

Sensibilidad a IGF-I en niños pequeños para la edad gestacional

Rossana Román R¹, Germán Iñiguez V^{1a}, Teresa Salazar C^{1b}, Alejandra Avila A^{1c}, Alvaro Barrera P¹, Ariel Fuentes G¹, Verónica Mericq G¹, Ronald D Gunn², Fernando Cassorla G¹.

IGF-I sensitivity in small for gestational age children

Background: The lack of catch up growth (CUG) in small for gestational age (SGA) children may be related to a reduced sensitivity to insulin growth factor 1 (IGF-I). **Aim:** To assess the sensitivity to IGF-I in small for gestational age children, measuring basal and post IGF-I nocturnal profile of growth hormone (GH). **Patients and methods:** We studied 34 prepubertal SGA children aged 4 to 11 years. Twenty three had CUG and 11 did not have CUG. As an IGF-I sensitivity test, nocturnal GH levels were measured every 20 minutes from 23:00 h to 07:00 h, both under baseline conditions and after the administration of a subcutaneous bolus of 1 mg/kg/body weight of the IGF-I + IGFBP-3 complex (Somatokine[®]). **Results:** At the time of the study, the Z scores for height among children with and without CUG were -1.55 ± 0.22 and -3.24 ± 0.28 , respectively ($p < 0.0001$). There were no statistical differences between CUG + vs CUG- patients in mean basal GH (6.6 ± 0.5 and 5.6 ± 0.6 ng/ml, respectively). After Somatokine[®] administration, mean GH, and the mean GH area under the curve (AUC) decreased significantly in both groups. However, mean overnight GH AUC decreased in all SGA children with CUG, after Somatokine[®] administration, whereas 3 out of 11 SGA children without CUG had an increase in their mean GH AUC in response to Somatokine[®]. **Conclusions:** These findings suggest that pituitary sensitivity to IGF-I may be decreased in some SGA children without CUG (Rev Méd Chile 2006; 134: 21-30). **(Key words:** Infant, small for gestational age; Insulin-like growth factor I; Human growth hormone)

Recibido el 18 de mayo, 2005. Aceptado el 4 de agosto, 2005.

Trabajo financiado por proyecto Fondecyt #1020965.

¹Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile, Santiago, Chile,

²Insmad, Glen Allen, VA, USA.

^aBioquímico

^bTecnólogo Médico

^cEnfermera Universitaria

Presentado en la 86th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, LA, 2004.

Correspondencia a: Fernando Cassorla. Casilla: 226-3, Santiago, Chile. Teléfono: 56-2-424-8280. Fax: 56-2-424-7240. E-mail: fcassorl@med.uchile.cl

Los niños que son pequeños para la edad gestacional (PEG) pueden exhibir un retraso del crecimiento postnatal. Otras posibles consecuencias del retraso del crecimiento intrauterino pueden ser la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 durante la vida adulta¹⁻³. La gran mayoría de los niños PEG exhibe un crecimiento compensador durante los primeros 2 a 3 años de vida, pero hay un grupo que no lo hace, por lo que tienen una talla final baja⁴. Las causas que impiden el crecimiento compensador en estos niños PEG después del nacimiento no han sido elucidadas.

Los factores de crecimiento insulino-símiles son importantes reguladores del crecimiento fetal. Por otro lado, el factor de crecimiento insulino-símil I (IGF-I) y la insulina tienen homología estructural y tienen receptores similares y comparten vías metabólicas intracelulares^{5,6}. Woods et al describieron un niño con retraso del crecimiento pre y postnatal causado por una delección del gen de IGF-I⁷, y Abuzzahab et al publicaron recientemente dos pacientes con mutaciones del receptor de IGF-I que causaron retraso del crecimiento pre y postnatal⁸.

Los síndromes de resistencia severa a la insulina pueden estar asociados a retraso del crecimiento intrauterino. El «deprechaunismo» es uno de estos síndromes y está caracterizado por retraso del crecimiento intrauterino, un fenotipo especial, intolerancia a los carbohidratos e hiperinsulinemia, que puede producir la muerte durante la niñez⁹. El síndrome de Rabson-Mendenhall y otros síndromes de insulino resistencia también pueden causar retraso del crecimiento pre y postnatal¹⁰.

En consideración al hecho que algunos niños PEG pueden exhibir retraso del crecimiento intrauterino e insensibilidad a la insulina, y que el IGF-I y la insulina poseen homología estructural y comparten similares vías intracelulares de transducción de señal, postulamos que la falta de crecimiento compensador en algunos niños PEG puede estar relacionada con una sensibilidad disminuida a el IGF-I.

Basados en el hecho que no existe un método establecido para determinar la sensibilidad a IGF-I, hemos propuesto determinarla midiendo los perfiles nocturnos de hormona de crecimiento (GH) en el estado basal, y después de administrar un bolo de IGF-I + IGFBP-3. En este modelo, la

sensibilidad pituitaria a IGF-I es determinada por la magnitud de la reducción de GH en respuesta a la administración de IGF-I + IGFBP-3. Los objetivos de este trabajo son proponer una prueba de exploración funcional para determinar la sensibilidad a IGF-I *in vivo* y determinar si la sensibilidad a IGF-I está relacionada con el crecimiento compensador en niños nacidos pequeños para la edad gestacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los niños que participaron en este estudio incluyeron pacientes que consultaron por talla baja en el policlínico de Endocrinología Infantil del Hospital San Borja-Arriarán y pacientes referidos a nuestra unidad desde otros hospitales para profundizar el estudio de su talla baja. Además, se revisaron los registros de los niños nacidos en la unidad de neonatología del Hospital San Borja Arriarán, seleccionando a los niños que cumplían con los criterios de inclusión y se les citó para ofrecerles ingresar al estudio. Una vez iniciado el estudio, hubo 2 pacientes que decidieron no seguir participando y no completaron las pruebas requeridas, por lo que estos 2 pacientes no están incluidos en los resultados. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se obtuvo consentimiento informado de uno de los padres de cada paciente.

Este trabajo preliminar incluye los resultados de 34 pacientes, nacidos después de un embarazo de término, con un peso de nacimiento inferior a 2,8 Kg. Al momento del estudio, los pacientes tenían entre 4 y 11 años de edad, eran prepuberales, y tenían un índice de masa ponderal normal para su edad (Tabla 1). Fueron excluidos del estudio todos los pacientes con sobrepeso, para limitar la influencia del sobrepeso sobre los parámetros en estudio. Desde el punto de vista étnico, nuestros pacientes son considerados una mezcla 30% amerindia y 70% europea, especialmente española¹¹. Los niños con alguna evidencia de un síndrome dismórfico o una enfermedad crónica fueron excluidos del estudio. En particular, los pacientes tenían un hemograma, perfil bioquímico, examen de orina, perfil tiroideo, anticuerpos antiendomisio y cariotipo (en niñas) normal.

La evaluación clínica y antropométrica de los pacientes fue realizada por un endocrinólogo

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	Con crecimiento compensador n=23	Sin crecimiento compensador n=11
Sexo (varones/mujeres)	15/8	5/6
Edad gestacional (semanas)	39,2±0,2	38,5±0,3
Peso nacimiento (g)	2584,8±44,1	2340,0±136,7
Talla nacimiento (cm)	46,2±0,4	44,5±1,0
Edad (años)	7,5±0,6	8,1±0,4
Talla (puntaje Z)	-1,55±0,22	-3,24±0,28**
IMC (puntaje Z)	0,35±0,2	0,12±0,31
Talla diana (puntaje Z)	-1,6±0,15	-1,26±0,15

**p <0,001 Mann-Whitney.

infantil y una enfermera, respectivamente. La estatura de los pacientes y sus padres fue medida 5 veces en un estadiómetro de Harpenden, con una variabilidad intraobservador de 4 mm. Los pacientes tuvieron una evaluación basal, que consistió en un perfil bioquímico y lipídico junto con una evaluación hormonal que consistió en la medición de una T4 libre, TSH, IGF-I, IGFBP-3 e insulina.

Definimos la presencia de crecimiento compensador comparando la estatura del niño (puntaje Z) con la estatura de sus padres (puntaje Z de la talla diana). Consideramos que el niño(a) no había realizado crecimiento compensador si al ingresar al estudio su estatura era inferior a -1DS bajo la talla diana.

Prueba de sensibilidad a IGF-I. Los pacientes fueron hospitalizados en nuestro Servicio alrededor de las 17:00 h para habituarlos al ambiente. El perfil nocturno de GH se determinó dos veces, separados por un intervalo de 2 a 4 semanas. En la primera noche, se midieron los niveles basales de GH, y en la segunda noche se midieron los niveles después de administrar Somatokine® (IGF-I + IGFBP-3), que fue donada por Insméd. Después del ingreso, se colocó un catéter en una vena del antebrazo, y a las 19:00 h recibieron una cena y se les permitió mirar televisión. A las 22:00 h los pacientes se acostaron y se durmieron poco después. Las muestras de sangre se obtuvieron a través del catéter cada 20 minutos mientras dormían entre las 23:00 h y las 07:00 h. En la segunda

noche se repitió el mismo procedimiento, excepto por el hecho que se administró Somatokine® como un bolo sc. a las 21:00 h, a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal. El volumen de cada muestra de sangre fue de 0,6 ml, con un volumen total de sangre extraída de aproximadamente 15 ml por noche.

En cada paciente calculamos el promedio de GH (pGH), el promedio de GH bajo la curva (ABC GH) y el promedio de amplitud de GH (Pamp GH) bajo condiciones basales, y después de administrar Somatokine®. Además, medimos los niveles circulantes de IGF-I e IGFBP-3 antes y 3 h después de administrar Somatokine®. Los niveles de glucosa fueron medidos cada 60 min durante todo el perfil nocturno de GH.

Determinaciones hormonales. Los niveles de GH fueron determinados por RIA con una sensibilidad de 0,8 ng/ml y coeficientes de variación (CVs) intraensayo e interensayo de 10% y 6,5%, respectivamente. Los reactivos para la medición de GH fueron donados por el *National Hormone and Pituitary Program (human GH-I-3, antihuman GH-2 antisera, human GH-RP)*. Los niveles de IGF-I fueron medidos por RIA de acuerdo a lo descrito previamente¹², después de una extracción con etanol. La sensibilidad de esta medición es de 5 ng/ml y los CVs intra e interensayo fueron de 8,6% y 10,2%, respectivamente.

Los niveles de IGFBP-3 fueron medidos por un ensayo Immunorradiométrico (IRMA) de *Diagnostic System Laboratories* (Webster, TX, USA). La

sensibilidad de este ensayo es de 0,1 mg/L, con CVs intra e interensayo de 1,1% y 1,8%, respectivamente.

Las glicemias fueron determinadas con un glucómetro (*Accutrend Sensor Comfort, Roche Diagnostics Inc.*), que proporciona valores un $8 \pm 5\%$ (promedio \pm DE) superiores que los métodos enzimáticos tradicionales, con un coeficiente de correlación de 0,99 para glicemias entre 39,6 y 144,8 mg/dl. Los niveles de insulina fueron medidos con un RIA de *Diagnostic System Laboratories* (Webster, TX). Este método tiene una reacción cruzada de 27,5% con proinsulina y de 25% con insulina. La sensibilidad de este ensayo es de 0,5 μ U/ml y los CVs intra e interensayo son de 3,8% y 4,7%, respectivamente. La TSH, T4 y el perfil lipídico fueron medidos con métodos tradicionales.

Estadística. Los puntajes Z para IMC, peso y talla para los pacientes y sus padres se calcularon en base al *National Center for Health Statistics* (NCHS). Los resultados se expresan como promedio \pm EE. La distribución de los datos se analizó con el test de Kolmogorov. Las diferencias entre los grupos se calcularon con el test t de Student para las variables paramétricas, y con el test de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. El análisis de la proporción de pacientes que respondieron a Somatokine® con una reducción en los niveles de GH fue calculado con el test de

Fisher. Las características pulsátiles de los perfiles nocturnos de GH fueron calculados con el programa Pulsar¹³. Todos los cálculos estadísticos fueron realizados con el programa SPSS 10.0.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes y su estudio de laboratorio inicial se muestra en las Tablas 1 y 2. Estudiamos a 23 niños PEG con crecimiento compensador y a 11 niños PEG sin crecimiento compensador. Las características clínicas fueron similares en ambos grupos, excepto por la talla al momento del estudio, que fue inferior en los niños sin crecimiento compensador, de acuerdo al diseño del estudio. El estudio de laboratorio fue también similar, excepto por una TSH ligeramente superior en los niños sin crecimiento compensador, aunque los valores de T4 fueron similares en ambos grupos. Una publicación reciente ha documentado el mismo hallazgo¹⁴. No observamos diferencias entre los niveles basales de insulina, glicemia, IGF-I o IGFBP-3 entre ambos grupos. Los niveles de IGF-I aumentaron en forma similar después de administrar Somatokine® en ambos grupos, como se observa en la Figura 1. Los niveles de glucosa fueron normales durante ambos perfiles nocturnos.

Los perfiles nocturnos de GH en ambos grupos de niños PEG antes y después de administrar

Tabla 2. Estudio de laboratorio de los pacientes

	Con crecimiento compensador n=23	Sin crecimiento compensador n=11
Colesterol total (mg/dl)	161,1 \pm 7,2	159,0 \pm 7,5
LDL (mg/dl)	102,0 \pm 6,2	100,7 \pm 2,2
HDL (mg/dl)	49,0 \pm 2,7	44,1 \pm 2,2
Triglicéridos (mg/dl)	69,9 \pm 6,6	64,5 \pm 8,1
IGF-I (ng/ml)	173,9 \pm 15,0	161,2 \pm 25,1
IGFBP-3 (mg/l)	2,6 \pm 0,2	2,3 \pm 0,2
Insulina (mU/L)	5,0 \pm 0,6	6,0 \pm 0,7
Glucosa (mg/dl)	76,3 \pm 2,0	74,2 \pm 2,3
T4 (ng/dl)	8,3 \pm 0,3	8,6 \pm 0,5
TSH (mU/ml)	2,4 \pm 0,2	3,7 \pm 0,5*

*p <0,05 Mann-Whitney.

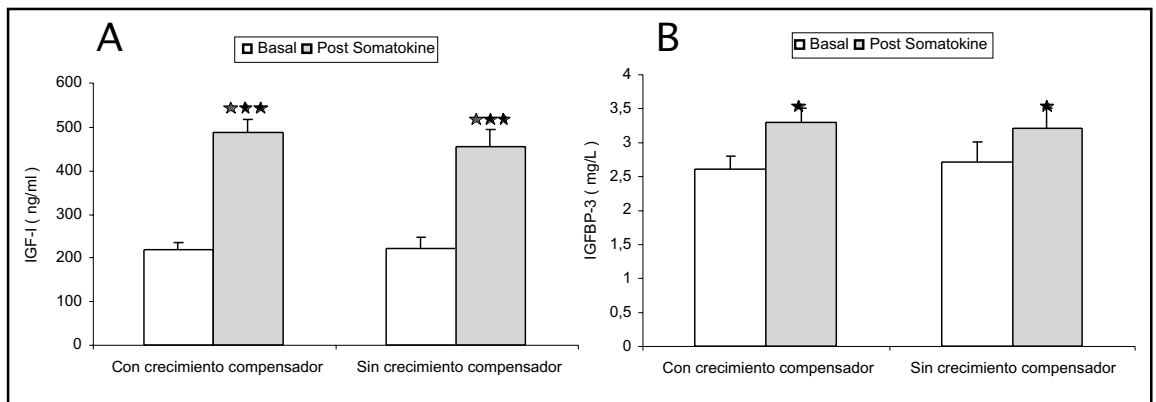


FIGURA 1-A. Niveles basales de IGF-I y 3 horas después de administrar Somatokine®. Las barras blancas representan los niveles basales de IGF-I y las negras los niveles después de administrar Somatokine® (SK) en niños CC+ y CC- **p <0,0001.

1-B. Niveles basales de IGFBP-3 y 3 horas después de administrar Somatokine®. Las barras blancas representan los niveles basales de IGFBP-3 y las negras los niveles después de administrar Somatokine® (SK) en niños CC+ y CC- *p <0,05.

Somatokine® se muestran en la Figura 2. Los grupos de niños PEG con y sin crecimiento compensador mostraron una reducción significativa en sus niveles promedio de GH ($p < 0,00001$ y $p = 0,033$, respectivamente), y en el promedio de ABC GH ($p < 0,00001$ y $p = 0,026$, respectivamente) después de administrar Somatokine® (Figura 2-A y 2-C). Los 23 niños PEG con crecimiento compensador disminuyeron sus niveles promedio de ABC GH después de administrar Somatokine®, mientras que 3 de 11 niños PEG sin crecimiento compensador exhibieron un incremento en sus niveles promedio de ABC GH después de Somatokine® ($p = 0,027$ por test de Fisher). Sin embargo, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la magnitud de la reducción en los niveles promedio de GH, en la amplitud de los pulsos, o en el promedio de ABC GH después de administrar Somatokine® entre los niños PEG con y sin crecimiento compensador por Mann-Whitney, probablemente debido al menor número de niños PEG sin crecimiento compensador que fueron estudiados. Asimismo, el número de pulsos nocturnos de GH fue similar en ambos grupos de niños PEG ($4,3 \pm 0,2$ y $4,0 \pm 0,3$ en CC+ y CC-, respectivamente), y no se modificó al administrar Somatokine®.

DISCUSIÓN

Debido a que no existe un método establecido para determinar la sensibilidad a IGF-I, hemos estudiado los perfiles nocturnos de GH en el estado basal, y después de administrar un bolo de IGF-I+IGFBP-3. En este modelo, la sensibilidad pituitaria a IGF-I es determinada por la magnitud de la reducción de GH en respuesta a la administración de IGF-I+IGFBP-3. Ello está basado en el concepto que la secreción de GH está regulada por retroalimentación negativa por IGF-I. Otros investigadores han estudiado la respuesta de GH a la administración de IGF-I, en un intento por determinar la retroalimentación negativa del IGF-I sobre la secreción de GH por la glándula pituitaria. Estos estudios han demostrado que el IGF-I exógeno reduce los niveles circulantes de GH en individuos normales, y en pacientes con anorexia nervosa o diabetes tipo 1¹⁵⁻¹⁸. Las diferencias con nuestro estudio radican en que estos trabajos no han intentado medir la sensibilidad a IGF-I en pacientes con retraso de crecimiento.

En este estudio observamos que ambos grupos de pacientes PEG redujeron sus niveles promedio nocturnos de GH en respuesta a Somatokine®. Sin embargo, todos los niños con crecimiento com-

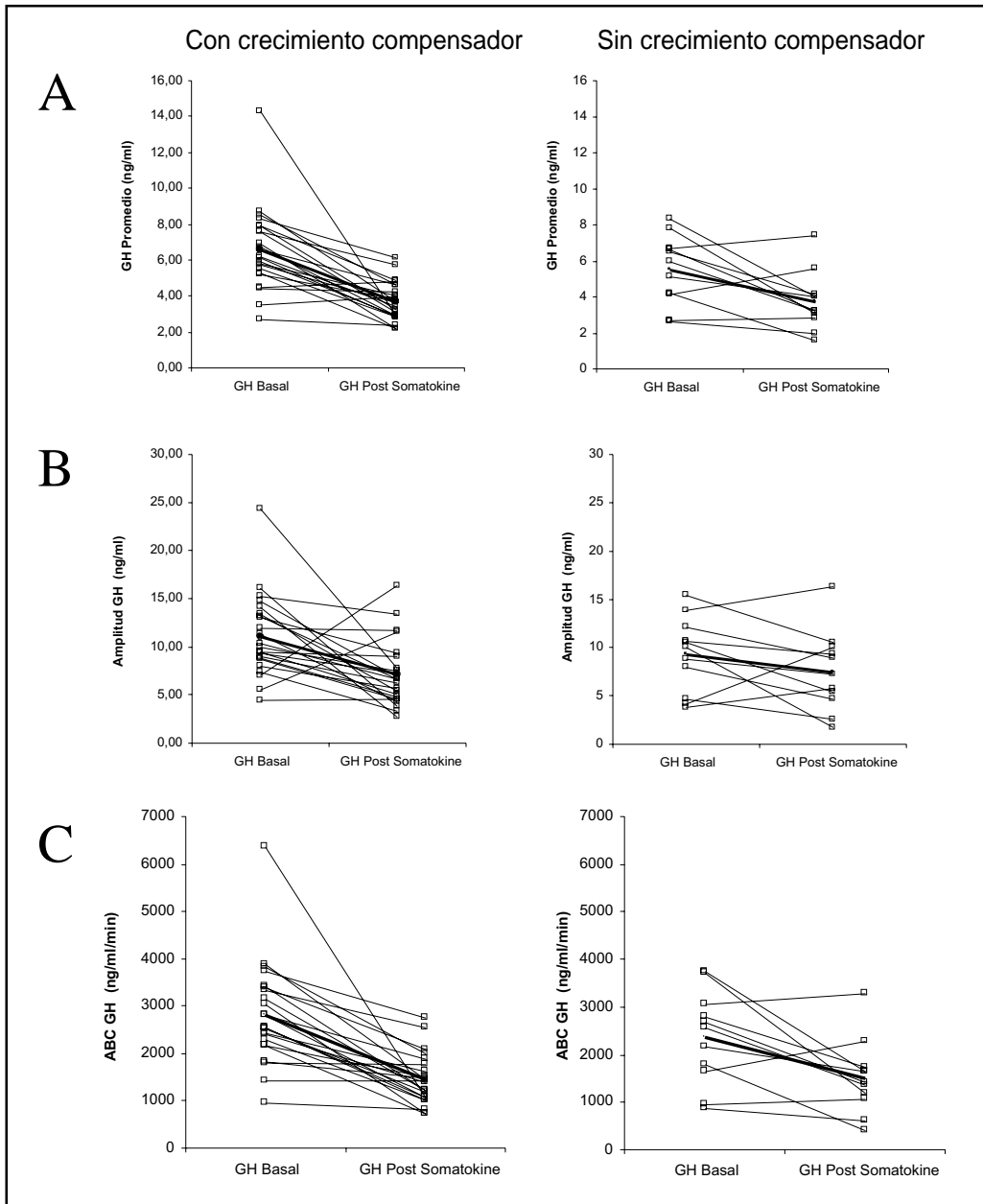


FIGURA 2. Valores de GH nocturnos individuales y promedio antes y después de administrar Somatostatin® (SK) en niños PEG con y sin crecimiento compensador. El gráfico A muestra los niveles de GH, el gráfico B muestra la amplitud de los pulsos de GH y el gráfico C muestra la ABC GH. Los niveles basales son similares entre niños CC+ y CC-. Después de administrar Somatostatin® se observa una reducción significativa en ambos grupos de niños PEG (A, B y C). Los pacientes individuales se muestran con líneas intermitentes y los promedios con línea continua. *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,0001.

pensador demostraron una reducción en su ABC GH después de administrar Somatokine[®], mientras que 3 de los 11 niños sin crecimiento compensador exhibieron un aumento en su ABC GH. Estos resultados sugieren que la sensibilidad pituitaria a Somatokine[®] parece estar disminuida en algunos niños PEG sin crecimiento compensador. Estos resultados deben ser interpretados con precaución, ya que las diferencias fueron modestas y, debido a razones éticas obvias, no estudiamos a niños normales como grupo control.

En nuestro estudio, utilizamos una dosis de Somatokine[®] de 1 mg/kg/peso corporal y 3 horas después observamos un aumento promedio de 133% en los niveles de IGF-I. Estos resultados sugieren que habríamos alcanzado niveles supra-fisiológicos de IGF-I en estos niños prepuberales. Este hecho puede ayudar a explicar la reducción muy significativa en los niveles promedio de GH después de administrar Somatokine[®]. Por lo tanto, es posible que esta dosis de Somatokine[®] no sea óptima para estudiar la sensibilidad pituitaria a IGF-I en niños prepuberales, lo que sugiere que en el futuro esta prueba debiera realizarse con dosis menores de Somatokine[®].

Los niveles nocturnos basales de GH fueron similares en ambos grupos de niños PEG, pero estos niveles fueron superiores a los valores promedio descritos para niños prepuberales norteamericanos normales¹⁹. Por razones éticas no hemos estudiado los perfiles nocturnos de GH en niños normales chilenos. Sin embargo, si comparamos los resultados de este estudio con un estudio nuestro previo en pacientes con talla baja idiopática²⁰, estos niños PEG tienen niveles nocturnos superiores de GH (promedio $6,6 \pm 0,5$ y $5,6 \pm 0,6$ comparados con $4,4 \pm 1,7$ ng/ml en los niños con talla baja idiopática), lo que sería compatible con la hipótesis que estos niños PEG podrían tener una sensibilidad disminuida a IGF-I.

Los niveles basales de IGF-I no fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos de niños PEG. Sin embargo, los niveles basales de IGF-I podrían no ser lo suficientemente sensibles para documentar una sensibilidad disminuida a IGF-I. Abuzzahab et al estudiaron a dos pacientes con mutaciones del receptor de IGF-I que causaron retardo del crecimiento pre y postnatal⁸. Uno de

estos pacientes, una niña de 4 años, tenía niveles normales de IGF-I para su edad (63 ng/ml), la que estuvo asociada a una respuesta aumentada de GH a clonidina, y a niveles aumentados de GH durante la noche. El otro paciente, un niño de 3 años de edad, tenía niveles de IGF-I que oscilaron entre -0,7 DE a +1,8 DE para su edad, asociados a una pobre respuesta de GH a arginina e insulina y a niveles bajos de GH durante la noche.

Existe escasa información sobre la antropometría de pacientes con mutaciones del receptor de IGF-I. Okubo et al²¹ describieron una paciente con ausencia de una de las copias del gen del receptor de IGF-I, que fue pequeña para la edad gestacional, cursó con hipoglicemias los primeros años de vida y tuvo un lento crecimiento cercano al percentil 3 para la curva talla/edad. Abuzzahab et al⁸ describieron 2 pacientes con mutaciones del receptor de IGF-I, que fueron pequeños para la edad gestacional y no exhibieron crecimiento compensador, por lo que la niña llegó a una estatura final de 134 cm y el varón tenía una estatura de -2,6 DS a los 5 años de edad; Recientemente Kawashima et al²² reportaron un paciente con una mutación heterocigota del receptor de IGF-I que fue pequeño para la edad gestacional y ha crecido en un canal cercano al percentil 5 de la curva talla/edad.

Este estudio incluyó a niños PEG que fueron producto de un embarazo de término y que tenían un peso normal para su estatura. Este hecho es muy relevante, debido a que no estudiamos niños con sobrepeso, lo que puede estar asociado con crecimiento compensador. Excluimos a pacientes con sobrepeso de este estudio, debido a que el exceso de peso puede afectar la sensibilidad a la insulina y puede influenciar la función del eje somatotrófico. Como una medida precautoria adicional, sólo estudiamos a niños prepuberales, para excluir posibles efectos de los esteroides sexuales sobre la sensibilidad a IGF-I.

Está establecido que la sensibilidad a la insulina puede estar disminuida en algunos niños PEG²³⁻²⁵, pero nosotros no encontramos diferencias significativas en los niveles basales de insulina entre los pacientes con y sin crecimiento compensador. Sin embargo, cabe mencionar que los niveles basales de insulina y glicemia son mediciones poco sensibles, que no permiten

establecer diferencias sutiles de la sensibilidad insulínica en estos 2 grupos de pacientes.

La Tabla 1 indica que los niños con crecimiento compensador tenían un puntaje Z de estatura de -1,55, que es similar a la estatura de sus padres (-1,6), y es comparable a la estatura media chilena. De acuerdo al diseño del estudio, la estatura de los niños PEG sin crecimiento compensador fue significativamente menor (-3,24), mientras que sus padres tenían un puntaje Z de talla de -1,26, que fue similar a la estatura de los padres de los niños PEG con crecimiento compensador. Reconocemos que esta clasificación es algo arbitraria, porque no existe una definición establecida para definir el crecimiento compensador en niños PEG, pero esta definición tiene la fortaleza de relacionar la talla de los niños PEG con la talla de sus padres. Consideramos que en este rango de edad (4 a 10 años), es posible comparar la estatura de los niños con la de sus padres, ya que habitualmente ya han alcanzado un canal de crecimiento estable. Utilizamos este criterio, ya que nuestra hipótesis postula que la restricción de crecimiento intrauterino podría producir una alteración funcional de la transducción de señal para IGF-I. Postulamos que si los padres del paciente tienen una talla baja severa, es probable que su hijo crezca en un canal similar, por lo que esta talla baja probablemente sería de origen familiar. En este caso, la talla baja no sería consecuencia de una alteración de su sensibilidad a IGF-I inducida por la restricción de crecimiento intrauterino.

La asociación del retraso del crecimiento intrauterino con la hipersomatotropinemia fetal y con la respuesta aumentada de la GH al estímulo con GHRH fue descrita primero en modelos animales^{26,27}. El ambiente hormonal del feto con

retraso del crecimiento intrauterino está caracterizado por niveles bajos de insulina, IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 y por niveles aumentados de GH. Una posible explicación para esta constelación de hallazgos es que estos niños pueden exhibir un cierto grado de insensibilidad a la GH, que es semejante a la función del eje somatotrópico que se observa durante el ayuno del recién nacido²⁸⁻³⁰. Una interpretación alternativa para los niveles elevados de GH en estos pacientes podría ser que exhiben una sensibilidad disminuida a la IGF-I.

La existencia de una sensibilidad disminuida a IGF-I en algunos niños pequeños para la edad gestacional, además de ser un aporte al conocimiento de la etiología de su talla baja, podría tener utilidad práctica. La hormona de crecimiento es el tratamiento de elección para niños pequeños para la edad gestacional con talla baja, que no han exhibido crecimiento compensador. Sin embargo, la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento es variable dependiendo del paciente. Es posible que la sensibilidad a IGF-I tenga utilidad como un predictor de la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento y para definir la dosis que será utilizada.

Considerando que la sensibilidad a la insulina está disminuida en algunos niños PEG²³⁻²⁵, parece razonable postular que ellos también podrían exhibir una sensibilidad disminuida a la IGF-I, debido a que el IGF-I y la insulina, así como sus receptores, poseen homología estructural y comparten vías de transducción de señal similares. Los resultados de nuestro estudio sugieren que la sensibilidad a IGF-I podría estar disminuida en algunos niños PEG que no demuestran evidencia de crecimiento compensador durante la niñez.

REFERENCIAS

1. CZERNICHOV LEGER J, LEVY-MARCHAL C, BLOCH J, PINET A, CHEVENNE D, PORQUET D ET AL. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 years old born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997; 315: 341-7.
2. LITHELL H, McKEIGUE P, BERGLUND L, MO RAWYA LEON D. Relation of size at birth to non insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996; 312: 406-10.
3. PHILLIPS DI, BARKER DJ, HALES CN, HIRST S, OSMOND C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 150-4.
4. KALBERG J, ALBERTSSON-WIKLAND K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1998; 38: 733-9.

5. GULER HP, ZAPP J, FROESCH ER. Short term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med* 1987; 317: 137-40.
6. JACOB R, BARRETT E, PLEWE G, FAGIN KD, SHERWIN RJ. Acute effects of insulin-like growth factor I on glucose and aminoacid metabolism in the awaked rat. *J Clin Invest* 1989; 83: 1717-23.
7. WOODS K, CAMACHO C, SAVAGE M, CLARK A. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996; 335: 1363-7.
8. ABUZZAHAB J, SCHNEIDER A, GODDARD A, GRIGORESCU F, LAUTIER C, KELLER E ET AL. IGF-I Receptor mutations resulting in intrauterine and post natal growth retardation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2211-22.
9. ELSAS LJ, ENDO F, STRUMLAUF E, ELDERS J, PRIEST JH. Leprechaunism: an inherited defect in high-affinity insulin binding. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 73-88.
10. TAYLOR SI. Lilly Lecture: molecular mechanism of insulin resistance. *Diabetes* 1992; 41: 1473-90.
11. CIFUENTES L, VALENZUELA CY, CRUZ-COKE R, ARMANET L, LYNG C, HARB Z. Genetic characterization of the hospital population of Santiago, Chile. *Rev Méd Chile* 1988; 116: 28-33.
12. INÍGUEZ G, VILLAVICENCIO A, GABLER F, PALOMINO A, VEGA M. Effect of nitric oxide on the expression of insulin-like growth factors and the insulin-like growth factor binding proteins throughout the lifespan of the human corpus luteum. *Reproduction* 2001; 122: 865-73.
13. MERRIAM GR, WATCHTER KW. Algorithms for the study of episodic hormone secretion. *Am J Physiol* 1982; 243: E310-8.
14. RADETTI G, RENZULLO L, GOTTARDI E, D'ADDATO G, MESSNER H. Altered thyroid and adrenal function in children born at term and preterm, small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6320-4.
15. CHAPMAN IM, HARTMAN ML, PEZZOLI SS, HARRELL FE JR, HINTZ RL, ALBERTI KG ET AL. Effect of aging on the sensitivity of growth hormone secretion to insulin-like growth factor-I negative feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2996-3004.
16. VELDHIJS JD, WELTMAN JY, WELTMAN AL, IRANMANESH A, MULLER EE, BOWERS CY. Age and secretagogue type jointly determine dynamic growth hormone responses to exogenous insulin-like growth factor-negative feedback in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5542-8.
17. GIANOTTI L, PINCELLI AI, SCACCHI M, ROLLA M, BELLITI D, ARVAT E ET AL. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I administration on spontaneous and growth hormone (GH)-releasing hormone-stimulated GH secretion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2805-9.
18. SAUKKONEN T, AMIN R, WILLIAMS RM, FOX C, YUEN KC, WHITE MA ET AL. Dose-dependent effects of recombinant human insulin-like growth factor (IGF) 1/IGF-binding protein 3 complex on overnight growth hormone secretion and insulin sensitivity in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4634-41.
19. ROSE SR, ROSS JL, URIARTE M, BARNES KM, CASSORLA FG, CUTLER GB JR. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1988; 319: 201-7.
20. SJOBERG M, SALAZAR T, ESPINOZA C, DAGNINO A, AVILA A, EGGERS M ET AL. Study of GH sensitivity in Chilean patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4375-81.
21. OKUBO Y, SIDDLE K, FIRTH H, O'RAIHILLY S, WILSON L, WILLATT L ET AL. Cell proliferation activities on skin fibroblasts from a short child with absence of one copy of the type 1 insulin-like growth factor (IGF1R) gene and a tall child with three copies of the IGF1R gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5981-8.
22. KAWASHIMA Y, KANSAKI S, YANG F, KINOSHITA T, HANAKI K, NAGAISHI JI ET AL. Mutation at cleavage site of IGF-I receptor in a short stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4679-87.
23. SOTO N, BAZAÉS RA, PEÑA V, SALAZAR T, ÁVILA A, INÍGUEZ G ET AL. Insulin sensitivity and secretion are related to catch - up growth in small for gestational age children at one year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3645-50.
24. VEENING MA, VAN WEISENBRUCH MM, DELEMARRE-VAN DE WAAL HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4657-61.

25. HOFMAN PL, CUTFIELD WS, ROBINSON EM, BERGMAN RN, MENON RK, SPERLING MA ET AL. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 402-6.
26. DE ZEGHER F, SATYNE DM, DAABOUL J, BETTENDORF M, KAPLAN SL, GRUMBACH MM. Hormone ontogeny in the ovine fetus and neonatal lamb. XX. Effect of age, breeding season and twinning on the growth hormone (GH) response to GH releasing factor: evidence for homeostatic role of fetal GH. *Endocrinology* 1989; 124: 124-8.
27. BAUER MK, BREIER BH, HARDING JE, VELDHIJS JD, GLUCKMAN PD. The fetal somatotrophic axis during long-term maternal undernutrition in sheep: evidence for nutritional regulation in utero. *Endocrinology* 1995; 136: 1250-7.
28. DE ZEGHER F, KIMPEN J, RAUS J, VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX M. Hypersomatotropism in the dysmature infant at term and preterm birth. *Biol M Neonate* 1990; 58: 188-91.
29. LASSARE C, HARDOUIN S, DAFFOS F, FORESTIER F, FRANKENNE F, BINOUX M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus: relationship with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29: 219-25.
30. GIUDICE LC, DE ZEGHER F, GARGOSKY SE, DSUPIN BA, DE LAS FUENTES L, CRYSTAL RA ET AL. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1548-55.