



11213

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

15

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPARTAMENTO CLÍNICO DE ENDICRONOLOGÍA.**

*NIVELES SÉRICOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN ADULTOS
MAYORES*

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRIOLOGÍA
PRESENTA:**

DRA. ANA MARÍA URIBE DÍAZ

ASESORES:

DR. DAVID GONZÁLEZ BARCENA
DR. FRANCISCO JAVIER VELÁZQUEZ CHÁVEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. DAVID GONZÁLEZ BARCENA



IMSS

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS



A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long vertical stroke.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médicas

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. LA RAZA
CENTRO DE LA RAZA
DEPTO. CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA

A handwritten signature in black ink, appearing to be "David González Bárcena" in a cursive style.

Dr. David González Bárcena
Titular del Curso de Endocrinología y Nutriología
Asesor de Tesis



A small, stylized handwritten signature in black ink.

Dr. Francisco Javier Velásquez Chávez
Asesor de Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Ana María Uribe Díaz" in a cursive style.

Dra. Ana María Uribe Díaz
Residente del 4° año de Endocrinología

Número Definitivo del Protocolo:
2000-690-0092

HOJA DE AGRADECIMIENTOS

Se agradece de manera especial por su valiosa colaboración en la realización del presente estudio de investigación:

Dra. María Asunción Normandía Almeida
Jefe de Departamento de Medicina Nuclear

Dra. Guadalupe Álvarez Espinoza
Jefe de Departamento de Laboratorio Clínico

A todo el personal que labora en los departamentos de Medicina Nuclear y Laboratorio Clínico

ÍNDICE

Hoja de Firmas	1
Agradecimientos	2
Índice	3
Resumen	4
Summary	5
Introducción	6
Material y Métodos	10
Resultados	12
Discusión	14
Conclusiones	18
Bibliografía	19
Anexos	25
Tablas	26
Figuras	31

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar los niveles séricos de HC en adultos mayores.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron: 16 voluntarios sanos de la sexta y séptima década de la vida y 13 pacientes con antecedente de enfermedad hipofisaria, que acuden a la consulta externa del HECMR. A todos se les realizó 2 pruebas de estimulación: a) HI, se aplicó insulina rápida endovenosa a dosis de 0.1 UI/kg en bolo; b) estimulación con Arg, se administró a dosis de 24.5 gr en 30 minutos; con determinaciones seriadas de HC e IGF-I basal.

RESULTADOS: La edad del grupo de pacientes fue de 69.3 ± 5.7 años (60-78) y los controles de 39.7 ± 12.2 años (21-61). El pico de la respuesta de HC estimulada por HI fue significativamente mayor en pacientes 6.6 ± 3.3 ng/ml (3.3-12) que en controles 0.95 ± 0.8 ng/ml (0.01-2.7) ($p=0.004$) y el pico de respuesta de Arg fue menor en controles 0.67 ± 0.6 ng/ml (0.01-2) en comparación a los pacientes 3.83 ± 2.2 ng/ml (4.1-6.9), ($p=0.003$). La concentración basal de IGF-I fue más bajo en controles 28.8 ± 18.4 ng/ml (2-56) que en pacientes 121 ± 44.7 ng/ml (50.8-222) ($p=0.001$). Se detectó en 3 pacientes (81.3%) pico de respuesta de HC e IGF-I bajos y en 4 pacientes (25%) sólo IGF-I bajo. Todos los controles tenían pico de HC e IGF-I bajos.

CONCLUSIONES: Se estableció diagnóstico de DHC en 3 pacientes que presentaron pico de HC e IGF-I bajo. Los pacientes que tienen 2 o más deficiencias de hormonas hipofisarias, presentan DHC severa. En pacientes que no presentan alteración en la respuesta de HC a la estimulación se recomienda realizar monitoreo de HC de 24hrs.

Palabras clave: Adultos mayores, HC, IGF-I, hipoglucemia inducida, arginina.

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the levels of growth hormone (GH) in the elderly.

SUBJECTS AND METHODS: Sixteen healthy normal volunteers of the sixth and seventh decade of the life were included and 13 patients with antecedent of pituitary disease recruited from the HECMR. All subjects underwent a two provocative tests: a) insulin-induced hypoglycaemia (IIH), was performed by intravenous (iv) bolus injection of soluble insulin intravenous at a dose 0.1 UI/kg; b) L- arginine (Arg) stimulation was given iv over 30 minutes at dose 24.5 gr. Serum GH was measured in each sample and a fasting sample of blood was used to determine IGF-I levels.

RESULTS: The ages of the group of patient were of 69.3 ± 5.7 years (60-78) and the controls of 39.7 ± 12.2 years (21-61). The peak GH response after stimulation by IIH was significantly greater in patients 6.6 ± 3.3 ng/ml (3.3-12) that in controls 0.95 ± 0.8 ng/ml (0.01-2.7) ($p=0.004$) and the peak GH response of Arg was less in controls 0.67 ± 0.6 ng/ml (0.01-2) in comparison to the patients 3.83 ± 2.2 (4.1-6.9), ($p=0.003$). Median serum IGF-I concentrations were lower in controls 28.8 ± 18.4 ng/ml (2-56) that in patients 121 ± 44.7 ng/ml (50.8-222) ($p=0.001$). Three patients (81.3%) showed the peak GH response and IGF-I lower and four patients (25%) only IGF-I. All controls have peak GH response and IGF-I low.

CONCLUSIONS: This study has show evidence that in 3 patients have GH-deficiency with peak GH response and IGF-I low. The patient that have for at least two or more hormonal pituitary deficiencies present GH-deficiency severe. In patients no alteration in peak GH response at stimulation test is indicative performed GH secretion during 24-h profile.

Key words: Elderly, GH, IGF-I, insulin-induced hypoglycaemia, L-Arginine.

INTRODUCCIÓN

La unidad hipotálamo-hipófisis, es el centro de interacción entre el sistema nervioso central y el endocrino que son los dos grandes comandos de la función del organismo en general. Al incrementarse la edad ésta unidad muestra disminución en su tamaño, lo que provoca alteraciones metabólicas y fisiológicas observadas en personas de edad avanzada, se considera que estos cambios pueden contribuir al proceso de envejecimiento, caracterizado por concentraciones basales hormonales normales, pero con menor respuesta a la estimulación por una capacidad de reserva disminuida. La secreción de cada hormona hipofisaria se realiza por medio de liberación pulsátil de uno o más neuropéptidos estimuladores o inhibidores, los cuales llegan a la hipófisis anterior a través del sistema porta hipotálamo-hipófisis (1).

La hormona de crecimiento (HC) es sintetizada y secretada por las células somatotropas de la hipófisis anterior, cuya secreción se realiza de manera pulsátil y es controlada por 2 péptidos hipotalámicos: a) hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), que estimula su síntesis y liberación; b) somatostatina que las inhibe. Los efectos de la HC se llevan a cabo a nivel central y periférico, que pueden realizarse por mecanismos de estimulación directa, o a través de diversos mediadores de su acción, como lo son, los factores de crecimiento insulinoide, que tienen una estructura similar a la molécula de proinsulina, pero difiere en cuanto a la regulación de sus receptores y efectos biológicos; los factores insulinoideos son sintetizados por diversos órganos, principalmente por hígado y condrocitos (2,3).

La HC influye en el adecuado mantenimiento de los líquidos extracelulares; la calidad de la función cardíaca, hepática y renal y del crecimiento de los individuos en la pubertad, pero existe controversia de cuales son sus acciones después de ésta etapa de la vida.

Es bien conocido que conforme avanza la edad, algunas de las funciones corporales se van deteriorando y tradicionalmente se han atribuido al proceso de envejecimiento *per se*. Las expectativas de vida han aumentado en las últimas décadas, esto requiere incrementar la calidad de vida y se ha planteado la necesidad de utilizar todos los recursos disponibles para esto. De acuerdo a recientes investigaciones, se considera que la HC puede ser una alternativa para lograr ésta meta. Sin embargo, primero hay que dilucidar si efectivamente conforme avanza la edad hay una declinación en la producción de HC, a la cual se le llama Deficiencia de Hormona de Crecimiento (DHC); múltiples estudios han demostrado que su secreción declina aproximadamente 14% por cada década a partir de los 20 años, otros sugieren el cese de su secreción en ancianos (4,5,6,7), esto determina los cambios que se producen: en la composición corporal del adulto mayor, con un patrón de distribución de grasa anormal, más acentuada en el tronco; en la densidad mineral ósea; en los lípidos y otros factores de riesgo cardiovascular; en la función cardíaca; con reducción en la capacidad de ejercicio y en la calidad de vida; (3,8,9,10,11). Cerca del 90% de adultos con DHC también tienen deficiencia de una o más hormonas hipofisarias, causadas por adenoma hipofisario, cirugía o radioterapia, (3).

El diagnóstico de DHC es controversial, ya que las determinaciones aisladas de HC, no se consideran del todo útiles, por su patrón de secreción pulsátil; la prueba de

elección es la hipoglucemia inducida (HI), para realizarla se aplica insulina rápida endovenosa en bolo a dosis de 0.05-0.1 UI/kg (unidades internacionales por kilogramo de peso corporal), esto es para reducir la concentración de glucosa sanguínea por debajo de 40 mg/dl (miligramos por decilitro), la respuesta en los adultos normales es una elevación de la concentración de HC > a 5 ng/ml (nanogramos por mililitro) y en sujetos con DHC severa < a 3 ng/ml con una sensibilidad y especificidad de 100%. Sólo con ésta se establece el diagnóstico en pacientes con enfermedad hipofisaria; en adultos normales se recomienda utilizar una segunda prueba de estimulación, como la de arginina (Arg) a 0.5 gr/kg (gramos por kilogramo de peso corporal) con dosis máxima de 30 gr; la respuesta en personas sanas es de 12-17 ng/ml. Existen otros medicamentos que se utilizan para la estimulación de HC, como: clonidina; piridostigmina; levodopa o propanolol, pero no son superiores en validez, seguridad, sensibilidad y especificidad sobre las otras pruebas. La GHRH sintética se puede utilizar asociada a arginina y piridostigmina con una adecuada reproducibilidad y sensibilidad (12,13,14). La actividad de la HC se puede evaluar a través de los niveles séricos de factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I) basal, por lo que ha sido ampliamente usada como parámetro en el diagnóstico de DHC, ya que se ha detectado que sus fluctuaciones son menores, una simple determinación es suficiente (14, 15,16,17,18,19).

La DHC es una enfermedad que se ha reconocido en fecha reciente en personas de la tercera edad sin enfermedad hipofisaria; sus manifestaciones se presentan de manera aislada y se confunden con los cambios propios de su edad.

Es necesario corroborar la DHC en adultos mayores de población mexicana, ya que hasta la fecha no se ha investigado; con los datos que se obtengan se podrán

realizar investigaciones que culminen en la posibilidad de administrar terapia de reemplazo con HC con ello mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (HECMR). Se realizó en los Departamentos de Endocrinología y Medicina Nuclear. A todos los pacientes se les explicó ampliamente el motivo del estudio y firmaron carta de consentimiento informado. Se incluyeron a aquellos que acudieron de manera espontánea a la consulta externa y se establecieron 2 grupos: uno denominado "pacientes", de los cuales fueron 16 individuos voluntarios sanos de la sexta y séptima década de la vida, excluyendo a aquellos que tuvieran antecedente de otras endocrinopatías: diabetes mellitus, mujeres que recibieran terapia de reemplazo hormonal estrogénica; insuficiencias cardíaca, hepática o renal. En el grupo denominado "control", fueron 13 pacientes con antecedente de lesión estructural de hipotálamo y/o hipófisis: 7 tenían historia de adenoma no funcionante, 3 con acromegalia, 1 con craneofaringioma y 2 tenían aracnoidocele, de los 13, a 11 se les practicó adenomectomía y 2 recibieron tratamiento farmacológico, todos tenían 2 o más deficiencias hormonales, para lo cual recibían terapia de sustitución.

Los pacientes y controles se hospitalizaron por 2 días, fueron canalizados el día 1 a las 8:00 horas con miniset #19, manteniéndolos con solución salina y en ayuno, se aplicó insulina rápida endovenosa directa en dosis de 0.1UI/kg en bolo, con toma de muestras en los tiempos 0, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. El día 2 se administró una solución de aminoácidos esenciales y no esenciales al 10% 250ml (con un contenido de arginina de 24.5 gr.) en un período de 30 minutos y se tomó muestra en los tiempos 0, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Se determinaron en cada muestra HC y

sólo en la basal del día 1, IGF-I, glucosa, creatinina, colesterol, triglicéridos; además recolección de orina de 24:00 horas para depuración de creatinina. Se calculó el Índice de Masa Corporal, mediante la fórmula de peso (expresado en Kilogramos) sobre talla al cuadrado (expresado en metros).

El diagnóstico de DHC se estableció cuando el pico máximo de HC fue $< a 5$ ng/ml en la hipoglucemia inducida (HI) o $< a 9$ ng/ml en la estimulación con Arg; el IGF-I se consideró normal si se encontraba dentro de rangos normales para edad y sexo (153.7 ± 49.5 ng/ml).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 8.0. Se realizaron promedios y desviación estándar (SD), prueba T de student pareada para grupos independientes y correlación de Pearson, se consideró un α de 0.05.

RESULTADOS

De los 16 pacientes fueron 8 hombres y 8 mujeres y de los 13 controles con enfermedad hipofisaria fueron 3 hombres y 10 mujeres, con edad 69.3 ± 5.7 años (60-78) y 39.7 ± 12.2 años (21-61), respectivamente. El IMC fue similar en ambos grupos: pacientes 27.5 ± 4.9 kg/m² (kilogramo por metro cuadrado) (18-33.7) vs. controles 26.2 ± 4 kg/m² (18.5-34.4), ($p=0.43$) (Tabla 1). Los niveles de colesterol y triglicéridos fueron semejantes en pacientes 212.7 ± 38 mg/dl (148-284) y 201.5 ± 90.9 mg/dl (51-383) vs. controles 223.3 ± 54 mg/dl (165-323) y 160 ± 78.7 mg/dl (rango 78-279), ($p=0.53$); y la glucosa se encontró ligeramente más elevada en los pacientes que en los controles 96.3 ± 8.2 mg/dl (83-110) vs. 85.6 ± 8.1 mg/dl (72-102), ($p < 0.001$). La depuración de creatinina fue menor en los pacientes 63.3 ± 11.7 ml/min (mililitros por minuto) (rango 43.8-81.6) que en los controles 73.3 ± 15.1 ml/min. (44.8-92.9), ($p < 0.05$). (Tabla 2).

El pico de respuesta para cada individuo fue definido como el nivel más alto de HC alcanzado en las pruebas de estimulación, encontrándose a los 45 minutos en los dos grupos y ambas pruebas. Se obtuvo una mayor respuesta en el pico de HC estimulada en pacientes con HI 6.6 ± 3.3 ng/ml (0.3-12) que con la de Arg 3.83 ± 2.2 ng/ml (4.1-6.9), ($p=0.009$), en comparación con los controles 0.95 ± 0.89 ng/ml (0.01-2.7) vs. 0.67 ± 0.67 ng/ml (0.01-2), respectivamente, en los cuales se presentó una respuesta plana a ambos estímulos (0.01-2), ($p=0.37$), (Figura 1). Se encontró una respuesta de HC < 5 ng/ml en 3 pacientes (18.7%) con HI y con IGF-I bajo y en 4 pacientes (25%) con niveles de IGF-I por debajo de valores normales para edad y sexo; en todos los controles se presentaron niveles < 5 ng/ml en todas las determinaciones de ambas pruebas con IGF-I bajo.

El pico de respuesta a HI fue menor en los controles 0.95 ± 0.8 ng/ml (0.01-2.7) que en los pacientes 6.6 ± 3.3 ng/ml (0.3-12), ($p=0.004$), (Figura 2), comparada con una respuesta disminuida a la estimulación con Arg, con un pico de 0.67 ± 0.6 ng/ml (0.01-2) en pacientes y 3.83 ± 2.2 ng/ml (4.1-6.9) en controles, ($p=0.003$), (Figura 3),. La concentración basal de IGF-I fue más bajo en los controles 28.8 ± 18.4 ng/ml (2-56) que en los pacientes 121 ± 44.7 ng/ml (50.8-222), ($p<0.05$), (Figura 4).

La relación del pico de HC estimulada con HI y la edad de los pacientes fue de $r = -0.607$ ($p=0.01$) y con Arg de $r = -0.560$ ($p=0.02$) (Figura 5 y 6, tabla 3). La correlación de IGF-I con el pico de HC estimulada por HI en los controles fue de $r=0.558$ ($p=0.02$), siendo menor en la estimulada por arginina $r=0.382$ ($p=0.61$), (Figura 7 y 8, tabla 4 y 5).

DISCUSIÓN

La HI es la prueba de estimulación usada más frecuentemente para evaluar la reserva hipofisaria de HC y es considerada el estándar de oro para realizar el diagnóstico de DHC (9). En un estudio comparativo de métodos diagnósticos, la HI detectó el 90% de pacientes con DHC con un pico de respuesta < 5 ng/ml en pacientes con enfermedad hipofisaria (14), lo cual coincide con este estudio, en el que se encontró un pico de respuesta mayor en pacientes y controles al compararlos con la estimulación con Arg. Otros estudios confirmaron que existe un pico de respuesta mayor en la estimulación con HI al compararlo con Arg (20,21,22,23) que comprobó la poca especificidad de ésta en adultos. En los pacientes mayores de 60 años que sean portadores de cardiopatía isquémica o crisis convulsivas, la HI está contraindicada pues al disminuir la concentración plasmática de glucosa se puede desencadenar un ataque isquémico o una crisis convulsiva, por lo que se recomienda la estimulación con Arg como una alternativa.

Este estudio demuestra que los adultos con enfermedad hipofisaria tienen DHC severa, comparada con los pacientes, en los cuales sólo la detectamos en 3 pacientes (18.7%), lo que podría relacionarse en éstos, con lo encontrado por Toogood et al. (5) al demostrar una disminución en la secreción de HC nocturna y en la frecuencia y amplitud de los pulsos, conforme avanza la edad, siendo menos clara ésta declinación al estimular su secreción; por lo que es conveniente corroborar el diagnóstico con el monitoreo de HC de 24 horas, como en el caso de los 13 pacientes (81.3%) en que no se encontró alterada la respuesta al estímulo y en especial a los 4 pacientes (25%) que presentaron IGF-I bajo. Ésta deficiencia se

debe separar de la que existe en los pacientes con enfermedad hipofisaria, en los cuales la mayoría fueron sometidos a cirugía y/o radioterapia; como en nuestros controles en los cuales a 11 se les había realizado adenomectomía quedando con deficiencia de 2 o más hormonas y con DHC.

La HC realiza sus funciones a través del IGF-I por lo que se sugiere que su determinación es de gran utilidad en el diagnóstico de DHC. En los 4 pacientes (25%) que encontramos con IGF-I debajo del rango normal, puede deberse también a lo que reportan otros estudios (23,24,25,26) en los cuales encontraron pacientes con DHC con niveles de IGF-I dentro del rango normal para edad y sexo, con la conclusión de que éstos niveles se encuentran influenciados por diversos factores tales como edad, estado nutricional, IMC y grado de secreción de HC en adultos sanos y con hipopituitarismo; lo que sugiere la utilidad del IGF-I como un marcador más, en el diagnóstico de DHC.

La edad, sexo y el IMC deben ser considerados al evaluar la secreción de HC ya que pueden influir en su secreción espontánea, en su pico de respuesta a un estímulo y en los niveles de IGF-I. El incremento en la edad disminuye la secreción espontánea de HC y de IGF-I, lo cual ha sido ampliamente demostrado en varios estudios (22,26,27,28), como en el de Toogood et al. (23) en el que encontró que la disminución de HC e IGF-I fueron significativamente más bajos en los controles de acuerdo a su edad y sexo, sin embargo, éstos no fueron importantes en los pacientes con enfermedad hipofisaria; lo que es similar a lo encontrado en los controles de éste estudio ya que a pesar de éstos factores se encontró HC e IGF-I bajos; y en los pacientes se determinó una correlación negativa significativa ($p=0.01$): a mayor edad, menor pico de respuesta de HC. El grado de adipocidad altera la magnitud de

respuesta de la HC a las pruebas de estimulación (29,30), en éste estudio en pacientes y controles no se encontró ésta correlación, probablemente debido al promedio de IMC presentes en ambos grupos (27 kg/m^2) (normal con rango de 20 a 25 kg/m^2), y con lo reportado por Pavlov et al. (28), que aún en ausencia de un incremento en el IMC, la masa corporal magra puede estar disminuida en personas mayores y el incremento relativo en la grasa corporal puede disminuir la respuesta de HC.

Se demostró una correlación positiva significativa ($p=0.02$) entre el IGF-I y el pico de respuesta de HC estimulada por HI en los controles, ya que la disminución en la secreción de HC, disminuye la síntesis hepática de IGF-I, lo cual se ha reportado de manera similar en otros estudios (19,26,31), y además los autores recomiendan, se tomen en cuenta los factores que alteran la secreción de IGF-I al interpretar su determinación.

En los controles se encontró una discreta elevación de colesterol, el cual se ha reportado, se debe a la elevación de lipoproteínas de baja densidad, mientras que los niveles de triglicéridos se encuentran en rangos normales (23), como los reportados en nuestros controles. Por el contrario, en los pacientes se encontraban ligeramente elevados, probablemente debido a factores ambientales y dietéticos. Los pacientes presentaron elevación de la glucosa lo cual puede relacionarse con la coexistencia de Diabetes mellitus no diagnosticada, y lo que ocasionaría a su vez deterioro de la función renal, que también se encontraba disminuida en éstos.

El diagnóstico de DHC se ha establecido plenamente en pacientes con enfermedad hipofisaria, pero también se ha detectado en personas adultas sanas, no habiéndose determinado su prevalencia en población mexicana, por lo que se

requieren de más investigaciones para establecer su presencia y los criterios para su identificación. El presente estudio demuestra que no todos los adultos mayores presentan DHC a la estimulación, por lo que se deberá hacer énfasis en investigar la secreción de HC en 24hrs, porque al tener el diagnóstico se podrá administrar terapia de reemplazo para mejorar la calidad de vida de los pacientes, la cual se encuentra disminuida en la DHC.

CONCLUSIONES

1. Se estableció diagnóstico de DHC en 3 pacientes que presentaron pico de HC e IGF-I bajo.
2. En 4 pacientes no se demostró DHC ya que presentaron pico de HC normal e IGF-I bajo, por lo que se considera necesario monitoreo de HC en 24 hrs para demostrarla.
3. Las personas con enfermedad hipofisaria y deficiencia de dos o más hormonas presentan DHC severa.
4. En pacientes con enfermedad hipofisaria el pico de respuesta de HC se relaciona de manera directa con los niveles de IGF-I.

BIBLIOGRAFIA

1. Shetty K and Duthie E. Anterior pituitary function and growth hormone use in the elderly. *Endoc Metab Clin North Am.* 1995; 24: 213-31.
2. Carpas E, Harman S, Blackman M. Human growth hormone and aging. *Endocr Rev.* 1993; 14: 20-39.
3. Vance M, Mairas N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1206-16.
4. Boer H, Blok G, Van der Veen E. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev.* 1995; 16: 63-85.
5. Toogood A, O'Neill P, Shalet S. Beyond the somatopause: Growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 460-65.
6. Gineo R, Salomón F, McGauley G, Sönksen P. The growth hormone deficiency in adults. *Clin Endocrinol.* 1992; 37: 387-97.
7. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis J. Age and relative obesity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 1081-88.
8. Toogood A, Jones J, O'Neill Paul. The diagnosis of severe growth hormone deficiency in elderly patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol.* 1998; 48: 569-76.

9. Carroll P, Christ E, Bengtsson B, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 382-95.
10. Bates A, Van't H, Jones P, Clayton R. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1169-72.
11. Chong P, Jung R, Scrimgeour C, Rennie M, Paterson C. Energy expenditure and body composition in growth hormone deficient adults on exogenous growth hormone. *Clin Endocrinol.* 1994; 40: 103-10.
12. Stabler B, Turner J, Girdler S, Ligth K, Underwoods L. Reactivity to stress and psychological adjustment in adults with pituitary insufficiency. *Clin Endocrinol.* 1992; 6: 467-73.
13. Aidersen M, Hagaard J, et al. The diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3513-14.
14. Hoffman M, O'Sullivan J, Baxter R, Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet*; 1994; 343: 1064-68.
15. Veldhuis J, Giustina A. Strategies for appraising suspected growth hormone deficiency in the adult. *The Endocrinologist.* 2000; 10: 34-50.
16. Blunn W., Albertsson W, Rosberg S, Ranke M. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1610-16.
17. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency. Summary statement of growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 379-81.

18. Jones J, Clemmons D. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev.* 1995; 16: 3-30.
19. Svensson J, Gudmundur J, Bengt B. Insulin-like growth factor-I in growth hormone-deficient adults: relationship to population-based normal values, body composition and insulin tolerance test. *Clin Endocrinol.* 1997; 46: 579-86.
20. Rasmussen M, Hvidberg A, Juul A, et al. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. *J Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1407-15.
21. Fisker S, Jorgensen O, Orskov H, Christiansen J. L-Arginine and insulin-tolerance tests in the diagnosis of adult growth hormone deficiency: influence of confounding factors. *Clin Endocrinol.* 1998; 48: 109-15.
22. Rahim A, Toogood A, Shalet M. The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents. *Clin Endocrinol.* 1996; 45: 557-62.
23. Bates A, Evans A, Jones P et al. Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol.* 1995; 42: 425-30.
24. Beshyah S, Anyaoku V, Newton P et al. Metabolic abnormalities in growth deficient adults. I. Serum insulin-like growth factor-I. *Endocrinol Metab.* 1994a; 1: 167-72.
25. Svensson J, Johannsson G, Bengtsson B. Insulin-like growth factor-I in growth hormone-deficient adults: relationships to population-based normal values, body composition and insulin tolerance test. *Clin endocrinol.* 1997; 46: 579-86.

26. Baum F, Biller B, Katzenelson L et al. Assessment of growth hormone (GH) secretion in men with adult-onset GH deficiency compared with that in normal men—a Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 84-92.
27. Vermeulen A. Nyctohemeral growth hormone profiles in young and aged men: Correlation with somatomedin-C levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 884-88.
28. Pavlov E, Harman S, Merriam G, et al. Responsiveness of growth hormone (GH) and somatomedin-C to GH releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62: 595-600.
29. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN et al. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with reduction. *N Engl J Med.* 1984; 311: 1403-07.
30. Castro R, Vieira J, Chacra A et al. Pyridostigmine enhances but does not normalise, the GH response to GH-releasing hormone in obese subjects. *Acta Endocrinol.* 1990; 122: 385-90.
31. Hoeck H, Vestergaard P, Jakobsen P, Falhof J, Laurberg P. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency in adults with hypothalamic-pituitary disorders: Comparison of test results using pyridostigmine plus GH releasing hormone (GHRH), clonidine plus GHRH, and insulin-induced hypoglycemia as GH secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1467-72.

ANEXOS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES (n=16) Y CONTROLES (n=13) AL
INICIO DEL ESTUDIO**

	PACIENTES		CONTROLES		
	Promedio	Rango	Promedio	Rango	Valor de P
Edad	69.3 ± 5.7	60-78	39.7 ± 12.2	21-61	
Sexo (M/F)	8/8		3/10		
Talla (cm)	162 ± 9.1	148-180	153.3 ± 8.5	141-165	<0.014
Peso (kg)	72.6 ± 16.4	45-105	64.2 ± 15.7	40-94.8	0.164
IMC (kg/m ²)	27.5 ± 4.9	18-33.7	26.2 ± 4	18.5-34.4	0.438

Tabla 1. En el IMC y el peso no se encontró diferencia significativa en ambos grupos.
(IMC= Índice de masa corporal) .

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DETERMINADOS AL INICIO DEL ESTUDIO EN
PACIENTES (n=16) Y CONTROLES (n=13)

PARÁMETRO	PACIENTES		CONTROLES		Valor deP
	Promedio	Rango	Promedio	Rango	
Colesterol (mg/dl)	212.2 ± 38	148-284	223.3 ± 54	165-323	0.535
Triglicéridos (mg/dl)	201.5 ± 90.9	51-383	160 ± 78.7	78-279	0.196
Glucosa (mg/dl)	96.3 ± 8.2	83-110	85.6 ± 8.1	72-102	<0.001
Depuración de creatinina (ml/min)	63.3 ± 11.7	43.8-81.6	73.3 ± 15.1	44.8-92.9	<0.05

Tabla 2. No se encontraron diferencias en colesterol y triglicéridos en ambos grupos. La determinación de glucosa ($p < 0.001$) y depuración de creatinina ($p < 0.05$) fue menor en pacientes.

RELACIÓN ENTRE PICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y EDAD EN
PACIENTES (n=16)

Prueba	Pico de HC	Edad	r de Pearson	Valor de P
HI	6.6 ± 3.3	69.3 ± 5.7	-0.607	0.01
Arg	3.8 ± 2.2	69.3 ± 5.7	-0.560	0.02

Tabla 3. La correlación entre pico de HC y edad fue significativa tanto en la HI (p=0.01) como en la Arg (p=0.02).

(HI= Hipoglucemia inducida; Arg= Arginina, HC=Hormona de crecimiento).

RELACIÓN ENTRE IGF-I Y PICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO, EDAD E IMC
EN PACIENTES (n=16)

		IGF-I	r de Pearson	Valor P
Pico de HC/HI	6.6 ± 3.3	121.3 ± 44.7	0.074	0.563
Pico de HC/Arg	3.8 ± 2.2	121.3 ± 44.7	0.270	0.335
Edad	69.3 ± 5.7	121.3 ± 44.7	-0.060	0.582
IMC	27.5 ± 4.9	121.3 ± 44.7	-0.390	0.456

Tabla 4. No se encontró correlación significativa entre IGF-I y pico de HC, edad e IMC.
(IMC= Índice de masa corporal; IGF-I= Factor de Crecimiento insulinoide I; HC= Hormona de crecimiento; HI= Hipoglucemia inducida; Arg= Arginina).

RELACIÓN ENTRE IGF-I Y PICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO E IMC EN
CONTROLES (n=13)

		IGF-I	r de Pearson	Valor P
Pico de HC/HI	0.95 ± 0.8	28.8 ± 18.4	0.558	0.01
Pico de HC/Arg	0.67 ± 0.6	28.8 ± 18.4	0.382	0.02
IMC	26.2 ± 4	28.8 ± 18.4	-0.105	0.403

Tabla 5. Se encontró correlación significativa entre IGF-I y pico de HC con HI ($p=0.01$) y con arginina ($p=0.02$). No hay correlación con IMC.

(IGF-I= Factor de crecimiento insulinoide I; IMC= Índice de Masa Corporal; HC= Hormona de crecimiento; HI= Hipoglucemia inducida; Arg= Arginina).

RELACIÓN ENTRE PICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO E IMC EN
PACIENTES (n=16)

Prueba	Pico de HC	IMC	r de Pearson	Valor de P
HI	6.6 ± 3.3	27.5 ± 4.9	-0.286	0.589
Arg	3.8 ± 2.2	27.5 ± 4.9	-0.357	0.656

Tabla 6. No se encontró correlación entre Pico de HC e IMC en pacientes.
(IMC= Índice de Masa Corporal; HC= Hormona de crecimiento; HI= Hipoglucemia Inducida; Arg= Arginina).

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

RELACIÓN ENTRE PICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO E IMC EN
CONTROLES (n=13)

Prueba	Pico de HC	IMC	r de Pearson	Valor de P
HI	0.95 ± 0.8	28.8 ± 18.4	0.176	0.42
Arg	0.67 ± 0.6	28.8 ± 18.4	0.442	0.12

Tabla 7. No se encontró correlación significativa entre Pico de HC e IMC en controles.
(IMC= Índice de masa corporal; HC= Hormona de crecimiento; HI= Hipoglucemia Inducida; Arg= Arginina).

PICO DE RESPUESTA DE HC A HIPOGLUCEMIA INDUCIDA Y ARGININA EN PACIENTES

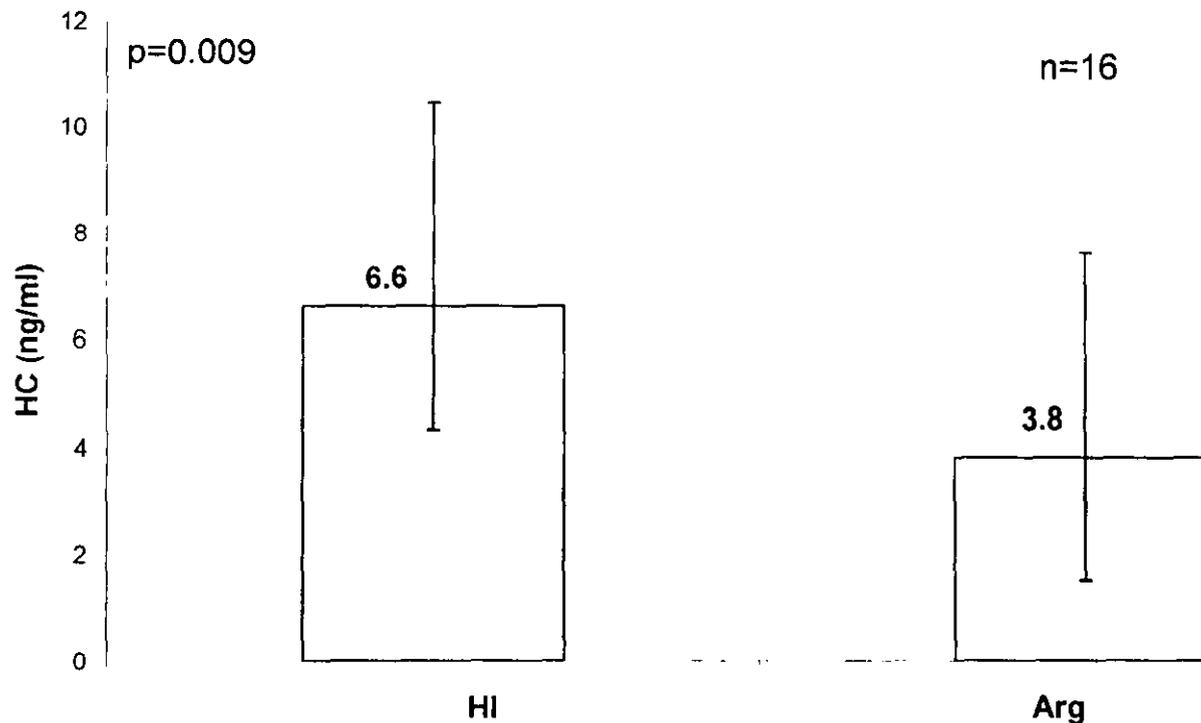


Figura 1. El pico de respuesta de HC fue mayor en la hipoglucemia inducida de los controles 6.6 (3.3) ng/ml en comparación con Arg 3.8 (2.2) ng/ml. (HC=Hormona de Crecimiento; HI=Hipoglucemia inducida; Arg= Arginina).

RESPUESTA DE HC A HIPOGLUCEMIA INDUCIDA EN PACIENTES Y CONTROLES

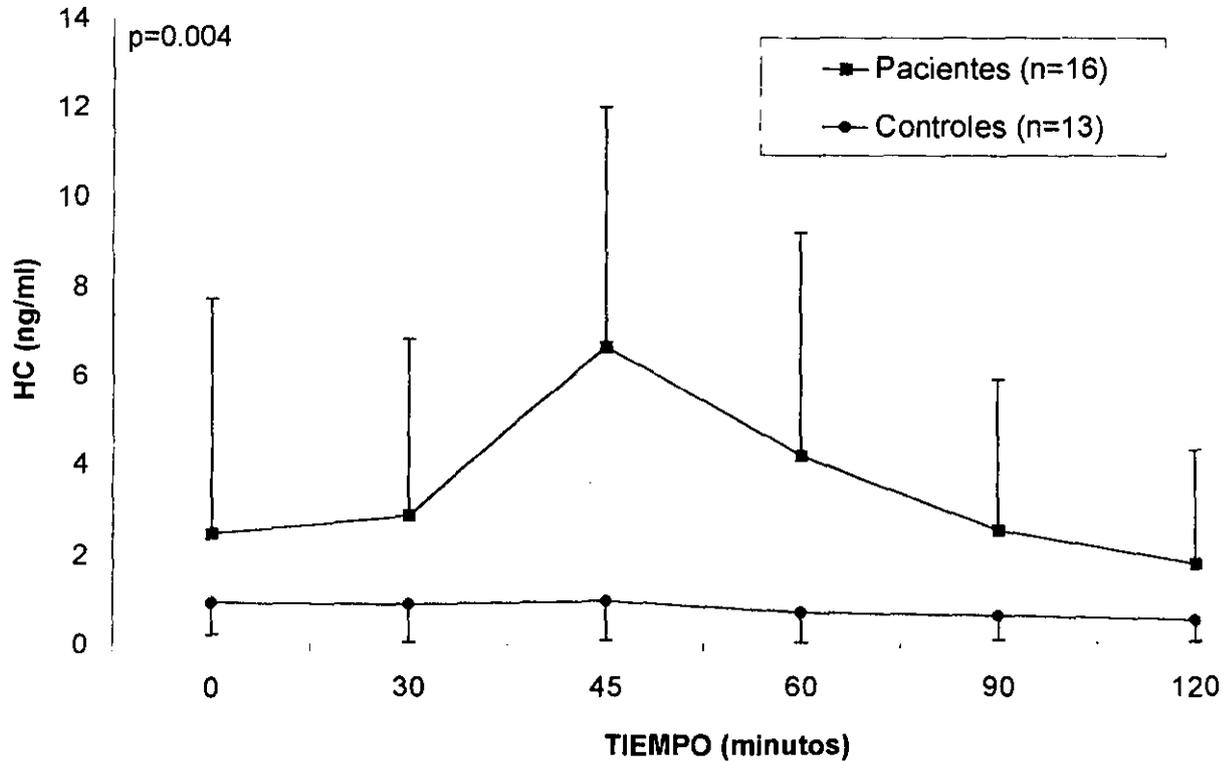


Figura 2. Los controles presentaron mayor respuesta de HC a Hipoglucemia inducida en comparación a pacientes (HC=Hormona de crecimiento).

RESPUESTA DE HC A LA ADMINISTRACIÓN DE ARGININA EN PACIENTES Y CONTROLES

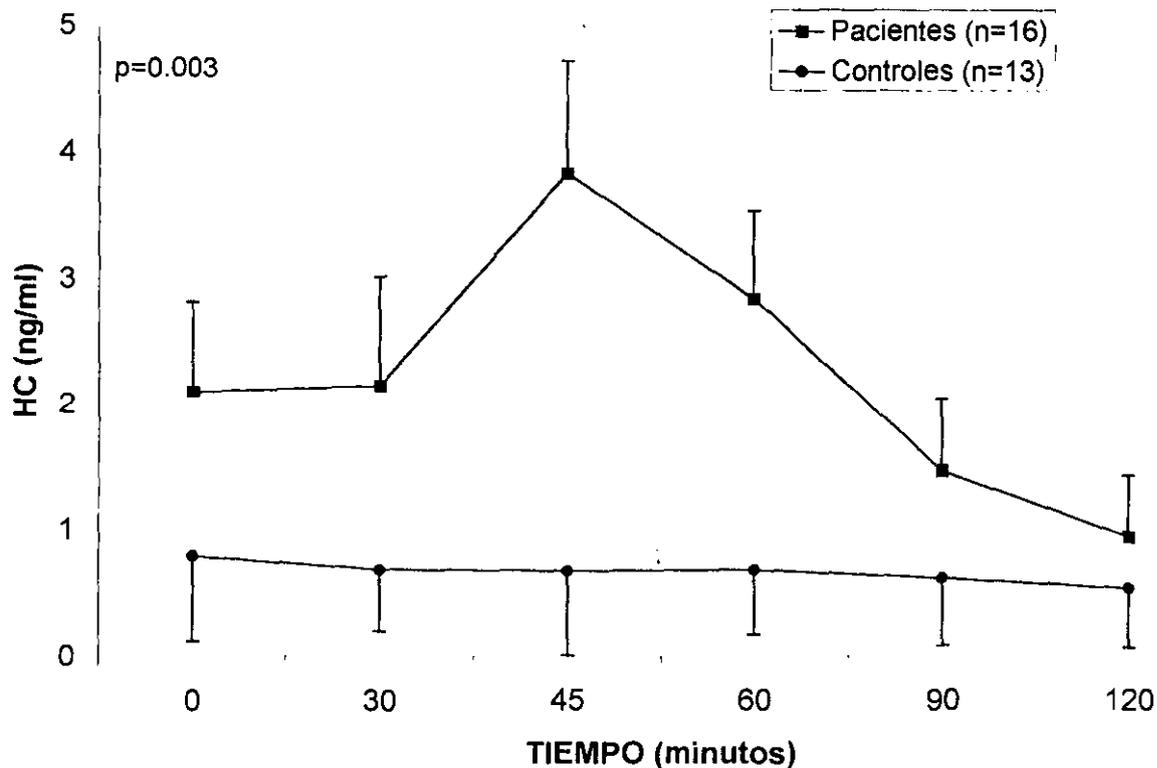


Figura 3. La respuesta de HC estimulada por Arg fue mayor en controles comparada con pacientes. (HC=Hormona de crecimiento).

NIVELES SÉRICOS DE IGF-I EN PACIENTES Y CONTROLES

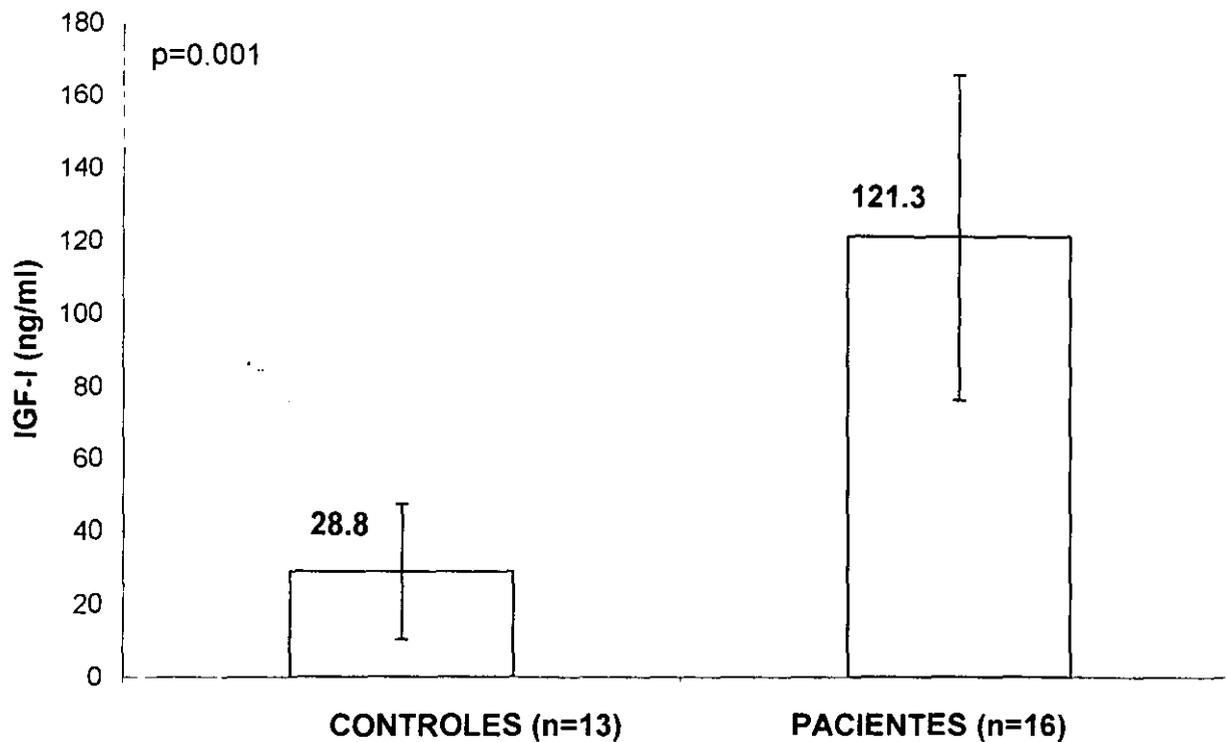


Figura 4. Los niveles de IGF-I fueron significativamente mayores en los controles. (IGF-I=Factor de crecimiento insulinoide I).

CORRELACIÓN DE EDAD Y PICO MÁXIMO DE HC EN PACIENTES CON PRUEBA DE ARGININA

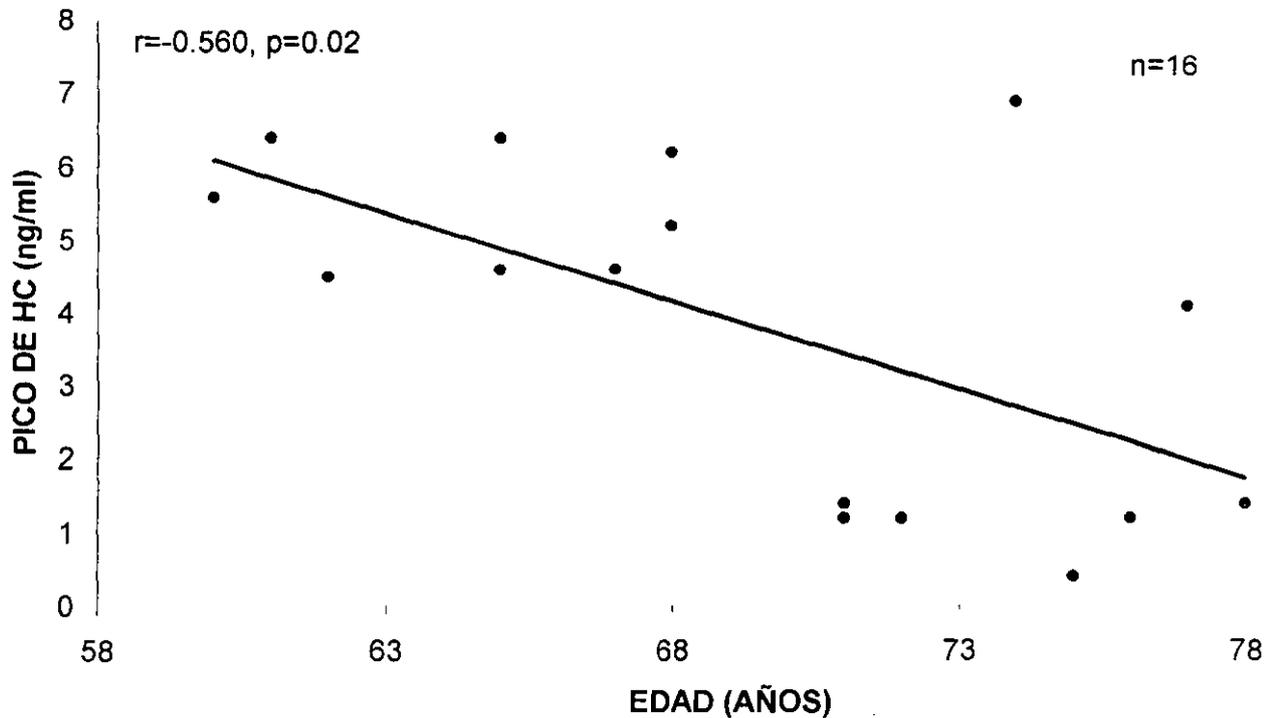


Figura 6. Se presentó correlación negativa significativa entre edad y Pico de HC estimulada por arginina en controles. (hc=Hormona de crecimiento).

CORRELACIÓN DE IGF-I Y PICO MÁXIMO DE HC EN CONTROLES CON PRUEBA DE HIPOGLUCEMIA INDUCIDA

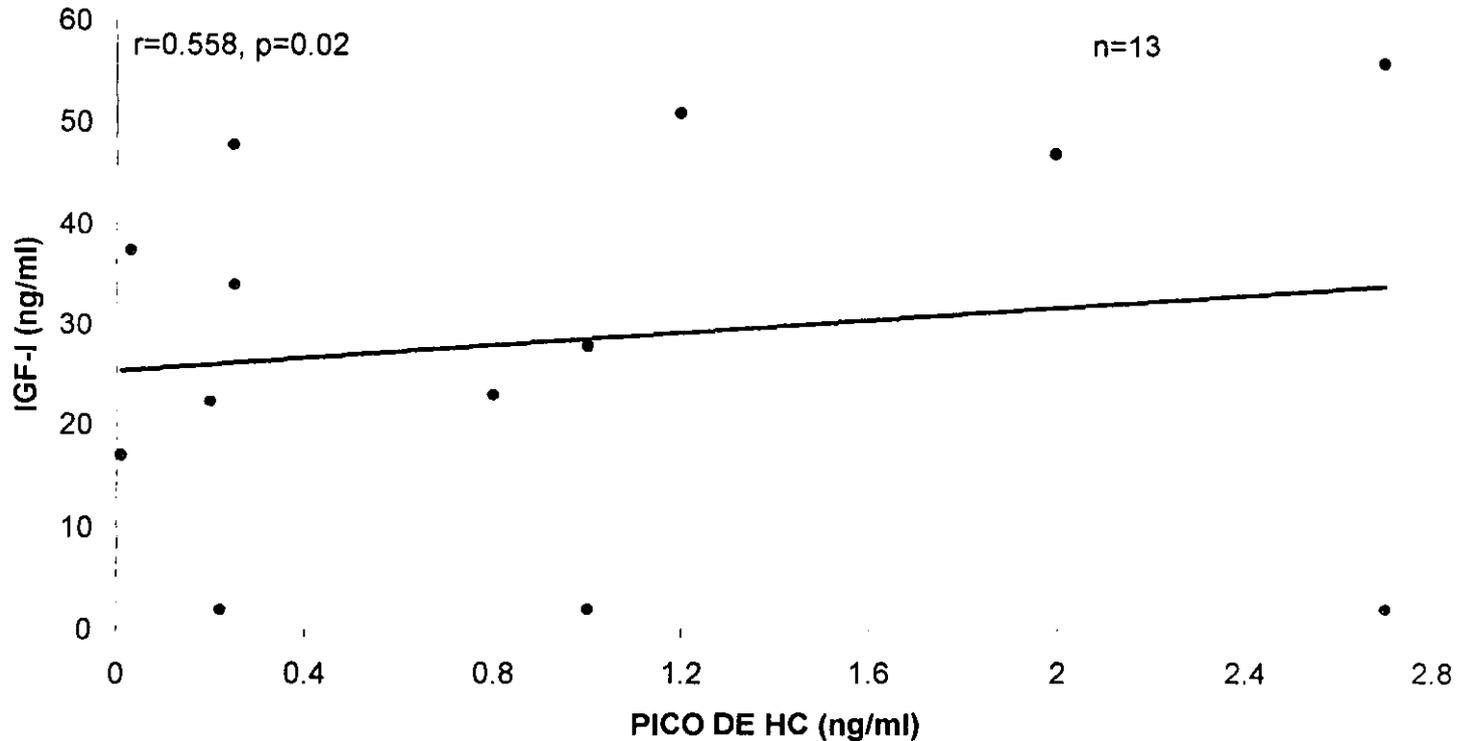


Figura 7. En pacientes se presentó correlación significativa entre IGF-I y pico de HC estimulada por hipoglucemia inducida. (IGF-I=Factor de crecimiento insulinoide I; HC=Hormona de crecimiento).

CORRELACIÓN DE IGF-I Y PICO MÁXIMO DE HC EN CONTROLES CON PRUEBA DE ARGININA

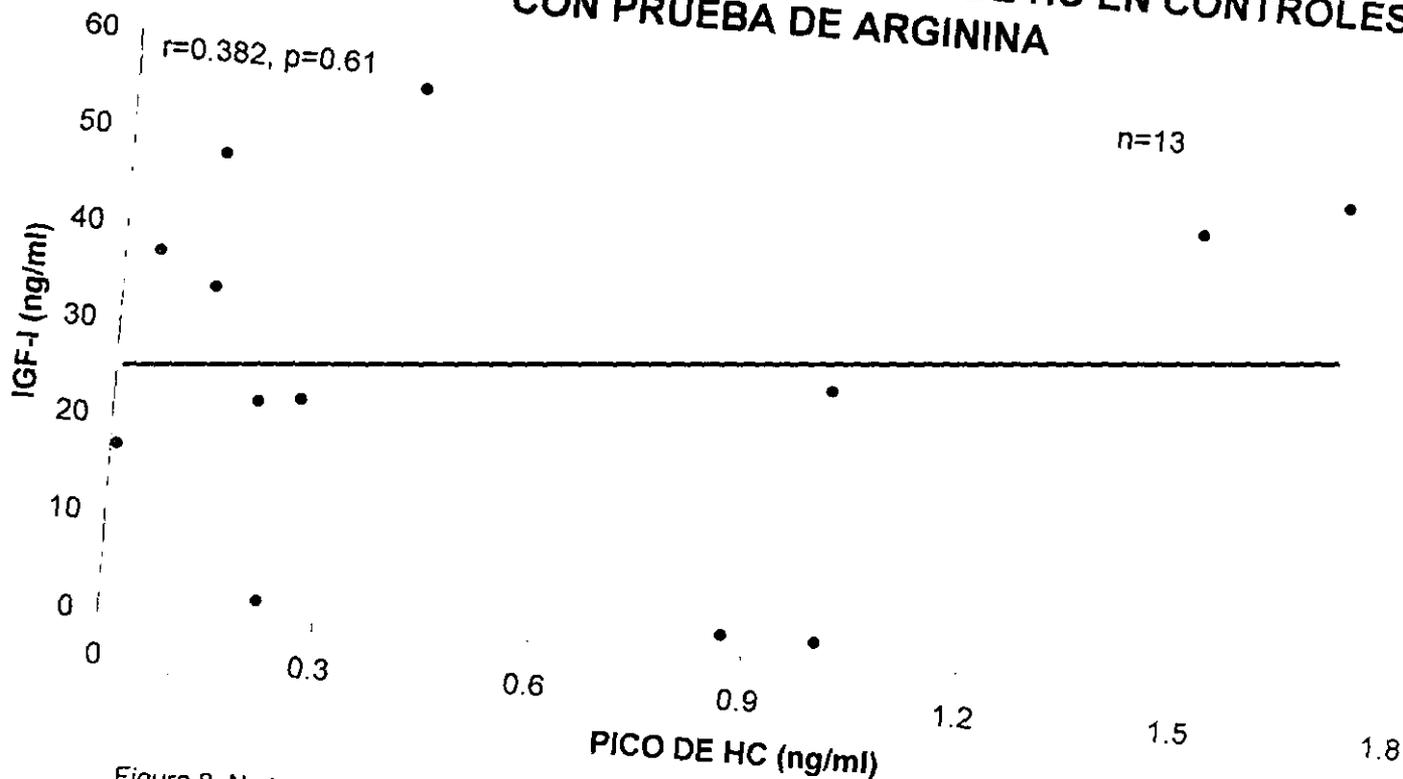


Figura 8. No hay correlación significativa entre IGF-I y pico de HC estimulada con arginina. (IGF-I=Factor de crecimiento insulinoide I; HC=Hormona de Crecimiento).