ ), sin embargo, no encontramos correlaciones significativas entre IGF-I y el índice de masa corporal (IMC), la proporción de peso corporal o la desviación estándar del IMC. Ambos, peso y edad presentaron una correlación positiva entre sí ( $r=0.54$  y  $p<0.001$ ).

De nuevo encontramos una correlación negativa y significativa entre las concentraciones integradas de cualquier período secretorio considerado y el índice de masa corporal de los sujetos (GHD: $r=-0.37$ ,  $p<0.01$ ; GHN: $r=-0.33$ ,

$p < 0.02$ ; GH24:  $r = -0.43$ ,  $p < 0.001$ ) e igualmente con la masa integrada de GH en 24 horas normalizada por la superficie corporal (T-CMI/SC:  $r = -0.29$ ,  $p < 0.05$ ).

Este grado de correlación y su nivel de significatividad aumentó considerablemente cuando la correlación se estableció con la proporción de peso corporal o con la desviación estándar del índice de masa corporal, es decir, cuando se corregía por la edad y el sexo de los sujetos. Así, para la proporción de peso corporal se obtuvieron correlaciones para GHD ( $r = -0.50$ ,  $p < 0.001$ ), GHN ( $r = -0.44$ ,  $p < 0.001$ ), GH24 ( $r = -0.57$ ,  $p < 0.001$ ) y T-CMI/SC ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.001$ ) y del mismo modo para el IMC-SD como se aprecia en la tabla 13.

Con estos últimos parámetros también las pruebas de estímulo farmacológico mostraron una correlación negativa y significativa (PPC:  $r = -0.44$ ,  $p < 0.02$ ; IMC-SD:  $r = -0.45$ ,  $p < 0.02$ ).

Una vez analizados estos datos, se procedió a estudiar las características diferenciales que pudieran presentar los sujetos en función de su sexo. Para ello el grupo Normal se subdividió en otros dos de acuerdo con él, formándose así los subgrupos de Varones (26 individuos) y de Hembras (20 individuos) que se presentan a continuación:

### V.2.2.3. Subgrupo Varones.

#### a) Auxología.

Los datos de los diversos parámetros auxológicos estudiados (x) del subgrupo Varones del grupo Normal expresados como media aritmética (M), desviación estándar (SD), error estándar de la media (Esm) y rango (Min-Max) se pueden apreciar en la Tabla 14.

Tabla 14.

(x)	n	M	SD	Esm	Min	Max	Sum(x)
E.C.	26	10.835	1.620	0.318	7.43	13.65	281.70
E.O.	26	9.04	2.14	0.42	3.50	12.00	235.00
E.E.	26	9.098	2.239	0.439	0.50	11.80	236.56
R.O.	26	21.595	13.161	2.581	1.22	60.36	561.48
R.E.	26	20.129	8.720	1.710	-12.60	29.00	523.36
PESO	26	30.17	6.70	1.31	17.10	45.50	784.50
IMC	26	17.103	2.148	0.421	13.13	21.58	444.69
PPC	26	101.0	11.3	2.2	82	121	2627
IMC-SDS	26	-0.040	1.127	0.221	-1.82	1.89	-1.040
T-SD	26	-1.436	0.551	0.108	-1.91	0.92	-37.33
VCE	26	5.394	0.629	0.123	4.45	6.67	140.24
SC	26	1.050	0.141	0.028	0.74	1.34	27.30
VD	26	2.384	0.529	0.104	1.35	3.59	61.98
TD-SD	25	0.148	0.680	0.136	-1.57	1.31	3.71

#### b) Laboratorio.

Los datos de los diversos parámetros hormonales estudiados (x) en el subgrupo Varones del grupo Normal, expresados como media aritmética (M), desviación estándar (SD), error estándar de la media (Esm) y rango (Min-Max) se pueden observar en la Tabla 15.

Tabla 15.

(x)	n	M	SD	Esu	Min	Max	Sum(x)
F.A.	21	236.6	43.9	9.6	175	379	4968
DHEA-S	23	702.50	472.54	98.53	88	1904	16158
E2	4	1.008	0.549	0.275	0.54	1.600	4.03
T	18	10.179	6.864	1.618	4	22	183
IGF-I	22	14.077	4.573	0.975	7.91	28.00	309.69
P.EST	14	8.369	5.321	1.422	3.30	20.00	117.16
GHD	26	1.348	0.810	0.159	0.40	3.36	35.05
GHN	26	2.790	1.681	0.330	0.61	8.40	72.54
GH24	26	2.068	1.006	0.197	0.59	5.10	53.79
TOT-CMI	26	4.572	1.976	0.387	1.43	9.30	118.87

## c) Correlaciones. Subgrupo Varones (Tabla 16).

Tabla 16.

	(*)	IMC	PPC	IMC-SD	P.EST	GHD	GHN	GH24	T-CMI/SC
PESO	(r)	0.897	0.599	0.599	-0.404	-0.309	-0.193	-0.286	-0.093
	(p)	0.001	0.001	0.001	0.15	0.12	0.34	0.16	0.65
	[n]	[26]	[26]	[26]	[14]	[26]	[26]	[26]	[26]
IMC			0.879	0.882	-0.485	-0.394	-0.312	-0.419	-0.247
			0.001	0.001	0.08	0.05	0.12	0.03	0.22
			[26]	[26]	[14]	[26]	[26]	[26]	[26]
PPC				0.995	-0.421	-0.399	-0.439	-0.527	-0.418
				0.001	0.13	0.04	0.02	0.01	0.03
				[26]	[14]	[26]	[26]	[26]	[26]
IMC-SDS					-0.413	-0.397	-0.445	-0.531	-0.422
					0.14	0.04	0.02	0.01	0.03
					[14]	[26]	[26]	[26]	[26]
P.EST						0.324	0.389	0.453	0.318
						0.26	0.17	0.10	0.27
						[14]	[14]	[14]	[14]
GHD							0.210	0.578	0.558
							0.30	0.001	0.001
							[26]	[26]	[26]
GHN								0.919	0.899
								0.001	0.001
								[26]	[26]
GH24									0.975
									0.001
									[26]

(\*) = notación: r=coeficiente de correlación, p=nivel de significación, n=tamaño de la muestra.

#### V.2.2.4. Subgrupo Hembras.

##### a) Auxología.

Los datos de los diversos parámetros auxológicos estudiados (x) del subgrupo Hembras del grupo Normal expresados como media aritmética (M), desviación estándar (SD), error estándar de la media (Esm) y rango (Min-Max) se pueden contemplar en la Tabla 17.

Tabla 17.

(x)	n	M	SD	Esm	Min	Max	Sum(x)
E.C.	20	10.46	2.014	0.450	7	16	209
E.O.	20	8.90	1.69	0.38	6	12	178
E.E.	20	9.51	2.054	0.459	6.20	13.95	190.20
R.O.	20	18.64	11.410	2.551	0.36	47.00	372.94
R.E.	20	15.91	9.467	2.117	-7	26	318
PESO	20	28.99	5.97	1.33	21.30	42.00	579.80
IMC	20	16.55	1.693	0.378	14.07	20.02	331.06
PPC	20	98.3	12.2	2.7	79	119	1967
IMC-SDS	20	-0.12	1.140	0.255	-1.98	1.91	-2.45
T-SD	20	-1.24	0.921	0.206	-1.89	0.84	-24.94
VCE	20	5.64	0.840	0.188	4.67	7.20	112.94
SC	20	1.03	0.149	0.033	0.82	1.39	20.65
VD	20	2.29	0.472	0.106	1.68	3.32	45.79
TD-SD	18	-0.003	0.999	0.235	-1.35	1.72	-0.06

##### b) Laboratorio.

Los datos de los diversos parámetros hormonales estudiados en el subgrupo Hembras del Grupo Normal, expresados como media aritmética (M), desviación estándar (SD), error estándar de la media (Esm) y rango (Min-Max) se pueden constatar en la Tabla 18.

Tabla 18.

(x)	n	H	SD	EsM	Min	Max	Sum(x)
F.A.	11	218.3	30.6	9.2	169	281	2401
DHEA-S	14	626.07	499.24	133.43	94	1687	8765
E2	15	1.099	0.551	0.142	0.54	2.25	16.49
T	4	16.925	9.627	4.814	8	26	68
IGF-I	18	14.997	4.405	1.038	9.10	25.00	269.94
P. EST	13	7.646	3.037	0.842	3	13	99
GHD	20	1.479	1.019	0.228	0.20	4.70	29.58
GHN	20	2.355	1.104	0.247	1.22	4.60	47.11
GH24	20	1.916	0.893	0.199	0.80	4.650	38.32
TOT-CMI	20	4.185	1.927	0.431	1.83	10.13	83.70

## c) Correlaciones. Subgrupo Hembras (Tabla 19).

Tabla 19.

(*)	IMC	PPC	IMC-SD	P. EST	GHD	GHN	GH24	TOT-CMI	
PESO	(r)	0.552	0.117	0.072	0.379	0.111	-0.025	0.049	0.173
	(p)	0.01	0.62	0.76	0.20	0.64	0.92	0.84	0.47
	[n]	[20]	[20]	[20]	[13]	[20]	[20]	[20]	[20]
IMC		0.841	0.825	-0.301	-0.351	-0.507	-0.513	-0.422	
		0.001	0.001	0.32	0.13	0.02	0.02	0.06	
		[20]	[20]	[13]	[20]	[20]	[20]	[20]	
PPC			0.990	-0.570	-0.594	-0.544	-0.675	-0.639	
			0.001	0.04	0.01	0.01	0.001	0.001	
			[20]	[13]	[20]	[20]	[20]	[20]	
IMC-SDS				-0.595	-0.572	-0.538	-0.659	-0.630	
				0.03	0.01	0.01	0.001	0.001	
				[13]	[20]	[20]	[20]	[20]	
P. EST					0.501	0.728	0.687	0.716	
					0.08	0.05	0.05	0.05	
					[13]	[13]	[13]	[13]	
GHD						0.417	0.828	0.833	
						0.07	0.001	0.001	
						[20]	[20]	[20]	
GHN							0.855	0.836	
							0.001	0.001	
							[20]	[20]	
GH24								0.991	
								0.001	
								[20]	

(\*)=notación: r=coeficiente de correlación, p=nivel de significación, n=tamaño de la muestra.

El grado de correlación con los índices de masa corporal observado en el subgrupo Hembras del grupo Normal era mayor que el observado en el subgrupo de varones. Así, entre la concentración media integrada en 24 horas y la proporción de peso corporal (Varones:  $r=-0.52$ ,  $p<0.01$  versus Hembras:  $r=-0.67$ ,  $p<0.001$ ), para el IMC-SD (Varones:  $r=-0.53$ ,  $p<0.01$  versus Hembras:  $r=-0.66$ ,  $p<0.001$ ).

De la misma forma para la masa integrada de GH normalizada por la superficie corporal en relación con IMC-SD (Varones:  $r=-0.42$ ,  $p<0.03$  versus Hembras:  $r=-0.63$ ,  $p<0.001$ ), o con la proporción de peso corporal (Varones:  $r=-0.41$ ,  $p<0.03$  versus Hembras:  $r=-0.63$ ,  $p<0.001$ ).

Sin embargo, a pesar de lo llamativo del hecho, cuando analizamos si existían diferencias significativas en el grado de correlación obtenido entre ambas poblaciones, comparando la pendiente de ambas rectas de regresión no se encontraron significativas estas diferencias ( $p<0.06$ ).

Tampoco se hallaron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes al comparar los parámetros auxológicos (figuras 13 y 14) y hormonales (figura 15) siguientes, como a continuación muestran las gráficas :

Figura 13.

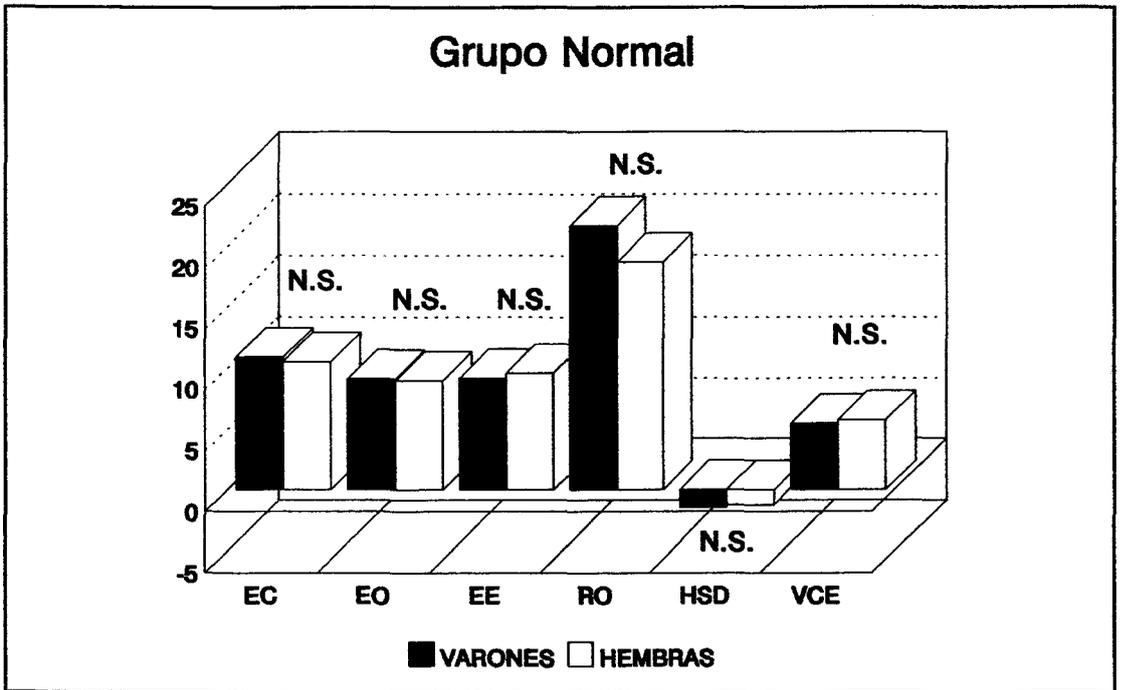


Figura 14.

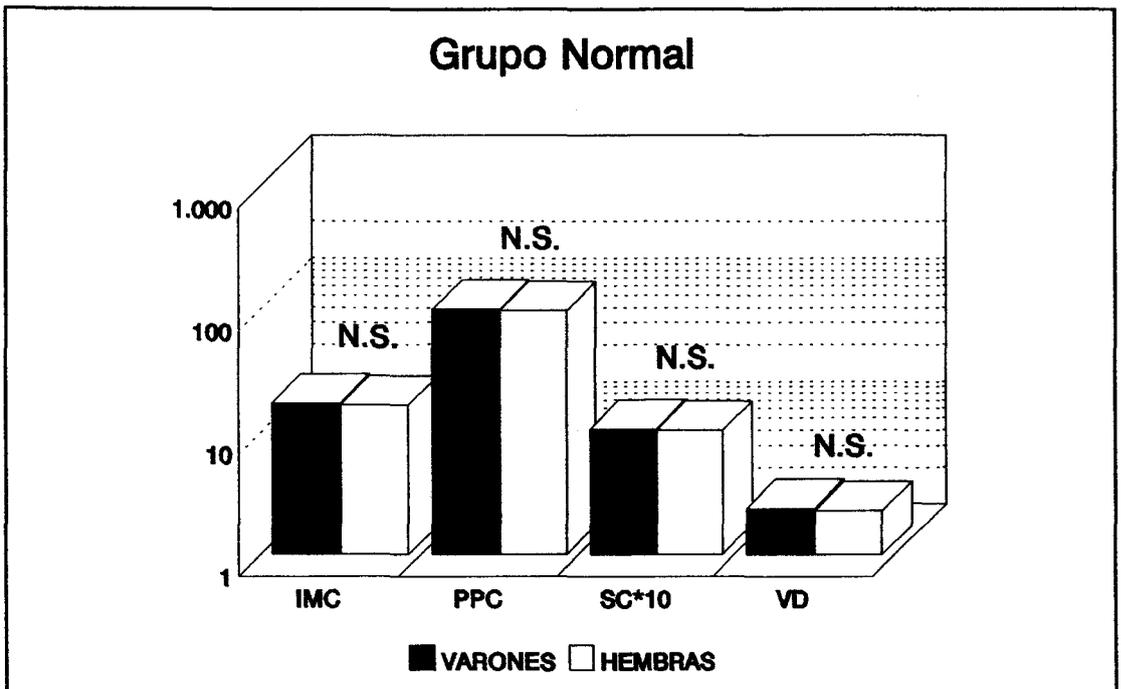
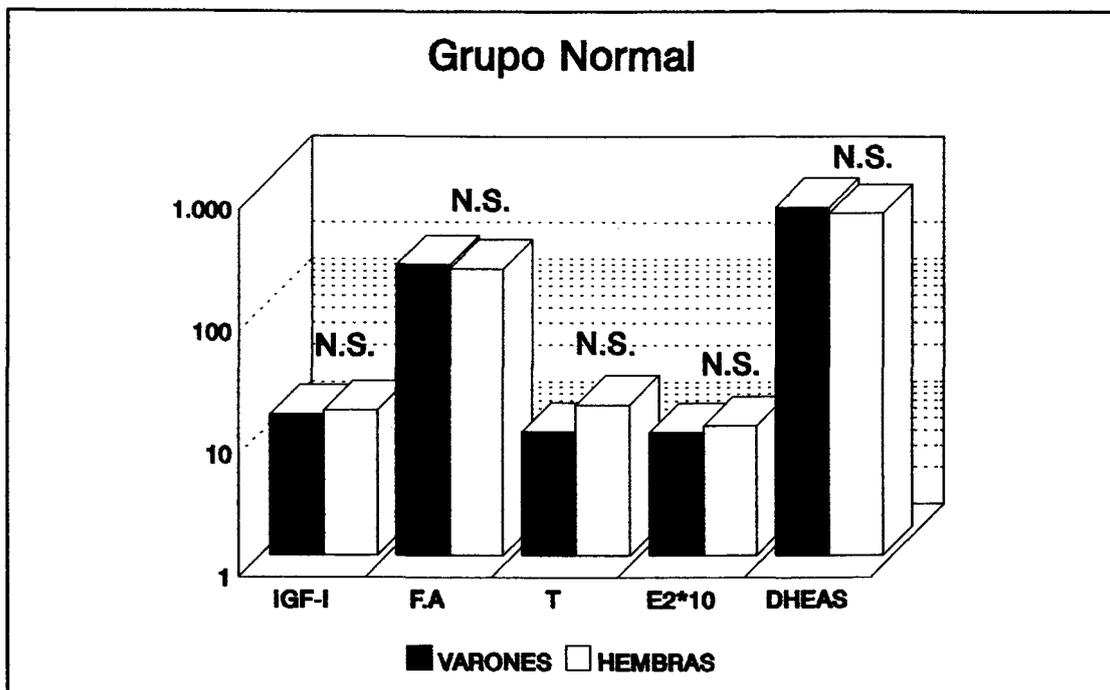


Figura 15.



### V.3. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE GH Y PPC.

#### V.3.1. Gráficas.

En las siguientes gráficas se muestran las correlaciones entre la Concentración Media Integrada de GH en 24 horas (GH24) y el índice de masa corporal, expresado en desviaciones estándar para cada edad y sexo, en los grupos de pacientes estudiados: Grupo Total (figura 16), Grupo Normal (figura 17), Subgrupo Varones del grupo Normal (figura 18) y Subgrupo Hembras del Grupo Normal (figura 19).

Además, en la figura 20, mostramos también la correlación existente entre la Concentración Media Integrada de GH nocturna y el Índice de Masa Corporal expresado en desviaciones estándar para cada edad y sexo.

Figura 16. Análisis de regresión entre GH24 y IMC-SDS.  
Grupo Total.

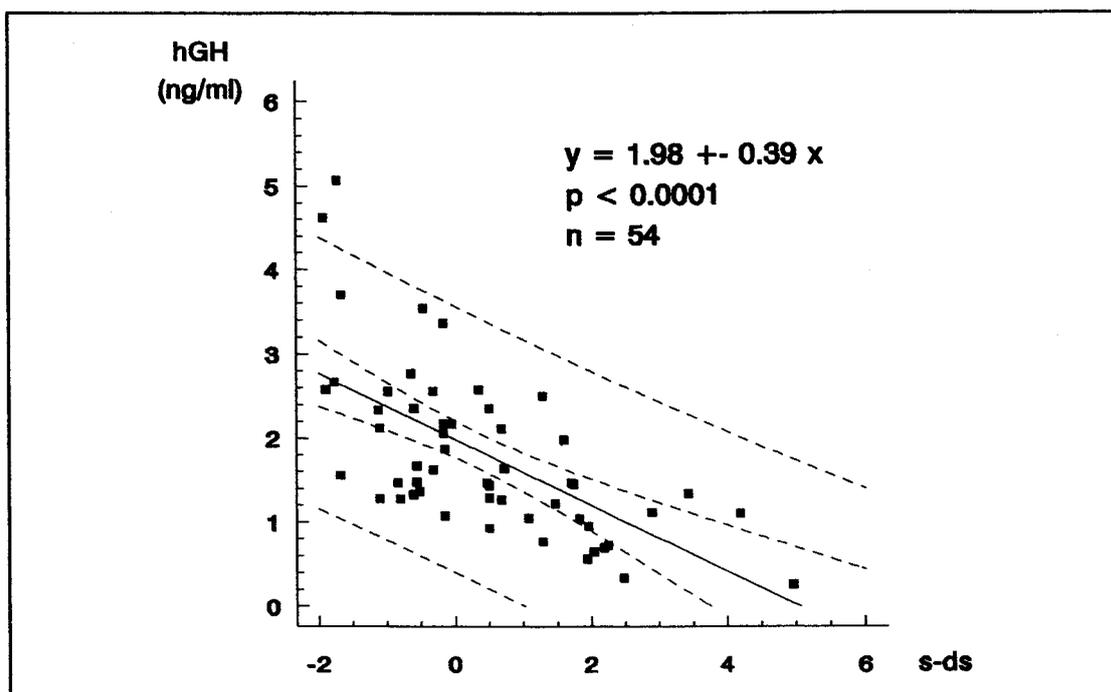


Figura 17. Análisis de regresión entre GH24 y IMC-SDS. Grupo Normal.

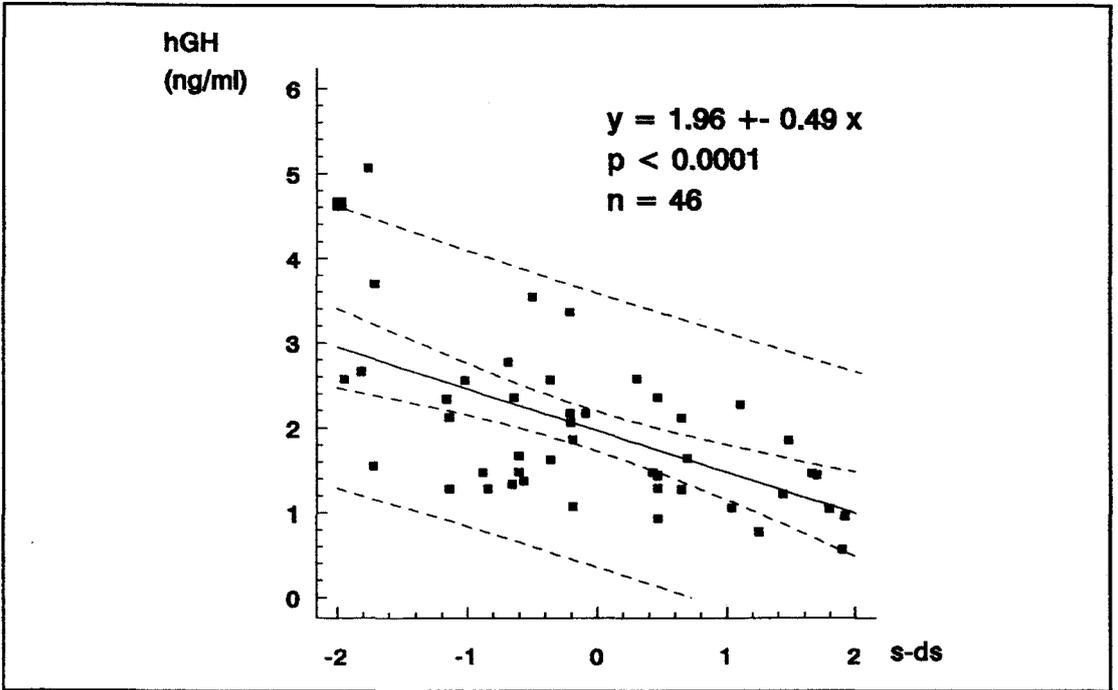


Fig. 18. Análisis de regresión entre GH24 y IMC-SDS. Varones.

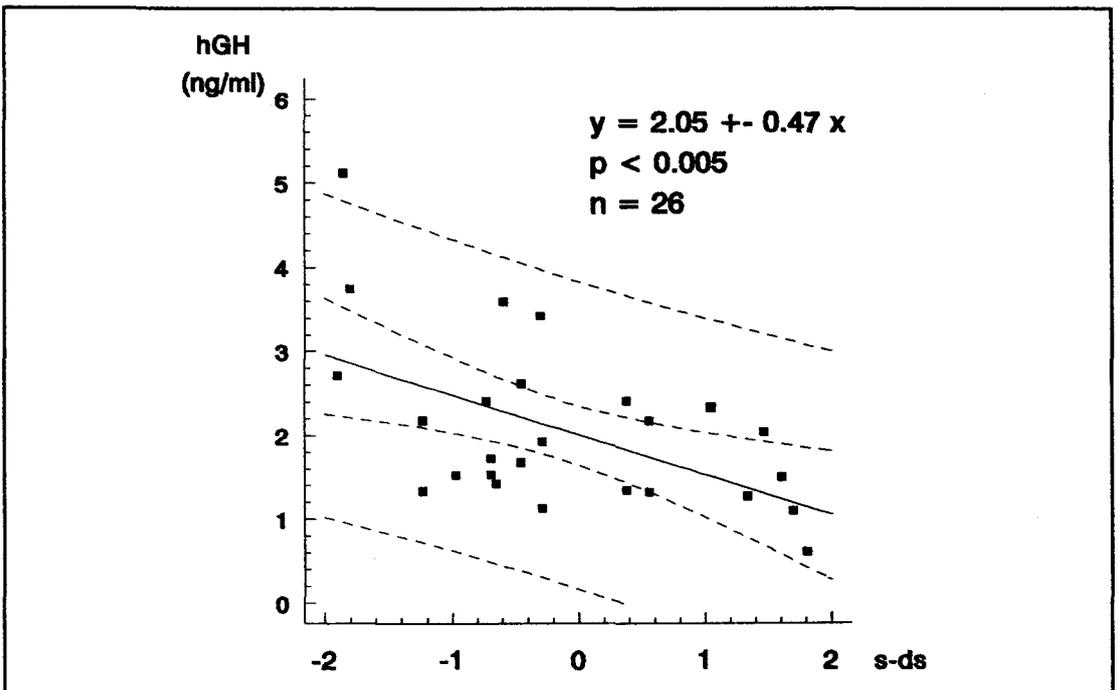


Figura 19. Análisis de regresión entre GH24 y IMC-SDS. Hembras.

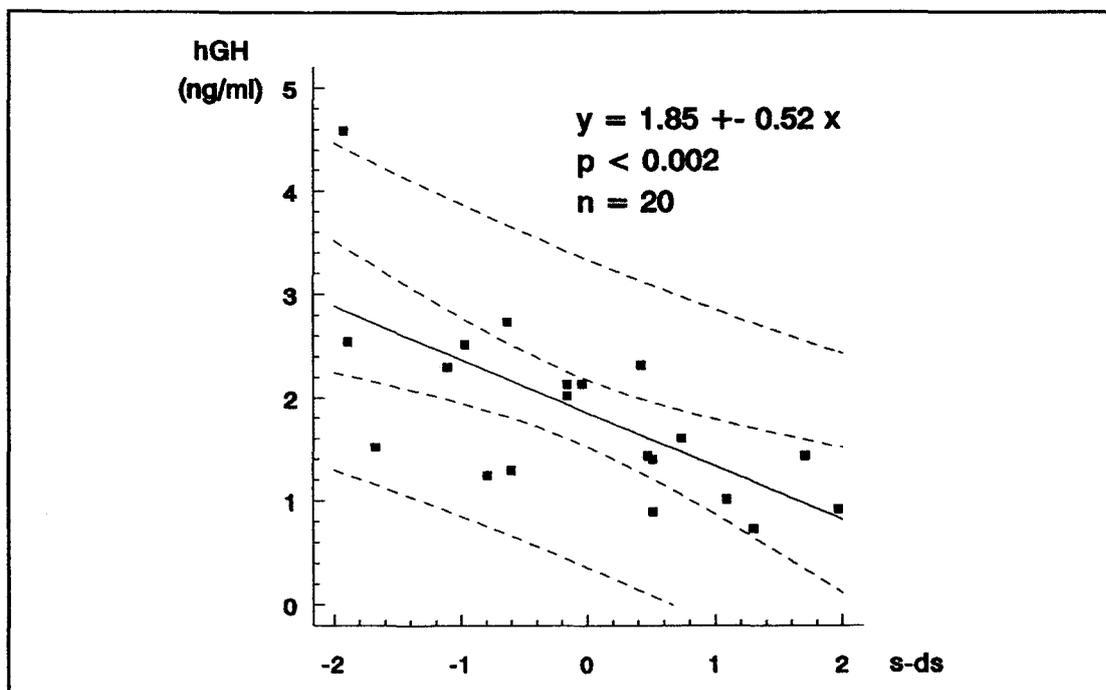
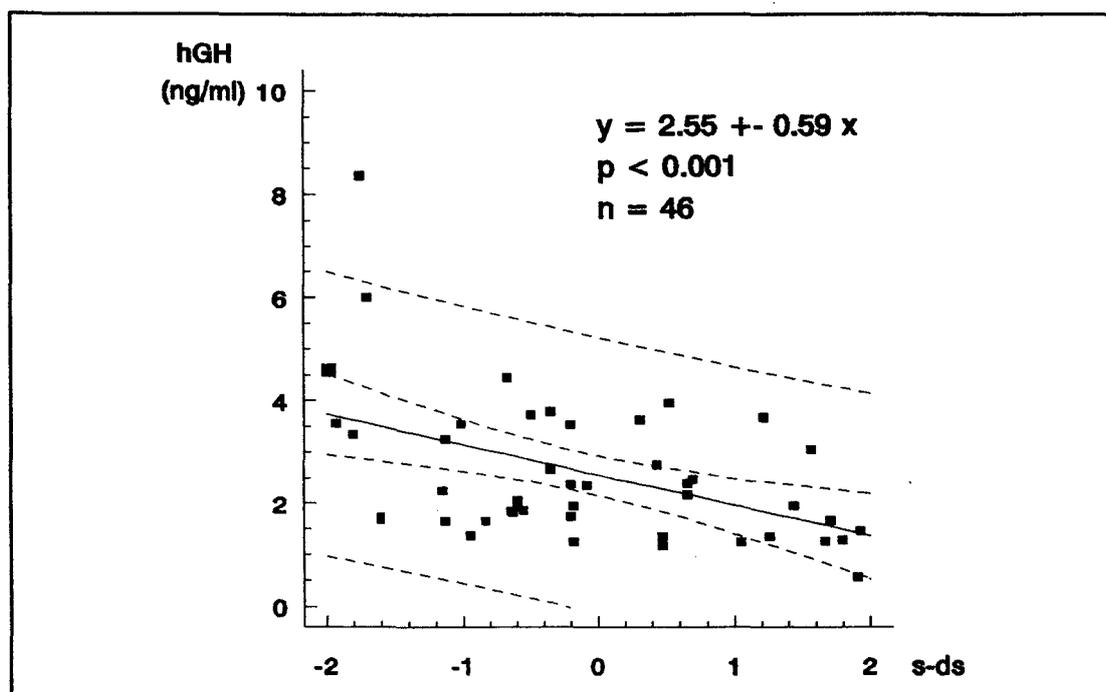


Figura 20. Análisis de regresión entre GHN e IMC-SDS. Grupo Normal.



### V.3.2. Cálculos.

Aproximación a la determinación en el uso clínico de los niveles de hormona de crecimiento esperados en función de la proporción de peso corporal en sujetos prepuberales normales.

Empleamos la proporción de peso corporal dada su facilidad de obtención en la clínica diaria mediante el uso ya generalizado de sistemas mecánicos de su cálculo (regla de COLE) tomando como base datos poblacionales de amplia difusión (tablas de TANNER y WHITEHOUSE).

Estimación de la regresión lineal ( $y = a + bx$ ), ya que la ecuación se aplicará, en general, para conocer el valor que tomará la variable "y" (GH24) de una población que presente un valor dado de "x" (PPC). Esta "y" calculada tiene un error estándar de estimación que nos permitirá calcular su intervalo de confianza según el nivel de seguridad que hemos fijado (95% CI) según:

$$Esm = t.B.\sqrt{(1/n) + (x-x')^2/C}$$

donde,

t = t de Student para n-2 grados de libertad, siendo n el tamaño de la muestra.

A, B y C son constantes de la muestra considerada calculadas según las fórmulas:

$$A = \Sigma[y-(a+bx)]^2$$

$$B = \sqrt{A/(n-2)}$$

$$C = [n.\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2]/n$$

siendo para GH24,

$$A = 32 \quad \text{para G.Total} \quad y \quad 28 \quad \text{en el Normal.}$$

$$B = 0.78 \quad " \quad " \quad y \quad 0.80 \quad " \quad " \quad .$$

$$C = 16342.4 \quad " \quad " \quad y \quad 6079.2 \quad " \quad " \quad .$$

y para GHN en el grupo Normal,

$$A = 78.$$

$$B = 1.33$$

$$C = 464549$$

Así, para una proporción de peso corporal dada encontraremos un valor teórico de concentración media integrada de GH en 24 horas que, para la población de sujetos normales prepuberales, se puede estimar según la ecuación de la recta de regresión:

$$GH24 = [6.676 + -0.0468*PPC] \pm \text{Esm.}$$

Si consideramos las tendencias máximas del Esm de la población obtenidas a partir de la muestra estudiada este error estándar de la estimación se podría

generalizar en  $\pm 0.4$ . y, por tanto, la ecuación que nos permitiría el cálculo de GH24 horas sería:

$$\text{GH24} = [6.676 + -0.0468 \cdot \text{PPC}] \pm 0.40.$$

Igualmente, para una proporción de peso corporal determinada hallaremos un valor teórico de concentración media integrada nocturna que, para la población de sujetos normales prepuberales, se puede estimar según la ecuación de la recta de regresión:

$$\text{GHN} = [8.083 + -0.0545 \cdot \text{PPC}] \pm \text{Esm.}$$

siendo la tendencia del error estándar medio (de la estimación) para la muestra de  $\pm 0.47$ .

De esta forma, en base a los datos obtenidos podríamos elaborar un normograma que nos señalaría la concentración media integrada de GH en 24 horas según la proporción de peso corporal de un sujeto dado.

## DISCUSIÓN

## VI. DISCUSIÓN

Siempre han existido tallas altas, menos altas y bajas. Actualmente el ser alto ha cobrado un especial encanto en el narcisista mundo juvenil y puede llegar a tener cierto valor competitivo en el mundo profesional. El no tener una talla alta ha dado lugar a eufemismos tales como "tiene una altura suficiente", "su estatura está dentro de los límites normales", etc.. Todo ello explica la creciente demanda de consulta por ser bajo. A su vez, la mayor disponibilidad de posibilidades terapéuticas para los hipocrecimientos así como su amplia divulgación han motivado esa actual inquietud familiar y del propio paciente para su orientación diagnóstica e incluso terapéutica.

Por otra parte, la secreción de GH es un factor mediatizador esencial del crecimiento lineal durante la infancia. Su ausencia determina un fallo del crecimiento que llega a condicionar un enanismo. Un diagnóstico eficiente de su secreción es crucial en los niños que presentan una clínica de retraso en el crecimiento, ya que su deficiencia constituye una causa tratable hoy en día.

El concepto de que la masa corporal de los individuos normales determina modificaciones en los niveles de GH parece ser complejo y se complica aún más por la dificultad de medir, de forma efectiva, la secreción de GH. Esta dificultad estriba, entre otras razones, en que la hormona de crecimiento se segrega de forma episódica a lo largo del día, describiéndose estas fluctuaciones habitualmente como pulsos o picos. Entre estos pulsos secretorios su concentración en plasma puede ser muy baja, incluso en los individuos normales. Así pues, una sencilla muestra no tiene utilidad diagnóstica. Para solucionar este problema de medida de GH e identificar a los sujetos verdaderamente hiposecretores se han desarrollado varios métodos de aproximación a la verdadera secreción de GH: a) ver su respuesta a determinados estímulos fisiológicos o farmacológicos, b) medir la secreción espontánea hormonal en un período de tiempo considerado, valorando sus características de pulsatilidad mediante algoritmos matemáticos de detección de picos o, simplemente, c) determinando la concentración media integrada de hormona en dicho período.

Conocemos en la actualidad que las pruebas de estímulo presentan gran variabilidad y poca capacidad de discriminación (377,378,379,380), mientras que el análisis de la secreción pulsátil de GH se ha convertido en una tarea matemática extraordinariamente compleja y costosa que, por tanto, no se presta a los fines clínicos cotidianos,

reservándose su papel a la investigación en unos pocos centros determinados.

Por otro lado, los datos de referencia poblacional son limitados en todos los casos y han mejorado, sólo parcialmente, en los últimos años, debido a que la mayor parte de los datos disponibles hasta el momento han sido obtenidos de niños de talla baja, aunque, por otra parte, saludables, y muy pocos estudios se han llevado a cabo con poblaciones normales, por lo que su validez sigue siendo cuestionada.

Así pues, este intento de desarrollar métodos adecuados y fiables para evaluar la función del eje somatotropo en el ser humano todavía dista de ser una realidad objetiva y sin controversia. La consecuencia de todo lo expuesto es que la evaluación clínica de los niños con trastornos del crecimiento es frecuentemente difícil y más especialmente cuando nos preguntamos si la secreción de GH que presentan es adecuada o no.

Estas limitaciones, en primer lugar, son debidas al hecho de que los individuos normales presentan un amplio rango de variación en los niveles de GH y que, como se ha expuesto previamente, variadas circunstancias fisiopatológicas tales como obesidad, ayuno, ejercicio, pubertad o edad influyen en sus niveles

(46,56,61,68,72,304,315), haciendo que, posiblemente en base a estas condiciones, nos encontremos con un grado de superposición entre los valores hormonales de sujetos realmente normales e hiposecretores de GH (70,71,3076,378,381,384).

De entre los factores que presentan más relevancia en la variabilidad de los niveles de GH en los sujetos prepuberales, la proporción de peso corporal, medida indirecta de la adiposidad, merece una especial atención, ya que es fácilmente obtenida en la clínica diaria y su influencia en la secreción hormonal, que empezamos a conocer ahora, acusada. Por tanto, es obligado marco de referencia para establecer la normalidad de una secreción de GH en un niño.

Nosotros utilizamos la proporción de peso corporal o la desviación estándar del índice de masa corporal, más que el valor absoluto del peso o del índice de masa corporal, desde el momento en que los valores absolutos de estos últimos son dependientes directamente de la edad durante la infancia (429). Además, este índice se correlaciona bien con otras medidas de adiposidad como son la medición del pliegue cutáneo o la determinación de la densidad corporal total (430) y está corregido por la edad y el sexo de los sujetos (420,429).

Este índice de adiposidad varía durante las diferentes fases del crecimiento en la infancia. Al nacimiento es relativamente bajo (14 kg/m<sup>2</sup>), incrementándose progresivamente hasta alcanzar un pico a los 9-12 meses de edad, donde llega a 19 kg/m<sup>2</sup>, coincidiendo con un gran desarrollo del tejido adiposo en este período (431). Curiosamente, en estos primeros nueve meses de vida, existe un gran ritmo de crecimiento y son considerados de forma habitual como refractarios a la hormona de crecimiento o con menos efectos que en los meses y años posteriores, como si existiera un período de transición de la sensibilidad corporal a las acciones de la GH. Posteriormente, el porcentaje de grasa corporal disminuye y se mantiene estable entre los tres y los siete años (16 kg/m<sup>2</sup>) incrementándose lentamente durante la adrenarquia hasta el inicio de la pubertad, cuando la adiposidad en niños y niñas aumenta llamativamente (432), hecho más evidente en el sexo femenino, donde el pliegue cutáneo presenta más variabilidad entre ambos sexos (420,429). Por otra parte, los estudios realizados sobre este parámetro no difieren significativamente entre la población de niños española (432), y los estándares poblacionales del mundo occidental (433).

Tras la pubertad, la edad se ha relacionado con una relativa acumulación de grasa en el cuerpo y una reducción en los niveles de hormona de crecimiento (63). Cuando se estudia



en diferentes edades la relación entre el índice de masa corporal y los niveles de IGF-I, se observa cómo existe una correlación entre IGF-I y edad, tanto en varones como en hembras, y de IGF-I con el índice de masa corporal y el pliegue tricipital, este hecho sólo demostrado en varones adultos (434).

La secreción de GH muestra una dependencia del grado de adiposidad corporal, hecho ampliamente estudiado no sólo en el sobrepeso, tanto en adultos (128,295,304,435) como en niños (436,437) sino también en la delgadez (438,439), la anorexia nerviosa (440) o tras períodos cortos de ayuno (316). Incluso dentro de rangos normales de proporción de peso corporal se demuestra una correlación negativa entre adiposidad y secreción de GH (383). Por otra parte, la pérdida de peso repone la secreción de GH a los niveles normales (296,299,435,441) y, en el extremo opuesto, como se demuestra en un estudio muy reciente realizado en sujetos con anorexia nerviosa y bajo peso corporal sin otras anormalidades, la secreción de GH se encuentra elevada y se normaliza tras la reposición del peso (440).

En adultos jóvenes esta relación se ha confirmado por varios grupos de investigadores (63,316). También se ha descrito en niñas afectas del síndrome de Turner una correlación negativa entre proporción de peso corporal y

secreción espontánea de GH (442), así como en su respuesta a las pruebas de estímulo (443).

La secreción espontánea y estimulada de GH se ha correlacionado inversamente con el índice de masa corporal en niños con pubertad precoz tratados con agonistas de LHRH (444), en niños prepuberales de talla baja (445,446), en niños obesos con pruebas de estímulo (296,436) así como en sujetos puberales en varios estudios realizados valorando la secreción espontánea de GH en 24 horas (123,383).

En nuestros pacientes no encontramos correlación significativa entre los valores de GH obtenidos tras realizar pruebas de estímulo farmacológico con ningún otro parámetro de estimación de la secreción espontánea de hormona de crecimiento, ya fueran valoraciones obtenidas mediante el programa Pulsar, como el área bajo la curva de 24 horas y el valor del pico espontáneo de máxima amplitud, o bien tras evaluar la concentración media integrada del día, la noche o el conjunto de las 24 horas, tanto en el grupo Total como en el grupo Normal. Este hecho, probablemente, refleja que ambos tipos de pruebas evalúan en realidad diferentes cosas. Las pruebas de estímulo sólo nos informan de la reserva funcional del eje somatotropo y dependen del balance entre somatostatina y GHRH (447), puesto que el estado de equilibrio entre estos dos péptidos en el momento en que se realiza el estímulo determina su grado de respuesta a estos

test (448), aportan poca información sobre la capacidad secretora de GH real del individuo (380).

Por el contrario, encontramos un alto grado de correlación, significativo en todos los casos, entre las concentraciones medias integradas de GH en cualquier período considerado y el área bajo la curva del perfil de 24 horas (GHD:  $r=0.44$ ,  $p<0.05$ , GHN:  $r=0.77$ ,  $p<0.001$ , GH24:  $r=0.72$ ,  $p<0.001$ ) y el valor del pico espontáneo de máxima amplitud obtenido en dicho perfil con las de la noche y las 24 horas (GHN:  $r=0.66$ ,  $p<0.001$ , GH24:  $r=0.59$ ,  $p<0.001$ ). Del mismo modo, la hallamos entre la masa de GH circulante (TOT-GH) y la masa integrada de GH (TOT-CMI) con  $r=0.67$ ,  $p<0.001$ , aún corrigiéndose ambos valores por la superficie corporal de los sujetos ( $r=0.65$ ,  $p<0.001$ ).

Entre los parámetros del Pulsar (AUC y VMPE) el grado de correlación fue cercano a la unidad ( $r=0.92$ ,  $p<0.001$ ). Este grado de correlación entre concentraciones medias integradas y estos parámetros se ha comunicado recientemente en un grupo de 157 pacientes en variadas circunstancias fisiopatológicas tanto de hiper, normo o hiposecreción por el grupo de HERRERA y cols. (404), encontrando incluso una correlación más estrecha entre dichos parámetros.

De igual manera, la correlación entre las concentraciones medias integradas entre sí fue elevada; así,

entre GH24 y GHD ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ ), y para GHN ( $r=0.91$ ,  $p<0.001$ ), hecho encontrado también por otros autores (376,383,449). Este mayor grado de correlación entre GH24 y GHN ha constituido la base para la determinación de la secreción espontánea de GH sólo durante el período nocturno (70,353,354), con las ventajas obvias que esto supondría. Sin embargo, es conocido que la GHN tiende a sobreestimar la secreción de GH (43,376) y que algunos sujetos con deficiencia de la misma pueden conservar una secreción nocturna casi normal (376,404).

No encontramos correlación significativa entre los parámetros de estimación de la secreción espontánea de hormona de crecimiento y los parámetros auxológicos siguientes: edades cronológicas, óseas y estaturales, retrasos óseos y estaturales, talla y talla diana, velocidad de crecimiento, superficie corporal y volumen de distribución. Este hecho también ha sido descrito por otros autores (71,444,450); sin embargo, actualmente, se acepta la existencia de correlaciones entre la pulsatilidad (amplitud y número de picos) observada en la secreción espontánea de GH en 24 horas y la velocidad de crecimiento y edad de los sujetos (41,43,44,122,381). Generalmente, estos estudios han sido realizados en una población heterogénea de pacientes, incluyendo puberales, o bien la estimación se ha realizado con un rango más amplio de edades que en la población estudiada.

Tampoco encontramos una correlación significativa entre los parámetros de secreción de GH y los niveles de fosfatasa alcalina e IGF-I, ni de éstos con los parámetros de masa corporal. Este hecho también se constata por la mayoría de los autores (69,123,128,380,451) aunque se han descrito modificaciones en sus niveles (434). De hecho, en los sujetos prepuberales los niveles de IGF-I dependen, aparte de otros factores como la edad ( $r=0.38$ ,  $p<0.01$ ) o el estado nutricional, más de los andrógenos suprarrenales DHEA-S y testosterona que de la propia GH (452), y no es, hasta que se inicia la pubertad, cuando la secreción de GH se hace dependiente, de forma rápidamente progresiva, de los esteroides gonadales (44,68,369,383). En la población estudiada, sólo el valor del pico espontáneo de máxima amplitud se correlacionó con los niveles de testosterona ( $r=0.564$ ,  $p<0.02$ ), probablemente reflejando el mismo hecho y su temprana sensibilidad para detectar cambios en la secreción de GH (450).

Por el contrario, todos los parámetros de estimación de GH obtenidos mediante el programa Pulsar o valorando las concentraciones medias integradas, tanto en su valor absoluto como normalizados por la superficie corporal o por el peso de los sujetos, mostraron una correlación significativa con el índice de masa corporal, con su desviación estándar y con la proporción de peso corporal de los sujetos. Este hecho también se ha descrito con otros programas de análisis de

secreción y pulsatilidad espontánea, fundamentalmente con técnicas de Deconvolución en adultos (63,128) y en sujetos puberales (123), de manera similar a la encontrada en nuestro trabajo.

Es de notar que las pruebas de estímulo también fueron capaces de detectar una correlación negativa y significativa con estos parámetros (PPC:  $r=-0.49$ ,  $p<0.01$ ; IMC-SD:  $r=-0.50$ ,  $p<0.01$ ), indicando que también son afectadas por la proporción de peso corporal de los sujetos, hecho descrito previamente sólo en niños con sobrepeso (296,436).

Este grado de correlación y su nivel de significación fue menor para el valor absoluto del índice de masa corporal en todos los grupos de pacientes que para este mismo valor corregido para cada edad y sexo (IMC-SD y PPC) y, probablemente, dependa de la mayor capacidad de expresión de la adiposidad relativa de estos parámetros y de su menor dependencia de la edad (429).

En el grupo Normal las correlaciones se establecieron de igual manera. Encontramos una correlación negativa y significativa entre las concentraciones integradas de cualquier período secretorio considerado y el índice de masa corporal de los sujetos (GHD:  $r=-0.37$ ,  $p<0.01$ ; GHN:  $r=-0.33$ ,  $p<0.02$ ; GH24:  $r=-0.43$ ,  $p<0.001$ ) y la masa integrada de GH normalizada por la superficie corporal (T-CMI/SC:  $r=-0.29$ ,

$p < 0.05$ ). Este grado de correlación y su nivel de significatividad aumentaba considerablemente cuando la correlación se establecía con la proporción de peso corporal o con la desviación estándar del índice de masa corporal; es decir, cuando se corregía por la edad y el sexo de los sujetos, hecho encontrado también por otros autores (445). Así, para la proporción de peso corporal se obtuvieron correlaciones para GHD:  $r = -0.50$ ,  $p < 0.001$ ; GHN:  $r = -0.44$ ,  $p < 0.001$ ; GH24:  $r = -0.57$ ,  $p < 0.001$ ; T-CMI/SC:  $r = -0.49$ ,  $p < 0.001$ ) y, del mismo modo, para el IMC-SD. Igualmente, las pruebas de estímulo, en este grupo, también fueron capaces de detectar una correlación negativa y significativa con estos parámetros (PPC:  $r = -0.44$ ,  $p < 0.02$ ; IMC-SD:  $r = -0.45$ ,  $p < 0.02$ ).

El grado de correlación en el subgrupo Hembras del grupo Normal era mayor que el observado en el subgrupo de Varones. Así, para la proporción de peso corporal (GH24-V:  $r = -0.52$ ,  $p < 0.01$  versus GH24-H:  $r = -0.67$ ,  $p < 0.001$ ), para el IMC-SD (GH24-V:  $r = -0.53$ ,  $p < 0.01$  versus. GH24-H:  $r = -0.66$ ,  $p < 0.001$ ) y para la masa integrada de GH normalizada por la superficie corporal en relación con IMC-SD (T-CMI/SC-V:  $r = -0.42$ ,  $p < 0.03$  versus T-CMI/SC-H:  $r = -0.63$ ,  $p < 0.001$ ). Este hecho diferencial entre varones y hembras ya ha sido reportado por ROSE y col. (383) en niños y niñas puberales y es atribuido a una teórica mayor proporción de grasa corporal en la hembras.

Sin embargo, cuando analizamos si existían diferencias significativas en el grado de correlación obtenido entre ambas poblaciones, comparando la pendiente de ambas rectas de regresión no se encontramos significativas estas diferencias ( $p < 0.06$ ), sin que encontráramos tampoco diferencias significativas entre ambos sexos al comparar los parámetros auxológicos y hormonales.

Así pues, todas las evidencias apuntan a que la cantidad de GH producida por kilo de peso no es constante sino que depende de la masa corporal del individuo. Para una altura dada los sujetos delgados segregan más hormona que los obesos.

Por otro parte, es un conocimiento clínico común que hay una correlación significativa entre la hormona de crecimiento de un niño y la cantidad y distribución de su tejido adiposo. Administrando GH a un niño deficiente lograremos que este incremente su velocidad de crecimiento y que se reduzca el depósito graso abdominal que frecuentemente presentan estos sujetos.

El mecanismo por el cual la adiposidad disminuye la secreción de GH es poco conocido. Múltiples mecanismos se han postulado, desde un alto tono somatostatinérgico, una disminución de la hormona liberadora de hormona de crecimiento y una resistencia hipofisaria a la secreción de

GH inducida por IGF-1, ácidos grasos libres u otras señales (310), insulina y más recientemente GHBP.

Se ha dicho que los sujetos obesos tendrían un elevado tono somatostatinérgico a nivel hipotalámico bloqueando los efectos del GHRH sobre la hipófisis (453). En este sentido, hay estudios que muestran cómo la pirodistigmina, que actúa disminuyendo el tono de somatostatina, puede recuperar la respuesta de GH a diversos estímulos en la obesidad aunque no a la hipoglucemia insulínica (454,455). Otros trabajos muestran cómo tras la reducción de peso estas respuestas y secreciones se recuperan apuntando más a una consecuencia metabólica de la obesidad que a un defecto primario (295,296,299,435,441). Este hecho también se ha corroborado en la anorexia, donde la recuperación del peso normaliza la secreción de GH (440).

También se ha postulado que la secreción de GH pudiera estar inhibida por los niveles elevados de ácidos grasos libres presentes en la obesidad y que su disminución tras la reducción del peso, podrían ser la señales periféricas para inducir la normalización de la secreción de GH (299), hecho no confirmado en otros trabajos (263,331).

Aunque se ha involucrado frecuentemente a los niveles de IGF-I en estos cambios, en los estudios realizados con ayuno de corta duración, situación en la que se incrementan

notablemente los niveles de GH, no mostraron modificaciones tan rápidas en dicho período (316,441).

Otra explicación sería que con bajos niveles de GH se incrementaran los de GHBP, lo que implicaría una mayor expresión de receptores en ese estado o una más efectiva interacción entre GH y su receptor (440). Así, HOCHBERG y cols. (456) observaron que los niveles de GHBP estaban disminuidos en sujetos con anorexia nerviosa y bajo peso, mientras que se hallaban elevados en sujetos con sobrepeso, encontrándose una correlación positiva entre el índice de masa corporal y los niveles de GHBP sin que hubiera diferencias en los niveles de IGF-I en ambos grupos.

Estos hallazgos también han sido comunicados por otros investigadores en niños normales en diversos estadios puberales (112) y también, una relación entre el índice de masa corporal, GHBP y respuesta a tratamiento con GH en niños deficientes (456).

MARTHA y cols. encuentran en sujetos deficientes una correlación entre GHBP, el índice de masa corporal y la velocidad de crecimiento tras tratamiento con hormona de crecimiento, siendo, sin embargo, la correlación más estrecha para GHBP que con el índice de masa corporal e indicando que GHBP puede ser un factor más importante en la respuesta a la terapia con hormona de crecimiento (458).

Otra explicación para los niveles normales de IGF-I en esta situación de baja GH es que la insulina o la misma nutrición estimule los niveles de IGF-I o la generación de IGFBP-3, sustituyendo a la propia hormona de crecimiento. En este sentido hay trabajos que muestran cómo los niveles de insulina se correlacionan negativamente con los de hormona de crecimiento en sujetos obesos (304,309) y cómo, en la anorexia nerviosa, el índice de masa corporal se correlaciona positivamente con los niveles de IGF-I e IGF-BP3 (440), mientras los niveles de IGF-BP1, que se correlacionan negativamente con los de insulina (198) se encuentran elevados (440). Además, la obesidad por sí misma genera un estado de relativa insulínresistencia e hiperinsulinismo (459) y esta hiperinsulinemia, actuando a través del receptor de IGF-I, pudiera aportar una explicación para la aceleración del crecimiento que presentan los sujetos obesos (460). Por otra parte, la propia GH puede originar insulínresistencia e, incluso, un fragmento de la propia GH, a la que le faltan los primeros 43 aminoácidos, puede ser el mayor determinante de insulínresistencia en el hombre (461). Otros trabajos no confirman, tan claramente, este papel de la insulina (312).

Así pues, la constatación de esta clara relación entre índice de masa corporal y hormona de crecimiento sostiene la idea de que el exceso o el defecto relativo de peso de un sujeto constituye otro modulador fisiológico que contribuye

al amplio rango de dispersión de los valores de GH en los sujetos normales.

En los objetivos del trabajo, la determinación de los niveles de hormona de crecimiento esperados, en función de la proporción de peso corporal en sujetos prepuberales normales, constituye un hecho fundamental.

Hemos empleado la proporción de peso corporal dada su facilidad de obtención en la clínica diaria mediante el uso, ya generalizado, de sistemas mecánicos para su cálculo (Cole Slide-Rule Calculator) (419) en base a datos poblacionales de amplia difusión como son las tablas de desarrollo y crecimiento de TANNER (418), para intentar determinar el valor teórico de GH que presentaría un paciente con una proporción de peso corporal dada.

Esta se puede estimar según la ecuación de la recta de regresión con un determinado error de estimación. No obstante es obvio el señalar que para un uso clínico seguro, el número de pacientes estudiados debería ser mas amplio. Este hecho está presente en la valoración que hacemos del trabajo realizado, pero choca con las dificultades inherentes de encontrar individuos normales para este tipo de estudios.



La obtención de los pacientes se ha realizado en un período de tiempo considerablemente largo en estos años, pero su valoración constituye una base importante y necesaria para determinar con razonable fiabilidad la necesidad o no de tratar a un paciente con talla baja por presunta deficiencia de hormona de crecimiento.

Los cálculos teóricos, con las limitaciones muestrales, son de mayor interés en el rango de sujetos con proporción de peso corporal normal (85-120%) o entre -2 y +2 desviaciones estándar del índice de masa corporal, corregido para cada edad y sexo, ya que la delgadez o la obesidad constituyen causas tratables por sí mismas antes de iniciar una evaluación de la secreción de hormona de crecimiento. Por tanto, el primer objetivo clínico en dichos sujetos será el de conseguir una proporción de peso entre dichos rangos.

Basándose en los cálculos realizados podríamos tabular la concentración integrada de GH en 24 horas teórica para cada intervalo de PPC, asumiendo un error estándar medio de la estimación de  $\pm 0.40$  ug/l y así, obtendríamos los valores siguientes:

PPC (%)	GH24 (ug/l).
85	2.69
90	2.46
95	2.23
100	1.99
105	1.76
110	1.52
115	1.29
120	1.06

Del mismo modo, podríamos tabular la concentración integrada de GH nocturna teórica para cada intervalo de PPC, asumiendo un error estándar medio de la estimación de  $\pm 0.47$  ug/l y así hallaríamos los valores siguientes:

PPC (%)	GH24 (ug/l).
85	3.42
90	3.14
95	2.86
100	2.59
105	2.32
110	2.04
115	1.77
120	1.49

representativos de la secreción de GH de los sujetos normales prepuberales, en nuestro medio y con las técnicas y ensayos empleadas.

Habitualmente, la mayoría de los investigadores determinan sus niveles de normalidad con niveles de corte fijos sin tener en cuenta la proporción de peso corporal de los sujetos. Así, están descritos niveles de GH para sujetos normales prepuberales de  $3.5 \pm 2.1$  ug/L por ROSE y cols. (383) utilizando RIA y anticuerpos policlonales (Hazetlon Biotech), ZADIK y cols. (71) en  $4.4 \pm 1.2$  ug/L, mediante RIA y con anticuerpos policlonales (Schalch-Parker y CIS-ORIS Kit), ROCHICCHIOLI y cols. (380)  $5.4 \pm 1.2$  ug/L, con RIA y anticuerpos policlonales (CIS-ORIS Kit), MARTHA y cols. (122)  $6.7 \pm 1.1$  mediante RIA y anticuerpos policlonales (Nichol's), valores todos ellos superiores a los obtenidos en el presente trabajo, incluso en el rango superior del bajo peso  $2.69 \pm 0.4$ , y que habría que comparar con la proporción de peso corporal ideal (100%) donde los niveles de GH oscilan en torno a 2 ug/L.

Esta discrepancia entre valores medios tiene su origen, a parte de la no consideración de la influencia de la proporción de peso corporal, lo que les obliga a presentar rangos más abiertos y mayor solapamiento con individuos deficientes de GH, en los diferentes métodos de valoración hormonal que, como vimos en la introducción, determinan

niveles muy dispares en la valoración de la GH. Así, el empleo de anticuerpos policlonales y el uso de RIA determina niveles de GH más elevados y una sensibilidad en el rango bajo de valores peor que cuando se utiliza IRMA y anticuerpos monoclonales (341,343).

Nosotros empleamos un IRMA muy sensible y específico que utiliza un doble anticuerpo monoclonal de ratón (Hybritech<sup>®</sup>), con capacidad para discriminar entre variantes de GH de 22 K y 20 K, reconociendo sólo a la primera, a diferencia de los análisis con anticuerpos policlonales que detectan ambas variantes e incluso de otros métodos que utilizan anticuerpos monoclonales (462). De los análisis disponibles en el mercado, Hybritech<sup>®</sup> es el que proporciona los niveles de GH más bajos, sin embargo, también es el que presenta los coeficientes de variación intra e interensayo menores (341). Por tanto, el hecho de la combinación de IRMA, monoclonalidad y no reconocimiento de la variante 20 K, a nuestro juicio, justifican nuestros niveles más bajos de concentración de GH. De hecho en los estudios comparativos, los valores obtenidos con Nichol's, por ejemplo, casi triplican a los obtenidos con Hybritech (341).

Del análisis del trabajo realizado, además, se deduce que la disponibilidad actual de métodos eficaces en la evaluación de la secreción espontánea de GH presenta ventajas clínicas y de laboratorio sobre la realización de las

llamadas pruebas de estímulo, en las que un fármaco no exento de efectos secundarios se administra a los pacientes, siendo necesarias múltiples determinaciones hormonales para su estimación.

No sólo las consideraciones de costo/beneficio, que son importantes dado el precio del fármaco a administrar y la duración de la terapia, sino que además la administración de GH a sujetos no deficientes no está exenta de riesgos en sí misma (62,352), de molestias en su administración y del condicionamiento de "enfermos" que se les otorga a los pacientes que, recordemos son niños, con las consecuencias que pueden tener estos hechos. En el extremo contrario se situaría una mayor seguridad en el diagnóstico de los niños deficientes de GH y la pronta instauración del tratamiento adecuado. Ambos tipos de factores son verdaderamente importantes en la infancia y las repercusiones de hacer un diagnóstico correcto, tanto en un sentido como en otro, que tiene sobre el paciente infantil han sido ampliamente estudiadas (352,463).

Por último, existen razones añadidas a la utilidad de valorar la dependencia secretoria de la hormona de crecimiento de la proporción de peso corporal en los sujetos deficientes a los que le es administrada GH exógena. Así, generalmente, la hormona de crecimiento se administra de forma estándar, según el peso corporal de los pacientes, de

manera que para una altura dada un chico delgado recibe menos hormona de crecimiento que uno con una proporción de peso corporal mayor, por lo que más que simular el comportamiento fisiológico muchas veces lo contradice y, probablemente, es uno de los factores que condiciona las variaciones observadas al evaluar la respuesta a la terapia con hormona de crecimiento biosintética en los sujetos deficientes de GH (458).

## **CONCLUSIONES**

## VII. CONCLUSIONES

Analizados los datos obtenidos en el estudio de la secreción de hormona de crecimiento en los sujetos prepuberales, tanto en aquellos con bajo peso, normo o sobrepeso, como en los sujetos exclusivamente con peso normal, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1.- El análisis de esta secreción, como concentración media integrada, ha resultado ser un método de gran fiabilidad y rendimiento diagnóstico, comparable en el estudio de la secreción hormonal con otros métodos mas sofisticados y complejos.

2.- Las pruebas de estímulo farmacológico no guardan relación aparente con el resto de parámetros de estimación de GH y deben de ser consideradas insuficientes para la valoración de los déficits de GH.

3.- Existe una compleja relación entre hormona de crecimiento y la masa corporal del organismo en los individuos normales prepuberales, de forma que, a mayor proporción de peso corporal, la secreción espontánea de GH es mas baja.

4.- Esta relación está más ligada al exceso o defecto relativo de peso, expresado con más claridad por la proporción del peso corporal y por la desviación estándar del índice de masa corporal, parámetros estos que corrigen el índice de masa corporal por la edad y el sexo de los individuos.

5.- Las niñas normales prepuberales presentan un grado de correlación mayor entre ambos parámetros, que, en nuestra población, no fue estadísticamente significativo, pero que apunta a que el grado de adiposidad, algo mayor en la hembras y medido indirectamente por la proporción de peso corporal, sea el responsable de esta característica secretoria a través de mecanismos todavía no bien dilucidados.

6.- Esta compleja relación es posible expresarla mediante una recta de regresión cuya ecuación, con su error estándar de estimación, nos permite aproximarnos a la verdadera concentración fisiológica de hormona necesaria en cada individuo para su normal desenvolvimiento.

7.- Estos datos obtenidos en un grupo de pacientes con peso normal, exceso o defecto del mismo, sugieren que el mismo tipo de relación entre ambos parámetros puede darse en condiciones normales y patológicas; aunque en las segundas pudiera no ser expresión de mecanismos fisiopatológicos.

8.- Por tanto y última, es necesario referir la secreción de hormona de crecimiento a la proporción de peso corporal de los sujetos antes de poder enjuiciar como patológica o no su secreción hormonal.

## **RESUMEN**

### VIII. RESUMEN

Hemos encontrado una correlación negativa entre diversos parámetros de secreción de hormona de crecimiento (GH) y la proporción de peso corporal (PPC). Esta relación ha sido descrita, previamente, por otros autores y nuestro propio grupo de trabajo, en adultos, así como en sujetos prepuberales y puberales de talla baja, con exceso o defecto de peso, respectivamente, pero nunca en un grupo de pacientes prepuberales normales.

Para ello estudiamos una población de 54 sujetos sanos prepuberales (34 niños y 20 niñas), todos ellos con una talla y velocidad de crecimiento normal, y con una proporción de peso corporal desde 79 al 162% (Grupo Total).

Dentro de ese grupo se seleccionaron a 46 individuos (26 niños y 20 niñas) que, además de talla y velocidad de crecimiento normales, presentaban un índice de masa corporal corregido para cada edad y sexo, entre +2 y -2 desviaciones estándar (Grupo Normal).

Se practicaron dos pruebas farmacológicas con estímulos clásicos (hipoglucemia insulínica y clonidina oral) para evaluar la respuesta de GH.

Además, utilizando un sistema de extracción continua (Cormed), con retirada de muestras cada veinte minutos durante 24 horas. Se formaron varios "pools" con alícuotas de las muestras correspondientes al día, la noche y el conjunto de las 24 horas, para determinar las concentraciones medias integradas de cada período secretorio.

En los 72 puntos y mediante el programa "Pulsar" se determinaron, en 21 pacientes elegidos de forma randomizada, los siguientes parámetros:

- Pico espontáneo de máxima amplitud (VMPE).
- Área Bajo la Curva (AUC).
- Masa de GH circulante en 24 horas (TOT-GH), en valor absoluto o bien normalizada por la superficie corporal o el peso del sujeto.
- Masa integrada de GH circulante en 24 horas (TOT-CMI).

La GH se determinó mediante IRMA monoclonal Hybritech.

Las correlaciones entre variables se estudiaron mediante análisis de correlación lineal, usando coeficientes de Pearson o Spearman, según que las variables se distribuyeran

normalmente o no y los grupos de comparación fueran de características y número similares o no.

La comparación entre grupos se realizó mediante utilización de test de "t de Student" o test de Mann-Whitney en cada caso.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Grupo Total:

Las concentraciones medias integradas de GH, en cualquier período secretorio considerado (día, noche y 24 horas), se correlacionaron con los índices de masa corporal de los sujetos, tanto en valor absoluto, como cuando fueron corregidos por la edad y el sexo de los sujetos, siendo mas importante el grado de correlación y su nivel de significación con estos últimos parámetros.

Los parámetros obtenidos con el programa "Pulsar" mostraron el mismo tipo de correlación con los índices de masa corporal. Entre estos parámetros y las concentraciones medias integradas existió un alto grado de correlación. Los resultados fueron igualmente significativos cuando se tuvo en cuenta el volumen de distribución corporal de GH y cuando se normalizaron por la superficie corporal o el peso de los sujetos.

Aunque la proporción de peso corporal se correlacionó negativamente con todos los parámetros de secreción de GH estudiados, los restantes parámetros auxológicos de la población: peso, talla, desviación estándar de talla, superficie corporal, velocidad de crecimiento, edades cronológicas y óseas no mostraron relaciones significativas con los de secreción de GH; siendo seguramente el exceso o el defecto relativo de peso lo que condiciona de forma mas importante la hipo o la hipersecreción de GH.

#### Grupo Normal:

En el grupo Normal se obtuvo el mismo grado y tipo de correlación entre los parámetros de secreción de GH y los índices de masa corporal que en el grupo Total.

Cuando separamos este grupo por sexos, encontramos en hembras un grado mayor de correlación con dichos parámetros, no obstante, esta diferencia, dado el tamaño de la muestra, no fue estadísticamente significativa.

Tampoco encontramos diferencias significativas entre varones y hembras en cuanto a peso, índice de masa corporal, desviación estándar de talla, talla diana (en desviaciones estándar), edad cronológica y ósea, retraso óseo y velocidad de crecimiento.

Igualmente, el análisis de correlación no mostró relaciones significativas entre la secreción de GH y otros parámetros auxológicos: peso, altura, desviación estándar de talla, velocidad de crecimiento, superficie corporal, edad cronológica y edad ósea.

Así pues, la constatación de una clara relación entre el índice de masa corporal y la secreción de hormona de crecimiento de un sujeto sostiene la idea de que el exceso o el defecto relativo de peso de un sujeto constituye otro modulador fisiológico que contribuye al amplio rango de dispersión de los valores de GH en los individuos normales y que, por tanto, es necesario referir la secreción de hormona de crecimiento a la proporción de peso corporal de los sujetos antes de poder definir como patológica o no su secreción hormonal.

## BIBLIOGRAFÍA

## IX. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- EVANS HM, LONG JA. The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity and oestrus cycles of the rat. *Anat. Rec.* 1921; 21:62-63.
- 2.- SMITH PE. The disabilities caused by hipophysectomy and their repair. *J. Am. Med. Assoc.* 1927; 88:158-161.
- 3.- LI CH, EVANS HM. The isolation of pituitary growth hormone. *Science* 1944; 99:183-184.
- 4.- LI CH, EVANS HM, SIMPSON ME. Isolation and properties of the anterior pituitary GH. *J. Biol. Chem.* 1945; 159:353-355.
- 5.- LI CH, PAPAKOFF H. Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science* 1956; 124:1293-1294.
- 6.- RABEN MS. Preparation of growth Hormone from pituitaries of man and monkey. *Science* 1957; 125:883-884.
- 7.- LI CH, DIXON JS. Human pituitary GH. The primary structure of the hormone: revision. *Arch. Biochem. Biophys.* 1971; 146:233-236.
- 8.- DAUGHADAY WH. Hipófisis anterior. En: WILSON JD, FOSTER DW. eds. "Williams. Endocrinología."(7ª Ed). Buenos Aires: Ed. Panamericana 1989; págs. 823-831.
- 9.- MERIMEE TJ, GRANT MB. Growth hormone and its disorders. En: BECKER KL. ed. "Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism". Filadelfia: Ed. J.B. Lippincott Company 1990; págs. 125-134.
- 10.- KNOBIL E, GREEP RO. The physiology of GH with particular reference to its action in the rhesus monkey and the "species specificity". *Problem. Rec. Prog. Horm. Res.* 1959; 15:1-7.
- 11.- NIALL HD, HOGAN ML, SAUER R, ROSENBLUM IY, GREENWOOD FC. 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.

- 12.- LEWIS UJ, BONEWALD LF, LEWIS LJ. The 20,000 dalton variant of human growth hormone: Location of the amino acid deletions. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1980; 92:511-516.
- 13.- DEVESA J. Hormona de crecimiento y somatomedinas: acciones biológicas y control de su secreción. En: TRESGUERRES JAF. ed. "Fisiología Endocrina". Madrid: EUDEMA 1989; págs. 141-178.
- 14.- McCARTER J, SHAW MA, WINER LA, BAUMANN G. The 20,000 daltons variant of human growth hormone does not bind to growth hormone receptors in human liver. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1990; 73:11-14.
- 15.- HINTZ RL. Bases Fisiológicas del Crecimiento. En: HINTZ RL, ROSENFELD RG. eds. "Trastornos del crecimiento". Barcelona: Ed. Ancora 1987; págs. 1-11.
- 16.- MENDON CE, REAVEN GM, LING NN, LEWIS UJ, FRIGERI LG. Amino-terminal peptide of growth hormone enhances insulin action in normal rats. *Endocrinology* 1988; 123:827-833.
- 17.- LECOMTE CM, RENARD A, MARTIAL JA. A new natural hGH variant -17,5 KDa- produced by alternative splicing. An additional conspicious which might play a role in branchpoint selection. *Nucleic. Acid. Res.* 1987; 15:6331-6348.
- 18.- LEWIS UJ, SINGH RN, BONEWALD JF, LEWIS LJ, VANDERLAAN WP. Human growth hormone: additional members of the complex. *Endocrinology* 1979; 104:1256-1265.
- 19.- LEWIS UJ, SINGH RN, TUTWILER GF, SIGEL MB, VANDERLAAN EF, VANDERLAAN WP. Human Growth Hormone: A complex of proteins. *Rec. Prog. Horm. Res.* 1980; 36:477-508.
- 20.- MOORE D, WALKER MD, DIAMMOND DJ, y cols. Structure, expression and evolution of growth hormone genes. *Rec. Prog. Horm. Res.* 1982; 39:197-225.
- 21.- LEWIS UJ. Variants of growth hormone and prolactin and their posttranslational modifications. *Ann. Rev. Physiol.* 1984; 46:33-42.
- 22.- BAUMANN G, STOLAR MW, AMBURN K. Molecular forms of circulating growth hormone during spontaneous secretory episodes and in the basal state. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1985; 60:1216-1220.
- 23.- BAUMANN G, WINTER RJ, SHAW M. Circulating variants of growth hormone in childhood. *Pediatr. Res.* 1987; 22:21-22.

- 24.- BAUMANN G, STOLAR MW. Molecular forms of human growth hormone secreted in vivo: nonspecificity of secretory stimuli. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62:789-790.
- 25.- MILLER WL, EBERHARDT NL. Structure and evolution of the growth hormone gene family. *Endocr. Rev.* 1983; 4:97-130.
- 26.- BARSH GS, SEEBURG PH, GELINAS RE. The human growth hormone gene family: structure and evolution of the chromosomal locus. *Nucleic. Acid. Res.* 1983; 11:3939-3958.
- 27.- CHEN EY, LIAO YC, SMITH DH, BARRERA-SALDANA HA, GELINAS RE, SEEBURG PH. The human growth hormone locus: nucleotide sequence, biology and evolution. *Genomics* 1989; 4:479-497.
- 28.- HIRT H, KIMELMAN J, BIRNBAUM MJ, CHEN EY, EBERHARDT NL, BARTA A. The human growth hormone gene locus: structure, evolution and allelic variations. *DNA* 1987; 6:59-70.
- 29.- BARINAGA M, YAMAMOTO G, RIVIER C, VALE W, EVANS E, ROSENFELD MG. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature* 1983; 306:84-86.
- 30.- GEORGE DL, PHILIPS JA, FRANCKE U, SEEBURG PH. The genes for growth hormone and chorionic somatomammotropin are on the long arm of human chromosome 17 in the region q21-qter. *Hum. Genet.* 1981; 57:138-141.
- 31.- PARKS JS. Molecular biology of growth hormone. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 349:127-135.
- 32.- DIAMMOND DJ, GOODMAN HM. Regulation of growth hormone messenger RNA synthesis by dexametasone an triiodotironine: transcriptional rate and mRNA stability changes in pituitary tumor cells. *J. Mol. Biol.* 1985; 181:41-62.
- 33.- BRENT GA, HARNEY JW, MOORE DD, LARSEN PR. Multihormonal regulation of the human, rat, and bovine growth hormone promoters: differential effects of 3',-5'-cyclic adenosine monophosphate, thyroid hormone, and glucocorticoids. *Mol. Endocrinol.* 1988; 2:792-798.
- 34.- BEDO G, SANTISTEBAN P, ARANDA A. Retinoic acid regulates growth hormone gene expression. *Nature* 1989; 339:231-234.
- 35.- BODNER M, KARIN M. A pituitary-specific trans-acting factor can stimulate transcription from the growth hormone promoter in extracts of nonexpressing cells. *Cell* 1987; 50:267-275.

- 36.- INGRAHAM HA, CHEN R, MANGALAM HJ, y cols. A tissue-specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype. *Cell* 1988; 55:519-529.
- 37.- KARIN M, CASTRILLO JL, THEILL LE. Growth hormone regulation: A paradigm for cell-type-specific gene activation. *Trends. Genetic.* 1990; 6:92-96.
- 38.- DIAZ MJ, DEVESA J. Expresión del gen de hormona de crecimiento: variantes moleculares y actividad biológica de estas variantes. En: MORENO B, TRESGUERRES JAF. eds. "Retrasos del Crecimiento". Madrid: Ed. Díaz de Santos 1991; págs. 17-33.
- 39.- KAPLAN SL, GRUMBACH MM, SHEPHERD TH. The ontogenesis of human fetal hormones. I. Growth hormone and insulin. *J. Clin. Invest.* 1972; 51:3080-3093.
- 40.- CORNBLATH M, PARKER ML, REISNER SH, FORBES AE, DAUGHADAY WH. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full-term infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1965; 25:209-218.
- 41.- HINDMARSH PC, SMITH PJ, BROOK CGD, MATTHEWS DR: The relationship between growth velocity and growth hormone secretion in short pre-pubertal children. *Clin. Endocrinol.* 1987; 27:581-591.
- 42.- HINDMARSCH PC, BROOK CGD. Crecimiento normal y control endocrino. En: BROOK CGD. ed. "Endocrinología clínica pediátrica". Barcelona: Ed. Ancora 1989; págs. 59-76.
- 43.- 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.
- 44.- BROOK CGD, HINDMARSH PC. The Somatotropic axis in puberty. En: VELDHUIS JD. ed. "Neuroendocrinology I". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* Filadelfia: Ed. W.B. Saunders Company 1992; págs. 767-782.
- 45.- STANHOPE R, PRINGLE PJ, BROOK CGD. The mechanism of the adolescent growth spurt induced by low-dose pulsatile GnRH treatment. *Clin. Endocrinol.* 1988; 28:83-91.
- 46.- ZADIK Z, CHALEW SA, McCARTER RJ Jr, MESITAS 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.
- 47.- LANG I, KURZ R, GEYER G, TRAGL KH. The influence of age on human pancreatic growth hormone-releasing hormone

stimulated growth hormone secretion. *Horm. Metab. Res.* 1988; 20:574-578.

48.- WINER LM, SHAW MA, BAUMANN G. Basal plasma growth hormone levels in man: New evidence for rhythmicity of growth hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:1678-1686.

49.- MARTIN JB. Pathophysiology of growth hormone secretion. En: TOLIS G, LABRIE F, MARTIN JB, NAFTOLIN P. eds. "Clinical Neuroendocrinology". New York: Ed. Raven Press 1979. págs. 37-52.

50.- DROBNY EC, AMBURN K, BAUMANN G. Circadian variation of basal growth hormone in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 57:524-528.

51.- HUNTER WM, RIGAL WM. The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in children and adolescents. *J. Endocrinol.* 1966; 34:147-153.

52.- FROHMAN LA: The role of hypothalamic hormones in the control of growth hormone secretion and growth. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 343:3-11.

53.- MARTIN JB. Regulation of growth hormone secretion. En: RAITI S, TOLMA RA. eds. "Human Growth hormone". New York: Ed. Plenum Press 1986; págs. 302-323.

54.- QUABBE HJ. Chronobiology of growth hormone secretion. En: BERCU BB. ed. "Proceeding of the International Symposium on Growth hormone: Basic and Clinical aspects of growth hormone". New York: Ed. Plenum Press 1988; págs. 173-183.

55.- ROGOL AD, WELTMAN JY, EVANS WS, VELDHUIS JD, WELTMAN AL. Long-term endurance training alters the hypothalamic-pituitary axes for gonadotropins and growth hormone. En: VELDHUIS JD. ed. "Neuroendocrinology I". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* Philadelphia: Ed. W.B. Saunders 1992; págs. 817-832.

56.- FELSING NE, BRASEL JA, COOPER DM. Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75:157-162.

57.- GLICK SM, GOLDSMITH S. The physiology of growth hormone secretion. En: PECILE A, MÜLLER EE. eds. "Growth Hormone". Amsterdam: Excerpta Médica 1968, págs. 9-16.

58.- MÜLLER EE. Neural control of somatotrophic function. *Physiol. Rev.* 1987; 67:962-1053.

- 59.- HOLL RW, HARTMAN ML, VELDHUIS JD, TAYLOR WM, THORNER MO. Thirty second sampling of plasma growth hormone (GH) in man: Correlation with sleep stages. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72:854-861.
- 60.- THORNER MO, VANCE ML, HARTMAN ML, y cols. Physiological role of somatostatine on growth hormone regulation in humans. *Metabolism* 1990; 39:40-42.
- 61.- HO KY, VELDHUIS JD, JHONSON ML, FURLANETTO R, EVANS WS, ALBERTI KGM, THORNER MO. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J. Clin. Invest.* 1988; 81:968-975.
- 62.- CORPAS E, HARMAN SM, BLACKMAN MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr. Rev.* 1993; 14:20-39.
- 63.- IRANMANESH A, LIZARRALDE G, VELDHUIS JD. Age and relative adiposity are specific negative determinats of the frecuency and amplitud of Growth hormone (GH) secretory burst and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73:1081-1088.
- 64.- RUDMAN D, KUTNER MH, ROGERS M, LUBIN MF, FLEMING GA, BAIN RP. Impaired growth hormone secretion in the adult population: Relation to age and adiposity. *J. Clin. Invest.* 1981; 67:1361-1369.
- 65.- ROGOL AD, VANCE ML, BLIZZARD RM, EVANS WS, THORNER MO. Factor liberador de la hormona de crecimiento: estudios "in vitro" e "in vivo". En: HINTZ RL, ROSENFELD RG. eds. "Trastornos del crecimiento". Barcelona: Ed. Ancora 1987; págs. 13-41.
- 66.- QUABBE HJ: Hypotalamic control of GH secretion. *Acta Neurochir.* 1985; 75:60-71.
- 67.- ALBERTSOON-WIKLAND K, ROSBERG S. Dynamics of GH secretion in children. En: BERCU BB. ed. "Proceeding of the International Symposium on Growth Hormone. Basic and clinical aspects of Growth Hormone". New York: Ed. Plenum Press 1988; págs. 109-118.
- 68.- MAURAS N, BLIZZARD RM, LINK K, JHONSON 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.
- 69.- IRANMANESH A, VELDHUIS JD. Clinical Pathophysiology of the somatotropic (GH) axis in adults. En: VELDHUIS JD. ed. "Neuroendocrinology I". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Filadelfia: Ed. W.B. Saunders Company 1992; págs. 783-816.



- 70.- COSTIN G, KAUFMAN FR, BRASEL JA. Growth hormone secretory dynamics in subjects with normal stature. *J. Pediatr.* 1987; 110:537-544.
- 71.- ZADIK Z, CHALEW SA, KOWARSKY AA. Assessment of growth hormone (GH) secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1990; 71:932-936.
- 72.- HO KY, EVANS WS, BLIZARD RM, y cols. Effects of sex and age on the 24 hour profile of GH secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64:51-58.
- 73.- CLARK RG, JANSSON JO, ISAKSSON O, ROBINSON ICAF. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusion in hypophysectomized rats. *J. Endocrinol.* 1985; 104:53-61.
- 74.- JANSSON JO, ALBERTSSON-WIKLAND K, EDSSEN S, THORNGREN KG, ISAKSSON OG. Circumstantial evidence for a role of the secretory pattern of growth hormone in control of body growth. *Acta Endocrinol.* 1982; 99:24-30.
- 75.- ISGAARD J, CARLSSON L, ISAKSSON OG, JANSSON J-O. Pulsatile intravenous growth hormone (GH) infusion to hypophysectomized rats increases insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid in skeletal tissues more effectively than continuous infusion. *Endocrinology* 1988; 123:2605-2610.
- 76.- MAITER D, UNDERWOOD LE, MAES M, DAVENPORT ML, KETELSLEGERS JM. Different effects of intermittent and continuous growth hormone (GH) administration on serum Somatomedin C/insulin-like growth factor I and liver GH receptors in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1988; 123:1053-1059.
- 77.- ALBERSSON-WIKLAND K, WESTPHAL O, WESTGREN U. Daily subcutaneous administration of human growth hormone in growth hormone deficient children. *Acta Paediatr. Scand.* 1986; 75:89-97.
- 78.- RANKE MB, GUILBAUD O. Growth response in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency during the first year of treatment with human growth hormone. Analysis of the Kabi International Growth Study. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 370:122-130.
- 79.- JÖRGENSEN JOL, MÖLLER N, LAURITZEN T, CHRISTIANSEN JS. Pulsatile versus continuous intravenous administration of growth hormone (GH) in GH-deficient patients: effects on

circulating insulin-like growth factor-I and metabolic indices. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:1616-1623.

80.- TANNENBAUM GS. Evidence for autoregulation of growth hormone secretion via central nervous system. *Endocrinology* 1980, 107:2117-2120.

81.- BURTON KA, CLIFTON DK, STEINER RA. The role of growth hormone (GH) itself in the generation of pulsatile GH secretion. En: HERNANDEZ M, ARGENTE J. eds. "Human growth: Basic and clinical aspects". Amsterdam: Ed. Elsevier Science Publisher 1992; págs. 307-313.

82.- HERRERA-JUSTINIANO E, DIAZ M, CUESTA C, VEGA J, MARTIN T, MORALES P. Relationship between secretory pattern and amount of secreted growth hormone. *Horm. Res.* 1992; 37(Supl):47A.

83.- HERRERA-JUSTINIANO E, DIAZ M, CUESTA C, VEGA J, MARTIN T, MORALES F, TORRES A. Similar secretory pattern in groups of patients with the same amount of secreted growth hormone. *Pediatr. Res.* 1993; 33(Supl):29A.

84.- SHERWIN RS, SCHULMAN GA, HENDLER R, WALESKY M, BELOUS A, TAMBORLANE W. Effect of growth hormone on oral glucose tolerance and circulating metabolic fuels in man. *Diabetología* 1983; 24:155-161.

85.- DAVIDSON MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr. Rev.* 1987; 88:115-131.

86.- GOODMAN HM, SCHWARTZ Y, TAI LR, GORIN E. Action of growth hormone on adipose tissue: Possible involvement of autocrine and paracrine factors. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 367:132-136.

87.- EDEN S, BENGTSSON BA, OSCARSON J. Effect of growth hormone on body composition and metabolism. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 367:14-19.

88.- CHRISTIANSEN JS, JORGENSEN JO, PENDERSEN SA, MOLLER J, JÖRGENSEN J, SKAKKEBAEK NA. Effects of growth hormone on body composition in adults. *Horm. Res.* 1990; 33:61-64.

89.- CAMERON CM, KOSTYO JL, ADAMAFIO NA, y cols. The acute effects of growth hormone on aminoacid transport and protein synthesis are due to its insulin like action. *Endocrinology* 1988; 132:471-474.

90.- FRIEDMAN M, BYERS SO, ROSENMAN RH, LICH H, NEUMAN R. Effect of subacute administration of human growth hormone levels of hypercholesterolemic and normocholesterolemic subjects. *Metabolism* 1974; 23:905-912.

91.- MÖLLER J, JÖRGENSEN J, MÖLLER N, HANSEN K, PEDERSEN EB, CHRISTIANSEN JS. Expansion of extracellular and suppression of atrial natriuretic peptide after growth hormone administration in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72:768-772.

92.- ISAKSSON OGP, LINDHAL A, NILSSON A, ISGAARD J. Mechanism of the stimulatory effect of GH on longitudinal bone growth. *Endocrinol. Rev.* 1987; 8:426-438.

93.- SALMON WD, DAUGHADAY WH: An hormonal controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage "in vitro". *J. Lab. Clin. Med.* 1957; 49:825-836.

94.- HINTZ RL. The Somatomedins. En: BARNES LA. ed. "Advances in Pediatric". Chicago: Ed. Year Book Med. Pub. 1980; págs. 293-317.

95.- ISAKSSON OGP, JANSSEN JO, GAUSE IAM. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science* 1982; 216:1237-1239.

96.- UNDERWOOD LE, D'ERCOLE AJ, CLEMMONS DR, VAN WYK JJ. Paracrine functions of somatomedins. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 12:695-724.

97.- ARILLA E, RODRIGUEZ SANCHEZ MN, FRAGOSO J, BARRIOS V. Avances en el conocimiento de la estructura molecular y mecanismo de acción de la GH. En: HERNANDEZ M. ed. "Hormona de crecimiento". Madrid: Ed. Díaz de los Santos 1988; págs. 1-37.

98.- LINDHAL A, ISGAARD J, CARLSON B, ISAKSSON OGP. Differential effects of growth hormone and IGF-I on colony formation of epiphyseal condrocytes in suspension culturer in rats of different ages. *Endocrinology* 1987; 121:1061-1069.

99.- BAUMANN G. Heterogenety of growth hormone. En: BERCU BB. ed. "Basic and Clinical Aspects of Growth Hormone". New York: Ed. Plenum Press 1988; págs. 13-31.

100.- BAUMAN G. Growth Hormone Heterogenety: Genes, Isohormones, Variants and Binding proteins. *Endocrinol. Rev.* 1991; 12:424-449.

101.- BAUMANN G, AMBURN KD, BUCHANAN TA. The effect of circulating growth hormone-binding protein on metabolic clearance, distribution, and degradation of human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64:657-660.

102.- BAUMANN G, STOLAR MW, AMBURN K, BARSANO CP, DE VRIES BC. A specific growth hormone-binding protein in human

- plasma: Initial characterization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62:134-141.
- 103.- HERINGTON AC, YMER SI, STEVENSON JL. Identification and characterization of specific binding proteins for growth hormone in normal human sera. *J. Clin. Invest.* 1986; 77:1817-1823.
- 104.- BAUMANN G, VANCE ML, SHAW MA, THORNER MO. Plasma transport of human growth hormone "in vivo". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71:470-473.
- 105.- BAUMAN G, SHAW MA, AMBURN K. A rapid and simple assay for growth hormone-binding protein activity in human plasma. *Acta Endocrinol.* 1988; 119:529-534.
- 106.- LEUNG DW, SPENCER SA, CACHIANES G, y cols. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987; 330:537-543.
- 107.- BAUMANN G, SHAW MA. A second, lower affinity growth hormone-binding protein in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:680-686.
- 108.- BAUMANN G, AMBURN K, SHAW M. The circulating growth hormone (GH) binding protein complex: a major constituent of plasma GH in man. *Endocrinology* 1988; 122:976-984.
- 109.- DAUGHADAY WH, TRIVEDI B, ANDREWS BA. The ontogeny of serum growth hormone (GH) binding protein in man: a possible indicator of hepatic GH receptor development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65:1072-1074.
- 110.- SILBERGELD A, LAZAR L, ERSTER B, KERET R, TEPPER R, LARON Z. Serum growth hormone binding protein activity in healthy neonates, children and young adults. Correlation with age, height and weight. *Clin. Endocrinol.* 1989; 31:295-303.
- 111.- SNOW KJ, SHAW MA, WINER LM, BAUMANN G. Diurnal pattern of plasma growth hormone-binding protein in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:417-420.
- 112.- MARTHA PM, ROGOL AD, BLIZZARD RM, SHAW MA, BAUMANN G. Growth hormone binding-protein activity is inversely related to 24-hour growth hormone release in normal boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73:175-181.
- 113.- KELLY PA, DJIANE J, POSTEL-VINAY MC, EDERY M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr. Rev.* 1991; 12:235-251.

- 114.- BAUMANN G, SHAW MA, AMBURN K. Regulation of plasma growth hormone-binding proteins in health and disease. *Metabolism* 1989; 38:683-689.
- 115.- HERINGTON AC, SMITH AI, WALLACE C, STEVENSON JL. Partial purification of a specific binding protein for human growth hormone. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1987; 53:203-209.
- 116.- BARNARD R, WATERS MJ. Serum and liver cytosolic growth hormone-binding proteins are antigenically identical with liver membrane "receptor" types 1 and 2. *Biochem. J.* 1986; 237:885-892.
- 117.- BARNARD R, QUIRK P, WATERS MJ. Characterization of the growth hormone-binding protein of human serum using a panel of monoclonal antibodies. *J. Endocrinol.* 1989; 123:327-332.
- 118.- SPENCER SA, HAMMONDS RG, HENZEL WJ, RODRIGUEZ H, WATERS MJ, WOOD WI. Rabbit liver growth hormone receptor and serum binding protein. Purification, characterization and sequence. *J. Biol. Chem.* 1988; 263:7862-7867.
- 119.- HOCQUETTE JF, POSTEL-VINAY MC, DJIANE J, TAR A, KELLY P. Human liver growth hormone receptor and plasma binding protein: characterization and partial purification. *Endocrinology* 1990, 127:1665-1672.
- 120.- POSTEL-VINAY MC, TAR A, HOCQUETTE JF, CLOT JP, FONTOURA M, BRAUNER R, RAPPAPORT R. Human plasma growth hormone (GH) binding proteins are regulated by GH and testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73:197-202.
- 121.- FONTOURA M, HOCQUETTE JP, TAR A, BRAUNER R, RAPPAPORT R, POSTEL-VINAY MC. Regulation of the hormone binding proteins in human plasma. *Acta Endocr. Scand.* 1991; 124:10-13.
- 122.- MARTHA PM Jr, ROGOL AD, VELDHUIS JD, KERRIGAN JR, GOODMAN DW, BLIZZARD RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69:563-570.
- 123.- MARTHA PM Jr, GORMAM KM, BLIZZARD RM, ROGOL AD, VELDHUIS JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: Relationship to age, pubertal status, and body mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1992; 74:336-344.
- 124.- LARON Z, PERTZELAN A, KARP M. Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone. *Isr. J. Med. Sci.* 1968; 4:883-894.

- 125.- DAUGHADAY WH, TRIVEDI B. Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987; 84:4636-4640.
- 126.- BAUMANN G, SHAW MA, WINTER RJ. Absence of the plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism. J. Clin Endocrinol. Metab. 1987; 65:814-816.
- 127.- BAUMANN G, SHAW MA, MERIMEE TJ. Low levels of high-affinity growth hormone-binding protein in African pygmies. N. Engl. J. Med. 1989; 320:1705-1709.
- 128.- VELDHUIS JD, IRANMANESH A, HO KY, WATERS JM, JOHONSON ML, LIZARRALDE G. Dual defects in growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 72:51-59.
- 129.- GLUCKMAN PD, BREFER BH, SAUERWEIN H. Regulation of the cell surface growth hormone receptor. Acta Paediatr. Scand. 1990; 366:73-78.
- 130.- AMSELEM S, DUQUESNOY P, GOOSENS M. Molecular basis of Laron dwarfism. Trends Endocrinol. Metab. 1991; 2:35-40.
- 131.- BOUTIN JM, JOLICOEUR C, OKAMURA H, y cols. Cloning and expression of the rat prolactin receptor, a member of the growth hormone/prolactin receptor gene family. Cell 1988; 53:69-77.
- 132.- GODOWSKY PJ, LEUNG DW, MEACHAM LR, y cols. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron type dwarfism. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989; 86:8083-8087.
- 133.- WATERS MJ, BARNARD RT, LOBIE PE, y cols. Growth hormone receptors: their structure, location and role. Acta Paediatr. Scand. 1990; 366:60-72.
- 134.- ARDEN KC, BOUTIN JM, KELLY PA, CAVENEE WK: The receptors for prolactin and growth hormone are localized in the same region of chromosome 5. Cytogenet. Cell. Genet. 1990; 53:161-165.
- 135.- HOCHBERG Z, BICK T, AMIT T, BARKEY RJ, YOUDIM MBH. Regulation of growth hormone receptor turnover by growth hormone. Acta Paediatr. Scand. 1990; 367:148-152.
- 136.- KOWARSKY AA, THOMPSON RG, MIGEON CJ, BLIZZARD RM. Determination of integrated plasma concentrations and true secretion rates of human growth hormone. J. Clin. Endocrinol. 1971; 32:356-360.

- 137.- ALBERTSSON-WIKLAND K, ROSBERG S, LIBRE E, LUNDBERG L, GROTH T. Growth hormone secretory rates in children as estimated by deconvolution analysis of 24 hours plasma concentrations profiles. *Am. J. Physiol.* 1989; 257:E809-E814.
- 138.- PARKER ML, VITGER RD, DAUGHADAY WH. Studies on human growth hormone: II. The physiological disposition and metabolic fate of human growth hormone in man. *J. Clin. Invest.* 1962; 41:262-267.
- 139.- FARIA ACS, VELDHUIS JD, THORNER MO, VANCE ML. Half-time of endogenous growth hormone (GH) disappearance in normal man after stimulation of GH secretion by GH-releasing hormone and suppression with somatostatin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68:535-541.
- 140.- HINDMARSCH PC, MATTHEWS DR, BRAIN CE, PRINGLE PJ, DI SILVIO L, KURTZ AB, BROOK CGD. The half-life of exogenous growth hormone after suppression of endogenous growth hormone secretion with somatostatin. *Clin. Endocrinol.* 1989; 30:443-450.
- 141.- ROSENBAUM M, GERTNER JM. Metabolic clearance rates of synthetic human growth hormone in children, adult women, an adult men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69:821-824.
- 142.- SOHMIYA M, KATO Y. Renal clearance rate, and half-life of human growth hormone in young and aged subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75:1487-1490.
- 143.- TAYLOR AL, FINSTER JL, MINTZ DH. Metabolic clearance and production rates of human growth hormone. *J. Clin. Invest.* 1969; 48:2349-2358.
- 144.- ALBINI CH, QUATTRINI T, VANDLEN RL, MCGILLIVRAY MH. Quantitation of urinary growth hormone in children with normal and abnormal growth. *Pediatr. Res.* 1988; 23:89-92.
- 145.- HATTORI N, KATOY J, MURAMAKI Y, HASHIDA S, ISHIKAWA E, MOHRI Z, IMURA M. Urinary growth hormone levels measured by ultrasensitive enzyme immunoassay in patients with renal insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66:727-732.
- 146.- RINDERKNECT R, HUMBEL RE. The aminoacid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.* 1978; 253:2769-2776.
- 147.- RINDERKNECT R, HUMBEL RE. Primary structure of human IGF-II. *FEBS Lett.* 1978; 89:283-286.
- 148.- HINTZ RL. Plasma forms of somatomedin and the binding protein phenomenon. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 13:31-42.

- 149.- KLAPPER DG, SVOBODA ME, VAN WYK JJ. Sequence analysis of somatomedin-C: Confirmation of identity with insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1983; 112:2215-2217.
- 150.- JANSEN M, VAN SCHAİK FMA, RICKER AT, y cols. Sequence of cDNA encoding human insulin-like growth factor I precursor. *Nature* 1983; 306:609-611.
- 151.- DULL TJ, GRAY A, HAYFLICK JS, ULLRICH A. Insulin-like growth factor II precursor gene organization in relation to insulin gene family. *Nature* 1984; 310:777-781.
- 152.- HOPPENER JWM, PAGTER-HOLTHUIZEN P, GUERTS VAN KESSEL AHM. The human gene encoding insulin-like growth factor I is located on chromosome 12. *Human. Genet.* 1985; 69:157-160.
- 153.- BRISSENDEN JE, ULRICH A, FRANKE U. Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factor I and II and epidermal growth factor. *Nature* 1984; 310:781-784.
- 154.- BELL GI, GERHARD DS, FONG NM, SANCHEZ-PESCADOR R, RALL LB. Isolation of human insulin-like growth factor genes: insulin-like growth factor II and insulin genes are contiguous. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985; 82:6450-6454.
- 155.- TRICOLI JV, RALL LB, SCOTT J, BELL GI, SHOWS TB. Localization of insulin-like growth factor gene to human chromosomes 11 and 12. *Nature* 1984; 310:784-786.
- 156.- D'ERCOLE AJ, APPLEWHITE GT, UNDERWOD LE. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus. *Dev. Biol.* 1980; 75:315-328.
- 157.- D'ERCOLE AJ, STILES AD, UNDERWOOD LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanism of action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984; 81:935-939.
- 158.- NISSLEY SP, RECHLER MM. Somatomedin/insulin-like growth factor tissue receptors. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 13:43-67.
- 159.- ROSENFELD RG. Receptors for insulin-like growth factor I and II. En: MÜLLER EE, COCCHI SD, LOCATELLI V. eds. "Advances in growth hormone and growth factor research". Roma-Milano: Ed. Pythagora Press y Berlin-Heidelger: Ed. Springer-Verlag, 1989; págs. 133-143.
- 160.- ULRICH A, GRAY A, TAM AW, y cols. Cloning of IGFs receptors. *EMBO J.* 1986; 5:2503-2512.

- 161.- NEELY ER, BEUKERS MN, OH Y, COHEN P, ROSENFELD RG. Insulin-like growth factor receptors. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 372:116-123.
- 162.- FURLANETTO RW, UNDERWOOD LE, VAN WYK JJ, D'ERCOLE AJ. Estimation of Somatomedin C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay. *J. Clin. Invest.* 1977; 60:648-657.
- 163.- HYNES MA, VAN WYK JJ, D'ERCOLE AJ, JANSEN M, LUND PK. Growth hormone dependence of somatomedin C/insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor II mRNAs. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1987; 1:233-242.
- 164.- 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.
- 165.- ZAPF J, WALTER H, FROESCH ER. Radioimmunological determination of insulin-like growth factor I and II in normal and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. *J. Clin. Invest.* 1981; 68:1321-1330.
- 166.- CLEMMONS D, VAN WYK J, RIDGWAY E, KLIMAN B, KJELBERG R, UNDERWOOD L. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301:1138-1142.
- 167.- BUCHER H, ZAPF J, TORRESANI T, PRADER A, FROESCH ER, ILLIG R. Insulin-like growth factors I and II, prolactin, and insulin in 19 growth hormone-deficient children with excessive, normal or decreased longitudinal growth after operation for craniopharyngioma. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:1142-1146.
- 168.- ABE H, MOLITCH ME, VAN WYK J, UNDERWOOD LE. Human growth hormone and somatomedin C suppress the spontaneous release of growth hormone in unanesthetized rats. *Endocrinology* 1983; 113:1319-1324.
- 169.- BERELOWITZ M, SZABO M, FROHMAN LA, FIRESTONE S, CHU L, HINTZ RL. Somatomedin C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science* 1981; 212:1279-1281.
- 170.- GOODYER CG, DeSTEPHANO L, LAI WH, GUYDA HJ, POSNER BI. Characterization of insulin-like growth factor receptors in rat anterior pituitary, hypothalamus, and brain. *Endocrinology* 1984; 114:1187-1195.

171.- GULER H-P, ZAPF J, FROESCH ER. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. N. Engl. J. Med. 1987; 317:137-140.

172.- HINTZ RL, SUSKIND R, AMATAYAKUL K, THANANGKUL O, OLSON R. Plasma Somatomedin and growth hormone values in children with protein-calorie malnutrition. J. Pediatr. 1978; 92:153-156.

173.- SOLIMAN AT, HASSAN AE, AREF MK, HINTZ RL, ROSENFELD RG, ROGOL AD. Serum insulin-like growth factor I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. Pediatr. Res. 1986; 20:1122-1130.

174.- PHILLIPS LS, VASSILOPOULOU-SELLIN R. Nutritional regulation of somatomedin. Am. J. Clin. Nutr. 1979; 32:1082-1096.

175.- UNDERWOOD LE, CLEMMONS DR, MAES M, D'ERCOLE AJ, KETELSLEGERS JM. Regulation of Somatomedin C/insulin-like growth factor I by nutrients. Horm. Res. 1986; 24:166-176.

176.- PHILIPS LS, UNTERMAN TH. Somatomedin activity in disorders of nutrition and metabolism. Clin. Endocr. Metab. 1984; 13:145-189.

177.- MINUTO F, UNDERWOOD LE, GRIMALDI P, FURLANETTO RW, VAN WYK JJ, GIORDANO G. Decreased serum somatomedin-C concentrations during sleep: temporal relationship to the nocturnal surges of growth hormone and prolactin. J. Clin. Endocrinol. Metab 1980; 53:399-403.

178.- LARON Z: Clinical Trials with IGF-1. En: HERNANDEZ M, ARGENTE J. eds. "Human Growth: Basic and clinical aspects". Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1992; págs. 19-24.

179.- WIDMER U, ZAPF J, FROESCH ER. Somatomedins and growth hormone activity. Pediatr. Adol. Endocrinol. 1983; 12:133-146.

180.- ZIERATH JR, BANG P, GALUSKA D, HALL K, WALLBERG-HENRIKSSON H. Effect of IGF-II on skeletal muscle glucose transport. FEBS Lett. 1992; 307:379-382.

181.- HINTZ RL. The structure, synthesis, circulating forms, and clinical correlates of the insulin-like growth factors. En: TANNER JM.ed. "Auxology 88. Perspectives in the science of growth and development". Londres: Ed. Smith-Gordon and Company Ltd. 1989; págs. 265-272.



- 182.- RECHLER MM, BROWN AL. Insulin-like growth factor binding proteins: Gene structure and expression. *Growth Regul.* 1992; 2:55-68.
- 183.- UNDERWOOD L, SMITH EP, CLEMMONS DR, MAES M, MAITER D, KETELSLEGERS JM. The production and actions of insulin-like growth factors: their relationship to nutrition and growth. En: TANNER JM.ed. "Auxology 88. Perspectives in the science of growth and development". Londres: Ed. Smith-Gordon and Company Ltd. 1989; págs. 235-249.
- 184.- FROESCH ER, GULER HP, SCHIMID C, ERNST m, ZENOBI P, ZAPF J. Growth promotion by insulin-like growth factor I: Endocrine and autocrine regulation. En: TANNER JM. ed. "Auxology 88. Perspectives in the science of growth and development". Londres: Ed. Smith-Gordon and Company Ltd. 1989; págs. 251-263.
- 185.- TRESGUERRES JAF. Somatomedinas. En: MORENO B, TRESGUERRES JAF. eds. "Retrasos del Crecimiento". Madrid: Ed. Díaz de Santos 1991; págs. 55-68.
- 186.- WALKER JL, GINALSKA-MALINOWSKA M, ROMER TE, PUCILOWSKA JB, UNDERWOOD LE. Effect of the infusion of insulin-like growth factor I in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron Dwarfism). *N. Engl. J. Med.* 1991; 324:1483-1488.
- 187.- BOULWARE SD, TAMBORLANE WV, MATTHEWS LS, SHERWIN RS. Diverse effects of insulin-like growth factor I on glucose, lipid and amino acid metabolism. *Am. J. Physiol.* 1992; 262:E130-133.
- 188.- NILSSON A, ISGAARD J, LINDAHAL A, DAHLSTROM A, SKOTTNER A, ISAKSSON O. Regulation by growth hormone of number of chondrocytes containing IGF-I in rat growth plate. *Science* 1986; 233:571-574.
- 189.- USALA A-L, MADIGAN T, BURGUERA B, y cols. Brief report: Treatment of insulin-resistant diabetic ketoacidosis with insulin-like growth factor I in an adolescent with insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327:853-857.
- 190.- ZAPF J, WALDVOGEL M, FROESCH ER. Binding of nonsuppressible insulin-like activity to human serum: evidence for a carrier protein. *Arch. Biochem. Biophys.* 1975; 168:638-645.
- 191.- HINTZ RL, LIU F. Demonstration of specific plasma protein binding sites for somatomedin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 45:988-995.

- 192.- SMITH GL. Somatomedin carrier protein. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1984; 34:83-89.
- 193.- GULER HP, ZAPF J, SCHMID C, FROESCH ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimation of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol. Scand.* 1989; 121:753-758.
- 194.- DROP SL, SCHULLER AG, LINDENBERGH-KORTLEVE DJ, GROFFEN C, BRINKMAN A, ZWARTHOF. Structural aspects of the insulin-like growth factor binding protein family. *Growth Regul.* 1992; 2:69-79.
- 195.- FURLANETTO RW. The somatomedin C binding protein: Evidence for an heterologous subunit structure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51:12-19.
- 196.- BAXTER RC, MARTIN JL. Radioimmunoassay of growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein in human plasma. *J. Clin. Invest.* 1986; 78:1504-1512.
- 197.- POWELL DR, CUBBAGE ML, LEE PDK, LUTHMAN H, SUWANICHKUL A. The human chromosomal genes for insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3. En: MARTIN E. ed. "Modern concepts of insulin-like growth factors". Amsterdam: Ed. Elsevier Publisher 1991; págs. 655-669.
- 198.- BLUM WF. Factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas fijadoras. En: RANKE MB. ed. "Diagnóstico funcional en niños y adolescentes". Madrid: Ed. Díaz de Santos 1993; págs. 117-133.
- 199.- MARTIN JL, BAXTER RC. Insulin-like growth factor binding protein from human plasma. Purification and characterization. *J. Biol. Chem.* 1986; 261:8754-8760.
- 200.- MARTIN JL, BAXTER RC. Insulin-like growth factor binding protein-3: biochemistry and physiology. *Growth Regul.* 1992; 2:88-99.
- 201.- BAXTER RC. Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 65:265-272.
- 202.- McKUSKER RH, CAMPION DR, JONES WK, CLEMMONS DR. The insulin-like growth factor binding proteins of porcine serum: endocrine and nutritional regulation. *Endocrinology* 1989; 125:501-509.
- 203.- DONOVAN SM, ATILANO LC, HINTZ RL, WILSON DM, ROSENFELD RG. Differential regulation of the insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGF binding proteins during

- malnutrition in the neonatal rat. *Endocrinology* 1991; 129:149-157.
- 204.- BLUM WF, RANKE MB. Insulin-like growth factor binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. *Horm. Res.* 1990; 34:31-37.
- 205.- BLUM WF, RANKE MB, KIETZMANN K, GAUGGEL E, ZEISEL HJ, BIERICH JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:1292-1298.
- 206.- CLEMMONS DR. Insulin-like growth factor-binding proteins: Regulation of cellular actions. *Growth Regul.* 1992; 2:80-87.
- 207.- MARTIN JB. Neural regulation of growth hormone secretion. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288:1384-1393.
- 208.- TANNEBAUM GS, LING N. The interrelationship of growth hormone (GH)-releasing factor and somatostatin in generation of ultradian rhythm of GH secretion. *Endocrinology* 1984; 115:1952-1957.
- 209.- MARTIN JB, BRAZEAU P, TANNENBAUM GS, WILLOUGHBY LJD, EPELBAUM J, TERRY LC y DURAND D. Neuroendocrine organization of growth hormone regulation. En: REICHLIN S, BALDESARANI RJ, MARIN JB. eds. "The Hypothalamus". New York: Ed. Raven Press 1978; págs. 329-357.
- 210.- HINDMARSCH PC, BRAIN CE, ROBINSON IC, MATTHEWS DR, BROOK GD. The interaction of growth hormone releasing hormone and somatostatin in the generation of a GH pulse in man. *Clin Endocrinol.* 1991; 35:353-360.
- 211.- KRACIER J, SHEPPARD MS, LUKE J, LUISSIER B, MOOR BC, COWAN JS. Effect of withdrawal of somatostatin and growth hormone(GH)--releasing factor on GH release in vitro. *Endocrinology* 1988; 122:1810-1815.
- 212.- DEVESA J, TRESGUERRES JAF. Control de la secreción de GH. En: MORENO B, TRESGUERRES JAF. eds. "Retrasos del Crecimiento". Madrid: Ed. Díaz de Santos 1992; págs. 35-54.
- 213.- FROHMAN LA, DOWNS TR, CLARKE IJ, THOMAS GB. Measurement of growth hormone-releasing hormone and somatostatin in hypothalamic-portal plasma of unanesthetized sheep: Spontaneous secretion and response to insulin-induced hypoglycemia. *J. Clin Invest.* 1990; 86:17-24.

- 214.- REICHLIN S. Growth hormone content of pituitaries from rats with hypothalamic lesions. *Endocrinology* 1961; 69:225-230.
- 215.- RIVIER J, SPIESS J, THORNER MD, VALE W. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumor. *Nature* 1982; 300:276-278.
- 216.- SPIESS J, RIVIER J, THORNER M, VALE W. Sequence analysis of a growth hormone releasing factor from a human pancreatic islet tumor. *Biochemistry* 1982; 21:6037-6040.
- 217.- GUILLEMIN R, BRAZEAU P, BOHOLEN P, ESCH F, LING N WEHRENBURG WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982; 218:585-587.
- 218.- MAYO KE, VALE W, RIVIER J, ROSENFELD MG, EVANS RM. Expression cloning and sequence of cDNA encoding human growth hormone releasing factor. *Nature* 1983; 306:86-88.
- 219.- GUILLEMIN R, BRAZEAU P, BHOLEN P, y cols. Somatocrinin, the growth hormone-releasing factor. *Rec. Prog. Horm. Res.* 1984; 40:233-286.
- 220.- LING N, ESCH FS, BOHLEN P, y cols. Isolation, primary structure, and synthesis of human hypothalamic somatocrinin: Growth hormone-releasing factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984; 81:4303-4306.
- 221.- BHOLEN P, BRAZEAU P, BLOCH B, LING N, GAILLARD R, GUILLEMAIN R. Human hypothalamic growth hormone-releasing factor (GRF): Evidence for two forms identical to tumor derived GRF-44-NH2 and GRF-40. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1983; 114:930-936.
- 222.- GELATO MC, PESCOVITZ OH, CASSORLA OF, LORIAUX DL, MERRIAM GR. Dose-response relationships for the effects of growth hormone-releasing factor 1-44 in young adult men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 59:197-201.
- 223.- TATEMOTO K y MUTT V: Isolation and characterization of the intestinal peptide porcine PHI(PHI-27), a new member of the glucagon-secretin family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981; 78:6603-6607.
- 224.- BLOCH B, GAILLARD RC, BRAZEAU P, LIN HD y LING N. Topographical and ontogenetic study of the neurons producing growth hormone-releasing factor in human hypothalamus. *Regul. Peptides* 1984; 8:21-31.

- 225.- SCHOFIELD JG. Role of cyclic 3'-5'-adenosine monophosphate in the release of growth hormone "in vitro". *Nature* 1967; 215:1382-1383.
- 226.- VANDERSCHUREN-LODEWEYCKX M, PROESMANS W, EGGERMONT E. Different effects of exogenous cyclic adenosine monophosphate and its dibutyl derivate on plasma growth hormone glucose insulin and cortisol. *Acta Endocrinol.* 1976; 83:15-25.
- 227.- CLAYTON RN, BAILEY LC, ABBOT SD, DETT A, DOCHERTY K. Cyclic adenosine nucleotides and growth hormone-releasing factor increase cytosolic growth hormone messenger RNA levels in cultured rat pituitary cells. *J. Endocrinol.* 1986; 110:51-57.
- 228.- SPADA A, VALLAR L, GIATTANASIO G. Presence of an adenylate cyclase dually regulated by somatostatin and human pancreatic growth hormone-releasing factor in GH-secreting cells. *Endocrinology* 1984; 115:1203-1209.
- 229.- LOGINN IS, JUDD AM, MACLEOD RM. Association of  $Ca^{2+}$  mobilization with stimulation o growth hormone (GH) release by GH-releasing factor in dispersed normal male rat pituitary cells. *Endocrinology* 1986; 118:239-243.
- 230.- BILEZIKJIAN LM, ERLICHMAN J, FLEISCHER N, VALE WW. Differential activation of type I and type II 3',5' -cyclic adenosine monophosphate-dependent protein-kinase by growth hormone-releasing factor. *Mol. Endocrinol.* 1987; 1:137-146.
- 231.- CRONIN MJ, ROGOL AD, MYERS GA, HELWETT EL. Pertussis toxin blocks the inhibition of growth hormone release and cyclic AMP accumulation by somatostatin. *Endocrinology* 1983; 113:209-215.
- 232.- CRONIN MJ, HELWETT EL, EVANS WS, THORNER MD, ROGOL AD. Human pancreatic tumour growth hormone-releasing factor and cyclic AMP evoke GH release from anterior pituitary cells: The effects of pertussis toxin, cholera toxin, forskolin and cycloheximide. *Endocrinology* 1984; 114:904-913.
- 233.- KRULICH L, DHARINAL APS, MCCAMMS SM. Stimulatory and inhibitory effect of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary "in vitro". *Endocrinology* 1968; 83:783-790.
- 234.- BRAZEAU P, VALE W, BURGUS R, LING N, BITCHER M, RIVIER J, GUILLEMEN R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179:77-79.

- 235.- NAYLOR SLA, SAKAGUCHI AY, SHEN L, BELL GL, RUTTER WJ, SHOWS TB. Polymorphic human somatostatin gene is located on chromosome 3. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983; 80:2686-2690.
- 236.- WASS JAH. Growth hormone neuroregulation an the clinical relevance of somatostatin. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 12:695-724.
- 237.- ROOT AW. Neurophysiological regulation of the secretion of growth hormone. J. Endocrinol. Invest. 1989; 12:3-7.
- 238.- RAY KP, HART GR, WALLIS M. Effect of dopamine and somatostatin on phorbol ester-stimulated prolactin and growth hormone secretion. Mol. Cell. Endocrinol. 1986; 48:205-212.
- 239.- HOLL RW, THORNER MO, LEONG DA. Intracellular calcium concentration and growth hormone secretion in individual somatotrophs: Effect of growth hormone releasing factor and somatostatin. Endocrinology 1988; 122:2927-2932.
- 240.- VANCE ML, KAISER DI, FROHMAN LA, RIVIER J, VALE WV, THORNER MO. Role of dopamine in the regulation of growth hormone secretion: Dopamine and bromocriptine augment growth hormone (GH)-releasing hormone stimulated growth secretion in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 64:1136-1141.
- 241.- BOYD AE, LEOVITZ HE, PFEIFFER JB. Stimulation of growth hormone secretion by L-dopa. N. Engl. J. Med. 1970; 283:1425-1429.
- 242.- DELITALIA G, MAIOLI M, PACIFICO A, BRIANDA S, PALERMO M, MENELLI M. Cholinergic receptor control mechanism for L-Dopa apomorphine and clonidine-induced growth hormone secretion in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 57:1145-1149.
- 243.- LAL S, MARTIN JB, DE LA VEGA CE, FRIESSEN HG. Comparison of the effect of apomorphine and L-Dopa on serum growth hormone levels in normal men. Clin. Endocrinol. 1974; 4:277-285.
- 244.- COHEN HN, HAY ID, THOMSON JA, LOGUE F, TATCLIFFE W, BEASTALL GH. Metoclopramide stimulation: a test of growth hormone reserve in male adolescent. Clin. Endocrinol. 1979; 11:89-93.
- 245.- BANSAL SA, LEE LA, WOOLF PD. Dopaminergic modulation of arginin mediated growth hormone and prolactin release in man. Metabolism 1981; 30:649-653.
- 246.- DIEGUEZ C, PAGE MD, SCANLON MF. Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states. Clin. Endocrinol. 1988; 28:109-143.

- 247.- ARCE V, LIMA L, LOIS N, DIAZ MJ, TRESGUERRES JAF, DEVESA J. The role of central dopaminergic pathways in the neural control of growth hormone secretion in men; studies with metoclopramide. *Neuroendocrinology* 1991; 53:143-149.
- 248.- KABAYAMA Y, KATO Y, MURAKAMI Y, TAMAKA H, IMURA H. Stimulation by alpha adrenergic mechanisms of the secretion of growth hormone releasing factor (GRF) from perfused rat hypothalamus. *Endocrinology* 1986; 119:432-434.
- 249.- DEVESA J, ARCE V, LOIS N, TRESGUERRES JAF, LIMA L. Alpha-2-adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71:1581-1588.
- 250.- MAURAS N, BLIZZARD RM, THORNER MO, ROGOL AD. Selective B-adrenergic receptor-blockade with atenolol enhances growth hormone releasing hormone mediated growth hormone release in man. *Metabolism* 1987; 36:369-372.
- 251.- CASANUEVA FF. Physiology of growth hormone secretion and action. En: MELMED S. ed. "Acromegaly". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Filadelfia: Ed. W.B. Saunders Company, 1992; 21:483-517.
- 252.- CASANUEVA FF, VILLANUEVA L, CABRANES JA, CABEZAS-CERRATO J, FERNANDEZ-CRUZ A. Cholinergic mediation of growth hormone secretion elicited by arginine, clonidine and physical exercise in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 59:526-530.
- 253.- GHIGO E, MAZZA E, IMPERIALE E, MOLINATTI A, BERTAGNA A, CAMANNI F, MASSARA F. Growth hormone response to pyridostigmine in normal adults and in normal and short children. *Clin Endocrinol.* 1987; 27:669-673.
- 254.- GHIGO E, MAZZA E, IMPERIALE E, y cols. Enhancement of cholinergic tone by pyridostigmine promotes basal a growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH secretion in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65:452-456.
- 255.- LOCATELLI V, TORSSELLO A, REDAELLI M, GHIGO E, MASSARA F, MULLER EE. Cholinergic agonist and antagonist drugs modulate the growth hormone response to growth hormone releasing hormone in the rat: evidence for mediation by somatostatin. *J. Endocrinol.* 1986; 111:271-278.
- 256.- KATAKAMI H, ARIMURA A, FROHMAN LA. Hypothalamic somatostatin mediates the suppression of growth hormone secretion by centrally administered thyrotropin-releasing hormone in conscious rats. *Endocrinology* 1985; 117:1139-1144.

- 257.- KASTING NW, MARTIN JB. Endogenous prostaglandins affect growth hormone and thyrotropin release at the hypothalamic, not at pituitary level. *Neuroendocrinology* 1984; 39:201-204.
- 258.- PRESS M. Growth hormone and metabolism. *Diabetes. Metab. Rev.* 1988; 4:391-414.
- 259.- ALBA-ROTH J, MULLER OA, SCHOPIL J, VON WERDER K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67:1186-1189.
- 260.- DEVESA J. Regulación de la secreción de la hormona de crecimiento. En: MORENO B. ed. "Retrasos del Crecimiento". Madrid: Ed. JARPYO 1988; págs. 23-39.
- 261.- RENIER G, GAUDREAU P, DESLAURIERS N, BRAZEAU P. Inhibitory effect of free fatty acids on rGRF-induced growth hormone secretion in perfused rat pituitary cells. *Endocrinology* 1988; 122(Supl):121A.
- 262.- QUABBE HJ, RAMEK W, LUYCKX AS. Growth hormone, glucagon and insulin response to depression of plasma free fatty acids and the effect of glucose infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 44:383-391.
- 263.- IMAKI T, SHIBASAKI T, SHIZUME K, y cols. The effect of free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing hormone mediated GH secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60:290-293.
- 264.- SHIBASAKI T, MASUDA A, HOTTA M, y cols. Effects of glucose on GH and TSH secretion in man: Evidence for stimulation of somatostatin release from the hypothalamus by acute hyperglycemia. *Life Science* 1989; 44:431-438.
- 265.- SHARP PS, FOLEY K, CHAHAL P, KOHNER EM: The effect of plasma glucose on the growth hormone releasing factor in normal subjects. *Clin. Endocrinol.* 1984; 20:497-501.
- 266.- SHIBASAKI T, HOTTA M, MASUDA A, y cols. Plasma GH responses to GHRH and insulin-induced hypoglycemia in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60:1265-1267.
- 267.- MALLO F, LAMAS JA, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Effect of retinoic acid deficiency on "in vivo" and "in vitro" growth hormone secretion. *Neuroendocrinology* 1992; 55:642-647.
- 268.- JANSSON JO, EDEN S, ISAKSSON O. Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. *Endocr. Rev.* 1985; 6:128-150.

- 269.- JANSSON JO, FROHMAN LA. Differential effects of neonatal and adult androgen exposure on the growth hormone secretory pattern in male rats. *Endocrinology* 1987; 120:1551-1557.
- 270.- WEHREBERG WB, BAIRD A, LING N. The effect of testosterone and estrogen on the pituitary growth hormone response to growth hormone releasing-factor. *Biol. Reprod.* 1985; 32:369-375.
- 271.- MARTIN LG, CLARK JW, CONNOR TB. Growth hormone secretion enhanced by androgen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 68:425-431.
- 272.- MARTIN LG, GROSSMAN SM, CONNOR TB, LEVITSKY LL, CLARK JW y CAMITA FD. Effect of androgen on growth hormone secretion and growth in boys with short stature. *Acta Endocrinol.* 1979; 91:201-208.
- 273.- ULLOA-AGUIRRE A, BLIZZARD RM, GARCIA-RUBI E, y cols. Testosterone and oxandrolone, a non-aromatizable androgen, specifically amplify the mass and rate of growth hormone (GH) secreted per burst without altering GH secretory burst duration or frequency or the GH half-life. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1990; 71:846-854.
- 274.- CASANUEVA FF, BURGUERA B, TOME MA, LIMA L, TRESGUERRES JA, DEVESA J, DIEGUEZ C. Depending on the time of administration, dexamethaxone potentiates or blocks growth hormone releasing hormone-induced growth hormone release in man. *Neuroendocrinology* 1988; 47:46-49.
- 275.- BURGUERA B, MURUAIS C, PEÑALVA A, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF. Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology* 1990; 51:51-58.
- 276.- CASANUEVA FF, BURGUERA B, MURUAIS C, DIEGUEZ C. Acute administration of corticoids: A new and peculiar stimulus of growth hormone secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:234-237.
- 277.- VELDHUIS JD, LIZARRALDE G, IRANMANESH A. Divergent effects of short-term glucocorticoid excess on the gonadotropic and somatotrophic axes in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74:96-102.
- 278.- GIUSTINA A, ROMANELLI G, CANDRINA R, GIUSTINA G. Growth hormone deficiency in patients with idiopathic adrenocorticotrophin deficiency resolves during glucocorticoid replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68:120-124.

- 279.- EVANS RM, BIRNBERG NC, ROSENFELD MG. Glucocorticoid and thyroid hormones transcriptionally regulate growth hormone gene expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982; 79:7659-7663.
- 280.- BIRNBAUM MJ, BAXTER JD. Glucocorticoids regulate the expression of a rat growth hormone gene lacking 5'-flanking sequences. J. Biol. Chem. 1986; 261:291-297.
- 281.- VALCAVI R, JORDAN V, DIEGUEZ C, y cols. Growth hormone responses to GRF1-29 in patients with primary hypothyroidism before and during replacement therapy with thyroxine. Clin. Endocrinol. 1986; 24:693-698.
- 282.- NYBORG JK, NGUYEN AP, SPINDLER SR. Relationship between thyroid and glucocorticoid hormone receptor occupancy, growth hormone, gene transcription and mRNA accumulation. J. Biol. Chem. 1984; 259:12377-12381.
- 283.- SAMUELS HH, ARANDA A, CASANOVA J, y cols. Identification of the cis-active elements and trans-acting factors which mediate cell-specific and thyroid hormone stimulation of growth hormone gene expression. Rec. Progr. Horm. Res. 1988; 44:53-114.
- 284.- WILLIAMS T, MAXON H, THORNER MO, FROHMAN LA. Blunted Growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in hypothyroidism resolves in the euthyroid state. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985; 61:454-456.
- 285.- KATAKMI H, DOWNS TR y FROHMAN LA. Decreased hypothalamic growth hormone-releasing hormone content and pituitary responsiveness in hypothyroidism. J. Clin. Invest. 1986, 77:1074-1711.
- 286.- ROOT JL, DUCKETT GE, SWEETLAND M, STRZELECKI JA y ROOT AW. Hypothyroidism blunts the growth hormone (GH) releasing effect of human pancreatic GH releasing factor in the adult male rat "in vivo" and "in vitro". Endocrinology 1985; 116:1703-1706.
- 287.- FINKELSTEIN JW, BOYAR RM, HELLMAN L. Growth hormone secretion in hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 38:634-637.
- 288.- VALCAVI R, DIEGUEZ C, ZINI M, PAGE MD, DOTTI C, PORTIOLI I, SCANLON MF. Effect of pyridostigmine and pirenzepine on GH responses to GHRH in hyperthyroid patients. Clin. Endocrinol. 1991; 35:141-144.
- 289.- IRANMANESH A, LIZARRALDE G, JHONSON ML, VELDHUIS JD. Nature of altered growth hormone secretion in

- hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72:108-115.
- 290.- TANNENBAUM GS. Growth hormone-releasing factor: Direct effects on growth hormone, glucose and behavior via the brain. *Science* 1984; 226:464-466.
- 291.- ABRAMS RL, GRUMBACH MM, KAPLAN SL. The effect of administration of human growth hormone, cortisol, glucose and free fatty acid response to insulin: Evidence for growth hormone autoregulation in man. *J. Clin. Invest.* 1971; 50:940-950.
- 292.- TANNENBAUM GS, GUYDA HJ, POSNER BJ. Insulin-like growth factors: A role in growth hormone negative feedback and body weight regulation via the brain. *Science* 1983; 220:77-79.
- 293.- YAMASITA S, MELMED S. Insulin-like growth factor I regulation of growth hormone gene transcription in primary rat pituitary cells. *J. Clin. Invest.* 1987; 79:449-452.
- 294.- VAN DER BRANDE JL, DU CAJU MVL. Standar from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. *British children. Acta Endocrinol.* 1974; 184:195-206.
- 295.- KOPELMAN PG, NOONAN K, GOULTON R, FORREST AJ. Impaired growth hormone response to growth hormone releasing factor and insulin-hypoglycemia in obesity. *Clin. Endocrinol.* 1985; 23:87-94.
- 296.- WILLIAMS T, BERELOWITZ M, JOFFE SN, THORNER MO, RIVIER J, VALE W, FROHMAN LA. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311:1403-1407.
- 297.- COPINSCHI G, WEGIENKA LC, HANE S, FORSHAM PH. Effect of arginine on serum levels of insulin and growth hormone in obese subjects. *Metabolism* 1967; 16:485-491.
- 298.- GLASS AR, BURMAN KD, DAHAMS WT, BOEHM TM. Endocrine function in human obesity. *Metabolism* 1981; 30:89-104.
- 299.- TANAKA K, INOUE S, NUMATA K, OKAZAKI H, y cols. Very-low calorie-diet induced weight reduction reverses impaired growth hormone secretion response to growth hormone-releasing hormone, arginine, and L-Dopa in obesity. *Metabolism* 1990; 39:892-896.
- 300.- SINGH SK, AGRAWAL JK, RAI M, GUPTA SS. Growth hormone response to clonidine in obese children. *Indian Pediatr.* 1991; 28:737-740.

- 301.- MARTUL P, PINEDA J, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF. Respuesta de hormona de crecimiento a los estímulos de galanina y dexametasona en la obesidad infantil. *Endocrinología* 1993; 40(Supl):64.
- 302.- ELAHI D, MULLER DC, TZANKOFF SP, ANDRES R, TOBIN JD. Effect of age and obesity on fasting levels of glucose, insulin, glucagon and growth hormone in man. *J. Gerontol.* 1982; 37:1224-1228.
- 303.- BALL MF, EL-KHODARI Z, CANARY JJ. Growth hormone response in the thinned obese. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1972; 34:498-511.
- 304.- MEISTAS MT, FOSTER GV, MARGOLIS S, KOWARSKI AA. Integrated concentrations of growth hormone, insulin, C-peptide and prolactin in human obesity. *Metabolism* 1982; 31:1224-1228.
- 305.- VIZNER B, REINER Z, SESKO M. Effect of L-dopa on growth hormone, glucose, insulin, and cortisol response in obese subjects. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1983; 81:41-8.
- 306.- CUESTA MAYOR C, DIAZ GALVEZ M, VEGA CID J, HERRERA-JUSTINIANO E. Perfil secretorio de hormona de crecimiento en sujetos prepuberales de talla normal con y sin sobrepeso. *Endocrinología* 1990; 37(Supl):12A.
- 307.- BINET E, SCHLUMBERGER A, CHAUSSAIN JL. Serum somatomedin activity in obese children. En: LARON Z, DICKERSON Z. eds. "The Adipose Child". *Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Basel: Ed. Karger 1975; págs. 153-156.
- 308.- CLEMMONS DR, WILLIAMS RW, SNYDER DK, UNDERWOOD LE. Treatment with growth hormone conserves lean body mass during dietary restriction in obese volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64:878-883.
- 309.- KOMOROWSKI JM, PAWLIKOSWSKI M. Relationship between insulin and somatotropin in obesity. *Endokrinol* 1979; 73:209-213.
- 310.- PLEWE G, SCHNEIDER U, KRAUSE U, BEYER J. Naloxone increases the response of growth hormone and prolactin to stimuli in obese humans. *J. Endocrinol. Invest.* 1987; 10:137-141.
- 311.- GEFFNER ME, LIPPE BM, BERSCH N, VAN HERLE A, KAPLAN SA, ELDERS MJ, GOLDE DW. Growth without growth hormone: Evidence for a potent circulating human growth factor. *Lancet* 1986; 1:343-346.

- 312.- CHALEW SA, LOZANO RA, ARMOUR KM, KOWARSKI AA. Reduction of plasma insulin levels does not restore integrated concentration of growth hormone to normal in obese children. *Inter. J. Obes.* 1992; 16:459-463.
- 313.- CLEMMONS DR, KLIBANSKI A, UNDERWOOD LE, McARTHUR JW, RIDGWAY EG, BEITINS IZ, VAN WYK JJ. Reduction of plasma immunoreactive somatomedin-C during fasting in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 53:1247-1250.
- 314.- WERTHER GA. Causas no endocrinas del Retardo de Crecimiento. En: HINTZ RL, ROSENFELD RG. eds. "Trastornos del Crecimiento". Barcelona: Ed. Ancora 1987; págs. 87-115.
- 315.- DeMARINIS L, FOLLI G, D'AMICO C, y cols. Differential effects of feeding on the ultradian variation of the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal subjects and patients with obesity and anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66:598-604.
- 316.- HARTMAN ML, VELDHUIS JD, JOHNSON ML, LEE MM, ALBERTI KG, SAMOJLIK E, THORNER MO. Augmented growth hormone secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two-days fast in normal men. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1992; 74:757-765.
- 317.- CLEMMONS DR, VAN WYK JJ. Factors controlling blood concentration of somatomedin C. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 13:113-143.
- 318.- MUZZO S, BURROWS R, WINTERER J, y cols. The growth hormone response to growth-releasing hormone stimulation in infantile protein-calorie malnutrition. *Nutr. Res.* 1990; 10:1073-1080.
- 319.- THORNER MO, HARTMAN M, GOTH M, FARELLO G, PEZZOLI S. Growth hormone releasing hormone and growth hormone releasing peptide are secretagogues of growth hormone. En: HERNANDEZ M, ARGENTE J. eds. "Human Growth: Basic and Clinical Aspects". Amsterdam: Ed. Elsevier Science Publishers 1992; págs. 11-18.
- 320.- ARGENTE J. Nutrición y crecimiento: influencia de la hormona y los factores de crecimiento. *Actualidad Nutricional* 1981; 5:9-15.
- 321.- RAPPAPORT R, PREVOT C, CZERNICHOW P. Somatohormone et activite somatomedine plasmatique au cours des amaigrissement graves de la anorexie mentale chez l'enfant. *Annales d'Endocrinologie* 1978; 39:259-260.
- 322.- RAPPAPORT R, PREVOT C, CZERNICHOW P. Somatomedin activity in children with growth retardation with special

reference to nutrition. En: GIORDANO G. ed. "International Symposium on Somatomedins and Growth". Londres: Ed. Academic Press, 1979; 23:303-309.

323.- HADDEN DR, RUSTISHAUSER IHE. Effect of human growth hormone in kwashiorkor and marasmus. Arch. Dis. Child. 1967; 42:29-33.

324.- MERIMEE TJ, ZAPF J, FROESCH ER. Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 55:999-1002.

325.- BIER DM. Growth hormone and insulin-like growth factor I: Nutritional pathophysiology and therapeutic potencial. Acta Paediatr. Scand. 1991; 374:119-128.

326.- LeROITH D, ADAMO M, WERNER H, ROBERTS CT, Jr. Insulin-like growth factors and their receptors as growth regulators in normal physiology and pathologic states. Trends Endocrinol. Metab. 1991; 2:134-139.

327.- WASS JAH, COTTERILL AM. The control of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) during prolonged fasting. Proceeding 72th Meeting of the Endocrine Society. 1990; pág. 1141.

328.- HOLLY J. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) its significance and physiological role. Current Medical Literature: Growth and Growth Factors, 1990; 5:63-69.

329.- HARTMAN ML, CLAYTON PE, PERLMAN AJ, THORNER MO. A low-dose euglycemic IGF-I infusion rapidly suppresses fasting-enhanced pulsatile GH secretion in man. Proceeding 73th Meeting of the Endocrine Society 1991, pág. 1609.

330.- YAMASITA S, MELMED S. Effects of insulin on rat anterior pituitary cells: inhibition of growth hormone secretion and mRNA levels. Diabetes 1986; 35:440-447.

331.- QUABBE HJ, TROMPKE M, LUYCKX AS. Influence of ketone body infusion on plasma growth hormone and glucagon in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 57:613-618.

332.- WILSON DM. Trastornos del Crecimiento en la Diabetes Mellitus. En: HINTZ RL, ROSENFELD RG. eds. "Trastornos del Crecimiento". Barcelona: Ed. Ancora 1987; págs. 63-85.

333.- MAITER D, MAES M, UNDERWOOD LE, FLIESEN T, GERARD G, KETELSLEGERS JM. Early changes in serum concentrations of somatomedin-C induced by dietary protein deprivation in rats: contribution of growth hormone receptor and post-receptor defects. J. Endocrinol. 1988; 118:113-120.



- 334.- THISSEN 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.
- 335.- THORNER MO, VANCE ML. Growth hormone, 1988. *J. Clin. Invest.* 1988; 82:745-747.
- 336.- ASPLIN CM, FARIA ACS, CARLSEN EC, y cols. Alterations in the pulsatile mode growth hormone release in men and women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69:239-245.
- 337.- PARKIN JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch. Dis. Child.* 1974; 49:904-905.
- 338.- PREECE MA. Diagnosis and treatment of children with growth hormone deficiency. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 11:1-24.
- 339.- HUNTER WM, GREENWOOD FC. A radio-immunoelectrophoretic assay for human growth hormone. *Biochemistry* 1964; 91:43-56.
- 340.- FRISSEN HG. Receptor assay for growth hormone. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 370:87-91.
- 341.- REITER EO, MORRIS AH, MCGILLIBRAY MH, WEBER D. Variable estimates of serum growth hormone concentrations by different radioassay systems. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66:68-71.
- 342.- CHATELAIN P, BOUILLAT B, COHEN R. Assay of GH levels in human plasma using commercial kits: analysis of some factors influencing the results. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 370:56-61.
- 343.- GRANADA ML, SANMARTI A, LUCAS A, SALINAS I, CARRASCOSA A, FOZ M, AUDI L. Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 370:63-70.
- 344.- FELDER RA, HOLL RW, MARTHA PM, y cols. Influence of matrix on concentrations of somatotropin measured in serum with commercial immunoradiometric assays. *Clin. Chem.* 1989; 35:1423-1426.
- 345.- ROTH J, GLICK SM, YALOW RS, BERSON SA. Immunoassay of human growth hormone in plasma. *Nature* 1963; 199:784-787.
- 346.- PLOTNICK LP, LEE PA, MIGEON CJ, KOWARSKI AA. Comparison of physiological test of growth hormone function in children

with short stature. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979; 48:811-825.

347.- FRASIER SD. A review of growth hormone stimulation test in children. Pediatrics 1974; 53:929-937.

348.- BROOK CGD, HINDMARSH PC. Test for growth hormone secretion. Arch. Dis. Child. 1989; 66:85-87.

349.- SCHAFF-BLASS E, BURNSTEIN S, ROSENFELD RL. Advances in diagnosis and treatment of short stature, with special reference to the role of growth hormone. J. Pediatr. 1984; 104:801-813.

350.- RANKE MB, HABER P. Pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento. En: RANKE MB. ed. "Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes". Madrid: Ed. Díaz de Santos 1993; págs. 71-87.

351.- SIEGEL SF, BECKER DJ, LEE PA, GUTAI JP, FOLEY TP, DRASH A. Comparison of physiologic and pharmacologic assessment of growth hormone secretion. Am. J. Dis. Child. 1984; 138:540-543.

352.- WILSON DM, ROSENFELD RG. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y tratamiento del fallo del crecimiento. En: MAZZAFERRI EL, BAR RS, KREISBERG RA. eds. "Avances en Endocrinología y Metabolismo". Barcelona: Ed. Ancora 1991; págs. 101-137.

353.- UNDERWOOD LE, AZUMI K, VOINA SJ, JUDSON J, VAN WYK JJ. Growth hormone levels during sleep in normal and growth hormone deficient children. Pediatrics 1971; 48:946-954.

354.- TAKAHASHI Y, KIPNIS DM, DAUGHADAY WH, y cols. Growth hormone secretion during sleep. J. Clin. Invest. 1968; 47:2079-2090.

355.- BUCKLER JMH. Exercise as a screening test for growth hormone release. Acta Endocrinol. Scand. 1972; 69:219-229.

356.- KEENAN BS, KILLMER LB, SODE J. Growth hormone response to exercise. A test of pituitary function in children. Pediatrics 1972; 50:760-764.

357.- PARKER ML, HAMMOND JM, DAUGHADAY WH. The arginine provocation test: an aid in the diagnosis of hyposomatotropism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1967; 27:1129-1136.

358.- MERIMEE TJ, LILICRAP DA, RABINOWITZ D. Effect of arginine on serum levels of human growth hormone. Lancet 1965; 2:668-670.

- 359.- ROTH J, GLICK SM, YALOW RS, BERSON SA. Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science* 1963; 140:987-989.
- 360.- GIL-AD I, TOPPER E, LARON Z. Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet* 1979; 2:278-280.
- 361.- LANES R, HURTADO E. Oral clonidine-an effective growth hormone-releasing agent in prepubertal subjects. *J. Pediatr.* 1982; 100:710-714.
- 362.- MITCHELL ML, SUVUNRUNGSI P, SAWIN CT. Effect of propranolol on the response of serum growth hormone to glucagon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971; 32:470-475.
- 363.- GARAGORRI J, SARRIA A, BUENO M. Acortamiento de las pruebas de secreción de hormona de crecimiento con doble estímulo (L-Dopa+Arginina y Glucagón+Propranolol). *Rev. Esp. Pediatr.* 1982; 38:91-100.
- 364.- WELDON VV, GUPTA SK, HAYMOND MW, PAGLIARI AS, JACOBS LS, DAUGHADAY WH. The use of L-Dopa in the diagnosis of hyposomatotropism in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; 36:42-46.
- 365.- GELATO M, PESCOWITZ O, CASSORLA F, LORIAUX DL, MERRIAM GR. Effects of growth hormone releasing factor in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 57:674-676.
- 366.- THORNER MO, VANCE ML, EVANS WS, ROGOL AD, RIVIER J, VALE W, BLIZZARD RM. Clinical studies with GHRH in man. *Horm. Res.* 1986; 24:91-98.
- 367.- MARTIN T, DIAZ M, CUESTA C, VEGA J, MORALES F, TORRES A, HERRERA-JUSTINIANO E. Características de la secreción de hormona de crecimiento en pacientes hiposecretores de origen hipotalámico. *Anales de Pediatría* 1992; 36(Supl):64A.
- 368.- ILLIG R, BUCHER H. Testosterone priming of growth hormone release. En: LARON Z, BUTENNANDT O. eds. "Evaluation of growth hormone secretion". *Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Basilea: Ed. Karger 1983; págs.75-85.
- 369.- LINK K, BLIZZARD RM, EVANS WS, KAISER DL, PARKER MW, ROGOL AD. The effect of androgens on the pulsatile release and the twenty-four-hours mean concentration of growth hormone y peripubertal males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62:159-164.
- 370.- EISENSTEIN E, PLOTNICK L, LANES R, LEE PA, MIGEON CJ, KOWARSKI AA. Evaluation of growth hormone exercise test in normal and growth hormone deficient children. *Pediatrics* 1978; 62:526-528.

- 371.- SPILIOTIS BE, AUGUST GP, HUNG W, SONIS W, MENDELSON W, BERCU BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction: a treatable cause of short stature. J. Am. Med. Assoc. 1984; 251:2223-2230.
- 372.- MARTIN T, DIAZ M, CUESTA C, MORALES F, TORRES A, HERRERA-JUSTINIANO E. Características secretorias de la hormona de crecimiento en sujetos con disfunción neurosecretora de GH. XVII Congreso Sociedad Andaluza de Endocrinología. Jaén 1992.(Abstract).
- 373.- ROCHICCIOLI P, DECHAUX E, TAUBER MT, PIENKOWSKI C, TIBERGE M. Growth hormone treatment in patients with neurosecretory dysfunction. Horm. Res. 1990; 33:97-101.
- 374.- HERNANDEZ M, NIETO JA, SOBRADILLO B, POMBO M, FERRANDEZ A, REJAS J. Multicenter clinical trial to evaluate the therapeutic use of recombinant growth hormone from mammalian cells in the treatment of growth hormone neurosecretory dysfunction. Horm. Res. 1991; 35:13-18.
- 375.- TORRES A, DIAZ M, CUESTA C, MARTIN T, MORALES F, HERRERA-JUSTINIANO E. Estudio comparativo de la respuesta a tratamiento con GH en pacientes con disfunción neurosecretora versus déficit idiopático de GH. XVII Congreso Sociedad Andaluza de Endocrinología. Jaén 1992.(Abstract).
- 376.- ROSE SR, ROSS JL, URIARTE M, BARNES KM, CASSORLA FG, CUTLER GB Jr. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous GH levels in the diagnosis GH deficiency. N. Eng. J. Med. 1988; 319:201-207.
- 377.- ZADIK Z, CHALEW SA, RAITI S, KOWARSKI AA. Do short children secrete insufficient growth hormone?. Pediatrics 1985; 76:355-360.
- 378.- BERCU BB, SHULMAN D, ROOF AW, SPILIOTIS BE. Growth Hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 63:709-716.
- 379.- ZADIK Z, STUART AC, CHALEW SA, KOWARSKY AA. Reproducibility of growth hormone testing procedures: A comparison between 24-hours integrated concentration and pharmacological stimulation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71:1127-1130.
- 380.- ROCHICCIOLI P, PIENKOWSKY P, TAUBER M, y cols. Association of pharmacological test and study of 24-hours GH secretion in the investigation of growth retardation in children: analysis of 257 cases. Horm. Res. 1991; 35:70-75.

- 381.- KERRIGAN JR, MARTHA PM Jr, BLIZZARD RM, CHRISTIE CM, ROGOL AD. Variations of pulsatile growth hormone release in healthy short prepubertal boys. *Pediatr. Res.* 1990; 28:11-14.
- 382.- FINKELSTEIN J, ROFWARG H, BOYAR R, KREAM J, HELLMAN L. Age-related change in the twenty-four-hours spontaneous secretion of growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1972; 35:665-670.
- 383.- ROSE SR, MUNICCHI G, BARNES KM, y cols. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73:428-435.
- 384.- ALBERTSSON-WIKLAND K, ROSBERG S. Métodos de evaluación de la secreción espontánea de la hormona de crecimiento. En: RANKE MB. ed. "Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes". Madrid: Ed. Díaz de Santos 1993; págs. 89-116.
- 385.- AMILTON CSF, VELDHUIS DJ, THORNER MO, VANCE ML. Half-time of endogenous growth hormone (GH) disappearance in normal man after stimulation of GH secretion by GH-releasing hormone and supression with somatostatin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68:535-541.
- 386.- VELDHUIS JD, JOHONSON ML. Computer-assisted algorithms to analyze pulsatile growth hormone release. En: HERNANDEZ M, ARGENTE J. eds. "Human Growth: Basic and clinical aspects". Amsterdam: Ed. Elsevier Science Publishiers. 1992; págs. 43-57.
- 387.- EVANS WS, FARIA ACS, CHRISTIANSEN E, y cols. Impact of intensive venous sampling on characterization of pulsatile GH release. *Am. J. Physiol.* 1987; 252:E549-556.
- 388.- HARTMAN ML, FARIA ACS, VANCE ML, JHONSON ML, THORNER MO, VELDHUIS JD. Temporal structure of in vivo growth hormone secretory events in man. *Am. J. Physiol.* 1991; 260:E101-E110.
- 389.- SANTEN RJ, BARDIN CW. Episodic luteinizing hormone secretion in man. Pulse analysis, clinical interpretation, physiologic mechanism. *J. Clin. Invest.* 1973; 52:2617-2628.
- 390.- URBAN RJ, EVANS WS, ROGOL AD, KAISER DL, JHONSON ML, VELDHUIS JD. Discret Peak Alghoritsm. *Endocr. Rev.* 1988; 9:3-37.
- 391.- MATTHEWS DR. Time series analysis in endocrinology. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 347:55-62.
- 392.- HINDMARSH PC, MATTEWS DR, BROOK CGD. Growth hormone secretion in children determined by time series analysis. *Clin. Endocrinol.* 1988; 29:35-44.

- 393.- DUNGER DB, MATTHEWS DR, EDGE JA, JONES J, PREECE MA. Evidence for temporal coupling of growth hormone, prolactin, LH and FSH pulsatility overnight during normal puberty. *J. Endocrinol.* 1991; 130:141-149.
- 394.- VAN CAUTER E, L'HERMITE M, COPUSHI G, REFETTOFF S, DESIR D, ROBYN C. Quantitative analysis of spontaneous variations of plasma prolactin in normal men. *Am. J. Physiol.* 1981; 241:E355-E363.
- 395.- CLIFTON DK, STEINER RA. Cycle detection: a technique for estimating the frequency and amplitude of episodic fluctuations in blood hormone and substrate concentrations. *Endocrinology* 1983; 112:1057-1064.
- 396.- OERTER KE, GUARDABASSO V, RODBARD D. Detection and characterization of peaks and estimation of instantaneous secretory rate for episodic pulsatile hormone secretion. *Comput. Biomed. Res.* 1986; 19:170-191.
- 397.- MERRIAM GR, WATCHER KW. Algorithms for the study of episodic hormone secretion. *Am. J. Physiol.* 1982; 243:E310-E318.
- 398.- VELDHUIS JD, JHONSON ML. Cluster analysis: a simple, versatile, and robust algorithm for endocrine pulse detection. *Am. J. Physiol.* 1986; 250:E486-E493.
- 399.- VELDHUIS JD, FARIA A, VANCE ML, EVANS WS, THORNER MO, JHONSON ML. Contemporary tools for the analysis of episodic growth hormone secretion and clearance "in vivo". *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 347:63-82.
- 400.- KUSHLER RH, BROWN MB. A model for the identification of hormone pulses. *Stat. Med.* 1991; 10:329-340.
- 401.- ARGENTE J, FARIA ACS. Métodos de análisis de la secreción hormonal pulsátil I. Interés y perspectivas. *Endocrinología* 1988; 35:218-226.
- 402.- HINDMARSH PC, MATTHEWS DR, BRAIN C, PRINGLE PJ, BROOK CGD. The application of deconvolution analysis to elucidate the pulsatile nature of growth hormone secretion using a variable half-life of growth hormone. *Clin. Endocrinol.* 1990; 32:739-747.
- 403.- VELDHUIS JD, CARLSON ML, JHONSON ML. The pituitary gland secretes in bursts: appraising the nature of glandular secretory impulses by simultaneous multiple-parameter deconvolution of plasma hormone concentrations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987; 84:7686-7690.

- 404.- MORALES F, DIAZ M, CUESTA C, MARTIN T, TORRES A, GIJON A, HERRERA-JUSTINIANO E. Estudio de la secreción espontánea de hormona de crecimiento: Valor diagnóstico de las concentraciones medias integradas. *Anales de Pediatría* 1993; 38(Supl):64A.
- 405.- WALKER JM, WOOD PJ, WILLIAMSON S, BETTS PR, EVANS AJ. Urinary growth hormone excretion as a screening test for growth hormone deficiency. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65:89-92.
- 406.- TANAKA T, YOSHIZAWA A, MIKI Y, y cols. Clinical usefulness of urinary growth hormone measurement in short children. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 366:155-158.
- 407.- HIBI I, TANAKA T, YANO H, UMEZAWA S, KAGAWA J, TANAE A, ISHIKAWA E. An attempt to assess the replacement dose of human growth hormone in the treatment of growth hormone deficient patients. *Acta Paediatr. Scand.* 1987; 337:87-92.
- 408.- HASHIDA S, ISHIKAWA E, NAGAKAWA K, OHTA S, ICHIOKA T, NAKAJIMA E. Demonstration of human growth hormone in normal urine by a highly specific and sensitive sandwich enzyme immunoassay. *Anal. Lett.* 1985; 18:1623-1634.
- 409.- KOHNO H, MURAKAMI Y, KODAIRA T. Urinary human growth hormone measurement using a highly sensitive sandwich enzyme immunoassay: diagnostic and therapeutic uses in patients with growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71:1496-1500.
- 410.- GIRAD J, FISCHER-WASSELS T. Measurement of urinary growth hormone. A noninvasive method to assess the "growth hormone status". *Horm. Res.* 1990; 33:12-18.
- 411.- GIRARD J, CELNIKER A, PRICE A, TANAKA T, WALKER J, WELLING K, ALBERTSSON-WIKLAND K. Urinary measurement of growth hormone secretion. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 366:149-154.
- 412.- CROWNE EC, WALLACE WHB, SHALET SM, ADDISON GM, PRICE DA. Relationship between urinary and serum growth hormone and pubertal status. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67:91-95.
- 413.- SCHONAU E, ZABRANSKY S, HERMANUSSEN M, BOHLES HJ. Isoenzymes of alkaline phosphatase during growth hormone therapy. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 366:137.
- 414.- JOHANSEN JS, JENSEN SB, RIIS BJ, RASMUSSEN L, ZACHMANN M, CHRISTIANSEN C. Serum bone Gla protein: A potential marker of growth hormone (GH) deficiency and the response to GH therapy. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1990; 71:122-132.

- 415.- DANNE T, GRUTERS A, ALLEMAN D, SCHUPPAN D, HAHN E, WEBER B. Procollagen III peptide as an early indicator of growth. *Eur. J. Pediatr.* 1987; 164:98-99.
- 416.- ROSENFELD RG, WILSON DM, LEE POK, HINTZ RL. Insulin-like growth factor I and II in evaluation of growth retardation. *J. Pediatr.* 1986; 109:428-433.
- 417.- HERRERA-JUSTINIANO E, DIAZ M, CUESTA C, MARTIN T, MORALES F, VEGA J, TORRES A. IGF-BP3 levels and its relation with growth hormone secretion as an index of growth hormone resistance in subjects with low weight for height. *Proceeding of 75th Annual Meeting of Endocrine Society.* 1993. P(1335).
- 418.- TANNER JM, WHITEHOUSE RH. Clinical longitudinal standars for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51:170-179.
- 419.- COLE TJ, DONNET ML, STANFIELD JP. Weight-for-height indices to asses nutritional status - a new index on a slide-rule. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34:1935-1945.
- 420.- ROLLAND-CACHERA MF, SEMPE M, GUILLOUD-BATAILLE M, PATOIS E, PEQUIGNOT-GUGGENBUHL F, FAUTRAD V. Adiposity indices in children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982; 36:178-184.
- 421.- MARSHALL WA, TANNER JM. Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Dis. Child.* 1970; 45:13-23.
- 422.- GREULICH WW, PYLE SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.(2<sup>a</sup> ed.). Stanford: Ed. Stanford University Press 1959.
- 422a.- BEHRMAN RE, KLIEGMAN RM. Medicina de laboratorio y tablas de consulta. En: BEHERMAN RE. ed. Nelson. Tratado de Pediatría. (2<sup>a</sup> ed.). Madrid: Ed. McGraw-Hill-Interamericana 1992, pags. 2179-2225.
- 423.- OWENS D, SRIVASTAVA MC, TOMPKINS CV, NABARRO JDN, SÖNKSEN PH. Studies on metabolic clearance rate, apparent distribution space and plasma half-dissappearance time of unlabelled human growth hormone in normal subjects and in patients with liver disease, renal disease, thyroid disease and diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.* 1973; 3:284-294.
- 424.- CLEVELAND WS. Robust locally weightthed regression and smoothing scatters plots. *J. Am. Stat. Assoc.* 1979; 74:829-836.
- 425.- DOMENECH I, MASSONS JM. Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores. Barcelona: Ed. Herder 1982, págs. 277-328.

- 426.- PEREZ ARELLANO J, GARCIA PALOMO J, ROMERO FURONES A. Ideas prácticas sobre el manejo estadístico de datos en estudios observacionales y experimentales. *Medicina Integral* 1990; 16:350-361.
- 427.- BAILAR II JC, MOSTELLER F. *Medical Uses of Statistics*. (2ª ed.). Boston: Ed. NEJM Books, 1992.
- 428.- CARRASCO JL. El método estadístico en la investigación médica. (3ª ed.). Madrid: Ed. Ciencia 3, 1986. págs. 275-278.
- 429.- HAMMER LD, KRAEMER HC, WILSON DM, RITTER PL, DORNBUSCH SM. Standardized percentile curves of body-mass index for children and adolescents. *Am. J. Dis. Child.* 1991; 145:259-263.
- 430.- VAUGHAN RW, CONAHAN TJ. Minireview: part I, cardiopulmonary consequences of morbid obesity. *Life Sci.* 1980; 26:2119-2127.
- 431.- HAGER A, SJOSTROM L, ARVIDSSON B, BJORNTORP P, SMITH U. Body fat and adipose tissue cellularity in infants: a longitudinal study. *Metabolism* 1977; 26:607-614.
- 432.- HERNANDEZ M, CASTELLET J, NARVAIZA JL, y cols. *Curvas y Tablas de crecimiento*. Bilbao (Fundación F. Orbegozo), Madrid: Ed. Garsi, 1988.
- 433.- ROLLAND-CACHERA MF, COLE TJ, SEMPE M, TICHET J, ROSSIGNOL C, CHARRAUD A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1991; 45:13-21.
- 434.- COPELAND KC, COLLETTI RB, DEVLIN JT, MCAULIFFE TL. The relationship between insulin-like growth factor-I, adiposity, and aging. *Metabolism* 1990; 39:584-587.
- 435.- FERINI-STRAMBI L, FRANCESCHI M, CATTANEO AG, SMIRNE S, CALORI G, CAVIEZEL F. Sleep-related growth hormone secretion in human obesity: Effect of dietary treatment. *Neuroendocrinology* 1991; 54:412-415.
- 436.- LOCHE S, CAPPÀ M, BORRELI P, y cols. Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: evidence for somatomedin-C mediated inhibition. *Clin. Endocrinol.* 1987; 27:145-153.
- 437.- BERCU BB, SHULMANN DI, ROOT AW. Obesity decreases endogenous growth hormone (GH) secretion in children with normal growth velocities. *Pediatr. Res.* 1988; 23(Supl):272A.
- 438.- ABDENUR JE, PUGLIESE MT, CERVANTES C, FORT P, LIFSHITZ F. Alterations in spontaneous growth hormone (GH) secretion and the response to GH-releasing hormone in children with



nonorganic nutritional dwarfing. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1992; 75:930-934.

439.- MARTIN T, MORALES F, GALVEZ M, CUESTA C, VEGA J, TORRES A, HERRERA-JUSTINIANO E. Characteristics of growth hormone secretion in low-weight prepuberal children. *International Symposium on Endocrinology Under 35. Rapallo. 1992. Abstract Book, pág. 92.*

440.- COUNTS DR, GWIRTSMAN H, CARLSSON LM, LESEM M, CUTLER GB. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75:762-767.

441.- KELIJMAN M, FROHMAN LA. Enhanced growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone after dietary manipulation in obese and nonobese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66:489-494.

442.- LU PW, COWELL CT, JIMENEZ M, SIMPSON JM, SILINK M. Effect of obesity on endogenous secretion of growth hormone in Turner's Syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66:1184-1190.

443.- REITER J-C, 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.* 1991; 125:38-42.

444.- KAMP GA, MANASCO PK, BARNES KM, JONES J, ROSE SR, HILL SC, CUTLER GB. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in LH-RH agonist-treated children with precocious puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72:301-307.

445.- HERRERA-JUSTINIANO E, DIAZ M, CUESTA C, VEGA J, LACALLE JR. Relationship between 24-hour growth hormone profiles and weight-for-height in prepubertal short children. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 356(Supl):131A.

446.- VELDHUIS JD, BLIZZARD RM, ROGOL AD, MARTHA PM, KIRKLAND JL, SHERMAN BM, and "GENETECH COLLABORATIVE GROUP". Properties of spontaneous growth hormone secretory burst and half-life of endogenous growth hormone in boys with idiopathic short stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74:766-773.

447.- TANNENBAUM GS, PAINSON J-C, LAPOINTE M, GURD W, MCCARTHY GF. Pituitary-hypothalamic somatostatin. Interplay of somatostatin and growth hormone-releasing hormone in genesis of episodic growth hormone secretion. *Metabolism* 1990; 39:35-39.

- 448.- GELANDER L, ALBERTSSON-WIKLAND K. Growth hormone (GH) release after administration of GH-releasing hormone in relation to endogenous 24 hours GH secretion in short children. *J. Endocrinol.* 1989; 122:61-68.
- 449.- SAGGESE G, CESARETTI G, CINQUANTA L, GIANNESI N, BRACALONI C, CIONI C. Evaluation of 24-hour growth hormone spontaneous secretion: Comparison with nocturnal and diurnal 12-hour study. *Horm. Res.* 1991; 35:25-29.
- 450.- ZADIK Z, CHALEW SA, KOWARSKY AA. The definition of a spontaneous growth hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74:801-805.
- 451.- ROSSKAMP R, BECKER M, SOETADJI S. Circulating somatomedin-C levels and the effect of growth hormone-releasing factor on plasma levels of growth hormone and somatostatin-like immunoreactivity in obese children. *Eur. J. Pediatr.* 1987; 146:48-50.
- 452.- MARTIN T, DIAZ M, CUESTA C, VEGA J, MORALES F, TORRES A, HERRERA-JUSTINIANO E. Niveles de IGF-I y secreción de esteroides sexuales y hormona de crecimiento. *Endocrinología* 1992; 39(Supl):54A.
- 453.- GHIGO E, PROCOPIO M, BOFFANO GM, ARVAT E, VALENTE F, MACCARIO M, MAZZA E, CAMMANI F. Arginine potentiates but does not restore the blunted growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in obesity. *Metabolism* 1992; 41:560-563.
- 454.- CORDIDO F, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68:290-293.
- 455.- CASTRO RC, VIEIRA JG, CHACRA AR, BESSER GM, GROSSMAN AB, LENGYEL AM. Pyridostigmine enhances, but does not normalise, the GH response to GH-releasing hormone in obese subjects. *Acta Endocrinol.* 1990; 12:385-390.
- 456.- HOCHBERG Z, HERTZ P, COLIN V, ISH-SHALOM S, YESHURUN D, YOUDIM MB, AMIT T. The Distal Axis of Growth Hormone(GH) in Nutritional Disorders: GH-Binding Protein, Insulin-like Growth Factor-I(IGF-I), and IGF-I Receptors in Obesity and Anorexia Nervosa. *Metabolism* 1992; 45:106-112.
- 457.- MARTHA PM, ROGOL AD, BLIZZARD RM, HOLCOMBE J, VELDHUIS JD, BAUMANN G, REITER EO. The Relationship of body mass to growth hormone (GH) production and response to therapy:

Implications for GH replacement dosages. *Pediatr. Res.* 1991; 29:81A.

458.- MARTHA PM, REITER EO, DAVILA N, SHAW MA, HOLCOMBE JH, BAUMANN G. The role of body mass in the response to growth hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75:1470-1473.

459.- CAMPBELL PJ, GERICH JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:1114-1118.

460.- LOW L, CHERNAUSERK SD, SPERLING MA. Acromegaloid patients with type A insulin resistance: parallel defects in insulin and insulin-like growth factor-I receptors and biological responses in cultured fibroblast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69:329-337.

461.- LEWIS UJ, LEWIS LJ, SALEM MA, STATEN NR, GALOSY SS, KRIVI GG: A recombinant-DNA-derived modification of human growth hormone (hGH44-191), with enhanced diabetogenic activity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1991; 78:45-54.

462.- CELNIKER AC, CHEN AB, WERT RM, SHERMAN BM. Variability in the quantitation of circulating growth hormone using commercial immunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68:469-476.

463.- STABLER B, CARLEAN M. Efectos psicológicos del retraso de crecimiento. En: HINTZ RL, ROSENFELD RG. eds. "Trastornos del Crecimiento". Barcelona: Ed. Ancora 1987; págs. 275-296.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la tesis Doctoral de  
D. TOMAS MARTIN HERNANDEZ  
titula CARACTERÍSTICAS SECRETORIAS DE LA HORMONA  
DE CRECIMIENTO EN RELACION CON LA PROPORCION  
DE PESO CORPORAL EN SUJETOS NORMALES PEDIÁTRICOS  
acordó otorgarle la calificación de A PTO CUM LAUDE

Sevilla, 20 de noviembre 1983

*[Signature]*  
El Presidente

El Vocal

El Vocal

El Secretario

El Directorado

*[Signature]*  
No del Poder  
Ejecutivo

ROSARIO MARTIN  
BONIBACEY.