

Roles de la hormona del crecimiento en la actualidad del infante y del adulto.

Angela Patricia Bastidas Arias¹ , Danna Lianeth Vásquez Castañeda², , Paola Andrea Cuestas Gri alba³ , Esteban Gómez Ríos⁴ , Edward Miguel Ramírez Nieto⁵ ,
Jhoan Faud Tinjaca García⁶ 

1 Angela Patricia Bastidas Arias*; Universidad de los Andes; anbastidas@gmail.com

2 Danna Lianeth Vásquez Castañeda; Universidad Tecnológica de Pereira; DannaLvc@utp.edu.co

3 Paola Andrea Cuestas Gri alba; Universidad Antonio Nariño; andrea2674910@hotmail.com

4 Esteban Gómez Ríos; Universidad Cooperativa de Colombia; esteban.gomezr@hotmail.com

5 Edward Miguel Ramírez Nieto; Universidad Militar Nueva Granada; edmiguelramirez@gmail.com

6 Jhoan Faud Tinjaca García; Universidad Antonio Nariño; jhoantinjaca@gmail.com

Historia del Artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2021

Aceptado el 2 de abril de 2021

On-line el 15 de abril de 2021

Palabras Clave:

Hormona de crecimiento, somatotropina, riñón, enfermedades renales, avances, enfermedad renal crónica, factores de crecimiento.

Keywords:

Growth hormone, somatotropin, kidney, kidney diseases, breakthroughs, chronic kidney disease, growth factors.

Resumen

La tecnología recombinante y la generación de sistemas genéticamente modificados ha ampliado nuestra comprensión de la regulación y el papel del eje de la Hormona de Crecimiento (GH), aunque su uso más conocido es la regulación del crecimiento hay otras funciones biológicas incluyendo la regulación del metabolismo, la cual contiene procesos relacionados con los sistemas hepato biliar, cardiovascular, gastrointestinal y sistema reproductivo. Siendo una molécula proteica que estimula el crecimiento de la mayoría de los tejidos favoreciendo el aumento del tamaño de células y la mitosis. Además, juega un papel importante en la señalización del envejecimiento y el desarrollo del cáncer, por lo cual se hace necesario estudiar sus efectos en los sitios en los cuales es metabolizado, como en el sistema renal ya que es común su uso entre atletas debido a sus efectos beneficiosos sobre la masa magra y el rendimiento físico, además es prescrito en casos de deficiencia desde 1950, por lo cual han surgido debates respecto a este tratamiento.

En los niños, la enfermedad renal crónica suele generar un retardo en el crecimiento que requiere, en algunos casos dependiendo de la severidad y duración de la enfermedad de tratamiento con la hormona del crecimiento, el reemplazo con GH corrige anomalías metabólicas, mejora la velocidad de crecimiento y estatura, normalizando así el patrón de crecimiento por medio del estímulo que genera en la síntesis del Factor de Crecimiento Insulínico (IGF-1). La normalización de la bioactividad de la somatomedina, la cual ha de permitir una mejor calidad de vida en los niños y su crecimiento. Comprender entonces la prescripción y el funcionamiento de esta hormona hace parte de los conocimientos que requiere el médico general en su práctica diaria, por lo tanto, en este artículo se plantean los roles de la hormona de crecimiento y su aplicabilidad.

Método: Se realizó una búsqueda sistemática con términos *Mesh*, en bases de datos *PubMed*, *Clinicalkey*, *Medscape*, *Lilacs*, *The New England Journal of Medicine* y *Google Academics* desde enero 2018 hasta la fecha. Se encontró una amplia variedad de artículos dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos y revisiones bibliográfica, resultando en un total de 239 artículos, de los cuales se seleccionaron 30 artículos para revisar en el presente artículo.

Objetivo: Describir los avances y descubrimientos en torno a la hormona de crecimiento y sus efectos fisiopatológicos en la población adulta y pediátrica en el contexto clínico.

Conclusiones: La función de la hormona de crecimiento estimula el crecimiento infantil, cumpliendo tareas metabólicas para ayudar a mantener la juventud de los tejidos y órganos a lo largo de la vida. Esta no se limita al crecimiento de los mamíferos ya que ejerce efecto en diferentes tejidos, entre las que se encuentran funciones anabólicas, así como antagonismo de la acción de la insulina, la cual es una enfermedad lenta y progresiva. Por lo tanto, la hormona de crecimiento dirige los aminoácidos hacia la síntesis de proteínas musculares e induce lipólisis con liberación de ácidos grasos libre, con aumento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad y adicionalmente induce la diferenciación de osteoblastos, proliferación y formación ósea, para lo cual se requiere IGF-1, en particular, para el mantenimiento de la reparación y restauración del hueso cortical. Su efecto sobre los diferentes órganos lo cual se discute en el artículo, hace que tome gran importancia en patologías de interés del médico en la consulta diaria, para la prevención de tumores benignos, cambios graduales en el cuerpo,

problemas cardíacos o de diabetes, para ejercer control frente al crecimiento de los niños, y el desarrollo de los adultos, así mismo se incluye la emergencia sanitaria del SARS-CoV2 ya que algunos estudios han demostrado que su deficiencia se relaciona con la severidad de la infección. Reconocemos la importancia de continuar estudiando la hormona de crecimiento y el eje GH/IGF-1 así como las vías de señalización y prescripción, para garantizar una mejor calidad de vida y un desarrollo normal – progresivo en los seres humanos, inclinados por el estudio de la misma, las consultas a practicar y sobre todo, la prevención frente a los rasgos hormonales que hay en las diferentes patologías.

Abstract

Roles of growth hormone in the infant and adult today

Introduction: Recombinant technology and generation of genetically modified systems has broadened our understanding of the regulation and role of the Growth Hormone (GH) axis, although its best known use is the regulation of growth there are other biological functions including the regulation of metabolism, which contains processes related to the hepatobiliary, cardiovascular, gastrointestinal and reproductive systems. Being a protein molecule that stimulates the growth of most tissues, favoring the increase in cell size and mitosis. In addition, it plays an important role in the signaling of aging and the development of cancer, for which it is necessary to study its effects in the sites where it is metabolized, such as in the renal system since its use is common among athletes due to its beneficial effects on lean mass and physical performance, it has also been prescribed in cases of deficiency since 1950, for which debates have arisen regarding this treatment.

In children, chronic kidney disease usually generates a delay in growth that requires, in some cases depending on the severity and duration of the disease, treatment with growth hormone, replacement with GH corrects metabolic abnormalities, improves the speed of growth and stature, thus normalizing the growth pattern through the stimulus generated in the synthesis of Insulin Growth Factor (IGF-1). The normalization of the bioactivity of somatomedin, which should allow a better quality of life in children and their growth. Understanding then the prescription and operation of this hormone is part of the knowledge required by the general practitioner in their daily practice, therefore, in this article the roles of growth hormone and its applicability are discussed.

Conclusions: The function of growth hormone stimulates child growth, fulfilling metabolic tasks to help maintain the youth of tissues and organs throughout life. This is not limited to the growth of mammals since it exerts an effect on different tissues, among which are anabolic functions, as well as antagonism of the action of insulin, which is a slow and progressive disease. Therefore, growth hormone directs amino acids towards muscle protein synthesis and induces lipolysis with the release of free fatty acids, with increased levels of high-density lipoproteins and additionally induces osteoblast differentiation, proliferation and bone formation. for which IGF-1 is required, in particular, for the maintenance of cortical bone repair and restoration. Its effect on the different organs, which is discussed in the article, makes it take great importance in pathologies of interest to the doctor in the daily consultation, for the prevention of benign tumors, gradual changes in the body, heart problems or diabetes, to exercise control against the growth of children, and the development of adults, also includes the health emergency of SARS-CoV2 since some studies have shown that its deficiency is related to the severity of the infection. We recognize the importance of continuing to study growth hormone and the GH / IGF-1 axis as well as signaling and prescription pathways, to ensure a better quality of life and normal – progressive development in humans, inclined by the study of the same, the consultations to practice and above all, the prevention against the hormonal traits that exist in the different pathologies.

* Autor para correspondencia:

Angela Patricia Bastidas Arias; Universidad de los Andes; e-mail: anbastidas@gmail.com

Cómo citar:

Bastidas et al. Roles de la hormona de crecimiento en la actualidad del infante y del adulto S&EMJ. Año 2021; Vol. 2: 101-112.

Introducción Hormona de Crecimiento (GH)

Generalidades

La hormona del crecimiento es secretada por la glándula pituitaria anterior la cual tiene múltiples efectos fisiológicos entre los cuales se encuentra el aumento de longitud de los huesos, la densidad ósea y la masa muscular hasta la adolescencia, además tiene funciones en la regulación del metabolismo de los lípidos, los carbohidratos y el agua corporal a lo largo de la vida (1).

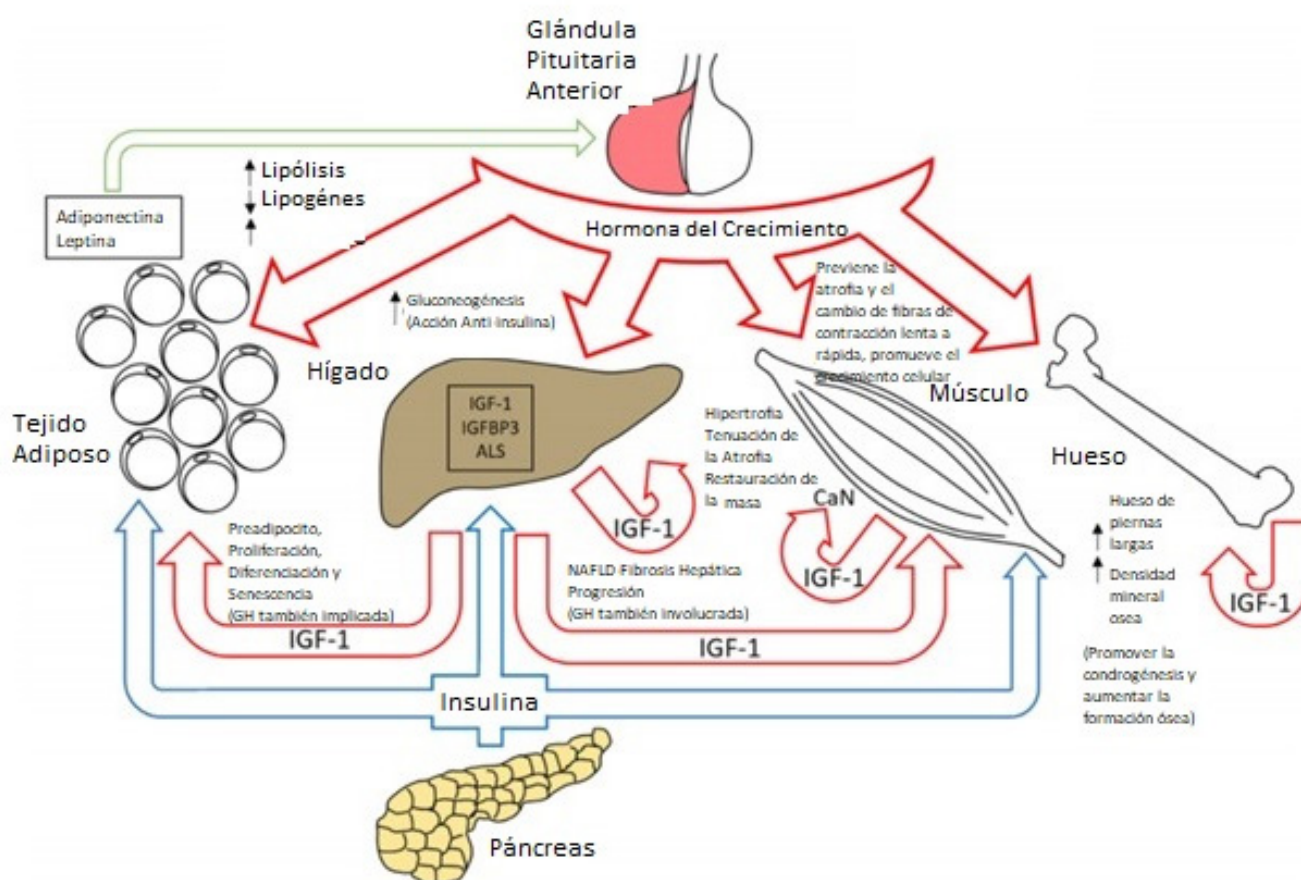
La síntesis y secreción de la GH hipofisaria está básicamente controlada por el hipotálamo mediante dos neurohormonas: una de carácter estimulador, la Hormona liberadora de Hormona de Crecimiento (GHRH), y otra de carácter inhibitor, la Somatostatina (SS). La liberación de estas neurohormonas a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria ocurre de forma rítmica y alternante, lo que lleva a que la secreción de GH ocurra en forma de picos de secreción, que se originan por un aumento de la liberación de GHRH y una disminución de la liberación de SS (2) No obstante la GH es una hormona pleiotrópica expresada prácticamente en todos los tejidos

y órganos, en donde desempeña importantes mecanismos autocrinos, paracrinos u holocrinas, fundamentalmente relacionados con la proliferación y supervivencia celular. Al margen de esa expresión local y sus funciones, la GH hipofisaria, de forma endocrina, tiene funciones más que importantes sobre prácticamente todo el organismo, actuando de forma particularmente clave en el sistema nervioso, hematopoyesis y sistema inmunitario, sistema cardiovascular, gónadas, glándula mamaria e hígado, además de que participa en la regulación del equilibrio hidro salino (2)(3).

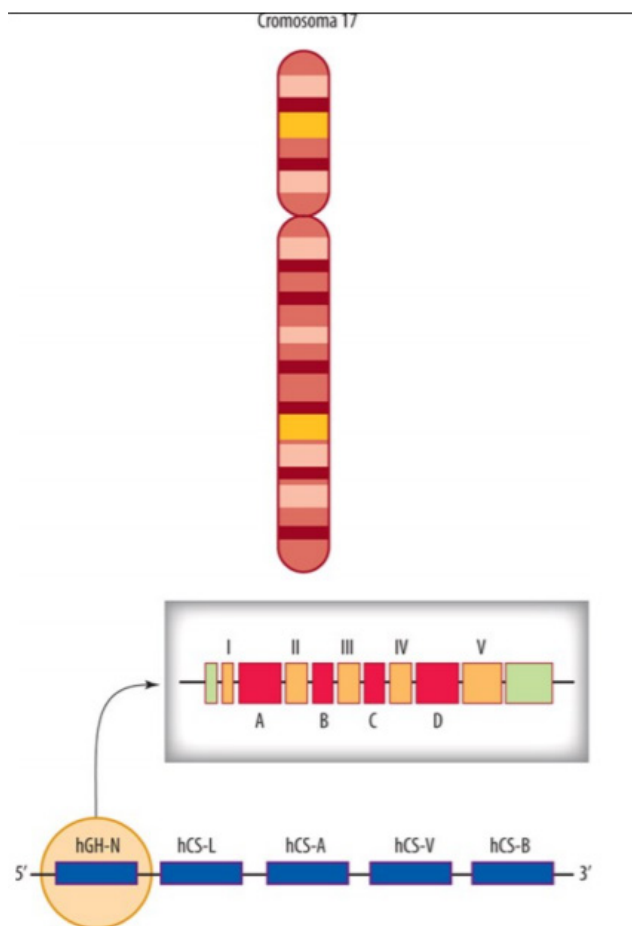
Estructura de la Hormona de Crecimiento

La GH hipofisaria pertenece a una familia de hormonas que se relacionan desde el punto de vista estructural con las que codifica una agrupación (cluster) de cinco genes, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 (17q22-q24). Los genes que constituyen este cluster son el gen hGH-N (*human growth hormone-normal*) o gen hGH-1, el gen hCS-L (*human chorionic somatomotropin-like*) o gen hPL-1, el gen hCS-A (*human chorionic somatomotropin-A*) o gen hPL-4, el gen hGH-V (*human growth hormone-variant*) o gen hGH-2 y el gen hCS-B (*human chorionic somatomotropin-B*) o gen hPL-3.

Gráfico 1. Funciones del eje GH / factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1)

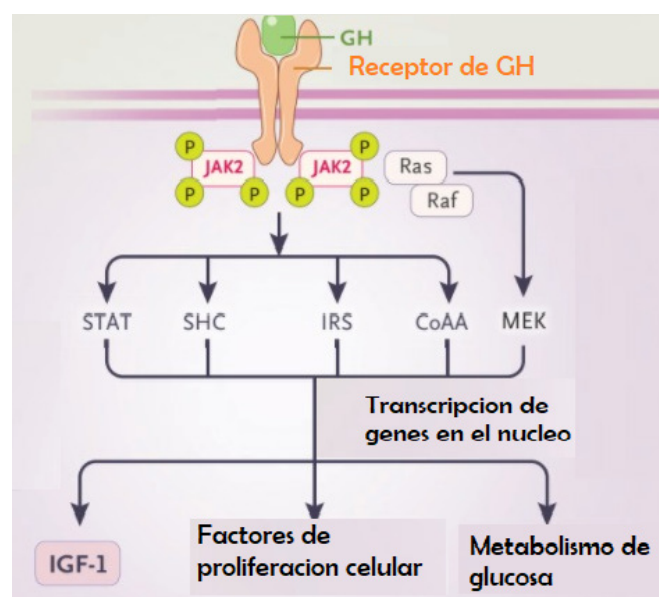


Fuente: Imagen modificada con fines académicos de *The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects*.

Gráfico 2. Estructura de la hormona de crecimiento

Fuente: Imagen tomada con fines académicos de Fisiología humana 5th McGraw Hill (2)

Acción de la hormona de crecimiento

Gráfico 3. Receptor de la hormona de crecimiento y vías de señalización

Fuente: Tomada y modificada de Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in adults de NEJM

Tanto la proliferación de condrocitos y el crecimiento lineal requieren hormona de crecimiento e IGF-1, así como hormona tiroidea y esteroides sexuales. Por otro lado, las proteínas de supresión de la señalización de citocinas y fosfatasas regulan negativamente el receptor de la hormona de crecimiento (4)

GH y sus Roles Fisiológicos

GH y su relación con sensibilidad a la Insulina

Una función importante de la GH además del control del crecimiento es proporcionar un mecanismo de respuesta ante períodos de ayuno. De esta forma, la GH estimula la lipólisis y proporciona ácidos grasos libres y glicerol como sustratos para el metabolismo energético. Adicionalmente favorece la gluconeogénesis hepática que contrarresta la acción de la insulina. La IGF-1 se ha postulado como el mediador de la acción mejorada de la insulina, junto con la GH juega un papel crucial en la proliferación de preadipocitos, diferenciación y senescencia (1)(5).

Algunas patologías las cuales se acompañan de una secreción excesiva de hormona del crecimiento hipofisaria y nivel elevado de IGF-1 circulatorio como lo son la acromegalia se asocia con una alta mortalidad y morbilidad, principalmente debido a enfermedades cardiovasculares y/o respiratorias, riesgo elevado de cánceres múltiples (6) hiperfiltración, glomeruloesclerosis y albuminuria, síntoma común asociado con la nefropatía diabética (7).

Beneficios sobre el sistema musculoesquelético de la Hormona de Crecimiento

La importancia del eje GH / IGF-1 en el sistema muscular se destacó cuando se encontró que la calcineurina (CaN), dependiente de calmodulina cálcica que activa la isoforma lenta de la troponina I y los genes de la mioglobina, estaba regulado por IGF-1 y que la inhibición de CaN inhibe la hipertrofia de músculo esquelético cultivadas (1). La GH promueve el crecimiento del músculo esquelético facilitando la fusión de mioblastos y la expresión de IGF-1 en miotubos no está regulada por GH. La GH aumenta constantemente después del ejercicio de alta intensidad en adultos varones y su nivel se relacionó con el esfuerzo central en el cerebro para realizar ejercicio.

En este sentido, los efectos del IGF-1 son producido por la mejora de la función de osteoblastos y promoción de la diferenciación de osteoblastos y formación de hueso por lo cual niveles más altos de IGF-1 están asociados con una mayor densidad mineral ósea (8) algunos estudios experimentales han buscado demostrar que administración local de GH con injertos óseos autólogos daría como resultado mejores procesos de curación (9) es por eso que a nivel deportivo el uso de la hormona de crecimiento es común entre atletas debido a los efectos beneficiosos de la hormona sobre la masa corporal magra,

sin embargo el empleo de esta hormona puede modificar el nivel de creatinina sérica por sus efectos anabólicos en los músculos, además de afectar de manera adversa diferentes aspectos del riñón, como el tamaño, de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) y las funciones de los túbulos (10)(11).

Rol del hígado en el eje GH/IGF-1

El hígado tiene papeles importantes relacionados con la función del eje GH / IGF-1 además de la producción y secreción de IGF-1 inducida por GH. Las proteínas de unión del Factor de Crecimiento Insulínico (IGF) y la Proteína de Unión al Factor de Crecimiento parecido a la insulina (IGFBP) antagonizan la actividad de los IGF debido a su alta afinidad por el receptor de IGF-1. De las seis IGFBP, IGFBP-3 (proteína tres) es la principal proteína de unión para IGF-1 que modula sus efectos biológicos. Más del 80% del IGF-1 circulante forma un complejo con IGFBP-3.

la subunidad ácido-lábil (ALS), que prolonga la vida media de IGF-1 en suero. Además, los niveles de IGFBP-3 son directamente e indirectamente modulados por GH e IGF-1 y son alterado por deficiencias nutricionales y función hepática. Se ha demostrado que la Enfermedad Hepática Crónica (EPC) se correlaciona con IGFBP-1 alto y IGFBP-3 bajo, siendo IGFBP-3 uno de los principales factores limitante para los niveles bajos de IGF-1 circulante reportados

Por otro lado, como IGF-1 e IGFBP-3 están regulados por la secreción de GH, la falta de

retroalimentación negativa en pacientes cirróticos con niveles bajos de IGF-1 puede ser la causa de la secreción exagerada de GH (12).

Suplencia de hormona de crecimiento y aumento del riesgo de Cáncer

Muchos de los componentes del eje de la GH están involucrados en la progresión del tumor, en la población en general, los niveles elevados de IGF-1 y bajos de proteína de unión a IGF se asocian con el desarrollo de malignidades (13). La GH y su receptor específico, GHR, están involucrados en múltiples acciones que contribuyen a la proliferación celular y diferenciación. La desregulación del eje GH y IGF-1 puede amplificar el efecto sinérgico de GH e IGF-1 para promover la proliferación celular, movimiento celular, angiogénesis y suprimir apoptosis para aumentar el riesgo de neoplasia.

En el caso de la acromegalia la cual se manifiesta con exceso de secreción de GH pituitaria acompañada de un nivel elevado de IGF-1 circulatorio se acompaña de un riesgo elevado de múltiples cánceres, especialmente cáncer colorrectal (1). El uso de GH, especialmente en personas sin deficiencia, ha aumentado la preocupación con respecto al riesgo de cáncer porque el IGF-1 tiene un potente efectos mitógenos y antiapoptóticos. Sin embargo, la preocupación del cáncer El riesgo asociado a la administración de r-HGH está relacionado con la administración de terapia a largo plazo, especialmente

en niños con Deficiencia de la Hormona del crecimiento (GHD) y en particular, aquellos pacientes que recuperaron de cáncer por temor a la recurrencia (14) dado que algunos estudios generalmente no apoyan un efecto carcinogénico de r-HGH en adultos con deficiencia de GH, sin embargo no excluye un mayor riesgo de segundas nuevas neoplasias malignas en pacientes con cáncer previo (15)

Hormona de Crecimiento y sus efectos renales

La GH puede cambiar el nivel de creatinina sérica por sus efectos anabólicos sobre los músculos. Aunque la administración de GH puede aumentar la TFG en un 10-15%. La GH a la dosis de 50 ng / kg / min durante 2 h no afectó la TFG en pacientes sanos. De manera similar, un estudio doble ciego controlado con placebo implicó que la administración de GH a la dosis de 0,125 UI / kg por semana por vía subcutánea durante las primeras 4 semanas y 0,25 UI / kg por semana durante los 5 meses posteriores no aumentó TFG. Por otro lado, diversos estudios han demostrado elevación de la TFG y del flujo plasmático renal en pacientes con acromegalia.

La hipersecreción de GH puede aumentar el tamaño de los riñones entre un 6-54%. Aunque 7 días de tratamiento con GH o 3 días de inyección de IGF-1 no afectaron el tamaño del riñón humano, la administración de GH durante seis meses en personas con deficiencias condujeron a un aumento en cuanto a glomerulopatía, hipersecreción de GH o inyecciones subcutáneas de GH no alteró significativamente la albuminuria y la β 2-microglobulina. Sin embargo, la microalbuminuria se incrementó significativamente en pacientes acromegálicos, especialmente en aquellos con hipertensión o diabetes mellitus. La sobrecarga de volumen extracelular, la hipertensión, los trastornos electrolíticos (como hiperfosfatemia, hipofaturia, hipercalcia) y la acidificación de la orina con disminución de la calciuria son otras consecuencias de la hipersecreción de GH (9)

El efecto de retención de sodio y agua de la GH ha sido conocido desde hace décadas. Aunque el mecanismo exacto detrás la acción antinatriurética de la GH no está completamente aclarada, varios Se han sugerido mecanismos directos e indirectos. Ambos GH y los receptores de IGF-1 se expresan en los túbulos renales, sugiriendo un efecto directo de GH e IGF-1 sobre el sodio y retención de agua. Algunos estudios refieren el posible empleo de la hormona de crecimiento como agente protector frente al uso de algunos quimioterapéuticos que inducen nefrotoxicidad y lesión renal aguda, ya que se reportan mejoras en los índices de función renal, y disminución del efecto oxidativo e inflamatorio del agente con el uso de la hormona aplicada en ratones. Adicional a esto, se ha demostrado que la hormona del crecimiento ejerce un efecto protector a nivel cardíaco en pacientes adultos receptores de trasplante renal (16)(17)

Tratamiento con Hormona de Crecimiento en Pequeños para la edad Gestacional

Por definición, un recién nacido es Pequeño para la

Edad Gestacional (PEG) cuando nace con peso, longitud y/o perímetro cefálico por debajo de -2 DE para las semanas de gestación y el sexo con respecto a los estándares publicados en el estudio *INTERGROWTH*. En ese sentido, todos los pacientes que son o fueron PEG requieren un estudio exhaustivo de la probable etiología que les condujo a este desenlace en los primeros 2 años de vida. En caso de encontrar una causa específica, esta se debe tratar o remitir para tratamiento con el especialista pertinente. Los niños PEG que no tengan una recuperación del crecimiento a los dos años de edad requieren nueva evaluación clínica para determinar la causa. En caso de no encontrarse o de sospechar una alteración hormonal, se recomienda valoración por endocrinología pediátrica para diagnóstico y/o tratamiento. Son candidatos a tratamiento con somatropina los niños PEG sin aumento de talla a los dos años de edad en quienes no se establece una causa específica de falla en crecimiento y se descarta etiología sindrómica diferente. De igual forma, en pacientes PEG se debe monitorizar la terapia con los parámetros clínicos y paraclínicos o, y aun que no hay consenso acerca de los niveles de seguridad de IGF-1, se sugiere mantenerlos durante la terapia con somatropina en un límite entre 1,5 y 2 para la edad y el sexo (18).

El tratamiento con r-HGH para Deficiencia de hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional o estatura baja idiopática durante la infancia se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares hasta los 25 años de seguimiento. La asociación se observó más claramente en mujeres y pacientes tratados para pequeño para la edad gestacional (19), en un estudio de cohorte poblacional a nivel nacional con 25 años del seguimiento encontró que los niños suecos tratados con r-HGH para GHD, SGA o ISS tuvo una Frecuencia Cardíaca (FC) ajustada más alta para general y Derrame Cerebral (ECV) grave en la edad adulta en comparación con un control emparejado grupo. Adicionalmente existen reportes de hiperglucemia (20).

GH y Envejecimiento

Mutaciones in vitro que causan deficiencia o resistencia a la GH viven más tiempo, esta longevidad extendida es notable y reproducible, que van desde el 25% hasta más del 60%. Estos resultados conducirán a la conclusión de que la GH normalmente liberada por la pituitaria limita la expectativa de vida, probablemente debido a la aceleración del proceso de envejecimiento. Esta conclusión está respaldada por informes que muestran que la reducción niveles de IGF-1 o mutaciones que interfieren con la señalización de IGF-1 también resulta en un aumento de la longevidad de los ratones otro factor clave que influye en el proceso de envejecimiento: la sensibilidad a la insulina dado que en modelos de ratones, la deficiencia de GH está asociado con la sensibilidad a la insulina, mientras que las personas con deficiencia de GH son resistentes a la insulina lo cual genera estrés oxidativo el cual se reconoce como una de las principales causas del envejecimiento (21).

Papel de la hormona de crecimiento en el cerebro

La actividad de GH / GHR en el cerebro sigue siendo un tema de debate, La GH ha sido descrita como moduladora de la respuesta al estrés y comportamiento actuando directamente sobre el cerebro. IGF-1 es reconocida por su rol en la estructura y funcionamiento neuronal, y modelos de deficiencia de IGF-1 demuestran importantes alteraciones a nivel del hipocampo excitabilidad, aprendizaje y memoria reducidas. Adicionalmente, los niveles bajos de IGF-1 se han asociado con el riesgo de demencias vasculares. Por el contrario, los estudios con personas con Deficiencia de Hormona del Crecimiento (GHD) y los modelos de ratón apoyan la noción de que una disminución de la GH acción es beneficiosa para el mantenimiento de la integridad del Sistema Nervioso Central (SNC) y funciona como aprendizaje y memoria durante el envejecimiento. Ratones con (GHD) tienen una expectativa de vida más larga y desempeñan mejores tareas cognitivas (22)(23)(24).

En el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA) la cual causa un daño neurodegenerativo progresivo de la función cerebral que implica depósito de amiloide- β ($A\beta$), anomalías sinápticas y deterioro cognitivo. Son bien conocidos los efectos negativos de la EA sobre la neurotransmisión, la plasticidad y la función sináptica. La GH ha sido planteado como factor terapéutico para mejorar la cognición y prevenir la muerte celular, durante la progresión de la EA; desafortunadamente hasta la fecha, hay una falta de evidencia clínica y experimental directa para sustentar esta propuesta. Los datos experimentales disponibles sobre las acciones de la GH en la progresión de la enfermedad de EA se limitan a efectores indirectos y reguladores del eje somatotrópico, como como grelina, PACAP, GHRH e IGF-1 (25).

Diagnóstico de Deficiencia de Hormona de Crecimiento (DHC)

La definición y el diagnóstico de GHD requieren el análisis de su contexto clínico en las diversas fases de la vida. Por lo tanto, la Deficiencia Hepática Crónica (DHC) en los niños puede ser congénita o adquirida. Hay muchas causas bien definidas de DHC en niños, pero la causa a menudo se desconoce idiopática de GHD. Si no se trata, la GHD de inicio en la niñez conduce a estatura baja. En los niños, el diagnóstico de GHD se basa en un historial médico detallado, características clínicas, pruebas bioquímicas de componentes del Eje GH-IGF y evaluación radiológica del esqueleto maduración y de la anatomía pituitaria utilizando MRI82. La baja estatura (definida como altura con una estándar puntuación de desviación (SDS) <-2 para la edad y el sexo) es un signo de GHD en los niños, un diagnóstico requiere descartar las potenciales causas (genética, orgánica, hormonal, metabólico y / o psicógeno) (10).

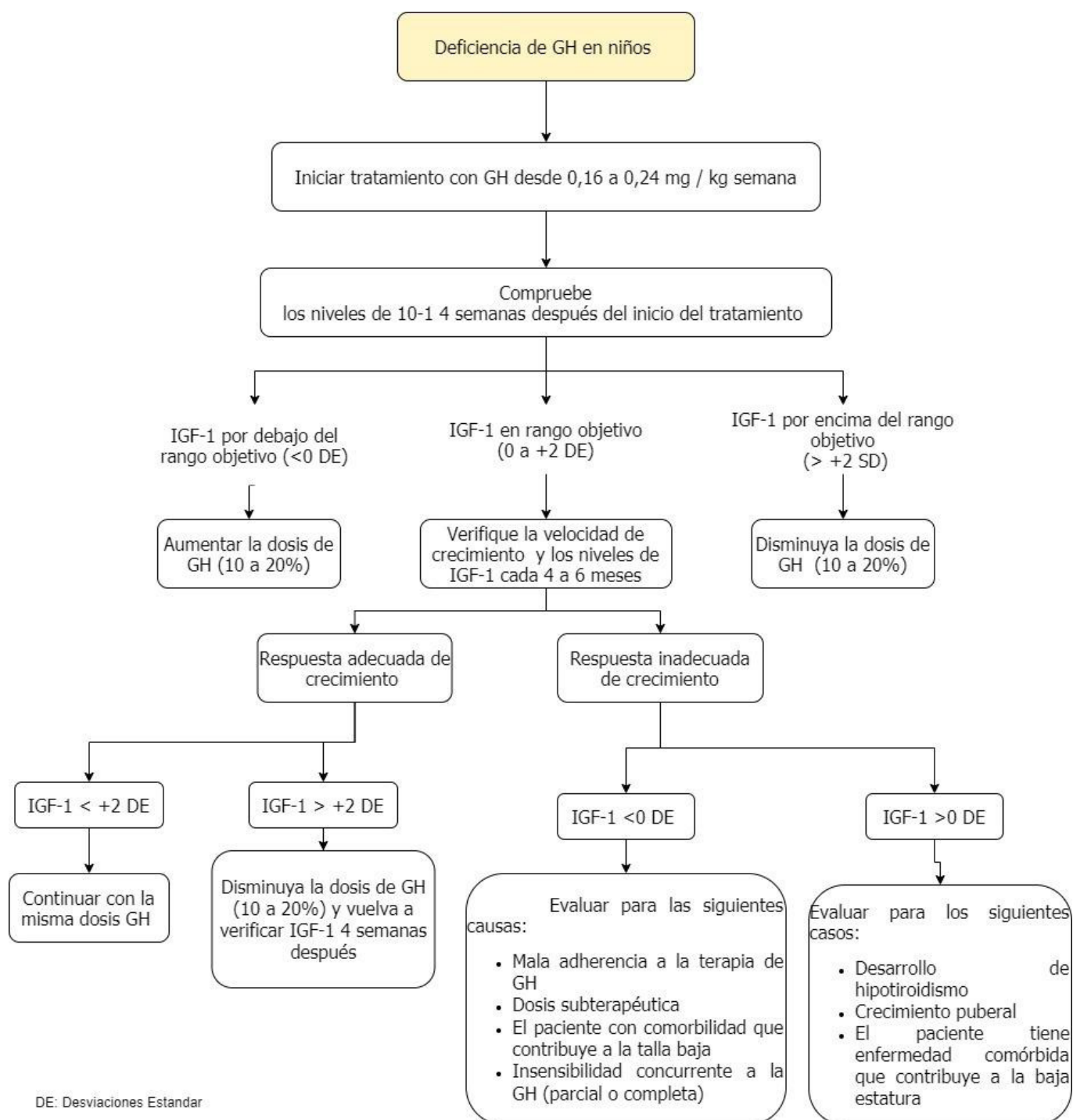
El rango normal para el nivel de GH es típico: para hombres adultos, 0.4 a 10 nanogramos por mililitro (ng /

mL); para hembras adultas, de 1 a 14 ng / mL; y para los niños, de 10 a 50 ng / mL (9). A medida que los hombres crecen mayores, los niveles de testosterona disminuyen gradualmente con la testosterona libre concentraciones que caen en aproximadamente un 50% entre las edades de 25 y 75 años (17)

En Colombia no existen valores de referencia de IGF-1 y estos están ligados a la plataforma (equipo) y la técnica de procesamiento, por lo que los resultados pueden variar entre cada laboratorio. En la literatura existen diferentes valores de referencia que pueden ser consultados por

los endocrinólogos pediatras, algunos autores sugieren que los valores de IGF-1 varían dependiendo la edad, el género y el estado de desarrollo puberal, por lo que existen tablas que muestran valores de referencia de acuerdo a la etapa de desarrollo puberal de Tanner. De igual forma, los resultados también pueden analizarse de acuerdo a la DE (puntuación z) de la población referencia de cada prueba y cuyos valores están distribuidos entre +2 DE (percentil 97,5) y -2 DE (percentil 2,5) (22)

Gráfico 4. Deficiencia de GH en niños



Fuente: Tabla adaptada de UptoDate.

Prescripción de la Hormona de Crecimiento

Dosis de Hormona de Crecimiento de Niños

La dosis habitual de hormona de crecimiento humana recombinante para la indicación de deficiencia de GH infantil es de entre 0,16 y 0,24 mg / kg / semana, dividida en inyecciones de una vez al día, aunque las dosis de hasta 0,3 mg / kg / semana están aprobadas por los EE.UU. Administración de Drogas. Para la mayoría de los pacientes, comenzamos con aproximadamente 0,24 mg / kg / semana (35 microgramos / kg / día). Para los pacientes con deficiencia severa de GH, usamos una dosis inicial más baja de aproximadamente 20 microgramos / kg / día porque estos individuos tienen excelentes respuestas de crecimiento en este rango de dosis. La terapia diaria es más eficaz que tres veces por semana con la misma dosis total, con frecuencia se sugiere la administración de GH por la noche, con base en el razonamiento de que esto imita más de cerca el predominio de la secreción de GH durante el sueño. Sin embargo, no hay evidencia de que este esquema de dosificación sea más efectivo que cualquier otro (26).

La mayoría de los endocrinólogos ajustan la dosis de GH según la respuesta de crecimiento, los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y el peso corporal, como se analiza a continuación.

Dosis de Hormona de Crecimiento en Adultos

Diariamente: en muchos países se han aprobado varias preparaciones de GH humana recombinante diaria r-HGH para el tratamiento de adultos con deficiencia de GH. No se conocen diferencias de eficacia entre las preparaciones. La r-HGH se administra mediante inyección subcutánea una vez al día, generalmente por la noche.

En la mayoría de los pacientes mayores de 60 años, la concentración sérica de IGF-1 puede mantenerse dentro del rango de referencia cuando la dosis es de aproximadamente 5 mcg / kg de peso corporal; unos pocos necesitan sólo la mitad de esta dosis. Las mujeres que toman estrógenos por vía oral generalmente necesitarán dosis más altas que los hombres o las mujeres que toman estrógenos por vía transdérmica.

El reemplazo de GH durante la transición se complica aún más debido a que este período coincide con los pacientes que alcanzan adultez legal y pasando de la atención pediátrica, creando la posibilidad de brechas en el tratamiento, o incluso la pérdida de pacientes durante el seguimiento si la transferencia a la atención de adultos no se coordina, por lo cual Las directrices actuales o futuras deben incluir un mayor énfasis en planificación de cuidados de transición (27).

Sugerimos el siguiente protocolo para minimizar los efectos secundarios:

- La dosis inicial debe ser de 2 a 5 mcg / kg de peso corporal una vez al día hacia el límite inferior del rango para los hombres, las mujeres que toman estrógeno por vía transdérmica y los mayores de 60 años, y el límite superior para las mujeres que toman estrógeno por vía oral. Esta recomendación basada en el peso es solo para la dosis inicial. El objetivo debe ser comenzar con dosis bajas y aumentar gradualmente hasta que la concentración sérica de IGF-1 sea normal.
- Si la concentración sérica de IGF-1 no ha aumentado dentro del rango normal después de dos meses, la dosis diaria debe aumentarse gradualmente en incrementos de 1 a 2 mcg / kg a intervalos de dos

Tabla 1. Presentaciones y formas farmacéuticas disponibles

Nombre comercial	Presentación	Concentración	Dispositivo	Laboratorio	Forma farmacéutica
Genotropin®	5,3 mg	5,3 mg (16 UI)	Pen 0,1 mg por click	Pfizer	Polvo
Genotropin®	12 mg	12 mg (36 UI)	Pen 0,2 mg por click	Pfizer	Polvo
Saizen®	6 mg/mL	5,83 mg/mL (15 UI)	Easypod	Merck	Líquido
Saizen®	20 mg/2.5 mL	8 mg/mL (26,4 UI)	Easypod	Merck	Líquido
Norditropin®	5 mg / 1,5 mL	3,33 mg/mL → 10 UI. 5 mg → 15 UI	Pluma prellenada	Novo Nordisk	Líquido
Norditropin®	10 mg / 1,5 mL	6,7 mg/mL → 20 UI. 10 mg → 30 UI	Pluma prellenada	Novo Nordisk	Líquido
Norditropin®	15 mg / 1,5 mL	10 mg/mL → 30 UI. 15 mg → 45 UI	Pluma prellenada	Novo Nordisk	Líquido
Omnitrope®	10 mg / 1,5 mL	6,7 mg/mL → 20 UI. 10 mg → 30 UI	Surepal 10	Sandoz GMBH	Líquido
Omnitrope®	15 mg / 1,5 mL	10 mg/mL → 30 UI. 15 mg → 45 UI	Surepal 15	Sandoz GMBH	Líquido

Fuente: Tomado de revista espacio Nefrología. Ruta, <http://www.revistanefrologia.org>

meses hasta que sea normal. No es probable que se necesite una dosis superior a 10 a 12 mcg / kg.

- Si ocurren efectos secundarios o la concentración sérica de IGF-1 aumenta por encima de lo normal con cualquier dosis, la dosis debe reducirse.

Semanalmente: Somapacitan es una formulación de GH de acción prolongada vinculada a la albúmina que ha sido aprobada para el tratamiento semanal de adultos con deficiencia de GH. En un ensayo de 301 adultos con deficiencia de GH (no tratados previamente o sin tratamiento durante al menos seis meses), se asignó a los pacientes a recibir inyecciones subcutáneas de somapacitan semanal, placebo semanal o GH (somatotropina) diaria. Después de 34 semanas de terapia, el somapacitan redujo el porcentaje de grasa del tronco (el criterio de valoración principal) más que el placebo (-1,2 frente a + 0,6 por ciento, respectivamente), pero ligeramente menos que la GH diaria (-1,2 frente a -2,5 por ciento, respectivamente).

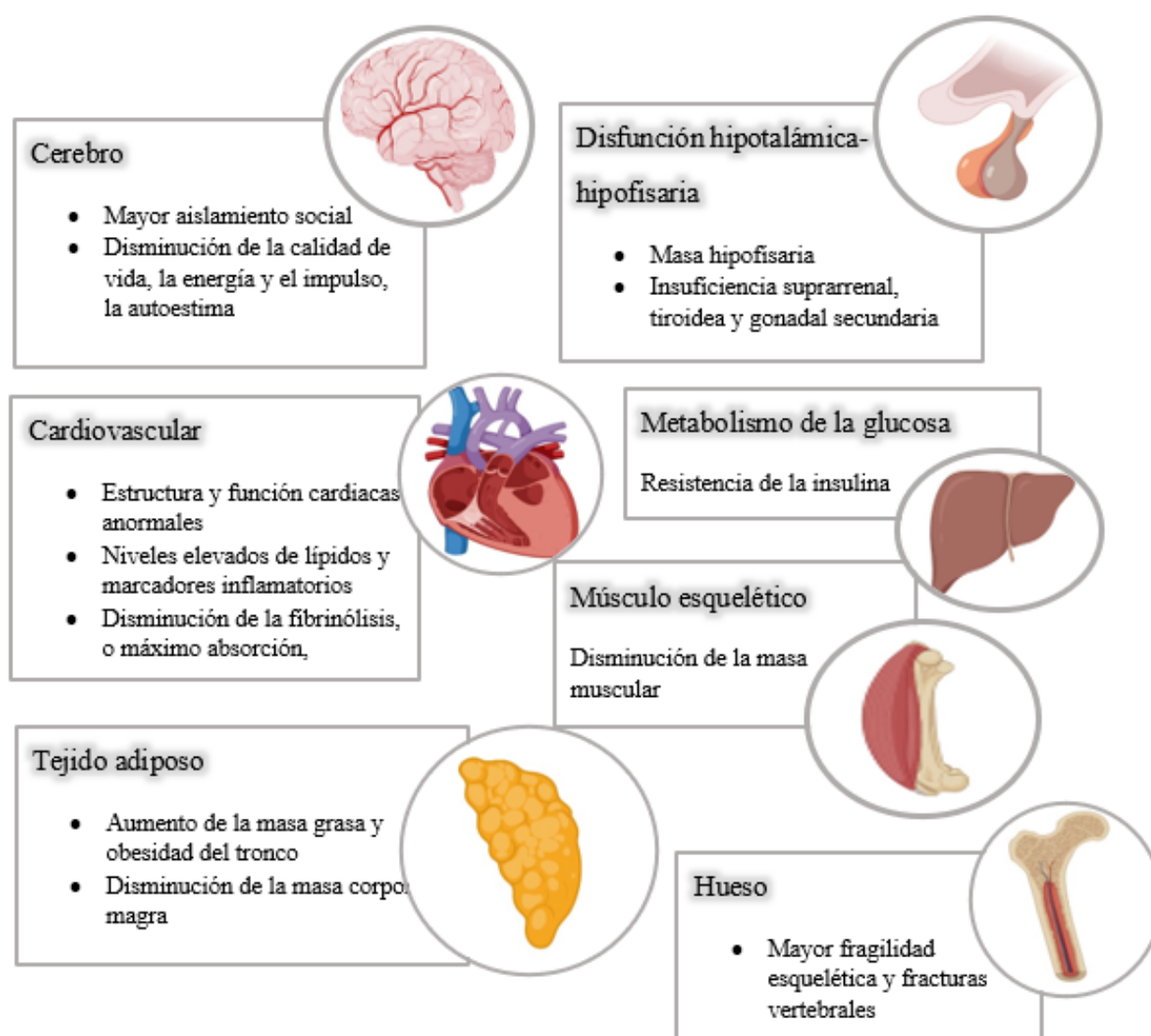
Los regímenes de GH semanal y diario mostraron reducciones similares de la grasa visceral y aumentos similares en la masa corporal magra total y la masa del músculo esquelético apendicular. Aunque la terapia con GH una vez a la semana es más conveniente que la GH diaria, su efecto sobre la grasa del tronco puede ser un poco menos beneficioso.

Reacciones adversas durante el tratamiento

Efectos secundarios comunes al reemplazo de la GH incluyen retención de líquidos, edema periférico, artralgia y síndrome del túnel carpiano. Aunque los niveles de glucosa a menudo aumentan con el inicio de la GH, estos niveles generalmente vuelven a la normalidad con la mejoría de composición corporal (14).

Seguirá surgiendo y desarrollándose nueva información e innovaciones sobre la fisiología y fisiopatología del eje GH-IGF a partir de la investigación básica, en animales,

Gráfico 6: Reacciones adversas durante el tratamiento



Fuente: Elaboración propia del autor.

experimentos y estudios en humanos. Es probable que los nuevos enfoques terapéuticos para los trastornos del eje GH-IGF y diversas formas de estatura baja se originen a partir de una comprensión novedosa de su fisiopatología. Sin embargo, ya han surgido nuevos enfoques terapéuticos dentro del marco de nuestro conocimiento actual. Estos enfoques incluyen la optimización del tratamiento con r-HGH convencional, HGH de acción prolongada, la posibilidad de terapia génica y antagonistas de GH-GHR, Uso óptimo de la r-HGH diaria. El objetivo de la terapia y el reemplazo de GH es optimizar e individualizar el tratamiento con respecto al crecimiento y otros efectos de la GH y apuntar al enfoque de tratamiento más rentable y seguro.

Tabla 1. Efectos adversos potenciales de la terapia con hormona de crecimiento.

Efectos adversos potenciales de la terapia con hormona del crecimiento
Expectativas incumplidas
Efectos metabólicos
Anticuerpos contra la hormona del crecimiento
Progresión de la escoliosis preexistente
Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral
Retención de líquidos o edema
Hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral)
Pancreatitis
Ginecomastia transitoria
Aumento del crecimiento y la pigmentación de los nevos
Síndrome del túnel carpiano
Artralgia
Neoplasias secundarias
Meningioma

Fuente: Tabla adaptada de UptoDate.

Los intentos de administrar GH por vías alternativas (intranasal, inhalada o transdérmica) aún no han encontrado su camino hacia la práctica clínica. Esto también se aplica al tratamiento de estados de GHD con GHRH, análogos de grelina oral y potencialmente otras sustancias estimulantes de GH o sus modificaciones. Sin embargo, en la última década, la idea de evitar las inyecciones diarias mediante el uso de preparaciones de GH (LAGH) de acción prolongada (1 a 2 semanas) ha ganado mucha atención. El principal argumento de la necesidad de tales preparaciones es la afirmación de que las inyecciones menos frecuentes serían agradables para el paciente, reducirían la falta de adherencia y, en consecuencia, mejorarían el resultado del crecimiento.

Los experimentos con células pituitarias de rata han demostrado que mediante la modulación del patrón de corte y empalme de GH1, se puede lograr un aumento en la isoforma de GH de 22 kDa norma Antagonistas de GH-GHR. Se demostró que la sustitución artificial de un único residuo de aminoácido (GlyLys; Glicina sustituida por

lisina en la Posición) en HGH transforma la estructura del segundo sitio de unión de GHR de modo que se evita la unión efectiva del receptor.

El pegvisomant análogo de GH desarrollado posteriormente (*somavert*) demostró ser un antagonista de GHR en modelos animales y humanos y se ha convertido en parte del tratamiento estándar (mediante inyecciones diarias) para la acromegalia. El efecto observado en los roedores de un antagonista de GHR de acción prolongada, con cambios de aminoácidos en el dominio de unión de GH y fusionado a GHBP, probablemente se evaluará por su eficacia y seguridad en humanos con acromegalia mal controlada. Usando enfoques similares o novedosos, podrían diseñarse en el futuro antagonistas, superagonistas o incluso análogos con acciones específicas de células de GH, GHRH, somatostatina, grelina y otros componentes del sistema de GH. Envejecimiento y neoplasias Como la secreción de GH y los parámetros de IGF dependientes de GH en sangre disminuyen constante y progresivamente con el envejecimiento después de haber alcanzado su punto máximo durante la adolescencia, se acuñó el término "somatopausia" para describir la situación en las personas mayores. La GHD y el envejecimiento están asociados con un estado anabólico disminuido, lo que lleva a una disminución de la masa corporal magra (sarcopenia) y masa ósea y un aumento de la grasa corporal. Similar a los adultos con GHD.

Hormona de Crecimiento y COVID-19

Se ha observado mayor que la mayor gravedad de la enfermedad de COVID-19 coincide con deficiencia relativa y/o resistencia de la hormona de crecimiento en algunos grupos de pacientes, por lo cual la hormona de crecimiento juega un papel en el patrón epidemiológico del COVID-19 (14), en China revelaron por primera vez una brecha de género en la tasa de morbilidad, y posteriormente estudios confirman este patrón, además se sabe desde hace mucho tiempo que la secreción de GH es mayor en las mujeres que en hombres a pesar de los valores de IGF-I dentro de rangos de referencia en hombres y mujeres adultos. Además, los esteroides sexuales influyen no solo en la secreción de GH sino también la síntesis local de IGF-I en los tejidos diana y la expresión del receptor de GH en varios otros tejidos, desarrollo del sistema inmunológico y puede mejorar el crecimiento de la glándula del timo que es responsable de la producción de células inmunes llamadas células T, el mediador de células inmunidad. La GH también es producida por órganos linfoides, como el timo, el bazo y las células inmunitarias. Además, los estudios clínicos han sugerido un papel significativo en el sistema inmunológico, regulación, y el receptor de GH se expresa en diferentes subpoblaciones de linfocitos, mejora la maduración de las células progenitoras mieloides y también es capaz de modular la respuesta de las citocinas (8)

Además, la OMS informó de un alto consumo de alcohol ser un factor de alto riesgo de enfermedad grave

por Covid-19. Esto plantea la posibilidad de una relación directa entre el bajo consumo de alcohol en determinadas regiones del mundo y la limitación de la propagación de la enfermedad, la mayoría de los efectos de la GH parecen estar mediados indirectamente a través de la síntesis mejorada y la secreción de IGF-I. La mayoría de los estudios han demostrado que el consumo de alcohol crónico en roedores o seres humanos se asocia con una disminución de la concentración circulante de IGF-I. Mientras tanto, se ha demostrado que la ingesta excesiva de alcohol inhibe la secreción pulsátil de GH.

La hipertensión es otro factor de riesgo informado para Covid-19 enfermedad. Se encontró que los pacientes con presión arterial elevada tenían un riesgo dos veces mayor de muerte por COVID-19 en comparación con pacientes normotensos. En adultos GHD, cardiovasculares y la morbilidad y la mortalidad cerebrovasculares aumentan, y esto El riesgo elevado se puede atribuir en gran medida a la hipertensión. El efecto beneficioso de la GH sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipopituitarismo puede ser un efecto indirecto a través de la alteración en metabolismo del cortisol. Estudios previos describieron un cierre relación entre el eje GH / IGF-1 y la Renina-eje Angiotensina-Aldosterona (RAS). Se ha demostrado que la GH estimular el RAS como se demuestra al aumentar los niveles de actividad de angiotensinógeno, aldosterona y renina plasmática en sujetos humanos. Enzima 2 Convertidora de Angiotensina (ACE2), un receptor de membrana celular en varios tejidos diana, incluyendo el pulmón, cataliza la conversión de angiotensina II a angiotensina- (1-7). El eje ACE2 / angiotensina-(1-7)/ MÁS contrarresta los efectos negativos del sistema renina-angiotensina (RAS), desempeñando así un papel importante en el mantenimiento de la

Conclusiones

La función de la hormona de crecimiento estimula el crecimiento infantil, cumpliendo tareas metabólicas para ayudar a mantener la juventud de los tejidos y órganos a lo largo de la vida. Esta no se limita al crecimiento de los mamíferos ya que ejerce efecto en diferentes tejidos, entre las que se encuentran funciones anabólicas, así como antagonismo de la acción de la insulina, la cual es una enfermedad lenta y progresiva. Por lo tanto, la hormona de crecimiento dirige los aminoácidos hacia la síntesis de proteínas musculares e induce lipólisis con liberación de ácidos grasos libre, con aumento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad y adicionalmente induce la diferenciación de osteoblastos, proliferación y formación ósea, para lo cual se requiere IGF-1, en particular, para el mantenimiento de la reparación y restauración del hueso cortical. Su efecto sobre los diferentes órganos lo cual se discute en el artículo, hace que tome gran importancia en patologías de interés del médico en la consulta diaria, para la prevención de tumores benignos, cambios graduales en el cuerpo, problemas cardíacos o de diabetes, para ejercer control frente al crecimiento de los niños, y el desarrollo de los adultos, así mismo se incluye la emergencia sanitaria

del SARS-CoV2 ya que algunos estudios han demostrado que su deficiencia se relaciona con la severidad de la infección. Reconocemos la importancia de continuar estudiando la hormona de crecimiento y el eje GH/IGF-1 así como las vías de señalización y prescripción, para garantizar una mejor calidad de vida y un desarrollo normal – progresivo en los seres humanos, inclinados por el estudio de la misma, las consultas a practicar y sobre todo, la prevención frente a los rasgos hormonales que hay en las diferentes patologías.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Dehkhoda F, Lee CMM, Medina J, Brooks AJ. The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Feb 13;9. Available from:
2. Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachofeiro, Daniel P. Cardinali, Eva Delpón, Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Escrich Escriche, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel MRP. *Fisiología humana*, 5e. 5th ed. C.V MMSSA de, editor. McGraw Hill Educatio; 2020.
3. Kim JH, Chae HW, Chin SO, Ku CR, Park KH, Lim DJ, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency: A position statement from Korean endocrine society and Korean society of pediatric endocrinology. *Endocrinol Metab*.

- 2020;35(2):272-87.
4. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jun 27;380(26):2551-62. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMr1817346>
 5. Guevara-Aguirre J, Teran E, Lescano D, Guevara A, Guevara C, Longo V, et al. Growth hormone receptor deficiency in humans associates to obesity, increased body fat percentage, a healthy brain and a coordinated insulin sensitivity. *Growth Horm IGF Res*. 2020; 51:58-64.
 6. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2019 Sep 13;15(9):577-89. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41581-019-0161-4>
 7. Nishad R, Mukhi D, Tahaseen S V., Mungamuri SK, Pasupulati AK. Growth hormone induces notch1 signaling in podocytes and contributes to proteinuria in diabetic nephropathy. *J Biol Chem*. 2019;294(44):16109-22.
 8. Strous GJ, Almeida ADS, Putters J, Schantl J, Sedek M, Slotman JA, et al. Growth Hormone Receptor Regulation in Cancer and Chronic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Nov 18;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.597573/full>
 9. Chaves LH, Giovanini AF, Zielak JC, Scariot R, Gonzaga CC, Storrer CLM, et al. Growth hormone effects on healing efficacy, bone resorption and renal morphology of rats: histological and histometric study in rat calvaria. *Heliyon*. 2020;6(10).
 10. Davani-Davari D, Karimzadeh I, Khalili H. The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: A systematic review. *BMC Nephrol*. 2019;20(1).
 11. Holt RIG, Ho KKY. The Use and Abuse of Growth Hormone in Sports. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1163-85.
 12. Waters MJ, Brooks AJ. JAK2 activation by growth hormone and other cytokines. *Biochem J*. 2015;466:1-11.
 13. Boguszewski CL, Boguszewski MC da S. Growth Hormone's Links to Cancer. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 Apr 1;40(2):558-74. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/2/558/5214057>
 14. Elkarow MH, Hamdy A. A Suggested Role of Human Growth Hormone in Control of the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.
 15. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, Simsek S, Zabransky M, Zouater H, et al. Malignancy risk in adults with growth hormone deficiency undergoing long-term treatment with biosimilar somatropin (Omnitrope®): data from the PATRO Adults study. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11.
 16. Mahran YF. New insights into the protection of growth hormone in cisplatin-induced nephrotoxicity: The impact of IGF-1 on the Keap1-Nrf2/HO-1 signaling. *Life Sci* [Internet]. 2020 Jul;253:117581. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320520303295>
 17. Soliman A, Soliman M, Sadek K. Association of insulin growth factor-1 and growth hormone levels in elderly renal transplant recipients with cardiac dysfunction. *Saudi J Kidney Dis Transplant* [Internet]. 2019;30(1):62. Available from: <http://www.sjkdt.org/text.asp?2019/30/1/62/252934>
 18. Pinzon Serrano E, González López V, Toro Ramos M, Argente Oliver J, Barrero Garzón LI, Mendivelso Duarte F, et al. Recomendaciones para el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes pediátricos de talla baja en Colombia. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 2020 Apr 13;7(1):149-77. Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/375>
 19. Tidblad A, Bottai M, Kieler H, Albertsson-Wikland K, Sävendahl L. Association of Childhood Growth Hormone Treatment with Long-Term Cardiovascular Morbidity. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2).
 20. Aldridge M, Huynh T, Prado J, McTaggart SJ. Diabetes in a child on growth hormone therapy: Questions. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(1):77-8.
 21. Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 Apr 1;40(2):575-601. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/2/575/5253327>
 22. Wasinski F, Furigo IC, Teixeira PDS, Ramos-Lobo AM, Peroni CN, Bartolini P, et al. Growth Hormone Receptor Deletion Reduces the Density of Axonal Projections from Hypothalamic Arcuate Nucleus Neurons. *Neuroscience*. 2020;434:136-47. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 2020 Apr 13;7(1):149-77. Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/375>
 23. Tidblad A, Bottai M, Kieler H, Albertsson-Wikland K, Sävendahl L. Association of Childhood Growth Hormone Treatment with Long-Term Cardiovascular Morbidity. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2).
 24. Aldridge M, Huynh T, Prado J, McTaggart SJ. Diabetes in a child on growth hormone therapy: Questions. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(1):77-8.
 25. Martínez-Moreno CG, Arámburo C. Growth hormone (GH) and synaptogenesis. In 2020. p. 91-123. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S008367292030025X>
 26. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: An endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2761-84.
 27. Yuen KCJ, Alter CA, Miller BS, Gannon AW, Tritos NA, Samson SL, et al. Adult growth hormone deficiency: Optimizing transition of care from pediatric to adult services. *Growth Horm IGF Res*. 2021;56.
 28. Colon G, Saccon T, Schneider A, Cavalcante MB, Huffman DM, Berryman D, et al. The enigmatic role of growth hormone in age-related diseases, cognition, and longevity. *GeroScience* [Internet]. 2019 Dec 4;4(6):759-74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11357-019-00096-w>
 29. Logan S, Pharaoh GA, Marlin MC, Masser DR, Matsuzaki S, Wronowski B, et al. Insulin-like growth factor receptor signaling regulates working memory, mitochondrial metabolism, and amyloid- β uptake in astrocytes. *Mol Metab* [Internet]. 2018 Mar;9:141-55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212877817309298>
 30. Cappa M, Maghnie M, Carbone V, Chioma L, Errichiello C, Giavoli C, et al. Summary of Expert Opinion on the Management of Children With Chronic Kidney Disease and Growth Failure With Human Growth Hormone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.