

# Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino

A. Carrascosa

Hospital Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona.

---

## INTRODUCCIÓN

El crecimiento intrauterino es un proceso complejo en virtud del cual a partir de una única célula se forma un ser pluricelular con órganos y tejidos bien diferenciados. Comprende dos períodos: la embriogénesis que se extiende hasta la 12ª semana durante la cual se forman los diferentes órganos del feto y el período fetal en el que prosigue su maduración funcional hasta alcanzar un grado compatible con la adaptación a la vida extrauterina. Se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por su diferenciación y maduración funcional para formar los diferentes órganos y tejidos, con la particularidad de que el ritmo de maduración difiere de unos órganos a otros.

El aporte adecuado de nutrientes, su utilización óptima por el embrión y feto y la expresión génica correcta de factores de transcripción y de crecimiento tisulares son fundamentales son los mayores agentes reguladores. La secreción hormonal fetal sin ser un factor limitante del crecimiento fetal global regula el crecimiento y diferenciación de determinados órganos.

El estado de nutrición y bienestar materno junto al desarrollo placentario son agentes limitantes del potencial genético de crecimiento del feto. A través de la placenta difunden desde la madre los nutrientes y hacia ésta los productos del metabolismo fetal. La secreción de hormonas placentarias con efectos anabólicos sobre el metabolismo materno es muy importante para compensar el coste energético que el embarazo y el crecimiento fetal representan.

El retraso de crecimiento intrauterino es el resultado final de varios noxas que pueden actuar desde las primeras etapas de la gestación o durante el último tercio. Sus efectos deletéreos no se limitan al período fetal, sino que en algunos casos se prolongan más allá del nacimiento dando lugar a retraso de crecimiento en la infancia y adolescencia y a baja talla y trastornos metabólicos en la edad adulta.

## CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

La gestación normal dura un promedio de 40 semanas y el recién nacido tiene un peso promedio de 3.500 gramos y una longitud de 50 cm. Discretas diferencias entre

ambos sexos han sido comunicadas. En promedio las niñas pesan 150 gramos y miden 0.65 cm menos que los niños al nacimiento.

*El período de embriogénesis* se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por el inicio de fenómenos precisos y poco conocidos que permiten una expresión génica diferenciada en determinados grupos celulares que tendrán como consecuencia la morfogénesis de los diversos órganos fetales. Durante la primera semana gestacional la proliferación celular es muy intensa, sin que permitan apreciarse estructuras diferenciadas. Durante la segunda semana la masa celular se diferencia en dos capas: el ectodermo y el endodermo. Durante la tercera aparece una nueva capa, el mesodermo. Durante la cuarta semana aparecen los somitas y se inicia la diferenciación de los órganos fetales, teniendo el feto hacia la octava semana la apariencia humana. Desde la octava a la doceava semana se completa la embriogénesis. El número estimado de células hacia las 8.<sup>a</sup>-9.<sup>a</sup> semanas de edad gestacional<sup>1,2</sup> es del orden de  $1,3 \times 10^9$ .

En el curso de estos últimos años se han identificado un gran número de factores de transcripción, así como sus genes. Estos factores regulan la diferenciación de células madre pluripotenciales hacia células con capacidad fenotípica y funcional bien definida. Actúan como iniciadores de una cascada de eventos que llevan a la diferenciación celular y a la formación de órganos y tejidos. Los mecanismos exactos por los que actúan no son aún bien conocidos así como tampoco la regulación de su expresión celular y tisular. No pretendemos realizar una revisión y sólo a título de ejemplo comentaremos algunos de ellos. Los genes homeobox constituyen una familia de genes ampliamente distribuidos en todas las especies desde los metazoos hasta los seres vertebrados que desempeñan un papel regulador en la diferenciación del esqueleto axial, en la morfogénesis de las extremidades, en el desarrollo de los sistemas reproductivo y digestivo, en el desarrollo del cráneo y en el del sistema hematopoyético. En el hombre se han identificado asociados en grupos en diversos cromosomas 2, 7, 12 y 17 o

dispersos en el genoma. Regulan la síntesis de factores de transcripción y sus mutaciones son responsables de diversas malformaciones fetales y de diversos tipos de leucemia y rhabdomyosarcomas<sup>3</sup>. Factores de transcripción como el PPAR gamma, la miogenina, el CBFA 1, el SOX9 regulan la diferenciación de una única célula mesenquimatoso pluripotencial común en adipocito, miocito, osteoblasto y condrocito, receptivamente<sup>4-6</sup>. Su expresión no se limita únicamente a un solo tejido, sino que también lo hacen en otros como timocitos, hígado, testículos donde se cree que regulan la expresión de otros genes. Por ejemplo el factor de transcripción SOX9 no sólo regula la condrogénesis (mutaciones de su gen son responsables de la displasia campomiélica), sino que también es fundamental en la diferenciación sexual e incluso se cree que en la neurogénesis ya que esta ampliamente expresado en los tejidos neuronales<sup>6</sup>. Los factores hipofisarios de transcripción (Prop-1, Pit-1, Lhx3, Hesx1) regulan la diferenciación de la adenohipófisis<sup>7</sup>. La expresión de ARNm para IGFs y para sus receptores ha sido objetivada ya en estadios muy precoces del desarrollo embrionario<sup>8-10</sup>. Otros factores de transcripción que determinan la diferenciación sexual, la morfogénesis cardíaca e incluso la asimetría de los órganos internos embrionarios, así como mutaciones de sus genes están siendo recientemente identificados<sup>11-13</sup>.

El desarrollo embrionario es autónomo, dependiendo fundamentalmente de la propia carga genética y de un aporte adecuado de nutrientes. Experimentos recientes han mostrado la sensibilidad de éste período a ciertos agentes exógenos y su repercusión sobre el desarrollo fetal posterior. Estos experimentos se han realizado en modelos animales y sus datos se han comparado con la clínica humana. La desnutrición materna y la manipulación de embriones previamente a su implantación han sido dos de los factores más estudiados. La desnutrición materna en el período de preimplantación placentaria puede condicionar no sólo un ritmo de crecimiento fetal y expresión de IGFs disminuidos<sup>14</sup>. El ritmo de crecimiento de los embriones previamente a su implantación puede ser manipulado por el aporte de nutrientes y de factores de crecimiento al medio de cultivo en el que estos se desarrollan y tener repercusiones posteriores sobre el crecimiento fetal cuando éstos son implantados. Así se ha comprobado que el cultivo, previo a su implantación, de embriones de oveja con cantidades crecientes de suero fetal condiciona un aumento del peso del feto al nacimiento<sup>14</sup>. Por el contrario el cultivo de embriones de ratón en medios pobres en factores de crecimiento y/o en factores nutricionales resulta en un retraso de crecimiento posterior cuando estos son implantados y en un peso bajo al nacer<sup>14,17</sup>. Si un fenómeno similar puede ocurrir con los embriones humanos cultivados y posteriormente implantados en los programas de fertilización in vitro, es una cuestión a considerar, y el seguimiento posterior de

estos recién nacidos deberá realizarse. Un estudio muy reciente de seguimiento durante los primeros 18 meses de vida de recién nacidos procedentes del programa de fertilización in vitro de Suecia ha mostrado que el peso y la longitud al nacimiento y durante los meses de seguimiento, así como la tasa de malformaciones congénitas son similares a las que presenta el grupo recién nacidos concebidos por técnicas naturales<sup>18</sup>. Las malformaciones fetales observadas en los hijos de madre diabética, cuando ésta está mal controlada y el embrión expuesto a altas concentraciones de glucosa, así como todo el conjunto de malformaciones fetales representan ejemplos de la sensibilidad del período embrionario a agentes externos<sup>14</sup>.

Durante el *período fetal*, prosigue el ritmo de multiplicación celular pero de una forma mucho menos intensa que durante el período previo aunque mayor que durante el desarrollo postnatal. El número estimado de células en un recién nacido a término es del orden de  $2.0 \times 10^{12}$ . Los órganos fetales adquieren la madurez propia para permitirles adaptarse a la vida extrauterina, a un ritmo que difiere de unos a otros. Así mientras el sistema cardiocirculatorio, pulmón y en gran medida el sistema endocrino alcanzan un grado de madurez compatible con las necesidades de adaptación a la vida extrauterina, otros como el sistema nervioso, el sistema inmunitario, sistema digestivo y riñón, aún presentan importantes grados de inmadurez, madurez que se completará durante el desarrollo postnatal y proseguirá a ritmos también diferentes durante la infancia y adolescencia hasta llegar a la edad adulta. El número estimado de células de un adulto es del orden de  $6 \times 10^{13}$ . La salud y nutrición maternas, el tamaño del útero, la placenta y la circulación fetoplacentaria y el aporte de oxígeno y nutrientes al feto son los mayores determinantes del desarrollo fetal. El desarrollo de algunos sistemas hormonales y su interacción con los factores locales de crecimiento se producen durante este período<sup>19-22</sup>.

## VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO. PATRONES DE NORMALIDAD

### Parámetros antropométricos

El peso, la longitud y el perímetro craneal al nacimiento son los parámetros antropométricos más corrientemente usados para valorar el crecimiento fetal, habiéndose confeccionado diversas tablas en función de la edad gestacional del recién nacido. Las de Lubchenco, elaboradas en Denver, fueron pioneras<sup>23</sup> y su uso se generalizó, aunque fueron criticadas en función de la altitud de la región en la que habían sido obtenidos los datos. Posteriormente otras elaboradas con recién nacidos en diferentes altitudes fueron también publicadas tanto en Estados Unidos<sup>24,25</sup> como en Europa<sup>26-29</sup>. Estos datos han mostrado que el tercer trimestre del embarazo es el período en el cual se produce un mayor incremento en el peso fetal y que existen diferencias entre ellas, aunque no muy im-

portantes, que aconsejan utilizar las de poblaciones similares como patrones de referencia de normalidad. Recientemente, en nuestro país se han obtenido datos de las poblaciones de Zaragoza<sup>30</sup> y de Barcelona, siendo ambos similares.

### Técnicas no invasivas: ecografía fetal

La ecografía fetal permite valorar datos antropométricos que informan sobre la edad gestacional y el crecimiento fetal; datos morfológicos que informan sobre la presencia o no de malformaciones fetales, sobre las características anatómicas e implantación placentaria y sobre el volumen del líquido amniótico; y datos funcionales midiendo los flujos de la circulación placentaria y fetal, movimientos fetales, tono fetal, movimientos respiratorios fetales y frecuencia y ritmo cardiaco, que informan sobre el grado de bienestar fetal. El conjunto de estos datos proporciona información sobre el crecimiento y maduración fetal siendo extremadamente útiles no sólo en condiciones fisiológicas sino también en condiciones patológicas y particularmente en la valoración del retraso de crecimiento intrauterino<sup>31-36</sup>.

### REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

El crecimiento intrauterino tiene unas características diferenciales respecto al crecimiento extrauterino. El aporte de nutrientes depende del estado nutricional y de la salud materna, del desarrollo de la placenta y del flujo fetoplacentario. Los nutrientes no precisan ser digeridos, ni absorbidos y existe una gran demanda como consecuencia de la tasa rápida de crecimiento. Los mecanismos homeostáticos encargados del mantenimiento del medio pericelular tampoco son autónomos. Las funciones respiratoria, renal y hepática no están totalmente desarrolladas, siendo la placenta quien regula la transferencia de los productos del metabolismo fetal a la circulación materna. La regulación de la multiplicación y diferenciación celular se realiza a través de mecanismos de tipo autocrinos/paracrinos. Se expresan los factores de transcripción y se sintetizan gran cantidad de factores tisulares de crecimiento que actúan localmente, sin regulación endocrina, a diferencia de lo que ocurre en el crecimiento postnatal. La expresión génica diferenciada se establece mediante mecanismos desconocidos. Y finalmente el ambiente en el cual se desarrolla, el lecho materno, a través del tamaño uterino y de su propio estado de salud también condicionan el crecimiento fetal.

### Factores genéticos

Los factores genéticos tanto maternos como fetales influyen el crecimiento intrauterino. Modelos matemáticos han estimado que los factores genéticos pueden explicar hasta un 38% de las variaciones observadas en el peso al nacer. De este 38%, un 53% sería debido al genotipo materno, un 39% al genotipo fetal y un 5% al sexo fetal<sup>21,22</sup>.

El peso al nacimiento muestra variaciones étnicas y raciales. En el Reino Unido, los recién nacidos hijos de madres irlandesas tienen un peso superior al de los recién nacidos de madres inglesas. En Singapur los recién nacidos de madres europeas tienen un peso superior al de los recién nacidos de madres chinas y el de éstos es superior al de los recién nacidos de madres indias. En Estados Unidos existen diferencias entre blancos y negros de similar situación económica. En general los recién nacidos varones tienen 150 gramos y 0,65 centímetros más que las niñas<sup>23-30</sup>. Hasta un 10% de los casos de retraso de crecimiento intrauterino tienen anomalías génicas específicas y errores congénitos del metabolismo. Las anomalías cromosómicas pueden originar: *a*) interrupción del embarazo; *b*) retraso de crecimiento intrauterino: trisomías 15, 18, 21 y síndrome de Turner; y *c*) exceso de crecimiento: duplicación del brazo corto del cromosoma 11, síndrome de Beckwith-Wiedman<sup>1,2,37</sup>.

### Factores nutricionales

El crecimiento intrauterino depende del aporte de nutrientes energéticos (glúcidos, lípidos), plásticos (aminoácidos, lípidos estructurales), vitaminas, oligoelementos, minerales, agua y oxígeno. El aporte se hace por difusión previamente al desarrollo de la placenta y posteriormente a través de la circulación utero-placentaria-fetal y depende directamente de la ingesta y reservas maternas. Las necesidades nutricionales fetales dependen del ritmo de acreción tisular o síntesis de novo, y de la tasa de utilización de nutrientes para obtener energía. El estado nutricional del feto puede regular la expresión de genes específicos de los transportadores y de las enzimas involucradas en las vías metabólicas<sup>38-43</sup>.

Las necesidades energéticas fetales se han estimado en unas 100 Kcal/día y las necesidades energéticas extras maternas para mantener el embarazo en unas 136 Kcal/día. El resultado final son unas necesidades promedio de 240 Kcal/día, es decir unas 80.000 Kcal para todo el embarazo<sup>44</sup>. La malnutrición materna antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo va a condicionar alteraciones a nivel placentario, con disminución de las vellosidades y consecuente carencia fetal de substratos energéticos y no energéticos durante el período de máxima multiplicación celular teniendo como resultado carencias fetales importantes. Si la malnutrición ocurre durante el tercer trimestre, cuando el ritmo de multiplicación celular es menor y se están constituyendo las reservas energéticas, fundamentalmente tendrá repercusiones sobre el depósito de grasa corporal<sup>44-46</sup>. Los datos obtenidos en la población holandesa durante el período de hambre de los años 1944-1945, correspondiente a la segunda guerra mundial, mostraron que el grado de malnutrición materna tenía que ser muy severo para afectar el crecimiento fetal, indicando estos datos una redistribución de los substratos energéticos y plásticos de la madre hacia el feto con

objeto de mantener prioritariamente el crecimiento y bienestar fetal<sup>47</sup>. De una forma opuesta, la suplementación calórica durante el tercer trimestre de embarazo en poblaciones de Java con poca ingesta calórica mostró un efecto beneficioso sobre el peso al nacimiento<sup>48</sup>.

La glucosa es el mayor sustrato energético utilizado por el feto, y su aporte está directamente relacionado con las concentraciones maternas. Otro importante sustrato energético fetal es el lactato sintetizado por la placenta. El hígado fetal es también capaz de almacenar glucosa y un acumulo hepático de glucógeno ocurre en el tercer trimestre del embarazo. Los aminoácidos prácticamente no son oxidados al ser vitales para el alto grado de síntesis proteica relacionada con las altas tasas de multiplicación y diferenciación celular. Los lípidos son utilizados por el feto de tres formas: los oxida, los almacena como reserva energética, y los utiliza formando parte de las membranas celulares y de la grasa estructural del sistema nervioso y retina. Los triglicéridos maternos son hidrolizados en la placenta a ácidos grasos y glicerol a través de una lipoproteinlipasa placentaria, aunque también pueden atravesar directamente la placenta. La función principal de éstos no sería la de ser oxidados, sino la de formar parte de las reservas energéticas fetales. Estas se constituyen fundamentalmente en el tercer trimestre. Un feto de 28 semanas tiene unas reservas grasas de 47,3 gramos para un peso total de unos 1.000 gramos. Un feto a término tiene unas reservas grasas de 525 gramos para un peso total de 3.500 gramos, siendo el 85% de estas de distribución subcutánea. El peso total se ha multiplicado por 3,5 y el contenido graso por 11. La composición en ácidos grasos del tejido graso fetal esta influenciada por la ingesta materna<sup>1,2</sup>.

Otro aspecto en la nutrición fetal lo constituye el aporte de minerales y oligoelementos. La importancia de un aporte cálcico para la correcta mineralización del esqueleto y para constituir las reservas necesarias para el período neonatal inmediato, es evidente. Un aporte constante de calcio y fósforo es necesario para la correcta mineralización ósea del esqueleto fetal. El esqueleto del recién nacido contiene 30 gramos de calcio y 17 gramos de fósforo. La aposición se realiza fundamentalmente durante el tercer trimestre a un ritmo de unos 150-200 mg de calcio/día. En los recién nacidos prematuros el riesgo de hipocalcemia es evidente al no haberse constituido las reservas. La alimentación materna, la vitamina D, y sus depósitos esqueléticos de calcio constituyen la fuente de este aporte hacia el feto<sup>1,2,49</sup>.

La nutrición fetal es un factor regulador del crecimiento fetal. La malnutrición materna no sólo es un factor limitante de la potencialidad de crecimiento fetal, sino que puede estar en origen de anomalías en el desarrollo fetal que pueden ser la causa de patología en la vida adulta. En este sentido los estudios de Barker la han asociado con la aparición en el adulto del llamado síndrome me-

tabólico<sup>50</sup>. La sobrenutrición fetal, hijos de madres diabéticas mal controladas en el tercer trimestre de embarazo, resulta en una macrosomía fetal. Más recientemente también se ha asociado el sobrepeso al nacer y la duración de la gestación con el desarrollo posterior del síndrome de ovario poliquístico<sup>51</sup>.

### Factores placentarios

La implantación, placentación y desarrollo del lecho vascular uteroplacentario constituyen un aspecto muy importante para el crecimiento fetal. Múltiples son las funciones placentarias en relación con el crecimiento fetal. Inmunológicas en relación con la tolerancia materna del feto. Nutricionales: difusión de nutrientes. Homeostáticas: difusión de productos del metabolismo fetal. Hormonales con efectos sobre la madre, sobre el feto y sobre la propia placenta: síntesis de esteroides, hormonas peptídicas y factores de crecimiento. La placenta crece durante toda la gestación incluso de una forma mucho más rápida que el feto hasta la semana 33, existiendo una clara asociación entre peso placentario y peso fetal. La placenta contribuye al crecimiento fetal al menos desde tres aspectos diferentes: aportando nutrientes y oxígeno, regulando la difusión a la circulación materna de los productos del metabolismo fetal y actuando como un auténtico órgano endocrino con repercusiones sobre el metabolismo materno y fetal.

En la transferencia de nutrientes, oxígeno, macromoléculas y productos del metabolismo fetal intervienen procesos de difusión pasiva, transporte activo y endocitosis a nivel de las microvellosidades del sincitoblasto. Estos fenómenos están directamente relacionados con el tamaño placentario. La carúnculectomía experimental en ovejas claramente ha conducido a un retraso de crecimiento intrauterino en el que la hipoxia, la reducción del aporte fetal de nutrientes y de la transferencia de productos del metabolismo fetal y la deficiencia en la síntesis de hormonas placentarias, desempeñan un papel combinado. La disminución del flujo placentario, directamente relacionado con el flujo uterino y con la volemia materna puede conducir a situaciones similares, tal como se observa en la clínica humana en ciertos casos de retraso de crecimiento intrauterino. La oxigenación *in útero* es esencial para el desarrollo fetal y está directamente relacionada con la capacidad de difusión del oxígeno y con el flujo placentario. La reducción del aporte de oxígeno en el feto condiciona una limitación en su capacidad genética de crecimiento, así como alteraciones de la secreción hormonal estando la síntesis de hormonas esteroideas, triiodotironina, e IGF I disminuidas junto a un incremento en el cortisol plasmático<sup>52</sup>.

### La placenta como órgano endocrino

La placenta es un auténtico órgano endocrino que sintetiza hormonas específicas como el lactógeno placentario y la gonadotrofina coriónica, y que duplica la síntesis

de otras hormonas tanto maternas como fetales. La placenta sintetiza factores hipotalámicos liberadores de hormona de crecimiento, de gonadotropinas, de ACTH y de TSH; hormonas hipofisarias: (hormona de crecimiento y ACTH) y hormonas sistémicas (esteroides). Además la placenta sintetiza diversos factores de crecimiento y citocinas relacionadas con la regulación del propio crecimiento placentario y la tolerancia inmunológica fetal<sup>53-55</sup>. La implantación, mantenimiento y parto dependen un complejo sistema hormonal en el que interaccionan madre, placenta y feto, formando una única unidad funcional. La primera señal endocrina necesaria para la implantación es la secreción de gonadotropina coriónica por el trofoblasto, siendo éste a su vez es una fuente importante de citocinas y factores de crecimiento. El soporte hormonal de la gestación se transfiere progresivamente desde el cuerpo lúteo a la placenta ya desarrollada. Hacia finales del primer trimestre de la gestación la placenta asume la responsabilidad de la secreción de estrógenos, progesterona y gonadotropina coriónica. Durante el segundo y tercer trimestres la placenta es la única fuente de producción hormonal al haber desaparecido completamente el cuerpo lúteo<sup>53,54</sup>.

### **Lactógeno placentario**

El lactógeno placentario humano (LPh) es una hormona péptidica, relacionada con la hormona de crecimiento que es sintetizada exclusivamente por la placenta. El gen del lactógeno placentario pertenece a la familia del gen de la hormona de crecimiento<sup>56,57</sup>. La síntesis de lactógeno placentario puede ser detectada en el sincitotrofoblasto tan temprano como entre el 5.º y 10.º días postimplantación. En la sangre materna sus niveles se incrementan con el desarrollo del embarazo, siendo detectable desde la 6.ª semana. La mayor parte circula en la madre siendo en el feto las concentraciones 100 veces inferiores. En la madre actúa como una hormona anabólica: incrementa la secreción de insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, favorece la retención de nitrógeno y ha sido relacionada con el aumento en las concentraciones plasmáticas de IGF-I. Su objetivo sería incrementar la cantidad de glucosa y aminoácidos disponibles en la circulación materna para ser transferidos a la circulación fetal, es decir aumentar la biodisponibilidad de nutrientes para el feto. Además tiene una acción lipolítica en la madre que facilitaría la utilización de sus reservas grasas y un menor consumo de glucosa y aminoácidos durante el ayuno, con el consiguiente incremento en la oferta de éstos al feto. En resumen es una hormona con efectos anabólicos en la madre que tiene como objetivo final incrementar la biodisponibilidad de glucosa y aminoácidos en la circulación placentaria y fetal<sup>58</sup>. Se han descrito receptores y acciones biológicas en diversos tejidos fetales donde estimula la glucogenogénesis hepática, la captación de aminoácidos por parte de los tejidos fetales, la proliferación de mioblastos y fibro-

blastos<sup>58-60</sup>. Nosotros hemos podido comprobar un efecto directo sobre condrocitos fetales humanos en cultivo en el sentido de estimular la síntesis de ADN<sup>1</sup>.

En resumen el lactógeno placentario sería una hormona con acciones anabolizantes a nivel materno y fetal, y con posibles acciones directas sobre diversos tejidos fetales, entre ellos el cartílago de crecimiento. Regularía el crecimiento fetal de una forma global incrementando la biodisponibilidad de glucosa y aminoácidos en la circulación materna y fetal y facilitando su captación por las células fetales. Además de esta acción global sobre el crecimiento un posible efecto directo sobre el crecimiento del sistema esquelético también ha de contemplarse a raíz de sus efectos sobre síntesis de ADN en el cartílago epifiseal. Sin embargo, se han descrito delecciones de su gen que no han condicionado retraso de crecimiento intrauterino y han dado lugar a recién nacidos normales<sup>61</sup>.

### **Hormona de crecimiento placentaria**

En las células del sincitotrofoblasto placentario se expresa el gen de la hormona de crecimiento (GH2), sintetizándose hormona de crecimiento<sup>62,63</sup>. La hormona de crecimiento placentaria difiere de la hormona de crecimiento hipofisaria en 13 aminoácidos y es más básica. Es sintetizada en dos formas una glicosilada de 25 kDa y otra no glicosilada de 22 kDa. Se han obtenido anticuerpos monoclonales específicos que permiten diferenciarla en los radioinmunoensayos de la hormona hipofisaria. Sus niveles en plasma materno comienzan a incrementarse a partir de las 15.ª-20.ª semanas de gestación. Hasta ese momento la única hormona de crecimiento detectable en plasma materno es de origen hipofisario, mostrando el patrón típico de secreción en forma pulsátil. A partir de las 15.ª-20.ª semanas de gestación, los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento placentaria comienzan a aumentar progresivamente, disminuyendo al mismo tiempo los de la hormona hipofisaria hasta su desaparición total. El incremento en los niveles de hormona placentaria conlleva un incremento paralelo de IGF-I plasmático materno. Al inicio de trabajo del parto los niveles plasmáticos comienzan a disminuir hasta su total desaparición tras éste. No se han detectado niveles circulantes en la sangre del cordón ni en la circulación fetal. Los efectos biológicos de la hormona de crecimiento placentaria no son aún bien conocidos. Es capaz de unirse a las proteínas de transporte de la hormona hipofisaria, así como a sus receptores y sus concentraciones en plasma guardan buena relación con las de IGF-I materno. Una función anabolizante en la madre en el sentido de permitir la biodisponibilidad de nutrientes en la circulación fetoplacentaria y regular de esta forma el crecimiento fetal ha sido sugerida. Los factores que controlan su secreción son igualmente desconocidos y un efecto directo sobre los tejidos fetales no ha sido demostrado, tal como sugiere el hecho de que no esté presente en la

circulación fetal. Sin embargo, el hecho de que sea sintetizada por la placenta y que ésta exprese receptores para la hormona de crecimiento, sugiere que podría estar implicada también en la regulación del crecimiento placentario. Sus efectos irían en el mismo sentido que el lactógeno placentario actuando como hormona anabólica a nivel materno con objeto de facilitar la biodisponibilidad de nutrientes en la circulación fetal, aparte de poder estar involucrada también en la regulación autocrina/paracrina de crecimiento placentario<sup>64-70</sup>.

### **Gonadotropina coriónica**

Las células del cuerpo lúteo y del sincitotrofoblasto sintetizan gonadotropina coriónica, hormona estructuralmente similar a la hormona luteotropa hipofisaria, que circula en el compartimento materno y en el fetal. Entre sus funciones estarían mantener el cuerpo lúteo durante el primer trimestre, particularmente durante las primeras 4-6 semanas, regulando la síntesis de estrógenos y progesterona. Su síntesis estaría regulada por el factor hipotalámico liberador de gonadotropinas sintetizado por las células del citotrofoblasto. Sus niveles en la circulación materna se incrementan progresivamente alcanzando un pico máximo hacia los 120 días de gestación, pico que no se modifica hasta el parto. En el feto regula la síntesis testicular de testosterona y contribuye a la diferenciación sexual. Concentraciones plasmáticas elevadas se han encontrado en embarazos con trisomía 21<sup>1</sup>.

### **Esteroides placentarios**

La placenta sintetiza progesterona a partir del colesterol, siendo parte de ésta utilizada por la suprarrenal fetal y el resto eliminada por la madre. La placenta expresa también las actividades enzimáticas 16 alfa-hidroxiilasa y sulfotransferasa. A través de ellas metaboliza la mayor parte de la DHA sintetizada por la suprarrenal fetal en un estrógeno biológicamente inactivo, el estriol y cuya cuantificación en la clínica es un índice de actividad placentaria. La placenta también expresa las actividades enzimáticas sulfatasa y P-450-AROM, sintetizando grandes cantidades de estrona y estradiol a partir del sulfato de DHA; así como la actividad 11-beta-hidroxiesteroidehidrogenasa tipo 2 metabolizando el cortisol a corticosterona. Estos esteroides estarían implicados en la regulación del crecimiento uterino y del flujo sanguíneo placentario y consecuentemente en el crecimiento fetal<sup>71</sup>.

### **Factores de crecimiento placentarios**

La placenta sintetiza varios factores de crecimiento, que están implicados mediante un mecanismo de acción autocrino/paracrino en el crecimiento y diferenciación de las células del sincitotrofoblasto. Entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), los factores transformadores de crecimiento- beta (TGF-beta), el factor de creci-

miento fibroblástico, el factor de crecimiento endotelial y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas son los mejor caracterizados. La placenta no sólo sintetiza estos factores sino que también expresa sus receptores sugiriendo estos datos que su mecanismo de acción es autocrino/paracrino<sup>53,72,73</sup>. Estos factores regulan el crecimiento de la placenta, sus interacciones con el endometrio materno, y de una manera indirecta el crecimiento del feto. Los receptores para el EGF se incrementan a lo largo de la gestación y su expresión guarda relación con la diferenciación de los citotrofoblastos en sincitotrofoblastos en experimentos in vitro. Además una alteración en la expresión de los receptores del EGF ha sido encontrada en placentas de recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino. Estos datos sugieren la importancia del EGF en la regulación del crecimiento placentario y secundariamente en la del crecimiento fetal<sup>74</sup>. Los IGFs actuarían localmente y estarían implicados en la regulación autocrina/paracrina del crecimiento placentario, no considerándose que influyeran los niveles de la circulación materna ni fetal.

### **Factores maternos**

Al menos por tres mecanismos diferentes los factores maternos regulan el crecimiento fetal. 1) Provee el oxígeno y los nutrientes plásticos, energéticos y no energéticos necesarios para el crecimiento fetal y elimina los productos del metabolismo fetal a través de sus propios sistemas homeostáticos: hígado, pulmón y riñón fundamentalmente. 2) Aparecen nuevas hormonas en su sangre: lactógeno placentario y hormona de crecimiento placentaria; se incrementa la tasa de secreción de insulina; y aumentan significativamente los niveles de IGF-I y de su proteína de transporte IGFBP-3. Todos estos cambios tienen un marcado carácter anabolizante con objeto de retener los nutrientes y proveer el gasto energético necesario para el crecimiento de la unidad fetoplacentaria<sup>1,2</sup>. Es interesante señalar el trabajo de Reece<sup>75</sup>, en el que se estudiaron simultáneamente durante la gestación (21-40 semanas) las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3, en plasma materno, en plasma fetal (obtenido por funiculocentesis) y en líquido amniótico. Las concentraciones plasmáticas de IGF-I e IGFBP-3 aumentan significativamente en la circulación materna durante la gestación al igual que lo hacen sus concentraciones en líquido amniótico y en plasma fetal. Sin embargo los valores maternos son mucho más elevados que los encontrados en sangre fetal y en líquido amniótico. Los valores de estos dos últimos compartimentos son similares. Estos datos indican que la síntesis de IGF-I es regulada independientemente en la madre y en el feto, no existiendo transferencia entre ambas circulaciones, y al mismo tiempo que las concentraciones en líquido amniótico reflejan las concentraciones fetales. 3) Durante el embarazo el tamaño uterino aumenta progresivamente y de una forma especial durante

TABLA 1. Relación entre las concentraciones promedio en plasma de GH y de IGFs y los valores promedio de incremento en longitud y peso, durante el desarrollo fetal y el primer año de vida

Edad gestacional (semanas)	GH (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	IGF-II (ng/ml)	Longitud (cm/semana)	Peso (g/semana)
16-26	100	56	209	1,8	90
27-32	50	56	209	1,3	75
33-36	50	70	308	1,0	290
36-40	25	79	208	0,7	185
Años edad posnatal					
0-1	5	150	400	0,48	135

el tercer trimestre, siendo éste un factor limitante del crecimiento fetal, tal como ha sido comprobado en embarazos múltiples.

Los factores maternos son tan importantes que su disfunción no sólo puede alterar el crecimiento uterino sino cambiar la llamada programación genética fetal en el sentido de producir alteraciones funcionales en el feto que posteriormente pueden tener repercusiones sobre la expresión de patología durante la infancia, adolescencia y edad adulta. En este sentido se ha señalado la asociación de retraso de crecimiento intrauterino con retraso de crecimiento postnatal, con insulinoresistencia en la infancia y adolescencia, con el síndrome X (insulinoresistencia, diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial) en el adulto (ver más adelante). Por el contrario el sobrepeso fetal se ha asociado con hipoglucemia neonatal y con el desarrollo de poliquistosis ovárica<sup>51</sup> y obesidad en la edad adulta<sup>76</sup>.

### Hormonas y factores de crecimiento fetales

Ya desde las primeras divisiones celulares, más tarde durante la embriogénesis y posteriormente durante el desarrollo fetal se expresa la síntesis de múltiple factores de crecimiento que de una forma autocrina/paracrina van a regular la multiplicación y diferenciación celular. Al mismo tiempo, en sangre fetal comienzan a detectarse secreciones hormonales como consecuencia de la diferenciación del sistema hipotálamo-hipofisario-órgano periférico. De estas secreciones hormonales algunas son fundamentales para el crecimiento y diferenciación de sus órganos diana, tal es el caso de la testosterona, de las hormonas tiroideas, del ACTH, del cortisol y de la insulina. Otras hormonas como la hormona de crecimiento tienen un papel más discutido en relación con el crecimiento global fetal. Finalmente los niveles en sangre de ciertos factores de crecimiento como el IGF-I y el IGF-II son detectables y se modifican durante la gestación en relación con el tamaño fetal.

### Hormona de crecimiento (GH)

El papel de la hormona de crecimiento en la regulación del crecimiento fetal es materia de discusión. Está presente en la hipófisis fetal a partir de la 12.<sup>a</sup> semana de ges-

tación, pasando a la circulación sanguínea y alcanzando valores tan elevados como 100 ng/ml hacia la mitad de la gestación para ir disminuyendo posteriormente. Sin embargo, hacia el final de la gestación y durante el período neonatal inmediato las concentraciones plasmáticas de hormona de crecimiento siguen siendo aún elevadas no alcanzándose las concentraciones propias del niño prepupal hasta el segundo mes de vida. Se ha especulado que durante el desarrollo fetal existe una resistencia periférica a la acción de la GH. Sin embargo es curioso señalar que las concentraciones plasmáticas más elevadas de hormona de crecimiento se corresponden con la época del desarrollo fetal en la que el incremento en longitud es mayor (tabla 1),<sup>77,78-81</sup>.

Receptores para la hormona de crecimiento han sido identificados en células precursoras de la médula ósea durante la embriogénesis<sup>82</sup> y en diversos tejidos fetales humanos<sup>60,83</sup>. Igualmente las proteínas de transporte de la hormona de crecimiento están presentes en sangre fetal<sup>84</sup>. Acciones biológicas estimulando la síntesis de ADN han sido demostrados en sistemas *in vitro* de cultivo hepatocitos fetales humanos<sup>85</sup>, en células de la corteza cerebral (neuronas y células de la glía)<sup>86</sup> y nosotros mismos los hemos evidenciado en condrocitos fetales humanos. Una acción directa sobre las células beta pancreáticas estimulando la replicación de ADN también ha sido observada en fetos de ratas<sup>87</sup>. Esta acción es también sugerida por el hecho de que en los fetos anencefálicos hijos de madres diabéticas mal controladas no se produce la hiperplasia de las células beta ni la hiperinsulinemia fetal<sup>88</sup>.

Estos datos indican que el feto produce cantidades elevadas de hormona de crecimiento, que sus proteínas de transporte están presentes en sangre fetal, que en los tejidos fetales existen receptores para esta hormona, y que ejerce efectos biológicos sobre la multiplicación celular en varios tejidos fetales. Sin embargo, los datos clínicos obtenidos en recién nacidos con hipopituitarismo congénito y aplasia pituitaria, mostrando una longitud y peso normales al nacimiento hicieron dudar del papel de la hormona de crecimiento en la regulación del crecimiento fetal, aunque es preciso señalar que este tipo de patología no presupone una deficiencia total de hormona de

crecimiento<sup>89</sup>. Más recientemente el análisis de la longitud al nacimiento en recién nacidos con deleciones del gen de la hormona de crecimiento, en el síndrome de resistencia periférica a la acción de la hormona de crecimiento, e incluso en otras series con déficit congénito idiopático de hormona de crecimiento ha mostrado que estos recién nacidos presentan una longitud inferior a la de los recién nacidos normales, replanteándose el efecto de la hormona de crecimiento en el crecimiento fetal global y en el crecimiento del esqueleto óseo<sup>39,90-92</sup>. Nosotros mismos hemos observado talla baja al nacer en algunos pacientes con mutaciones del gen de la GH, GH1.

Tal como discutiremos más adelante el crecimiento fetal es el resultado de múltiples factores, la ausencia o deficiencia de uno de ellos puede ser compensado por los otros. Esta es la razón por la cual los modelos clínicos de deficiencias hormonales fetales reguladoras del crecimiento no se expresan de la misma manera que durante el crecimiento postnatal, durante el cual su regulación depende de una forma mucho más directa de la GH. Durante el desarrollo fetal la nutrición y factores tisulares de crecimiento sus principales agentes reguladores y la deficiencia de GH puede ser compensada por otros factores.

#### **Factores de crecimiento con acción similar a la insulina: IGF-I e IGF-II**

A diferencia de lo que ocurre durante el crecimiento postnatal donde el IGF-I es sintetizado fundamentalmente en el hígado y en menor grado en otros tejidos, durante el desarrollo fetal prácticamente todos los tejidos tienen la capacidad de sintetizar IGF-I e IGF II y sus proteínas de transporte<sup>8-10,39,52,73,77,93-111</sup>. En animales de experimentación IGF II y su receptor son expresados ya en estadios de desarrollo tan precoces como en el de dos células y los receptores de IGF I e insulina en el estadio de ocho células. El IGF II sería el principal factor de crecimiento durante el desarrollo previo a la implantación y ejercería sus efectos tanto a través del receptor de IGF I como el suyo propio. En estadios posteriores del desarrollo embrionario y fetal se expresaría de manera mucho más importante el IGF I y éste sería el principal factor regulador del crecimiento estimulando la síntesis de proteínas y la multiplicación celular. Sus efectos serían ejercidos a través de su propio receptor.

Niveles de ARNm para el IGF-I han sido detectados ya en el primer trimestre de gestación y aumentan considerablemente en el segundo y tercer trimestre, expresándose su gen en los tejidos conectivos y células de origen mesenquimatoso. No todos los tejidos expresan ARNm para IGF-I de manera similar. Los niveles más elevados se han detectado en intestino, piel, riñón y pulmón. Niveles menores se han detectado en cerebro e hígado. Algo similar ocurre para el IGF-II, expresándose en cartílago, hígado, riñón, músculo, suprarrenal, corteza cerebral y pulmón. Los niveles de expresión tisular del ARNm para

IGF II, a diferencia de lo que ocurre para el IGF I, disminuyen al incrementarse la edad fetal en todos los tejidos excepto en el cerebro donde se expresan de una forma predominante a nivel de las células gliales, leptomeninges y plexos coroideos.

La importancia de IGF-I e IGF-II en la regulación del crecimiento fetal ha sido de una forma brillante puesta de manifiesto al valorarlo en modelos animales en los que se ha manipulado la expresión génica de estos factores y la de sus receptores. La manipulación genética del gen de IGF-II ha permitido demostrar que aquellos ratones que expresan el gen de IGF-II una diez veces menos que los ratones normales, presentan un retraso de crecimiento fetal y placentario de un 40% en relación a los que expresan completamente el gen para IGF-II. Algo parecido ocurre cuando la expresión del gen para IGF-I es bloqueada. El bloqueo de la expresión génica del gen de IGF-I y el de su receptor conduce a un severo retraso de crecimiento prenatal y postnatal, con afectación importante del crecimiento del esqueleto óseo y del tejido muscular. Los experimentos de bloqueo combinado de genes para IGF-I, IGF-II y de sus receptores han permitido establecer que los efectos biológicos de IGF-I e IGF-II están mediados fundamentalmente a través del receptor para IGF-I, que en el ratón IGF-II es esencial para el crecimiento del embrión, y que IGF-I regularía el desarrollo de estadios fetales posteriores. En resumen la limitación de la expresión génica de IGF-I e IGF-II y del receptor de IGF-I tiene como consecuencia un severo retraso de crecimiento intrauterino<sup>8,96,97</sup>. Además también se han observado diferencias en el patrón de crecimiento en relación a la cantidad de IGF-I sintetizada. Así cuando los embriones de ratones genéticamente seleccionados para expresar niveles altos y bajos de IGF-I son trasplantados en un ratón normal, aquellos embriones que expresan niveles elevados de IGF-I crecen más que los que expresan niveles bajos de IGF-I<sup>98</sup>.

La reciente descripción de un paciente con una deleción parcial del gen de IGF I ha permitido comprobar en clínica humana la importancia del IGF I tanto en el crecimiento intrauterino como en el postnatal, así como el papel relevante de IGF I en la diferenciación y crecimiento de órganos fetales. El paciente tenía un severo retraso de crecimiento intrauterino con una longitud de 37,8 cm (-5,4 DE), un peso de 1.360 gramos (-3,9 DE) y un perímetro craneal de 27 cm (-4,9 DE) al nacer tras 37 semanas de gestación. Además asociaba malformaciones como micrognatia, microcefalia, sordera sensorial, clinodactilia bilateral y línea palmar única. El retraso de crecimiento se acentuó de forma severa durante el desarrollo postnatal<sup>112,113</sup>. Más recientemente se ha sugerido también una relación entre polimorfismos del gen del IGF I y retraso de crecimiento intrauterino<sup>114</sup>.

IGF-I e IGF-II tienen receptores específicos en múltiples tejidos fetales, donde actúan por un mecanismo au-



tocino/paracino regulando la multiplicación y diferenciación celular. La expresión del receptor tipo I, para el que IGF-I presenta mayor afinidad es esencial para la aparición de los efectos promotores del crecimiento y ya se expresa tan tempranamente como en la embriogénesis. La expresión del receptor tipo II, para el cual IGF-II tiene más afinidad, es más precoz que la del IGF I y disminuye de forma paralela a la expresión de ARNm para IGF-II a lo largo de la gestación. Las concentraciones plasmáticas de IGF-I e IGF-II son muy bajas durante el desarrollo fetal y se incrementan progresivamente en relación con el tamaño del feto (tabla 1). Estos datos sugieren que la síntesis tisular y la acción local mediante un mecanismo autocrino/paracino son sin duda los hechos más importantes durante el desarrollo fetal, confiriendo poca relevancia a un posible mecanismo de acción endocrino tanto en la regulación de su síntesis, como para su mecanismo de acción. En efecto tal como queda reflejado en la tabla 1, concentraciones plasmáticas bajas de IGF I e IGF II corresponden al período de desarrollo fetal en el cual el incremento en longitud es mayor (semanas 16.<sup>a</sup>-26.<sup>a</sup>). Sin embargo estas concentraciones, y particularmente las de IGF I se incrementan de forma paralela al ritmo de incremento ponderal fetal. Estos datos sugerirían que a medida que aumenta la diferenciación y la hiperplasia celular (reflejadas mejor por el incremento en peso que por el incremento en longitud) a lo largo de la gestación, cantidades mayores de IGFs tisulares serían sintetizadas, ejercerían su acción localmente y pasarían a la circulación sanguínea.

IGF-I e IGF-II circulan en plasma unidos a proteínas específicas de transporte de las que se han identificado hasta el momento actual seis tipos. Niveles detectables de los tipos 1, 2 y 3 se han cuantificado en el suero fetal<sup>75,102,107</sup>. Los niveles de IGFBP 3 parecen no cambiar a partir de la 25 semana de edad gestacional hasta el nacimiento<sup>107</sup>. Su significación biológica durante el desarrollo fetal no es conocida. Sin embargo, niveles disminuidos de IGFBP 3 en sangre del cordón se han descrito en recién nacidos a término con retraso de crecimiento intrauterino en relación a los que presentan los recién nacidos a término con crecimiento normal y en éstos, a su vez, los valores de IGFBP 3 también son inferiores a los que presentan los recién nacidos a término con sobrepeso. Es interesante destacar que en estos tres grupos de recién nacidos los niveles de IGFBP 1 tienen un patrón contrario: son mayores en los retrasos de crecimiento intrauterino que en los que tienen un crecimiento normal y a su vez en éstos son mayores que en los nacidos con sobrepeso, en relación con la regulación de sus niveles de forma opuesta por la secreción de insulina<sup>107</sup>.

En el cartílago epifiseal fetal, tal como posiblemente ocurra también en otros tejidos, el IGF-I, el IGF-II y sus proteínas de transporte IGFBP-3 e IGFBP-4 son sintetizadas localmente y ejercen efectos biológicos tal como no-

sotros hemos comprobado sirviéndonos de un modelo in vitro de cultivo de condrocitos fetales humanos<sup>103,115</sup>. Es posible que cada uno de estos factores ejerza efectos diferentes según el grado de diferenciación celular. Poco se conoce sobre los factores que regulan la síntesis de IGF-I e IGF-II durante la vida fetal. A diferencia de lo que ocurre en el desarrollo postnatal donde la hormona de crecimiento y el aporte de nutrientes regulan los niveles plasmáticos de IGF-I, y en consecuencia la expresión tisular de su ARNm y posiblemente también sus efectos biológicos, las bajas concentraciones plasmáticas de IGF-I observadas durante el desarrollo fetal poco tienen que ver con las elevadas concentraciones de hormona de crecimiento de este período (tabla 1). Otra cuestión diferente y aún por resolver es, si a nivel tisular y concretamente a nivel del cartílago epifiseal, la hormona de crecimiento puede regular la expresión de ARNm para IGF-I y/o alguna de sus proteínas transportadoras. El aporte de nutrientes y el estado nutricional del feto parecen ser los mayores agentes reguladores de los IGFs y al menos de dos de sus proteínas de transporte IGFBP 1 e IGFBP 3. En efecto niveles bajos de IGF I, IGF II e IGFBP3 se han observado en la sangre de cordón de recién nacidos a término con bajo peso al nacer y valores elevados de estas mismas hormonas en los recién nacidos a término con sobrepeso, en relación con los valores que presentan los recién nacidos a término con peso normal. Interesantemente, en estos mismos grupos de recién nacidos los niveles de insulina en sangre de cordón estaban disminuidos en aquellos que presentaban retraso de crecimiento intrauterino y eran elevados en los recién nacidos con sobrepeso. Una evolución inversa siguieron los valores de IGFBP1<sup>77,80,81,107</sup>.

Todos estos datos indican la estrecha relación que existe entre aporte de nutrientes al feto, expresividad de IGFs, de IGFBPs, insulinemia y crecimiento fetal. Al mismo tiempo que señalan a la nutrición fetal como uno de los agentes más importantes en la regulación del crecimiento fetal. Durante el desarrollo fetal parece ser que la disponibilidad tisular de nutrientes, y particularmente de glucosa desempeñarían un papel en la regulación de la síntesis de IGF-I. Poco se conoce sobre los factores que regularían la síntesis de IGF II<sup>73,75</sup>. Sin embargo, los datos clínicos expuestos en la tabla 1 sugieren que los factores nutricionales posiblemente desempeñen el papel más importante en la expresión de los niveles tisulares de IGF I e IGF II, al asociarse sus concentraciones plasmáticas más elevadas, particularmente para el IGF-II, con las épocas del desarrollo fetal en las que el incremento ponderal es mayor.

### **Insulina**

La insulina es considerada como una hormona clave en la regulación del crecimiento fetal. Regulación que realiza a través de sus efectos promotores del anabolismo tisular.

Estimula la síntesis proteica, la síntesis de glucógeno y regula la lipólisis durante el desarrollo fetal. Además durante el desarrollo embrionario estimula la síntesis de ADN, efecto que no es retenido durante el desarrollo fetal a concentraciones fisiológicas<sup>116</sup>. Numerosos datos clínicos avalan la importancia de la insulina en la regulación del crecimiento fetal, a diferencia de lo que ocurre con otras hormonas, como la hormona de crecimiento. Estos datos apoyan la idea de que el crecimiento fetal es regulado fundamentalmente por el aporte nutricional a unas células con gran capacidad de multiplicación y diferenciación, y que los mecanismos hormonales de regulación endocrina del crecimiento se instauran durante la vida extrauterina. Efectivamente, en situaciones de hipoinsulinemia crónica que comportan una mala utilización de los nutrientes aportados al feto, un retraso de crecimiento evidente se ha observado, tal como ocurre en la agenesia de páncreas, en el leprechaunismo y en los recién nacidos con diabetes neonatal transitoria. Lo contrario ocurre en las situaciones de hiperinsulinemia fetal crónica. Un exceso de crecimiento relacionado fundamentalmente con incremento del tejido adiposo se ha observado en hijos de madre diabética mal controlados y en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Los niveles de insulinemia y de IGFBP 1 en la sangre de cordón de recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino, con peso normal y con sobrepeso, ya comentados, añaden nuevos datos al papel relevante de la insulina en el crecimiento, así como a su regulación por el aporte de nutrientes al feto<sup>107</sup>.

### **Esteroides gonadales**

La síntesis de testosterona por el testículo fetal es fundamental para el desarrollo correcto de genitales internos y externos masculinos. El efecto de la testosterona sobre el crecimiento global del feto no se cree que sea importante. Sin embargo, es posible que ciertos grupos celulares, como el conducto de Wolf, el seno urogenital, el músculo y el cartílago epifiseal humano sean órganos diana para la acción androgénica durante el desarrollo fetal. Concretamente en un modelo in vitro de cultivo de condrocitos, nosotros hemos observado la metabolización de testosterona a dihidrotestosterona y la presencia de receptores y efectos biológicos para la dihidrotestosterona, efectos que tenían una intensidad diferente según el sexo fetal, es decir según el ambiente previo de exposición fetal a la testosterona. La significación de estos datos no es bien conocida, aunque sugieren que las células del cartílago epifiseal poseen los mecanismos necesarios y son capaces de responder a concentraciones de andrógenos circulantes en la sangre fetal<sup>117,118</sup>.

El feto se encuentra así mismo expuesto a concentraciones de estradiol durante la gestación. El útero y glándulas mamarias fetales son capaces de responder al estradiol y posiblemente éste regule su crecimiento al ser órganos diana. Otra cuestión diferente es si el estradiol re-

gula el crecimiento fetal global. Tal como ya comentamos (ver más arriba) los niveles de estradiol materno regulan el crecimiento fetal al regular el crecimiento y flujo plasmático uterino. Sin embargo poco se conoce sobre los efectos del estradiol fetal sobre los tejidos fetales. A nivel del cartílago de crecimiento, nosotros hemos observado en condrocitos fetales humanos cultivados un efecto inhibidor del estradiol sobre la síntesis de ADN junto a un efecto estimulador de parámetros relacionados con la mineralización de la matriz extracelular. Estos datos sugieren que el estradiol estimularía la mineralización del cartílago fundamentalmente, dato que está en concordancia con las observaciones clínicas relativas a los efectos de estradiol sobre el cartílago de crecimiento en la vida postnatal. Sin embargo, su significación en el contexto de la regulación del proceso de osificación endocondral durante el desarrollo fetal es desconocida, aunque parece ser claro que el cartílago epifiseal sería un órgano diana para la acción del estradiol durante el desarrollo prenatal al igual que ocurre durante el desarrollo postnatal.

### **Hormonas tiroideas**

El feto es considerado autónomo desde el punto de vista de su función tiroidea a partir de la segunda mitad de la gestación. La falta de hormonas tiroideas no influye en la longitud del feto aunque sí y de una manera importante la mineralización del esqueleto óseo y el desarrollo del sistema nervioso central. En condrocitos fetales en cultivo, nosotros demostramos la presencia de receptores para la T<sub>3</sub>, así como efectos biológicos de esta hormona. Concentraciones plasmáticas fetales de T<sub>3</sub> estimulan parámetros relacionados con la mineralización del cartílago y no tienen efectos sobre la síntesis de ADN. Estos datos experimentales se corresponden con las observaciones clínicas en el hipotiroidismo congénito<sup>119</sup>.

### **Otros factores de crecimiento**

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) ya ha sido comentado en relación a su importancia en el desarrollo de la placenta. Igualmente parece desempeñar un papel importante en el desarrollo fetal. Muchos tejidos fetales lo sintetizan y expresan su receptor, habiéndose implicado en la diferenciación de estructuras epiteliales del feto. Se ha localizado en las glándulas del estómago, píloro, duodeno, en el epitelio traqueal, en los túbulos renales y en la hipófisis. Estimula la maduración pulmonar, promueve el desarrollo del paladar y además estimula la secreción de gonadotrofina coriónica y lactógeno placentario<sup>120-122</sup>.

La familia de los factores de crecimiento transformadores beta (TGF-beta) constituyen un grupo de factores de crecimiento que tanto ellos como sus receptores son ampliamente expresados en todos los tejidos embrionarios y fetales. Se ha sugerido que estos factores junto con los retinoides, oncogenes y otros genes supresores constituirían un sistema de información utilizado por la célula para

regular su proliferación y diferenciación. Son factores que influyen en el desarrollo de una amplia gama de tejidos como el músculo, cartílago, hueso, sistema inmunitario, ovario, testículos, intestino, suprarrenal, hígado, capilares sanguíneos, células de la glía, y neuronas<sup>122-124</sup>. El factor de crecimiento de los queratinocitos ha sido implicado en la maduración del tejido pulmonar y su expresión tisular es regulada por los glucocorticoides<sup>125</sup>.

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y sus receptores son expresados también por los tejidos fetales, siendo particularmente importantes en la diferenciación del cartílago y del hueso. Es interesante señalar que existen tres tipos de receptores y que mutaciones en cada uno de sus genes se han asociado con diversas malformaciones del esqueleto como craneosinostosis, acondroplasia y nanismo tanatóforico tipo I<sup>126,127</sup>. Otros factores de crecimiento como el plaquetario, el factor estimulador de granulocitos, el factor de crecimiento de los endotelios, el factor de crecimiento nervioso, son también expresados por los tejidos fetales y desempeñan sin duda un papel singular en la regulación de su crecimiento mediante mecanismos de acción autocrinos/paracrinos<sup>122</sup>.

### **Leptina**

El feto humano sintetiza leptina y varios trabajos han mostrado que está presente en el líquido amniótico y en el plasma de cordón de gestaciones a término, que la placenta expresa receptores y sintetiza leptina y que los valores de leptina fetal son independientes de los valores de leptina materna, considerándose a los tejidos fetales y a la placenta como órganos productores de leptina<sup>128-134</sup>. En un reciente estudio realizado por nuestro grupo valorando los niveles de leptina en el cordón de 126 recién nacidos de peso adecuado entre 26 y 42 semanas de edad gestacional, y en 256 niños y niñas de edades comprendidas entre 1-20 años de edad, pudimos observar que la leptina se encuentra presente ya en el cordón de edades gestacionales tan tempranas como la 26 semana, que sus valores se incrementa progresivamente con la edad gestacional y con el peso fetal, que existe un dimorfismo sexual siendo los valores de leptina superiores en las niñas que en los niños y que los valores de leptina al final de la gestación son tan altos como en el adulto, cayendo durante el primer mes de vida a valores del orden del 50%, valores que permanecen estables hasta el inicio del desarrollo puberal, momento en el que se produce un incremento particularmente en las adolescentes<sup>128</sup>.

El crecimiento del tejido adiposo fetal se realiza durante el tercer trimestre y una estrecha relación hemos observado entre éste y los niveles de leptina en el cordón fetal. Estos datos sugieren que la leptina del cordón podría reflejar la síntesis por el tejido adiposo fetal y estar directamente implicada en la regulación de su crecimiento, de forma similar ha como ha sido sugerido que puede ocurrir durante la infancia, adolescencia y vida adulta.

Sin embargo, los altos valores de leptina alcanzados al final de la gestación, sugieren que o bien otros tejidos fetales diferentes del adiposo contribuyen al pool circulante de leptina, o que el tejido adiposo sintetiza leptina de una forma cuantitativamente mucho más importante que durante el desarrollo postnatal. Esta segunda posibilidad a su vez, podría indicar que existiría un cierto grado de resistencia periférica a la acción de la leptina durante el desarrollo fetal ligada a una inmadurez funcional de sus receptores en el sistema nervioso central, o que la actividad del adipocito fetal es mucho más intensa que durante la vida postnatal. Sean estas u otras las interpretaciones de este hecho, lo cierto es que la leptina es sintetizada durante el desarrollo fetal y que sus niveles circulantes guardan relación con el crecimiento fetal global, y con el crecimiento del tejido adiposo fetal. Otro hecho a señalar es que el dimorfismo sexual en los niveles circulantes de leptina que tan claramente se observan en la edad adulta, están ya presentes durante el desarrollo fetal. En fetos a término con retraso de crecimiento intrauterino los valores de leptina en el cordón están disminuidos siendo del orden del 50% de los valores de los recién nacidos con crecimiento intrauterino normal<sup>133,135</sup>.

### **MODELOS CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

Existen diversas situaciones clínicas que cursan con exceso y retraso de crecimiento intrauterino; éstas junto a los modelos experimentales animales nos informan sobre la regulación del proceso global del crecimiento fetal, sin perjuicio de que éstos y/u otros factores intervengan en la regulación del crecimiento de un órgano o tejido en concreto. En la tabla 2 están resumidas estas situaciones. La expresión génica correcta de los factores de crecimiento IGF-I, IGF-II y la de sus receptores a nivel de los tejidos fetales son un factor fundamental. Una expresión alterada condiciona un retraso de crecimiento tal como han mostrado los experimentos de bloqueo de la expresión génica y la delección del gen de IGF I en humanos. La carencia crónica de nutrientes fetales condiciona también un retraso de crecimiento, regulando posiblemente junto a otros factores la expresión génica de los factores de crecimiento tisulares. La carencia de hormona de crecimiento y de lactógeno placentario no influyen de una forma importante el crecimiento fetal al igual que tampoco lo hacen la carencia de otras hormonas como esteroides gonadales y hormonas tiroideas, aunque las primeras (andrógenos) son limitantes para la diferenciación sexual y las últimas son limitantes para la maduración funcional del sistema nervioso y del cartílago epifiseal. La carencia de insulina claramente condiciona un retraso de crecimiento fetal, posiblemente asociado a una mala utilización de nutrientes, lo contrario ocurre en las situaciones de hiperinsulinismo. El bloqueo de la expresión génica del substrato-1 del receptor de la insulina

TABLA 2. Factores limitantes del crecimiento fetal. Expresión en modelos clínicos y experimentales

Factor	Expresión	Modelo
1. Malnutrición fetal	Retraso de crecimiento	Humano
2. Déficit de insulina	Retraso de crecimiento	Humano
3. Exceso de insulina	Macrosomía (peso)	Humano
4. Expresión génica bloqueada IGF I, IGF II, IRS-1. Receptores IGF I; IGF II	Retraso de crecimiento	Ratón
5. Deleción gen IGF I	Retraso de crecimiento	Humano
6. Sobreexpresión de IGF II	Macrosomía	Humano
7. Déficit de GH y defectos receptor	Retraso de crecimiento poco importante	Humano
8. Mutaciones gen proteína Rad3	Retraso de crecimiento	Humano
9. Déficit de lactógeno placentario	Crecimiento normal	Humano
10. Déficit T3/T4	Crecimiento normal Retraso maduración ósea Retraso maduración SNC	Humano
11. Déficit de andrógenos	Crecimiento normal Dif. Sexual anómala	Humano
12. Cromosopatías	Retraso de crecimiento	Humano
13. Displasias óseas	Retraso de crecimiento	Humano

(IRS-1) produce así mismo un retraso de crecimiento fetal y postnatal en el ratón. Este sustrato es un sustrato común del receptor de insulina y del receptor de IGF I<sup>36</sup>. Muy recientemente una mutación en el gen de la proteína Rad3 localizado en el cromosoma 3q22 ha sido asociada al Síndrome de Seckel que cursa con un gran retraso de crecimiento intrauterino<sup>37</sup>. Finalmente, en algunas cromosopatías y displasias óseas también se observa retraso de crecimiento.

Estos datos indican que únicamente las situaciones clínicas o modelos animales en los que existen alteraciones cromosómicas, deficiencias en el aporte de nutrientes al feto, mala utilización de éstos como consecuencia de un hipoinsulinismo, o una deficiente expresión génica de factores tisulares de crecimiento (IGF-I, IGF-II entre otros), se acompañan de un grado mayor o menor de retraso de crecimiento intrauterino. La carencia de otros factores hormonales presentes en la sangre fetal no es un factor limitante para el crecimiento global del feto, aunque sí puede serlo para el de ciertos órganos y tejidos fetales, tal como muestran las malformaciones asociadas a deleciones del receptor del factor de crecimiento fibroblástico y de algunos factores de transcripción.

### RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Múltiples factores, unos de origen materno, otros de origen placentario y otros intrínsecos al propio feto pueden condicionar un retraso de crecimiento intrauterino. Se estima que en nuestro medio en el momento actual, una de cada diez gestaciones puede cursar con retraso de crecimiento. Desde un punto de vista práctico, los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino pueden agruparse en dos grandes grupos, existiendo grados in-

termedios entre ellos. El primer grupo estaría formado por aquellos recién nacidos que presentan una alteración global de su crecimiento, tanto el peso como la longitud están disminuidos, son los llamados armónicos o simétricos, y el segundo grupo está formado por aquellos en los que la longitud está conservada siendo únicamente el peso el afectado, son los llamados asimétricos. Esta clasificación tiene importantes implicaciones etiológicas, fisiopatológicas y pronósticas (sobre el crecimiento postnatal). En los primeros los agentes etiológicos han actuado ya desde el período embrionario o en las primeras semanas de desarrollo fetal. Existe una disminución del número de células, son fetos pequeños. En los segundos los agentes etiológicos han actuado fundamentalmente durante la segunda mitad de la gestación, el número de células fetales está más conservado y se ha afectado fundamentalmente el desarrollo del tejido adiposo, son fetos de longitud normal pero de bajo peso<sup>1,2,37</sup>.

Alcanzar, al final de la gestación un desarrollo adecuado, es necesario no sólo para una adaptación normal a la vida extrauterina en el período neonatal inmediato, sino también para un desarrollo postnatal normal durante la infancia, adolescencia y vida adulta. El retraso de crecimiento intrauterino puede asociarse con retraso de crecimiento postnatal y con cambios metabólicos y en la composición corporal que pueden estar en el origen del síndrome metabólico en el adulto<sup>37,50,138-144</sup>.

### Retraso de crecimiento postnatal.

#### Tratamiento con GH

Aproximadamente entre un 85%-90% de todos los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino recuperan un peso y una longitud normal durante los dos-tres

primeros años de edad, y en sólo un 10%-15%, el retraso de crecimiento persiste más allá de esta edad. Este grupo está integrado fundamentalmente por aquellos que nacieron pequeños tanto en longitud como en peso, es decir con una masa celular disminuída<sup>2,37</sup>. Diversos estudios<sup>140-144</sup>, entre ellos un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, analizando el crecimiento espontáneo de este grupo, han permitido afirmar que la talla adulta alcanzada en esta población es inferior a  $-2$  DS de los valores de la población normal. En efecto en nuestro estudio que incluyó a 277 varones y 276 mujeres, la talla adulta alcanzada fue 160,8  $\pm$  2,8 cm en los varones y 146,6  $\pm$  2,5 cm en las mujeres.

Las causas que no favorecen la recuperación del crecimiento durante los primeros años de vida y un crecimiento por los percentiles normales, posteriormente, no son bien conocidas en estos pacientes. Posiblemente el grado de disminución de su masa celular en el momento del nacimiento sea un factor pronóstico importante, aunque no pueden descartarse etiologías que afecten también a los sistemas endocrino-metabólicos responsables de promover el crecimiento postnatal, entre ellos la nutrición y la secreción de hormona de crecimiento.

En el estudio multicéntrico español antes comentado, se pudieron tener datos no sólo de la altura sino también del peso, para cada uno de los individuos de la población. Los valores promedio del índice de masa corporal fueron normales. En 237 individuos se había realizado un test de estímulo para valorar la secreción de hormona de crecimiento. En un 26% el valor máximo de secreción de GH fue inferior a 10 ng/ml<sup>142</sup>. Estos datos coinciden también con los de otras bases de datos más numerosas como el estudio KIGS, donde sobre un total de 1769 pacientes con déficit aislado e idiopático de GH, en 244 (14%) se observó al nacer un retraso de crecimiento intrauterino<sup>145</sup>.

Estos datos indican que en un porcentaje pequeño y variable (14%-25%) de los niños con retraso de crecimiento intrauterino existe una secreción insuficiente de hormona de crecimiento. Cuando éstos son tratados con GH a dosis 25-33  $\mu$ g/kg peso/día, se observa una respuesta positiva y similar a la de otros déficit idiopáticos de GH durante el tratamiento.

Sin embargo, el mayor porcentaje de niños nacidos con retraso de crecimiento intrauterino presentan unos valores de GH normales o incluso exagerados tras los estímulos de su secreción. Alteraciones del estado nutricional, de la función renal, de la función gastrointestinal, u otros problemas endocrino metabólicos, que expliquen el retraso de crecimiento no han podido ser demostradas. La disociación entre secreción de GH normal y retraso de crecimiento ha sugerido que o bien, en estos pacientes, existía cierto grado de resistencia periférica a la acción de la GH, o bien la molécula de GH tendría una actividad biológica disminuida.

Los modelos animales de bloqueo de la expresión génica de IGFs y de sus receptores ha puesto claramente de manifiesto sus implicaciones en el crecimiento fetal<sup>96,97</sup>. A partir de estos datos se están evaluando en clínica humana si mutaciones génicas con pérdida de función en el sistema GH-IGFs y/o en sus receptores podrían explicar algunos casos de retraso de crecimiento intrauterino. En este sentido se ha descrito que los pacientes con mutaciones en el gen del receptor de GH y con deficiencia congénita de GH presentan menor longitud al nacer<sup>89-92,109</sup>. Un hecho similar ha sido observado por nosotros en algunos casos de mutaciones del gen GH1. Algo similar ocurre para los IGFs, la delección del gen IGF1 presenta retraso de crecimiento intrauterino<sup>112,113</sup> y ciertos polimorfismos de este gen también han sido asociados con retraso de crecimiento intrauterino<sup>114</sup>. Más recientemente ciertos síndromes malformativos con retraso de crecimiento intrauterino y microcefalia han sido asociados a anomalías génicas. El Síndrome de Silver Russell con hipofunción del gen del receptor de IGF 1<sup>110</sup> y el Síndrome de Seckel con mutaciones en un gen situado en el cromosoma 3q22.1-q24 codificador de la proteína Rad3<sup>137</sup>. De forma similar una disminución en la capacidad de unión del IGF 1 a su receptor ha sido evidenciada en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino<sup>146</sup>.

Los trabajos del grupo de Job fueron pioneros en el uso de la GH para tratar el retraso de crecimiento postnatal que presentaban algunos de estos niños nacidos con retraso de crecimiento intrauterino y sentaron las bases de otros trabajos posteriores<sup>147</sup>. En resumen, estos trabajos mostraron que el tratamiento con GH incrementaba significativamente y en una forma dosis dependiente la velocidad de crecimiento previa y permitía una recuperación de altura en estos pacientes. Así mismo mostraron que la discontinuación del tratamiento condicionaba una desaceleración importante de crecimiento incluso a valores inferiores a los previos. El tratamiento fue bien tolerado y la edad ósea se incrementó de forma paralela a la edad cronológica.

Estos trabajos despertaron un gran interés y hasta la actualidad se han diseñado numerosos protocolos, tanto en nuestro país como fuera de él, que muestran la eficacia de la GH para promover el crecimiento en estos pacientes<sup>37,147-150</sup>. En general, dosis de GH de 33  $\mu$ g/Kg/día mantenidas durante seis años permiten una ganancia de 2,0 DS de talla. Dosis superiores del orden de 66  $\mu$ g/kg/día permiten la misma ganancia a los tres años de tratamiento y una ganancia de 2,7 DS a los seis años de tratamiento. La discontinuación del tratamiento conlleva una pérdida aproximada de 0,2 DS por año. La edad ósea avanza un promedio de siete años en los seis años de tratamiento. Estos datos sugieren que para ganar 2 DS de talla en un período de seis años podríamos elegir dos vías. La primera consistiría en administrar 66  $\mu$ g/kg/día durante cuatro

años (ganancia estimada 2,3 DS), seguidos de dos años más de discontinuación del tratamiento (pérdida estimada 0,4 DS). La segunda consistiría en administrar 33 µg/kg/día de forma continua durante seis años. La utilización de una u otra vía tiene sus ventajas e inconvenientes y es actualmente motivo de discusión.

Dosis elevadas durante períodos cortos de tiempo son mejor aceptadas por los pacientes que dosis menos elevadas durante períodos más largos de tiempo. Sin embargo, cambios en la composición corporal y cierto grado de resistencia a la acción periférica de la insulina se han descrito en estos pacientes, así como la aparición del síndrome metabólico en la edad adulta. Si la utilización terapéutica de GH puede condicionar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado durante la terapia o favorecer su aparición en épocas posteriores de la vida, y si estas posibles alteraciones guardan relación con la dosis administrada y con el tiempo de duración del tratamiento, es objeto de discusión. Los datos actuales parecen indicar que durante el tratamiento con ambas dosis no se observan alteraciones significativas en el metabolismo hidrocarbonado valorado a través de la glucemia basal y de la hemoglobina glicosilada, aunque si se ha observado cierto grado de hiperinsulinismo reversible tras discontinuar la terapia<sup>147-151</sup>.

### Síndrome metabólico

El síndrome metabólico implica alteraciones funcionales múltiples y debuta clínicamente en la edad adulta, aunque puede originarse en la infancia y adolescencia. Los pacientes con retraso de crecimiento intrauterino han sido señalados como una población de riesgo para desarrollarlo en la edad adulta<sup>37,50,138-144</sup>. Los posibles factores implicados en esta asociación son motivo de investigación.

En este sentido se ha observado que en la edad adulta la disfunción del eje GH-IGFs es responsable de algunas alteraciones metabólicas que también están presentes en el síndrome metabólico. Tal como comentamos más arriba en los pacientes con retraso de crecimiento intrauterino anomalías del eje GH-IGF1 están ya presentes desde la infancia y adolescencia<sup>152</sup>. La relación causa efecto es objeto de discusión<sup>111</sup>.

Cambios en la composición corporal y excesiva acumulación de grasa en la región abdominal asociados a resistencia hepática y periférica a la acción de la insulina han sido postulados como agentes importantes en su etiopatogenia<sup>1-5</sup>. Nosotros, de igual forma que otros grupos de trabajo hemos identificado cierto grado de resistencia a la acción de la insulina en la infancia y en la adolescencia. Recientemente alteraciones en la expresión en tejido muscular del gen del factor de transcripción "coactivador 1 del receptor gamma proliferador de peroxisomas" han sido comunicadas en modelos animales de retraso de crecimiento intrauterino<sup>153</sup>. Este factor de

transcripción es clave para la expresión de un gran número de genes de enzimas implicados en el metabolismo lipídico y en la actividad carnitina palmito transferasa. Más recientemente una reducción en la actividad 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 placentaria que transforma el cortisol en cortisona ha sido descrita en embarazos con retraso de crecimiento intrauterino y se ha implicado como responsable de insuficiencia suprarrenal neonatal. Las repercusiones de este hecho en el desarrollo posterior de síndrome metabólico son objeto de evaluación<sup>154</sup>. Recientemente la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa y alteraciones en la secreción de GH puedan ser expresiones fenotípicas un genotipo compartido asociado al cluster del gen de GH, ha sido también sugerida<sup>155</sup>.

La GH, aparte de promover el crecimiento de la masa ósea y muscular, disminuye la masa grasa y ejerce también acciones estabilizadoras sobre el metabolismo del colesterol y triglicéridos. Si estas últimas acciones tienen un efecto protector sobre el desarrollo del síndrome metabólico es objeto de discusión.

En resumen, los datos disponibles en el momento actual claramente indican que los niños nacidos con retraso de crecimiento intrauterino y sin recuperación postnatal de talla alcanzan una talla adulta inferior a -2 DS de la de la población adulta. Así mismo un porcentaje variable (14%-25%) tienen una respuesta insuficiente a los estímulos para valorar la secreción de hormona de crecimiento y el resto la tienen normal o incluso exagerada. En el primer grupo, existiría un déficit idiopático de GH, y el tratamiento con GH a dosis de 33 µg/kg/día, promueve el crecimiento de forma similar a como lo hace en el conjunto de déficits idiopáticos de GH. Existe un segundo grupo con secreción normal o elevada de GH. En estos pacientes la GH promueve el crecimiento en edades prepuberales, aunque no se disponen de datos sobre sus efectos durante la pubertad ni sobre la talla adulta. La utilización de dosis más elevadas durante períodos más cortos de tiempo, versus dosis menos elevadas durante períodos más largos de tiempo es objeto de discusión. El balance entre los efectos beneficiosos (disminución de masa grasa, estabilización del metabolismo lipídico) y los perjudiciales (hiperinsulinismo, resistencia a la insulina) de la terapia con GH, sobre el desarrollo del síndrome metabólico en algunos de estos pacientes, es objeto actual de gran interés e investigación.

El estudio de los mecanismos etiopatogénicos que conducen al desarrollo del síndrome metabólico en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino es objeto de interés. Anomalías en factores de transcripción reguladores del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono han sido observados. Así mismo la posibilidad de un genotipo asociado al cluster del gen GH1, compartido entre trastornos de secreción de GH y el síndrome metabólico ha sido sugerida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa A, Ballabriga A. Crecimiento intrauterino. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición, Ed. Doyma, Barcelona 2000; pág. 131-153.
2. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterino. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. Nutrición en la infancia y adolescencia. Segunda Edición. Ed. Ergón, Madrid 2001; pág. 1-481.
3. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res* 1997;42:421-9.
4. Vidal-Puig, AJ. Nuevos aspectos moleculares de la obesidad. *An Es Pediatr* 1998;111:29-35.
5. Rodan GA, Harada S. The missing bone. *Cell* 1997;89:677-80.
6. Zhao QI, Eberspaecher H, Lefebvre V, Crombrughe B. Parallel expression of Sox9 and Col2a1 in cells undergoing chondrogenesis. *Dev Dyn* 1997;209:377-86.
7. Rhodes SJ, DiMattia GE, Rosenfeld MG. Transcriptional mechanism in anterior pituitary cell differentiation. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4:709-17.
8. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.
9. Kaye PL, Bell KL, Beebe LF, Dungleison GF, Gardner HG, Harvey MB. Insulin and the insulin-like growth factors (IGFs) in preimplantation development. *Reprod Fertil Dev* 1992;4:373-86.
10. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995;16:143-63.
11. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Bovell-Badge R. Dax 1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature* 1998;391:761-7.
12. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998;281:108-11.
13. Ryan AK, Blumberg B, Rodríguez-Esteban C, et al. Pitx2 determines left-right asymmetry of internal organs in vertebrates. *Nature* 1998;394:545-51.
14. Robinson JS, Hartwich KM, Walker SK, Erwich JJHM, Owens JA. Early influences on embryonic and placental growth. *Acta Paediatr* 1997;423:159-63.
15. Walker S, Hartwich K, Seamark RF. The production of unusually large offspring following embryo manipulation concepts and challenges. *Theriogenology* 1996;45:111-20.
16. Kleeman DO, Walker SK, Seamark RF. Enhanced fetal growth in sheep administered progesterone during the first three days or pregnancy. *J Reprod Fertil* 1994;102:411-7.
17. Walker SK, Heard TM, Bee CA, Frensham AB, Warnes DM, Seamark RF. Culture of farm embryos. In: Lauria A, Gandolfi F, editors. Embryonic development in animal production. London: Portland Press. 1992:77-92.
18. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh Ch. et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet* 1998;351:1085-90.
19. Reisman LE. Chromosomal abnormalities and intrauterine growth retardation. *Pediatr Clin North Am* 1997;17:101-10.
20. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the developmental puzzle. *Science* 1994;266:1508-18.
21. Howe DT. Maternal factors, fetal size and placental ratio at 18 weeks: their relationship to final size. In: Ward RHT, Smith SK, Donnai D. Editors. Early fetal growth and development. London: RCOG Press. 1994;345-54.
22. Godfrey K, Robinson S, Barker DJP, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ* 1996;312:410-4.
23. Lubchenco LO, Hansaman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data of 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
24. Usher RH, McLean FH. Intrauterine growth of liveborn Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks after gestation. *J Pediatr* 1969;74:901-10.
25. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:555-64.
26. Largo RH, Wailli R, Duc G, Fanconi A, Prader A. Evaluation of perinatal growth. *Helv Paediatr Acta* 1980;35:419-36.
27. Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Child* 1971;46:783-7.
28. Malvehy J, Fontán F, Iglesias J, et al. Relación entre el peso de nacimiento y la edad de gestación en una población de recién nacidos del Hospital Maternal Valle de Hebrón. *An Esp Pediatr* 1988;28:497-502.
29. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:756-62.
29. Ballabriga A, Carrascosa A. Retraso de crecimiento intrauterino. En: Nutrición en la infancia y adolescencia. Ballabriga A, Carrascosa A (editores). Ergon. Madrid. 1998;1-32.
30. Ferrandez A, Rueda C, Labena C, Ouga B. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de los niños aragoneses. Diputación General de Aragón. Zaragoza 1998.
31. Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; 85:843-848.
32. Riazuelo Fantova G. Crecimiento fetal: técnicas de diagnóstico por imagen. *Endocrinología* 1995;42:6-11.
33. Carrera JM. Torrents M, Muñoz A, et al. Biometría fetal ecológica. En: Crecimiento fetal normal y patológico. Carrera JM, (editor). Masson. Barcelona 1997;123-88.
34. Laurin J, Marsal K, Persson PH, Lingman G. Ultrasound measurement of fetal blood flow in predicting fetal outcome. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:949-8.
35. Almström H, Axelsson O, Cnattingius S, et al. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardio-tocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet* 1992; 340:936-40.
36. Gaziano EP, Knox H, Ferrera B, et al. Is it time to reassess the risk for the growth-retarded fetus with normal Doppler velocimetry of the umbilical artery? *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1734-43.
37. Job JC. Retraso del crecimiento e hipoprecrecimientos de comienzo prenatal. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F (editores). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición, Ed. Doyma, Barcelona 2000, pág. 155-75.
38. Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:539-47.
39. Gluckman PD. Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth. *Acta Paediatr* 1997;423:153-7.
40. Clarke S, Abraham S. Gene expression. Nutrient control of pre-transcriptional and posttranscriptional events. *FASEB J* 1992;6: 3146-52.

41. Vaulont S, Kahn A. Transcriptional control of metabolic regulation genes by carbohydrates. *FASEB J* 1994;8:28-35.
42. Girard J, Hauguel-de Mouson S, Chatelain F, et al. Regulation of gene expression by nutrients during the perinatal period. En: FC Battaglia (ed) *Placental Function and Fetal Nutrition. Workshop Series Vol. 39*, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 103-21.
43. Reik W, Constancia M, Fowden A, et al. Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *J Physiol* 2003;547:35-44.
44. FAO/WHO/UNU: Energy and protein requirements. WHO Tech Rep Ser n° 724, WHO Geneva, 1985.
- 44b. Dayton DH, Filer LJ, Canosa C. Cellular changes in the placentas of undernourished mothers in Guatemala. *Ped Proc* 1969;28:488-91.
45. Ballabriga A. Nutrición peri y neonatal. *An Esp Pediatr* 1988; 29:280-6.
46. Johansson M, Glazier JD, Sibley CP, Jansson T, Powell TL. Activity and protein expression of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger is reduced in syncytiotrophoblast microvillous plasma membranes isolated from preterm intrauterine growth restriction pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5686-94.
47. Stein Z, Susser M. The Dutch famine 1944-1945 and the reproductive process II. Interrelations of caloric rations and six indices at birth. *Pediatr Res* 1975;9:76-83.
48. Kusin JA, Dardjati S, Houtkooper JM, Renqvist UH. Energy supplementation during pregnancy and postnatal growth. *Lancet* 1992;340:623-6.
49. Ballabriga A, Carrascosa A. Masa ósea y nutrición. En: Nutrición en la infancia y adolescencia. Ballabriga A. Carrascosa A (editores). Ergon. Madrid 1998;431-52.
50. Barker DJP. Intrauterine programming of coronary heart disease and stroke. *Acta Paediatr* 1997;423:178-82.
51. Cresswell JL, Barker DJP, Osmond C, Egger P, Phillips DIW, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*, 1997;350:1131-5.
52. Iwamoto HS, Murray MA, Chernaosek SD. Effects of acute hypoxemia on insulin-like growth factors and their binding proteins in fetal sheep. *Am J Physiol* 1992;263:E1151-E1156.
53. Casey ML, Mac Donald PC. Endocrine changes of pregnancy. En *Williams Textbook of Endocrinology*. W.B Saunders, Philadelphia 1998; 1259-1272.
54. Lacroix MC, Guibourdenche J, Frenzo JL, Pidoux, Evain-Brion D. Placental growth hormones. *Endocrine* 2002;19:73-9.
55. Regnault TR, de Vrijer B, Anthony RV. The IGF-II-deficient placenta: aspects of its function. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:410-2.
56. Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldana HA, Resendez Perel D, Saunders GF. The human placental lactogen gene. Structure, function, evolution and transcriptional regulation. *Endocrinol Rev* 1991;12:316-28.
57. Goffin V, Shiverick KT, Kelly PA, Martial JA. Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen, and related proteins in mammals. *Endocr Rev* 1996;17:385-410.
58. Handwerger S. The physiology of placental lactogen in human pregnancy. *Endocrinol Rev* 1991;12:329-36.
59. Hill DJ, Crace CJ, Milner DRG. Incorporation of 3H-thymidine by isolated fetal fibroblasts and fibroblasts in response to human placental lactogen (HPL): possible mediation of HPL action by release of immunoreactive SM-C. *J Cell Physiol* 1985;125:337-44.
60. Hill DJ, Freemark M, Strain AJ, Handwerger S, Milner DRG. Placental lactogen and growth hormone receptors in human fetal tissues: relationship to fetal plasma hPL concentrations and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1238-90.
61. DiRenzo GC, Aneshi MM, Volpe A. Deficiency of human placental lactogen in an otherwise normal pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1982;2:153-4.
62. Frankene F, Scippo ML, Van Beumen J, Igout A, Hennen G. Identification of placental human growth hormone as the GH-V gene expression product. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1171-80.
63. Scippo ML, Frankene F, Hooghe-Peters EL, Igout A, Velkeniers B, Hennen G. Syncytiotrophoblastic localization of the human growth hormone variant mRNA in the placenta. *Mol Cell Endocrinol* 1993;92:R/R13.
64. Erikson L, Frankene F, Eden S, Hennen G, Van Schoultz B. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy. Lack of pulsatility for the secretion of placental variant. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:949-53.
65. Baumann G, Davila N, Shaw MA, Ray J, Liebhaer SA, Cooke ME. Binding of human growth hormone (GH)-variant (placental GH) to GH-binding proteins in the human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1175-9.
66. Caufrez A, Frankene F, Englert Y et al. Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. *Am J Physiol* 1990;258:E 1014-E 1019.
67. Frankene F, Alsat E, Scippo ML, Igout A, Henenn G, Evain-Brion D. Evidence for the expression of growth hormone receptors in human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182: 481-3.
68. Mirlesse V, Frankene F, Alsat E, et al. Placental growth hormone levels in normal and pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1993;34:439-42.
69. Chowen JA, Evain-Brion D, Pozo J, et al. Decreased expression of placental growth hormone in intrauterine growthretardation. *Pediatr Res* 1996;39:736-9.
70. Lonberg U, Damm P, Andersson AM, et al. Increase in maternal placental growth hormone during pregnancy and disappearance during parturition in normal and growth hormone-deficient pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 247-51.
71. Audí L. Anatomía, embriología y fisiología de la glándula suprarrenal. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F (editores). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Segunda Edición, Ed. Doyma, Barcelona 2000, pág. 969-993.
72. Fant M, Munro H, Moses AC. An autocrine/paracrine role for insulin-like growth factors in the regulation of human placental growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:499-505.
73. Birnbacher R, Amann G, Breitschopf H, et al. Cellular localization of insulin-like growth factor II mRNA in the human fetus and in the placenta: detection with digoxigenin-labeled cRNA probe and immunocytochemistry. *Pediatr Res* 1998;43: 614-20.
74. Fondacci C, Alsat E, Gabriel R, Blot P, Nessmann C, Evain-Brion D. Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth retardation. *J Clin Invest* 1994; 93:1149-55.
75. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, et al. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins and receptors. *Obstet and Gynecol* 1994;84:88-95.
76. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-76.



77. Arosio M, Cortelazzi D, Persani L, et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses. *J Endocrinol Invest* 1995;18:346-53.
78. Cornblath M, Parker ML, Reiser SH, Foebes AE, Daughaday WH. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full term infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:209-18.
79. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res* 1976;32:161-233.
80. LoHC, Tsao LY, Hsu WY, Chen HN, Yu WK, Chi CY. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, leptin and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition* 2002;18:604-8.
81. Chanoie JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:282-6.
82. Ohlsson C, Lovsted K, Holmes PV, Nilsson A, Carlsson L, Tornell J. Embryonic stem cells express growth hormone receptors: regulation by retinoic acid. *Endocrinology* 1993;133:2897-903.
83. Hill DJ, Riley SC, Bassett NS, Waters MJ. Localization of the growth hormone receptor, identified by immunocytochemistry in second trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:646-50.
84. Massa G, Zegher F, Vanderschueure-Lodeweyckx. Serum growth hormone-binding protein in the human fetus and infant. *Pediatr Res* 1992;32:69-72.
85. Strain AJ, Hill DJ, Swenne I, Milner RDG. The regulation of DNA synthesis in human fetal hepatocytes by placental lactogen, growth hormone and insulin-like growth factor I/somatomedin-C. *J Cell Physiol* 1987;123:33-40.
86. Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. *Endocrinology* 2003;144:1086-97.
87. Swenne I. Glucose-stimulated DNA of the pancreatic islets during development of the fetal rat. Effects of nutrients, growth hormone and triiodothyronine. *Diabetes* 1985;34:803-7.
88. Hoet JJ. Normal and abnormal foetal weight gain. En: Wolstenholme GE, O'Conner M, editores. *Fetal autonomy*. Churchill, London 1969; pág. 186-213.
89. Lovinger RD, Kaplan SL, Grumbach MM. Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and micropthalmus: 4 cases secondary to hypothalamic hormone deficiency. *J Pediatr* 1975;87:1171-5.
90. Illig R, Prader A, Ferrández A, Zachmann M. Hereditary prenatal growth hormone deficiency with increased tendency to growth hormone antibody formation ("A type" isolated growth hormone deficiency). *Acta Paediatr Scand* 1971;60:607.
91. Rosembloom AI, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Laron syndrome/growth hormone receptor deficiency: Clinical aspects. *Growth Matters* 1993;14:5-8.
92. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A, et al. Congenital idiopathic growth hormone deficiency is associated with prenatal and early postnatal growth failure. *J Pediatrics* 1992;212:920-3.
93. Han VK, D'Ercole AJ, Lunk PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science* 1987;236:193-7.
94. Han VK, Lund PK, Lee DC, D'Ercole AJ. Expression of somatomedin/insulin-like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus: identification, characterization and tissue distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:422-42.
95. Brice AI, Cheetham JE, Bolton NV, Hill NCW, Schofield PN. Temporal changes in the expression of the insulin-like growth factor II gene associated with tissue maturation in the human fetus. *Development* 1989;106:543-54.
96. De Chiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990;345:78-80.
97. Powell-Baxtron L, Hollingshead P, Gillet N, Pitts-Meek S, Stewart TA. Gene knockout mice demonstrate that IGF-I is essential for normal muscle development. *Pediatr Res* 1993;33:253-7.
98. Gluckman PD, Morel PCH, Ambler GR, et al. Elevating maternal insulin-like growth factor-I in mice and rats alters the pattern of fetal growth by removing maternal constraint. *J Endocrinol* 1992;134:R1-3.
99. Bondy CA, Werner H, Roberts CTJr, LeRoith D. Cellular pattern of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and type I IGF receptor gene expression in early organogenesis: comparison with IGF-II gene expression. *Mol Endocrinol* 1990;4:1386-98.
100. Sklar MM, Kiess W, Thomas CL, Nissley SP. Developmental expression of the tissue insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor in the rat. Measurement by quantitative immunoblotting. *J Biol Chem* 1989;264:16733-8.
101. D'Ercole AJ, Wilson DF, Underwood LE. Changes in the circulating form of serum somatomedin-C during fetal life. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:647-476.
102. Lasarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankene F, Binoux M. serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in human fetus. Relationships with growth in normal subjects and subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;29:219-25.
103. Carrascosa A, Audi L. Human studies on the biological actions of IGF-I. Evidence suggesting that human fetal and postnatal epiphyseal cartilage is a target tissue for IGF-I action. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6:257-61.
104. Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Evans PC, Gluckman PD. Glucose but not aminoacids regulates plasma insulin-like growth factor (IGF) I concentrations in fetal sheep. *Pediatr Res* 1993;34:62-5.
105. Nonoshita LD, Wathen NC, Dsupin BA, Chard T, Guidice LC. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs) in embryonic cavities in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1249-55.
106. Adamson ED. Activities of growth factors in preimplantation embryos. *J Cell Biochem* 1993;53:280-7.
107. Giudice LC, Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, 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.
108. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1047-50.
109. Guevara-Aguirre J. Insulin-like growth factor I and important intrauterine growth factor. *N Engl J Med* 1996; 335: 1389-1391.
110. Fukushima K, Komatsu H, Matsumoto H, et al. IGF-related proteins at birth in a case of antenatally diagnosed Silver-Russel syndrome. *Pediatr Res* 2002;51:323-7.
111. Holt RI. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth axis. *Trend Endocrinol Metab* 2002;13:392-7.

112. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJL. 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.
113. Camacho-Hübner C, Woods KA, Clark AJL, Savage MO. Deficiencia primaria de IGF-I: diagnóstico y tratamiento. *An Esp Pediatr* 1998;111:26-8.
114. Arends N, Johnston L, Hokken-Kolega A, et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2720.
115. Audí L, García-Ramírez M, Andaluz P, Torán N, Carrascosa A. El sistema IGFs-IGBPs como regulador local del cartilago de crecimiento humano. *An Esp Pediatr* 1998;111:3-8.
116. Milner RD, Hill DJ. Fetal growth control. The role of insulin and related peptides *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21:415-33.
117. Audí L, Carrascosa A, Ballabriga A. Androgen metabolism by human fetal epiphyseal cartilage and its chondrocytes in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:819-25.
118. Carrascosa A, Audí L, Ferrández MA, Ballabriga A. Biological effects of androgens and identification of specific dihydrotestosterone binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:134-40.
119. Carrascosa A, Ferrández MA, Audí L, Ballabriga A. Thyroid hormone effects and identification of specific T3-binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:140-4.
120. Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factors in mammals. *Endocr Rev* 1990;11:418-38.
121. Kasselberg AG, Orth DN, Gray ME, Stahlman MT. Immunocytochemical localization of human epidermal growth factor/urogastrone in several human tissues. *J Histochem Cytochem* 1985;33:315-22.
122. Fisher DA. Endocrinology of fetal development. En *Williams Textbook of Endocrinology*. W.B. Saunders. Philadelphia 1998;1273-302.
123. Miller Da, Pelton RW, Derynck R, Moses HL. Transforming growth factor-beta. A family of growth regulating peptides. *Ann NY Acad Sci* 1990;593:208-17.
124. Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor- $\beta$ . Recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 1992;119:1017-21.
125. Oshika E, Liu S, Ung LP, et al. Glucocorticoid-induced effects on pattern formation and epithelial cell differentiation in early embryonic rat lungs. *Pediatr Res* 1998;43:305-14.
126. Moloney DM, Wall SA, Ashworth GJ, et al. Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis. *Lancet* 1997;349:1059-62.
127. Bruckner-Tuderman L, Vruckner P. Genetic diseases of the extracellular matrix: more than just connective tissue disorders. *J Mol Med* 1988;76:226-37.
128. Yeste D, Gómez L, Potau N, Gussinyé M, Carrascosa A. Leptina: implicaciones clínicas. *An Esp Pediatr* 1998;111:36-42.
129. Hassik SG, De Lancey E, Sheslow DV, et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997;100:41-5.
130. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani V, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2856-61.
131. Schubring C, Kiess W, Englaaro P, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;82:1480-3.
132. Matsuda J, Yokota I, Lida M, et al. Serum leptin concentrations in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1642-4.
133. Shekhawat PS, Garland SJ, Shivpuri Ch, et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes and steroids. *Pediatr Res* 1998;43:338-43.
134. Gómez L, Carrascosa A, Yeste D, et al. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. *Horm Res* 1999;51:10-4.
135. Carrascosa A, Yeste D, Gómez L, Riqué S, Potau N. Concentrations of leptin in umbilical cord blood from normal full-term pregnancies and from full-term pregnancies after intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1997;423(suppl):140.
136. Abe H, Yamada N, Kamata K, et al. Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *J Clin Invest* 1998;101:1784-8.
137. O'Driscoll M, Ruiz-Perez VL, Woods CG, Jeggo PA, Goodship JA. A splicing mutation affecting expression of ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome. *Nat Genet* 2003;33:497-501.
138. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phillips K, Clark PMS: Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
139. Potau N, Gussinyé M, Sanchez-Ufarte C, Riqué S, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Hyperinsulinemia in pre-and postpubertal children born small for gestational age. *Horm Res* 2001 (aceptado para publicación).
140. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LCK, Yeung CT. Born small for gestational age: consequences for growth. *Acta Paediatr* 1996;suppl 417:8-13.
141. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Chatelain P, Coste J, Chaussain JL. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;83:1070-4.
142. Carrascosa A (en representación del grupo colaborativo español del estudio RCIU). Crecimiento postnatal en el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Evolución hasta la talla adulta. *Anales Esp Pediatr* 2000;52:69 (abstract).
143. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002;547:88-94.
144. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A. Longitudinal study of pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocr Met* 2002;15:381-3.
145. KIGS date base.
146. Ducos B, Cabrol S, Houang M, Perin L, Holzenberg M, Le Boc Y. IGF type 1 receptor ligand binding characteristics are altered in a subgroup of children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5516-24.
147. Job JC, Cahussain JL, Ducret JP, Maes M, Olivier P, Rochicioli P, et al. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res* 1996;36:354-9.
148. Vicens-Calvet E, Seijo G, Potau N, Moreno LL, Carrascosa A. Efectividad de la hormona de crecimiento recombinante en el déficit de talla debido a retraso de crecimiento intrauterino. *Med Clin* 1998;112:601-5.
149. Sas T, de Waal W, Mulder P, Jansen M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-years results of randomised, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-7.

- 150.** De Zegher F, Du Caju MVL, Heinrichs C, Maes M, Malvaux P, Rosenfeld RG. Early discontinuous high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;34:1558-61.
- 151.** De Zegher F, Ong K, van-Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:148-53.
- 152.** Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, et al. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:235-9.
- 153.** Lane RH, Maclean NK, Daood MJ, et al. IUGR alters postnatal rat skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor-(gamma) coactivator-1 gene expression in a fiber specific manner. *Pediatr Res* 2003;19:45-8.
- 154.** Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:493-500.
- 155.** Bottini E, Lucarelli A, Amante P, Saccucci P, Gloria-Bottini F. BGLI1A-BGLI1B haplotype of growth hormone cluster is associated with glucose intolerance in non-insulin-dependent diabetes mellitus and with growth hormone deficit in growth retardation.