

11213
4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado e Investigación

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Subdirección General Médica
Hospital de Especialidades
Dr. Bernardo Sepúlveda
Centro Médico Nacional Siglo XXI

EFFECTO DEL ETINILESTRADIOL EN LA PRUEBA DE SUPRESION DE
HORMONA DE CRECIMIENTO CON CARGA ORAL DE GLUCOSA EN
MUJERES SANAS PREMENOPAUSICAS.

Tesis de Postgrado para obtener el titulo en
Endocrinología

Presenta

Dra. Rossy Belliard Madera

Tutores de tesis:

Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros

Dr. Moisés Mercado Atri

Dr. Ernesto Sosa Eroza

Servicio de Endocrinología HE CMN SXXI

México, D. F.2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

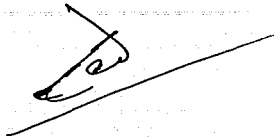


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

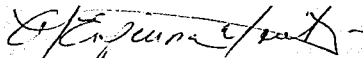
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



REVISADO
- 1 ABR 2003
DIV. EDUCACION E INVESTIGACION

DR. ANTONIO CASTELLANOS
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HE CMN SXXI



DRA ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS
MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HE CMN SXXI

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



DR MOISÉS MERCADO ATRI
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

HE CMN SXXI



DR. ERNESTO SOSA EROZA
MEDICO DE BASE
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

HE CMN SXXI

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

El eje somatotrópico es el principal regulador del crecimiento. En este sistema participan de forma importante la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-1), los cuales se ven influenciados por diversos factores hormonales, metabólicos y ambientales.

La GH es un polipéptido de cadena simple, que contiene 191 aminoácidos y es sintetizada y secretada en la hipófisis de manera pulsátil, con intervalos de aproximadamente 3 horas y en pulsos de una o dos horas de duración. Esta forma de secreción es resultado del efecto regulador de péptidos hipotalámicos tales como la hormona liberadora de GH (GHRH) y la somatostatina (SIRH), los cuales tienen un efecto estimulador e inhibidor respectivamente. Se sabe que la GH regula el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, proteínas y minerales, así como la composición de la masa celular y el equilibrio hídrico del cuerpo humano. (1.2.3)

La IGF-1 es un pequeño polipéptido de 70 aminoácidos cuyo gen se localiza en el cromosoma 12, es producida en el hígado bajo el estímulo de la GH. Su función fisiológica es bien conocida al actuar junto a la GH en los diferentes órganos del cuerpo (5). Así por ejemplo, en el sistema nervioso central modula el crecimiento y la diferenciación de las células gliales y neuronales. En el sistema inmune modula la diferenciación y la acción de los granulocitos así como la diferenciación de las células hematopoyéticas progenitoras. También actúa en todas las células mieloides y linfoides regulando la proliferación y diferenciación de las mismas. También en el sistema reproductivo la IGF-1 tiene un papel importante en la

fisiología de los ovarios y el útero, ya que modula la acción de la hormona folículo estimulante (FSH) en el ovario. Tanto la GH como la IGF-1 tienen efecto directo sobre las epífisis de crecimiento estimulando la proliferación y diferenciación de los condrocitos. (1,2,3.).

Los niveles de GH e IGF-1 varían en cada individuo dependiendo de su edad y género (3,4). Esto es debido en parte a que en la secreción de estas hormonas influyen diversos neurotransmisores, así como algunas hormonas como son las tiroideas y los esteroides sexuales. Se sabe por ejemplo, que en mujeres sanas existen concentraciones de GH en 24 horas mayores que en los hombres, además de que se ha observado discreta reducción en la supresibilidad de GH posterior a una carga oral de glucosa, así como mayor grado de desórdenes de la liberación de GH (6,7,8). Estas observaciones hacen pensar en una resistencia relativa al efecto de GH en el organismo de las mujeres, ya que a pesar de que las concentraciones de esta hormona son mayores que en los hombres, su talla final postpuberal es más baja (6).

Como se mencionó anteriormente la secreción de la GH e IGF-1 varían durante la vida, observándose un pico máximo durante la pubertad tardía. La función más importante durante esta etapa se debe principalmente a sus efectos en los cartílagos de crecimiento, siendo favorecido por la elevación de los estrógenos. Sin embargo, este efecto se presenta sólo ante ciertos niveles de estradiol ya que en altas concentraciones se ve limitado al predominar sus efectos sobre la maduración ósea y el cierre epifisiario. (1).

En las niñas la elevación de GH es proporcional a la elevación en los niveles de estradiol, incrementándose la media de la amplitud de los pulsos de secreción de GH 2 a 3 veces desde la pubertad hasta la menarca (9). Este fenómeno se ha observado también en niñas con diagnóstico de síndrome de

Turner, las cuales son tratadas con dosis bajas de etinilestradiol, presentando una amplificación en la forma de secreción de GH de 2 a 3 veces por encima de su basal (10).

La forma en la que los esteroides sexuales endógenos influyen en el eje somatotrópico ha sido ampliamente estudiada, sin embargo existe aún cierta controversia y puntos sin resolver en cuanto a estas interacciones hormonales. Por ejemplo, se sabe que la secreción de GH varía durante las diferentes fases del ciclo menstrual, lo cual se atribuye al efecto de los estrógenos endógenos. Lo anterior se ha inferido de diversos estudios en los que se han visto niveles elevados de GH durante la fase periovulatoria en mujeres jóvenes sanas (11). Faria y cols. (12), encontraron mayores niveles de GH en la fase preovulatoria, en comparación con la folicular tardía, en dos grupos diferentes de mujeres, y también observaron mayor incremento en la amplitud, comparado con el pico de secreción de GH. Por el contrario Oversen y cols. (11), observaron un mayor incremento en el pico de secreción de GH comparado con la amplitud del mismo, ésto sugiere que el estradiol tiene un efecto favorecedor en cuanto a la secreción de GH en la fase preovulatoria del ciclo menstrual.

Los estudios en mujeres infértiles bajo tratamiento con inductores de la ovulación, han mostrado un incremento en el estradiol endógeno y hasta 4 veces en las concentraciones medias de GH (13).

La relación entre los estrógenos y la IGF-1 es compleja y puede darse a nivel tejido-específico. Por ejemplo, los estrógenos inhiben la producción hepática de IGF-1, pero no así los niveles de ésta en el útero (14). Así se sabe que en mujeres con ciclos menstruales normales durante la fase folicular del ciclo menstrual el endometrio es estimulado por el estradiol el cual es el

mayor esteroide sexual durante esta fase del ciclo para producir localmente IGF-1, lo cual acelera la proliferación endometrial.

Por otro lado, existen pocos estudios en los que se evalúe el efecto de los esteroides sexuales exógenos o de los anticonceptivos orales (AO) sobre el eje somatotrópico. En mujeres postmenopáusicas bajo tratamiento de reemplazo hormonal se ha observado una disminución en el nivel de IGF-1, lo cual probablemente sea un efecto independiente del funcionamiento del eje somatotrópico, ya que el mismo fenómeno se presenta en mujeres hipogonádicas deficientes de hormona de crecimiento en terapia de reemplazo hormonal (15).

En mujeres con acromegalia activa que reciben tratamiento con estrógenos la diferencia en la relación GH/IGF-1 es diferente en comparación con los hombres que padecen la misma enfermedad, encontrando que en las primeras, el nivel de IGF-1 es menor que en los hombres. Se ha implicado a los estrógenos como los principales determinantes en la reducción de los niveles de esta hormona (6), al igual que sucede en las mujeres sanas postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo hormonal, como se comentó previamente.

En cuanto al uso de anticonceptivos orales lo descrito previamente también ha sido controversial, predominando la observación de que existe un incremento en la concentración media de GH y disminución de la IGF-1 (16). Sin embargo, Jacobs y cols. (17) demostraron que las concentraciones medias de GH no fueron diferentes entre las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales y las que no lo hicieron. Balogh y cols. (5) estudiaron el eje somatotrópico con la administración de dos tipos diferentes de anticonceptivos orales los cuales diferían en el progestágeno,

ya que uno de ellos tenía efecto androgénico y el otro no. Sus resultados mostraron diferencias entre ambos fármacos observando que los que tienen efecto androgénico probablemente se oponen a la acción de los estrógenos sobre la IGF-1, pero no así sobre la GH cuyos niveles no variaron entre ambos grupos. Los probables mecanismos que explican la disminución de la IGF-1 no son muy claros, sin embargo se propone una disminución en la producción hepática de la misma.

Se han propuesto también diferencias en el efecto de los estrógenos sobre el eje somatotrópico dependiendo de la vía de administración, ya que se ha observado que los efectos previamente descritos solamente ocurren cuando el estrógeno se administra por vía oral. (18).

La prueba de supresión de GH posterior a una carga de glucosa oral constituye una herramienta para valorar la dinámica de secreción de GH, la cual en condiciones normales debe suprimir a menos de 1 ng/dl durante las 2 horas posterior a la carga. Hasta donde nosotros sabemos no existen estudios en los que previamente se haya estudiado si existe alguna regulación en la dinámica de la GH bajo supresión con carga oral de glucosa en mujeres que reciben tratamiento con esteroides sexuales.

El presente trabajo pretende comparar la dinámica de GH en mujeres sanas premenopáusicas que reciben tratamiento con anticonceptivos orales antes y después del mismo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. Los estrógenos endógenos intervienen en la regulación del eje somatotrópico. ¿Existe alguna modificación en los niveles de GH e IGF-1 en mujeres sanas premenopáusicas bajo el efecto de estrógenos exógenos?
2. ¿Existe alguna modificación en la respuesta de GH ante la carga oral de glucosa en las mujeres premenopáusicas que reciben estrógenos exógenos?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

1. Comparar los niveles de GH e IGF-1 antes y después de la administración de etinil estradiol en mujeres sanas premenopáusicas

2. Comparar el nivel máximo de supresión de GH (GH nadir) ante carga oral de glucosa antes y después de la administración de etinil estradiol en mujeres sanas premenopáusicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

- 1- Comparar los niveles de GH e IGF-1 antes y después de la administración de etinil estradiol en mujeres sanas premenopáusicas
- 2- Comparar el nivel máximo de supresión de GH (GH nadir) ante carga oral de glucosa antes y después de la administración de etinil estradiol en mujeres sanas premenopáusicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

I- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio experimental, antes y después.

UNIVERSO DE TRABAJO

Mujeres sanas que integran parte del personal que labora en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Descripción de variables.

- Variable independiente:

Estrógenos exógenos. Administración de un anovulatorio oral que contiene etini lestradiol (30 mcg) y desogestrel (15 mcg), éste último como progestina sintética que carece de efecto androgénico.

- Variables dependientes:

GH basal (GHb): Concentración sérica de hormona del crecimiento antes de administrar una carga oral de 75 g de glucosa, medida por ensayo quimioluminiscente.

GH nadir (GHn): Concentración más baja de hormona del crecimiento en respuesta a una carga oral de 75 g de glucosa, medida por ensayo quimioluminiscente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IGF-1: concentración sérica de factor de crecimiento insulinoide tipo 1.

4.-SELECCION DE LA MUESTRA

- Tamaño de la muestra:

Se incluyó 7 mujeres sanas que laboran en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI, que en forma libre aceptaron participar en el estudio, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron carta de consentimiento informado.

- Criterios de Selección:

Criterios de inclusión.-

- a. Mujeres sanas.
- b. Eugonadales.
- c. Ciclos menstruales regulares.

Criterios de no inclusión.-

- a. Embarazo.
- b. lactancia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- c. Ciclos menstruales irregulares.
- a. Hipertrigliceridemia severa
- b. Antecedente de trombosis venosa
- c. Enfermedad hepática, renal o cardiovascular.
- d. Cefalea migrañosa.

Criterios de Exclusión

- e. Omisión en la toma de alguna(s) dosis del estrógeno.
- f. Reacción o efecto adverso en la toma del estrógeno que obligue a la suspensión del mismo

PROCEDIMIENTOS

El estudio constó de una fase inicial durante la etapa preovulatoria del ciclo menstrual (día 12 al 14 del ciclo) en la cual se evaluó el eje gonadal y somatotrópico . Durante la segunda fase del estudio se administró un ciclo de estrógeno y progestágeno sintético. En la última fase del estudio se reevaluó el eje somatotrópico bajo el efecto del medicamento.

- Fase inicial: Se citó los sujetos el día 12, 13, o 14 del ciclo menstrual, a las 8:00 a.m. con ayuno previo de 10h. Se extrajeron por venopunción 10mL de sangre para la determinación de GH, IGF-1, estradiol, progesterona, LH y FSH y posteriormente se

administró 75g de glucosa por vía oral (75 ml. Solución glucosada al 50%). Se tomó nuevamente muestras de sangre venosa (2mL) a los 30, 60, 90 y 120 min. posterior a la administración de glucosa para la medición de GH.

- Fase de tratamiento: Se administró por vía oral 0.3 mg de etinil estradiol con 0.15 mg de desogestrel cada día durante 21 días, iniciando el quinto día del ciclo menstrual.
- Fase de reevaluación: El último día de la toma del esteroide sintético (día 21 de su administración) se realizó nuevamente la medición de GH, IGF-1, estradiol, LH y FSH en condiciones basales y de GH durante los minutos 30, 60, 90 y 120 después de la administración oral de glucosa.

ANALISIS ESTADISTICO

A los resultados se les describió apropiadamente y la diferencia entre GH basal, GH nadir e IGF-1 antes y después de la administración de los estrógenos exógenos fue evaluada con una prueba de T de student para muestras pareadas. Se consideró significativa una p menor de 0.05.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Recursos humanos: Personal que labore en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que desee participar de manera libre y voluntaria.
- Recursos materiales: No se requieren recursos externos desde el punto de vista económico, ya que todo el material es parte de la asistencia cotidiana de los pacientes del servicio
- Recursos financieros: no necesarios

Consideraciones éticas

Se explicó a cada una de las participantes los antecedentes y objetivos del presente estudio solicitando su autorización mediante carta de consentimiento informado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se estudiaron 7 pacientes del sexo femenino, con edad promedio de 32.8 años, con ciclos menstruales regulares. Ninguna de las mujeres estudiadas presentó efecto adverso secundario al uso de los anticonceptivos orales.

El promedio de la concentración basal de GH antes de la administración de los AO fue de 5.45 ± 4.22 ng/mL (rango de 0.62 -10.4 ng/mL) y posterior a la administración de éstos de 5.44 ± 5.07 ng/ml (rango de 0.42 -15 ng/mL) (p 0.988).

El promedio de la GH nadir antes de la administración de los AO fue de 0.18 ± 0.12 ng/mL (rango de 0.06 - 0.45 ng/mL) y posterior a los AO de 0.26 ± 0.10 ng/mL (rango de 0.12 - 0.40 ng/mL), sin existir diferencia significativa (p 0.139).

Las concentraciones medias de IGF-1 previo a los AO fueron de 191.8 ± 102.3 ng/mL (rango 46 – 301 ng/mL) y posterior a los AO de 142.54 ± 81.9 ng/mL (rango de 63 – 292 ng/mL) (p 0.076).

En todos los casos los niveles de GH (antes y después de la administración de glucosa oral) y de IGF-1 fueron normales.

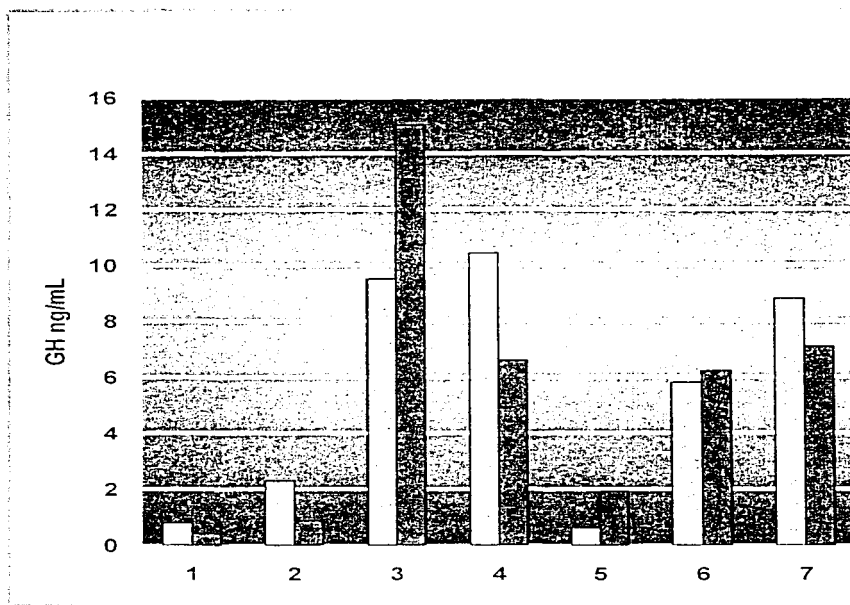
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Características bioquímicas antes y después de la administración de AO

CASOS	EDAD (años)	GHb (ng/mL) sin AO	GHb (ng/mL) con AO	p	GHn (ng/mL) sin AO	GHn (ng/mL) con AO	p	IGF-1 (ng/mL) sin AO	IGF-1 (ng/mL) con AO	p
1	29	0.78	0.42		0.06	0.36		221.5	79.6	
2	27	2.3	0.86		0.19	0.22		179	129	
3	29	9.5	15		0.45	0.40		300.1	292	
4	29	10.4	6.6		0.22	0.27		301	196	
5	39	0.62	1.9		0.13	0.32		67	63	
6	35	5.8	6.2		0.10	0.12		228	161	
7	42	8.8	7.1		0.13	0.14		46	77.2	
total	31.4±7.5	5.45±4.22	5.44±5.07	0.988	0.18±0.12	0.26±0.10	0.139	191±102.3	142±81.9	0.076

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

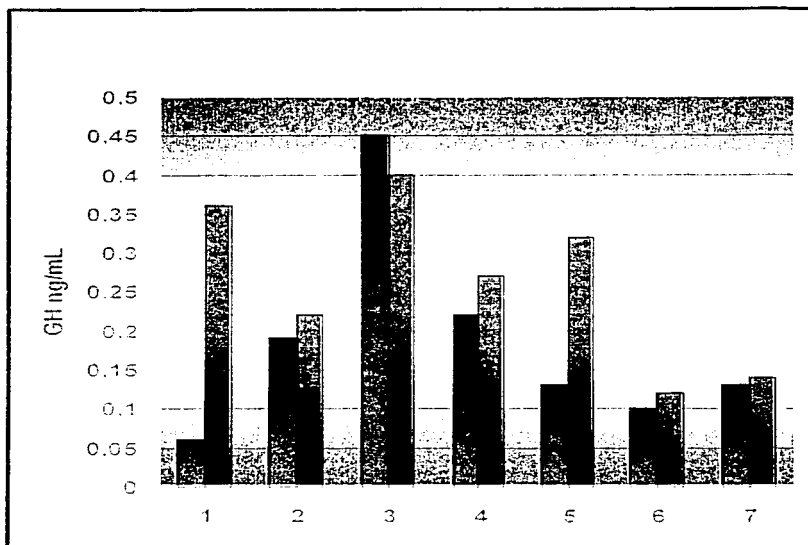
Gráfica 1. Niveles de GHb antes y después de la administración de AO en cada una de las mujeres estudiadas.



GH CON AO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

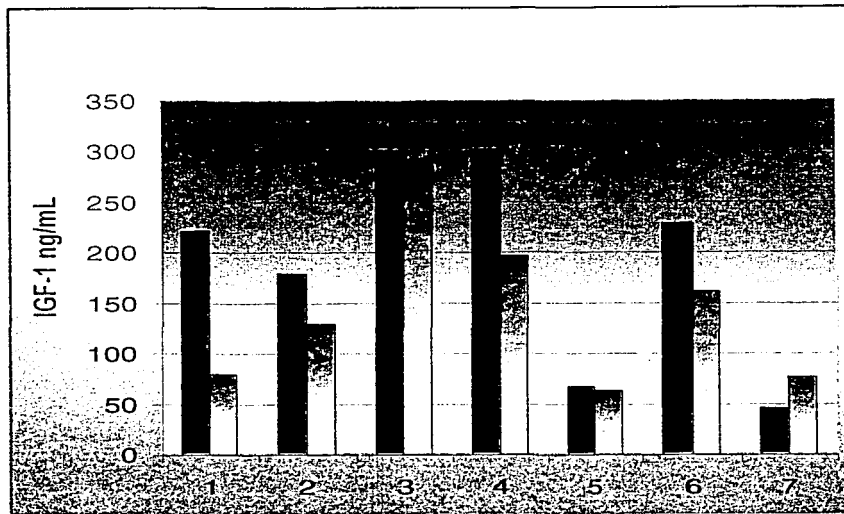
Gráfica 2. Niveles de GHn antes y después de la administración de AO



▮ GHn SIN AO
▨ GHn CON AO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 3. Niveles de IGF-1 antes y después de la administración de AO



- IGF-1 SIN AO
- IGF-1 CON AO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

La regulación estrogénica del eje somatotrópico es un hecho conocido. Sin embargo, se desconoce el efecto que los estrógenos puedan tener en la dinámica de secreción de la GH al ser evaluada bajo condiciones de supresión con carga oral de glucosa.

El presente trabajo realizado en mujeres sanas premenopáusicas, no mostró diferencias significativas en los niveles de GH medidos en condiciones basales ni durante la CTGO, así como tampoco en los de IGF-1 antes y después de la exposición a dosis bajas de etinilestradiol.

Aún cuando se sabe que los estrógenos pueden aumentar los niveles de GH y por otro lado disminuir los de IGF-1, no se observó dicho efecto en nuestro grupo de estudio al ser analizado en forma global. Sin embargo, al evaluar a cada individuo por separado sí se encontró elevación en el nivel basal de GH en tres casos y disminución importante de IGF-1 en 4 de 7 mujeres evaluadas. Suponemos que la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el grupo completo de pacientes se debió al reducido número de éstos.

Por otro lado, en relación al nivel de GH durante la CTGO esperábamos encontrar un menor grado de supresión de esta hormona debido al hecho conocido de que aumentan los niveles basales de GH durante el uso de estrógenos sin embargo nuevamente, al ser evaluado éste efecto en la totalidad del grupo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Cabe

mencionar sin embargo que en 5 de las mujeres evaluadas si se observó aumento en el nadir de GH, siendo significativo en 2 pacientes. A pesar de lo anterior, éste se mantuvo dentro de parámetros normales ($< 1 \text{ ng/mL}$).

La supresión de GH por carga oral de glucosa parece estar mediada por un aumento en la liberación tónica de SRIH. El hecho de que la administración de etinil estradiol durante un mes no modifique el nivel de supresión de GH con carga oral de glucosa podría tener diferentes explicaciones: 1) La cantidad de etinil estradiol en los AO de uso común es suficiente para lograr una supresión en la liberación de gonadotropinas pero no para modificar la regulación de la secreción GH; 2) El efecto de los estrógenos sobre la liberación de GH no está mediado por SRIH, 3) La administración concomitante de progestágeno contrarresta el efecto que el etinil estradiol pueda tener sobre la liberación de GH.

Con base en el hecho de que dos de nuestras pacientes presentaron aumento en el nadir de GH durante la CTGO por efecto del etinilestradiol y debido a que esta prueba constituye parte importante en el diagnóstico de acromegalia, consideramos importante tomar en cuenta el antecedente de toma de estrógenos al realizar esta prueba para evitar interferencia en la interpretación de la misma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del sujeto:

Edad:

FUM:

FECHA DE INICIO DE LA TOMA DEL ESTEROIDE SEXUAL:

FECHA DE LA ULTIMA DOSIS DEL ESTEROIDE SEXUAL:

ESTUDIOS DE LABORATORIO :

0° 30° 60° 90° 120°

GH sin AO					
GH con AO					

	SIN AO	CON AO
LH		
FSH		
E2		
P4		XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
PRL		
IGF-1		

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF a _____ de _____ 2003

Por medio de la presente manifiesto que estoy enterada de los antecedentes y objetivos del estudio titulado EFECTO DEL ETINILESTRADIOL EN LA PRUEBA DE SUPRESION DE HORMONA DE CRECIMIENTO CON CARGA ORAL DE GLUCOSA EN MUJERES SANAS PREMENOPAUSICAS . Así mismo manifiesto que acepto participar en el mismo en forma libre y voluntaria.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pombo M., y cols. Tratado de Endocrinología Pediátrica. McGraw-Hill-interamericana de España. 2002:233-143
2. Melmed S., y cols. The Pituitary. Boston : Blackwell Scientific Publications. 1995:98-135
3. Becker K., y cols. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: J.B.Lippincott Company. 2001:129-139,1451-1464
4. Ho K., Hoffman D., Aging and growth hormone. Horm Res 40:80-86
5. Balogh A., y cols. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of insuline-like growth factor (IGF-1) and growth hormone (hGH). Contraception. 2000;62:259-269
6. Parkinson C., Ryder W., Trainer P. The Relationship between Serum GH and Serum IGF-I in Acromegaly Is Gender-Specific. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86: 5240-5244.
7. Van den Berg G., Veldhuis JD., Frolich M., Roelfsema F. An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of growth hormone (GH) secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and pre-menopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2460-2467
8. Chapman I., Hartman M., Straume M., Johnson M., Veldhuis J., Thorner M. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay

- reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1312-1319
9. Giustina A., Veldhuis J. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human. *Endocr Rev.* 1998;19 (6): 717-797
 10. Mauras N., Rogol A., Veldhuis J. Specific, time-dependent actions of low-dose estradiol administration on the episodic release of GH, FSH and LH in prepubertal girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 (69):1053-1058
 11. Ovesen P. Y cols. Increased pulsatile, but not basal Growth Hormone secretion rates and plasma Insulin-Like Growth Factor I levels during the periovulatory interval in normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 (83):1662-1667
 12. Faria AC, Bekenstein LW, Booth RAJ, y cols. Pulsatile growth hormone release in normal women during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1992; 36:591-596.
 13. Wilson E, Word R, Byrd W, Carr B. Effect of superovulation with human menopausal gonadotropins on growth hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:511-555
 14. Murphy L, Freisen H. Differential effects of estrogen and growth hormone on uterine and hepatic insulin-like growth factor-I expression in the ovariectomized hypophysectomized rat. *Endocrinology* 1998;122:325-332
 15. Kam G., Leung K., Baxter R., Ho K., Estrogen exert route and dose dependent effects on insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 and the acid-labile subunit of the IGF ternary complex. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1918-1922

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Frohlander N., Schoultz B. Growth hormone and somatomedin C during postmenopausal replacement therapy with oestrogen alone and in combination with antioestrogen. *Maturitas* 1998;54:729-734
17. Jacobs A., Odom M., Word R., Carr B. Effect of oral contraceptives on adrenocorticotropin and growth hormone secretion following CRH and GHRH administration. *Contraception* 1989;40:569-75
18. Kelly J., Rajkovic I., O'Sullivan A., Sernia C. Ho K. Effects of different oral estrogen formulations on insulin-like growth factor-1, growth hormone and growth hormone binding protein in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:561-567
19. Weissberger A., Ho K., Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:374-381

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO BALTA
DE LA BIBLIOTECA