1. FISIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO

De la Vega Jiménez F. Oña Aguilera MM.

Fecha de última modificación del capítulo principal: *01/06/2018*
Fecha de última revisión bibliográfica: *13/03/2017*

EndocrinoPEDia

El crecimiento es el proceso biológico por el cual un organismo aumenta de masa y tamaño, a la vez que experimenta una serie de cambios morfológicos y funcionales hasta adquirir las características propias del estado adulto.
El crecimiento longitudinal se inicia en la concepción y, tras el nacimiento, éste prosigue a lo largo de la infancia y adolescencia de un modo no lineal hasta la edad adulta, momento en el que se fusiona el cartílago de crecimiento. Se trata de un proceso genéticamente determinado y modulado por un conjunto de factores, siendo el resultado final una interacción compleja entre genes y ambiente (tabla 1.1).

Tabla 1.1 Factores condicionantes del crecimiento	
Factores determinantes	Dotación genética recibida por los progenitores (mecanismo poligénico): - Genes mayores que afectan al crecimiento óseo, como el FGFR3, BMP, etc. - Genes que participan en la regulación endocrina del crecimiento: algunos codifican factores de transcripción hipofisaria (Pit-1, Prop-1, LHX3, LHX4, HEX1, etc.) y otras hormonas reguladoras y sus receptores (eje GH-IGF1 y factores locales de crecimiento) - Fenómenos epigenéticos, cuya alteración determina algunos síndromes (Prader-Willi, Silver-Russell)
Factores permisivos	Factores ambientales que hacen posible el crecimiento: - **Nutrición** - Estado de salud (enfermedades y/o infecciones crónicas) - Factores emocionales (estrés psicoafectivo) - Nivel socioeconómico - Otros factores ambientales: clima, hábitat, altura nivel del mar, variaciones estacionales, etc.
Factores reguladores	Coordinan el desarrollo de todo el proceso de crecimiento. Son los responsables de poner en marcha o detener los procesos de diferenciación, división y crecimiento celular: - Hormonas: **eje GH- IGF1** (principal regulador del crecimiento), hormonas tiroideas, esteroides sexuales, andrógenos suprarrenales, glucocorticoides, otros (vitamina D, PTH, leptina, insulina) - Factores locales de crecimiento (mecanismo autocrino/paracrino): somatomedinas IGF-1, IGF-2 y sus receptores, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformador β (TGFβ), proteínas morfógenas de hueso (BMP), sistema *Indian hedgehog* (Ihh)-proteína relacionada con PTH (PTHrP), etc.
Factores realizadores	Son los órganos efectores u órganos diana: - El **cartílago de crecimiento** es el principal ejecutor del crecimiento longitudinal. - Al crecimiento óseo contribuye la capacidad proliferativa de los condrocitos, su aumento de tamaño y la osteogénesis metafisaria.

La forma en que interactúan y se interrelacionan estos factores define el patrón de crecimiento humano en el que se identifican 4 fases: fetal, lactancia, infancia y pubertad. Este patrón de crecimiento es representado por una curva de crecimiento de morfología sigmoide. En la década de los 80, *Kalberg* propuso un modelo matemático de la curva conocido como "modelo ICP" (*Fetal-Infancy, Childhood, Puberty)* (*Fig. 1.1*) resultado de la suma y solapamiento de 3 componentes: dos de crecimiento muy rápido [prenatal/primera infancia – (1) y pubertad (3)] separados por un periodo de crecimiento lento y estable [segunda infancia (2)].

(1) **Componente fetal – primera infancia:**

a. La ***fase prenatal o fetal*** es la fase de mayor crecimiento a lo largo de toda la vida, con una velocidad de crecimiento (VC) de hasta 62 cm/año y 48 cm/año en segundo y tercer trimestre respectivamente. Se inicia en torno a la semana 12 de gestación, una vez finalizada la organogénesis, y depende, principalmente, de la salud materna, el estado nutricional y la función placentaria, pero no del genotipo. Es el resultado de múltiples factores que se relacionan entre sí: fetales (potencial genético), placentarios y maternos (enfermedades vasculares, alteraciones hemodinámicas, estado nutricional, infecciones, diabetes, drogas, tabaco, etc.). Aunque todavía se desconocen con exactitud los factores que regulan el crecimiento fetal, sabemos que las principales influencias endocrinas sobre el mismo son la insulina, las IGFs 1 y 2 (en especial IGF2 que se ha visto ser independiente de la GH), además del lactógeno placentario (hPL) y los esteroides placentarios.

b. ***Lactancia o primera infancia***: tiene lugar durante los dos primeros años de vida posnatal. Esta fase continúa con el rápido crecimiento fetal con un promedio de 25 cm durante el primer año de vida que luego va disminuyendo drásticamente a lo largo del mismo. El principal regulador del crecimiento en esta fase es el estado nutricional, pero el eje GH-IGF1 asume progresivamente la regulación hormonal del crecimiento. En este periodo tiene lugar la "canalización" del crecimiento, determinado por el genotipo, en el que se produce un periodo de crecimiento recuperador/ascendente (*catch up*) o descendente (*catch down*) que introduce al niño en su canal de crecimiento, correlacionándose mejor su talla con la parental o diana.

(2) **Componente prepuberal o segunda infancia**: periodo de crecimiento estable que comprende el periodo preescolar y escolar, desde los 3 años hasta el inicio del estirón puberal. El crecimiento es dependiente del genotipo y regulado por el eje GH-IGF1; también participan en este control otros ejes como el tiroideo y suprarrenal. La velocidad de crecimiento en este periodo es, más o menos, estable en torno 5-7 cm/año, siendo más baja al final del mismo (4,5 – 5 cm/año), justo antes del comienzo del estirón puberal, conocido como "depresión prepuberal de la VC".

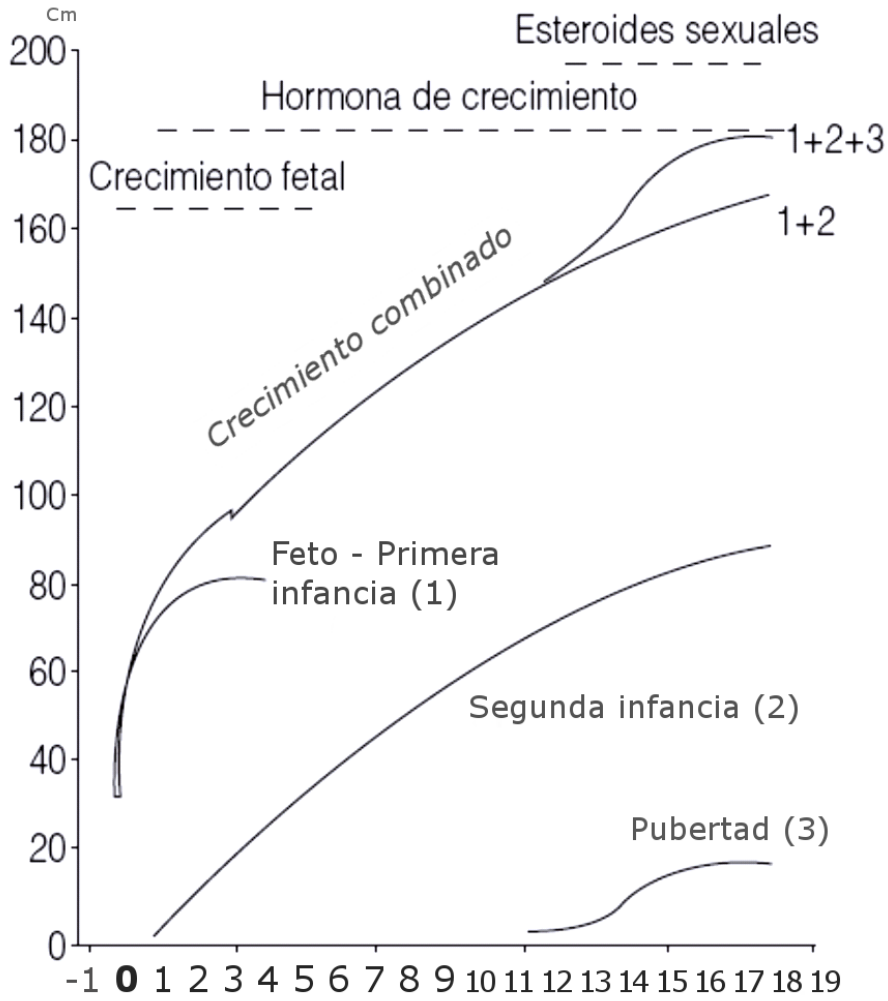


Figura 1.1. *Modelo de Kalberg. Modificado de González E. 2012.*

(3) **Componente puberal**: periodo de transición entre el estado prepuberal y el desarrollo de los caracteres sexuales. Durante esta fase, el patrón de crecimiento se modifica drásticamente tras la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal que induce un incremento de los niveles de andrógenos (varones) y estrógenos (mujeres) resultando en un incremento en la secreción de GH y aumento de la concentración sérica de IGF-1; también éstos aumentan la sensibilidad a la GH. Se produce una regulación del crecimiento sinérgica entre esteroides sexuales y eje GH-IGF1. El estirón puberal tiene lugar 2 años antes en las mujeres respecto a los varones, alcanza un pico de 8 cm/año y coincide con el inicio de la pubertad (botón mamario); en los varones el pico de velocidad de crecimiento alcanza los 10 cm/año y se corresponde con un volumen testicular en torno a 10-12 ml. El crecimiento finaliza cuando se fusiona el cartílago de crecimiento epifisario (crecimiento total en la niña 23-27 cm; en el varón 25-30cm).

HORMONA DE CRECIMIENTO y OTRAS HORMONAS DEL EJE del CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento es específica para cada especie animal. La GH humana (hGH) es codificada por un fragmento de ADN localizado en el cromosoma 17q22-24, compuesto por cinco genes, cada uno con 5 exones. El gen GH2 codifica una variante de la GH de 20 kDa que se expresa únicamente en la placenta. El gen GH3 es necesario para el transporte de la hormona desde el retículo endoplásmico hacia la membrana celular y los genes GH4 (LP-1) y GH5 (LP-2) son los responsables de la síntesis del lactógeno placentario. Solo el gen **GH1** permite la síntesis de la **hormona de crecimiento hipofisaria** constituida por 191 aminoacidos (22 kDaltons) que adquiere, mediante dos puentes disulfuro, una configuración espacial en la que existen tres polipeptidos discontinuos que establecen una estructura cuaternaria caracterizada por cuatro hélices, cada una de las cuales tiene una función particular.

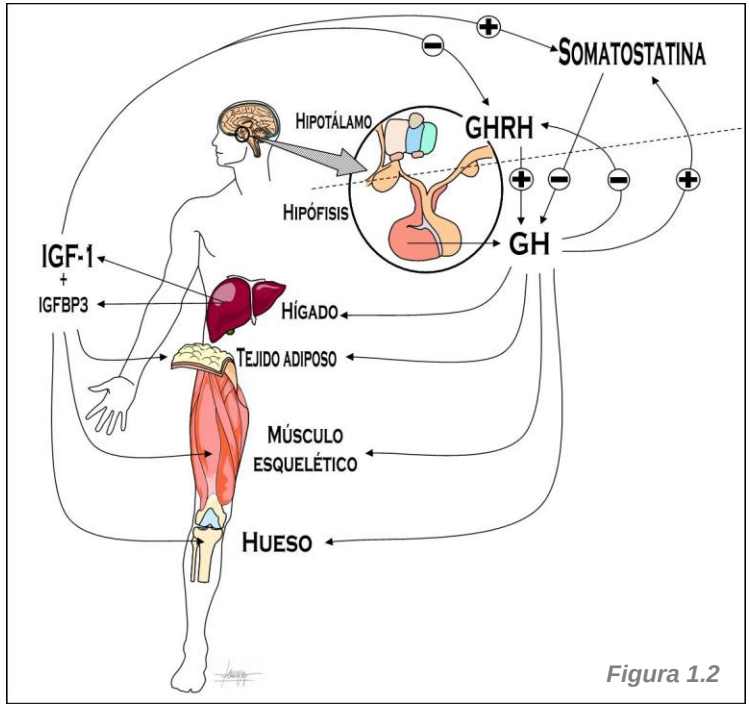


Figura 1.2

Síntesis, secreción y regulación de la GH

La GH hipofisaria, sintetizada por las células somatotropas de la hipófisis anterior, se almacena en gránulos de secreción y se libera de forma fásica. Dicha secreción supone una liberación basal sobre la que se producen un promedio de unos 10 pulsos en 24 horas de predominio nocturno, especialmente en las fases III y IV de sueño profundo o de ondas lentas. Dicha secreción se encuentra bajo el control de múltiples factores hormonales y metabólicos que se resumen en la tabla 1.2 y *Fig. 1.2*.

Tabla 1.2 Factores que participan en la regulacion dela secreción de GH	
Factores estimuladores	GHRH, hipoglucemia, disminución de AGL en sangre, aumento de aminoácidos en sangre (arginina), ayuno, deficiencias proteicas, traumatismos, estrés, ejercicio, testosterona, estrógenos, sueño profundo (estadios II y IV), ghrelina
Factores inhibidores	Somatostatina, hiperglucemia, aumento AGL en sangre, envejecimiento, obesidad, hormona de crecimiento (exógena), Somatomedinas, etc.

Entre tales factores, la regulación más importante corre a cargo de dos hormonas hipotalámicas: la *hormona liberadora de la hormona de crecimiento* (GHRH), que estimula la producción y secreción de GH por las células somatotropas de forma dosis-dependiente y cuya secreción por el hipotálamo es pulsátil; y la *somatostatina* u *hormona inhibidora de la hormona de crecimiento,* que inhibe la secreción y liberación de GH por la hipófisis. Esta última también inhibe la secreción de otras hormonas hipofisarias como TSH, y a nivel gastrointestinal y pancreático, hormonas como ghrelina, colecistoquinina, glucagón, VIP, gastrina o secretina. También influyen en esta secreción de GH diversos neurotransmisores (sistemas adrenérgicos α1, α2, y β, colinérgico, dopamina, péptidos opioides) y neuropetidos (neuropeptido Y).

En dicha regulación, también la secreción de GH es inhibida por mecanismo de retroalimentación o *feedback* negativo por la IGF-1 y la propia GH, al incrementar la actividad de la somatostatina.

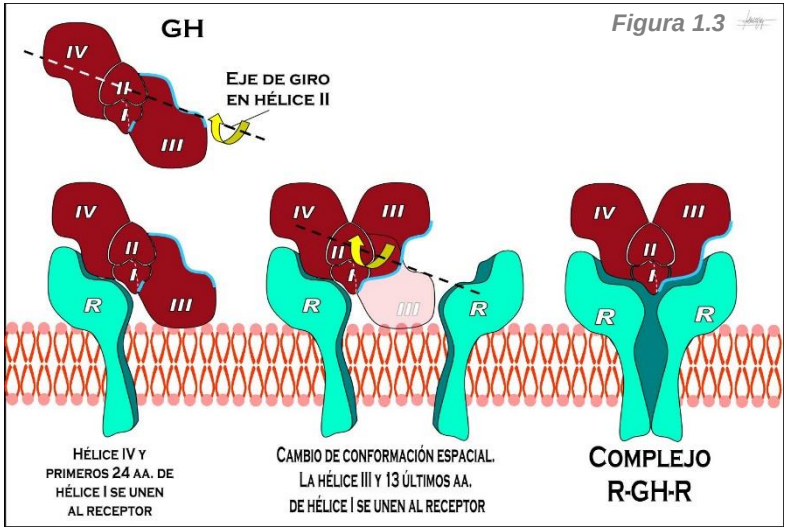


Figura 1.3

Vías de señalización molecular del eje GH-IGF1

Liberada a sangre, la **GH** llega a los órganos efectores, fundamentalmente hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y hueso, donde se une a un receptor específico (GHR, 5p13-p12) a través de 2 zonas de unión, una de alta afinidad y otra de baja afinidad.

Los primeros 24 aminoácidos de la hélice I y toda la hélice IV de la GH reconocen y se fijan a un monómero de este receptor. Cuando se ha formado el binomio GH-GHR, la molécula gira sobre un eje proporcionado por la hélice II y permite que se realice un cambio de conformación espacial, de tal manera que los últimos 13 aminoácidos de la hélice I y toda la hélice III se pueden fijar a un segundo receptor GHR, estableciéndose así la estructura de dos receptores para cada molécula de GH (**complejo R-GH-R**, en la *Fig. 1.3*), necesaria para que se inicien los procesos de fosforilación autóloga o dimerización de ambos

receptores, evento indispensable para activar las distintas vías intracelulares de transducción de la señal de GH.
Una vez unida la molécula de GH con sus dos receptores (R-GH-R), el primer paso es el cambio conformacional del receptor GHR en la zona de unión a las proteínas **JAK2** (***janus kinase protein 2***), lo cual facilita la fosforilación de los residuos de tirosina de JAK2 y, después, éstas fosforilan otros residuos de tirosina sobre el receptor y las moléculas descendentes de señalización (*Fig. 1.4*).

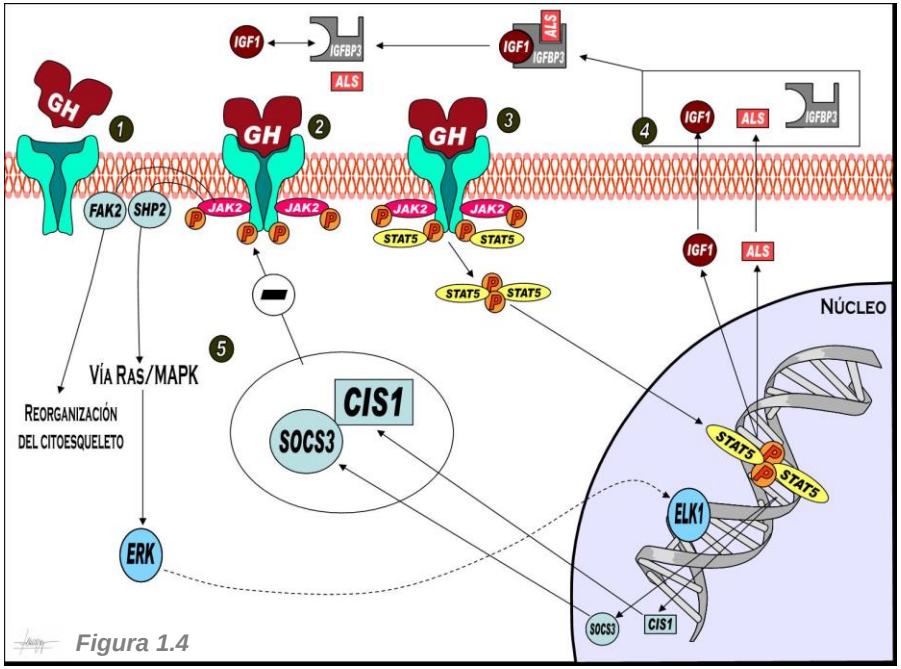


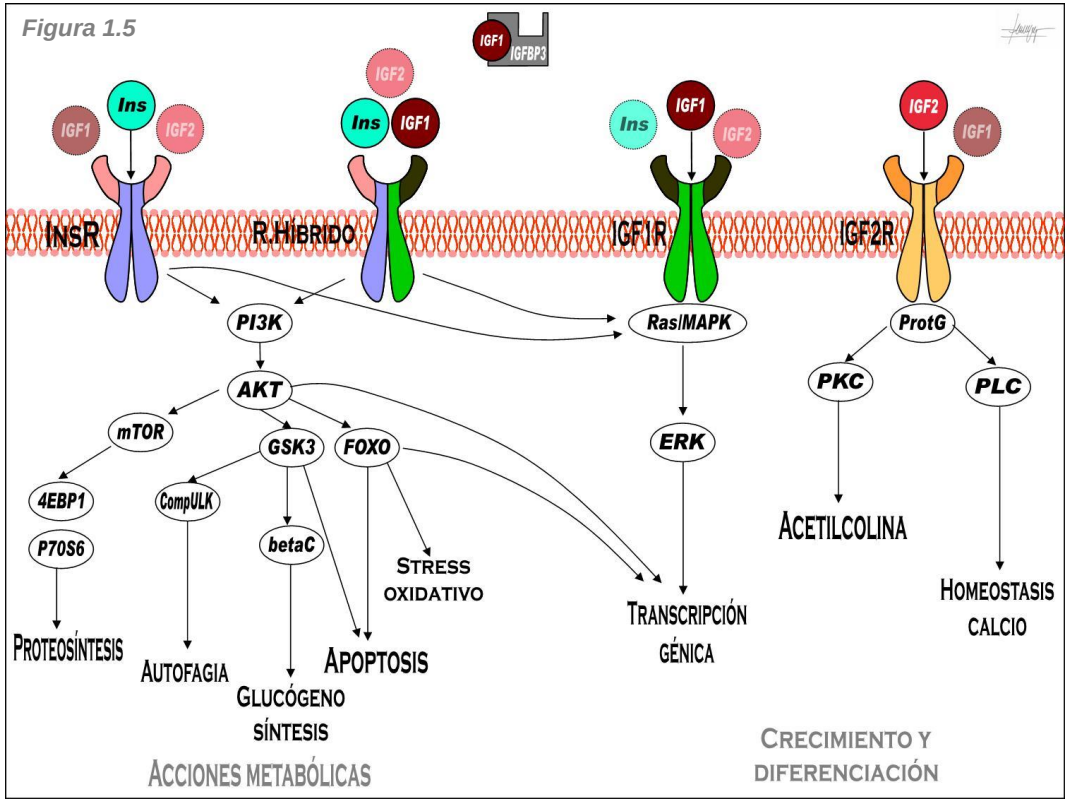
Figura 1.4

Existen cuatro vías principales de transducción de la señal de GH (*Fig. 1.4*):

1. **Proteínas STAT** (***signal transducer and activator of transcription proteins***) que son reclutadas a través de su dominio SH2 por el GHR fosforilado (STAT5A y STAT5B) o JAK2 (STAT1 y 3) y después son fosforiladas. Estas proteínas se homo- o heterodimerizan y se trasladan al núcleo donde se une a promotores en el ADN e inician la transcripción de diferentes genes como los del complejo ternario (IGF1, IGFBP3 y ALS)
2. A través de la unión de JAK2 con una proteina denominada *Shc* se produce la fosforilación de esta molécula que inicia la cascada de la **vía Ras/MAPK (*mitogen-activated protein kinase*)**, que finalmente produce molecula ERK (*Extracellular signal regulated kinase*). Esta vía también puede activar tanto proteínas STAT como proteínas del citoesqueleto y otros factores de transcripción como c-Jun y c-Myc.
3. Las proteínas JAK2 fosforilan **IRS-1,2 y 3** (***insulin receptor substrates***), las cuales activan **PI3K** (***phosphatidylinositol 3 kinase***) el cual induce la traslocacion del transportador de glucosa en la membrana celular GLUT4
4. La unión de la GH con su receptor (GHR) permite la activación de **PKC** (***protein kinase C***) a través de su fosforilación y un mecanismo independiente de la proteína JAK2. La PKC activada estimula la lipogenesis, la expresión *c-fos* y el aumento de los niveles de calcio intracelulares.

La señalización de la GH tiene un sistema de contrarregulación dentro de la misma célula a través de diferentes mecanismos: uno de ellos iniciada por la proteína de membrana SHP2 asociada a la fosforilación de JAK2 que sigue la vía común de activación Ras/MAPK y finalmente da lugar a la proteína ERK la cual tiene acción directa en el núcleo sobre el DNA inhibiendo la transcripción. Una segunda vía se produce por retroalimentación negativa por la acción del STAT5 fosforilado sobre el DNA, que también activa la síntesis de ciertas moléculas (SOC3 y CIS1) que tienen la capacidad de inhibir la fosforilación de la tirosinquinasa JAK2, esencial para el inicio de la cascada de este proceso, y otros como la activación de FAK2 necesaria para procesos de reorganización del citoesqueleto.
El resultado final de la transducción de la señal de GH es la transcripción de un conjunto de genes que, en última instancia, dan lugar a la producción de IGF-1. Ciertos estudios también sugieren la formación de IGFBP3 y ALS por acción de la GH a través de la vía STAT. La IGF-1 es una hormona polipeptídica de una única cadena con cierta homología con la molécula de insulina y que media muchos de los efectos anabólicos de la GH. IGF-1 y otras IGFs de producción hepática, circularían unidas con alta afinidad a **IGFBPs** (***IGF-binding proteins***), proteínas transportadoras que prolongan la vida media de las mismas y evitarían que tuvieran una actividad similar a la insulina a nivel de tejidos diana, ya que tanto la insulina como IGF tienen receptores relacionados estructuralmente. Entre las IGFBPs existentes, la principal en plasma es la **IGFBP-3** la cual es también sintetizada por acción de la GH. Por último, una tercera molécula, la **subunidad ácido lábil** (**ALS**), es sintetizada a nivel hepático por acción de la GH que, unida a IGF-1 y IGFBP-3, conformaría el denominado **complejo ternario**, de alto peso molecular, que da estabilidad y limita la salida de IGF1 a los tejidos, aumentando su vida media y concentración en plasma, a la vez que evita los efectos hipoglucemiantes derivados de su similitud a la insulina.
Existen, en la circulación, proteasas (por ejemplo, la papalisina 2, codificada por PAPPA2) que rompen lentamente los complejos ternarios y permiten la liberación de IGFs y su salida a los tejidos
La IGF-1, producida fundamentalmente por el hígado, también es sintetizada por otros tejidos diana donde localmente actuaría de forma autocrina/paracrina, ejerciendo un papel incluso más importante en el crecimiento.

Cualquiera que sea el origen de IGF-1 (sistémica o local), ésta, en su forma libre, se une su receptor (IGF-1R) en los tejidos diana. Este **receptor de IGF-1** (**IGF-1R**) está compuesto por 2 subunidades extracelulares α y 2 subunidades transmembrana β. Además de formar homodímeros alfa-alfa y beta-beta, estas moléculas pueden formar heterodímeros alfa-beta, dando como resultado receptores híbridos que ilustran la posibilidad de cooperación entre estas hormonas. Estas moléculas también pueden ligar IGF-2.
Tras la unión de estas moléculas con el receptor, la IGF-1R recluta y fosforila IRS-1 2, 3 y 4 así como a Shc. La activación de Shc permite la activación de la via Ras/MAPK hasta producir ERK que ejerce un efecto directo sobre el ADN modificando la transcripción. Por otro lado, las IRS activan PI3K permitiendo la activación de AKT la cual actua fosforilando proteína BAD (*Bcl-2-associated death promoter*), inhibiendo la apoptosis y activando mTOR que permite el crecimiento celular. El receptor de IGF-2 transmite su señal a través de proteínas G que activan fosfolipasa C (PLC) y proteinquinasa C (PKC), resultando en la modificación de la homeostasis del calcio y liberación de acetilcolina (*Fig. 1.5*).



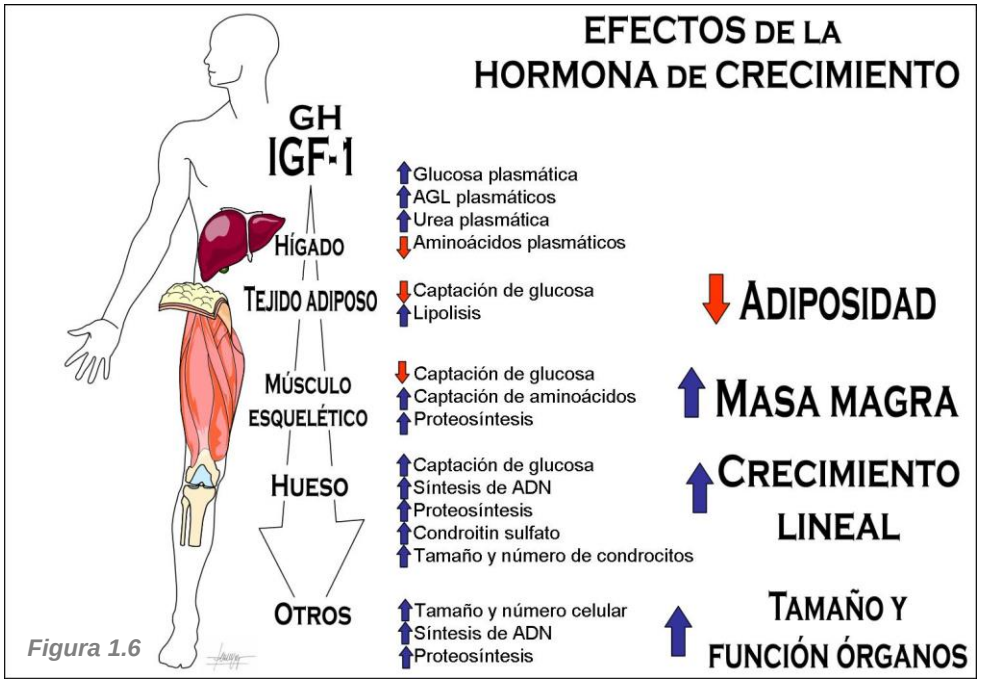


Figura 1.6

Funciones fisiológicas de la GH

A través de la vía de señalización anteriormente expuesta, la GH induce el crecimiento de casi todos los tejidos del organismo, favoreciendo el aumento del tamaño, la mitosis y diferenciación de determinados tipos celulares como los condrocitos. Los efectos derivados de dicha vía afectan, fundamentalmente, al tejido adiposo, al músculo esquelético, al hueso (especialmente cartílago de crecimiento) y al hígado.
Además de afectar al crecimiento, la activación de este eje ejerce múltiples efectos metabólicos (*Fig. 1.6*):

- Favorece el depósito de proteínas en los tejidos: facilita el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares disminuyendo su concentración plasmática, aumenta la traducción de ARN para facilitar síntesis proteica, aumenta la transcripción nuclear del ADN para formar ARN y disminuye el catabolismo de las proteínas y aminoácidos.
- Favorece la utilización de la grasa como fuente de energía: induce la liberación de los ácidos grasos del tejido adiposo e intensifica su conversión en acetil coenzima A y su posterior utilización como fuente de energía, en detrimento de las proteínas e hidratos de carbono. Con todo esto se produce un incremento de la masa corporal magra.

- Reduce la utilización de los hidratos de carbono: disminuye la captación de glucosa en tejidos como el musculo esquelético y tejido adiposo, aumenta la producción hepática de glucosa e incrementa la secreción de insulina dando lugar a una situación de “resistencia a la insulina”

- **Crecimiento óseo. Crecimiento en longitud**

La talla adulta depende, principalmente, del crecimiento en longitud de los huesos largos y del crecimiento vertebral, procesos que tienen lugar a nivel del cartílago de crecimiento a través de la osificación endocondral. Este crecimiento del esqueleto es inducido por la GH/IGF-1 a través de múltiples efectos: aumento del depósito de proteínas por acción de las células condrocíticas y osteogénicas, aumento de la velocidad de reproducción de estas células, conversión de condrocitos en células osteogénicas y posterior depósito de hueso nuevo.

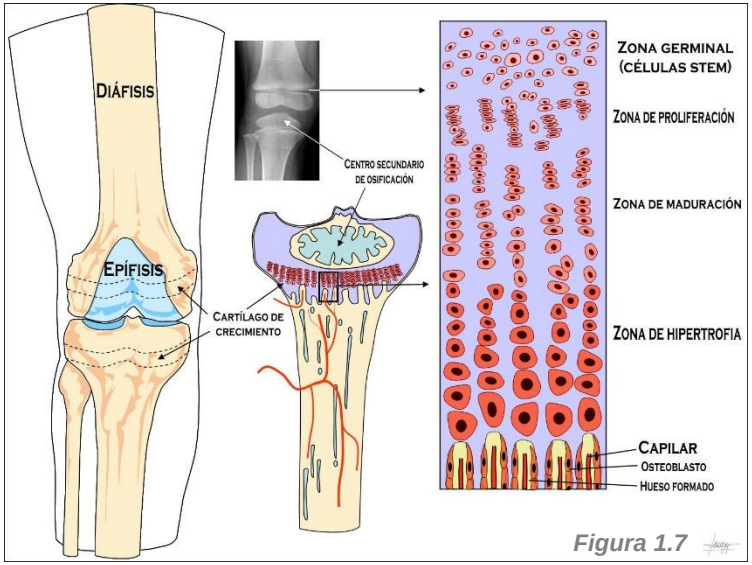


Figura 1.7

Para entender este proceso con detalle, conviene recordar algunas nociones sobre histología que se esquematizan en la *Fig 1.7*. La *fisis* o *cartílago de crecimiento* se localiza entre la epífisis y metafisis, y está formado por condroblastos, condrocitos y una matriz extracelular producida por ellos y formada por agua, iones, proteoglicanos y colágeno de tipo II, IX, XI y X. Los condrocitos se encuentran agrupados según su grado de diferenciación en diferentes capas: zona germinal, de proliferación, de maduración y de hipertrofia.

- La zona más próxima a la epífisis (*zona germinal o de reserva*) se encuentran los condrocitos más indiferenciados, en estado latente.
- Los condrocitos indiferenciados pasan a *fase de proliferación* en respuesta a un estímulo; en esta zona se encuentran formando columnas longitudinales paralelas al eje del hueso.
- En la *zona de maduración* se encuentran los condrocitos más diferenciados y de mayor tamaño. Durante el proceso de maduración y diferenciación, los condrocitos pueden aumentar su tamaño hasta 5 – 10 veces, lo que contribuye al crecimiento longitudinal del hueso.
- En la zona más próxima a la metáfisis (*zona de hipertrofia*) se sitúan los condrocitos maduros cuya función es preparar la matriz para su mineralización.

La mineralización del cartílago se produce primero en la matriz localizada entre las distintas columnas de condrocitos hipertróficos, por el acumulo de calcio y enzimas, fosfatasa alcalina y metaloproteinasas (MMP). A su vez, los condrocitos hipertróficos van hacia la apoptosis, y la matriz cartilaginosa deja un entramado para la invasión vascular procedente de la metáfisis (aprovechando el entramado que dejan los condrocitos hipertróficos), constituyendo zona degenerativa-osteogénica de la fisis. Junto con estos vasos llegan los osteoclastos que disuelven la matriz calcificada y luego los osteoblastos y los capilares de la diáfisis invaden el área. Los osteoblastos se adosan a los restos de septos longitudinales calcificados, recubriéndolos de tejido osteoide para formar una matriz osea (esponjosa primaria) de la matriz calcificada. Esto da lugar a una diáfisis nueva, que se encuentra firmemente cementada al resto del hueso diafisario.

De este modo, el crecimiento longitudinal se produce gracias a la proliferación de los condrocitos de la fisis, la dirección del crecimiento, la síntesis de la matriz que eventualmente se calcifica, además del grosor de la zona de crecimiento y del tamaño de las células cartilaginosas hipertrofiadas.

La regulación del crecimiento longitudinal en la fisis se produce por la interacción de factores sistémicos (hormona de crecimiento, hormona tiroidea, esteroides sexuales, vitamina D y glucocorticoides) y los factores de crecimiento locales, llevando a cambios en la expresión génica de los condrocitos fisarios:

- *A nivel sistémico*:
  (1) la **GH** estimula la generación hepática de IGF-1 circulante, pero también ejerce un pequeño efecto directo sobre el crecimiento óseo al estimular localmente la producción de IGF-1 en la placa de crecimiento; como ya se ha referido, esta IGF-1 local ejerce un efecto más intenso sobre el crecimiento longitudinal que la IGF-1 circulante. El efecto de ambas hormonas depende de la interacción con sus receptores específicos (GHR e IGF1R) para inducir cambios en la expresión génica que se traduce, a modo de resumen, en lo siguiente:
     a. la GH induce la multiplicación de los condrocitos poco diferenciados en la zona de reserva o germinal (próximo a la epífisis), además estimula la producción de IGF-1 por parte de los condrocitos en fase de proliferación y aumenta la expresión de su receptor (IGF1R).
     b. la IGF-1 promueve la multiplicación y diferenciación de los condrocitos en zona de proliferación, y la síntesis de la matriz extracelular.

(2) Las **hormonas tiroideas** tienen acción directa e indirecta sobre el crecimiento: inducen la síntesis de IGF-1 en los condrocitos y regulan la expresión del GHR y de su proteína transportadora. Además, estimulan el reclutamiento de las células de las zonas de reposo y facilita la diferenciación de los condrocitos, acelerando la transformación de los condrocitos hipertróficos en osteoblastos.
(3) Los **glucocorticoides** enlentecen el crecimiento, al inhibir la proliferación de los condrocitos y la síntesis de matriz; a su vez, disminuyen el tamaño óseo. A nivel local, modifican la expresión del GHR y IGF1R.
(4) Las **hormonas sexuales** (andrógenos y estrógenos) aumentan la vascularización, que puede ser responsable de la aposición de hueso nuevo y de la invasión acelerada del cartílago de crecimiento desde la metáfisis produciendo su adelgazamiento y cierre.
(5) La **vitamina D** es esencial para la mineralización del osteoide y tiene una influencia directa sobre la físis actuando sobre el metabolismo de los condrocitos y de la matriz cartilaginosa. Además, estimula la producción de IL-1 que aumenta la actividad enzimática de los condrocitos para degradar la matriz.

- *A nivel local*, actúan un elevado número de proteínas que han demostrado tener efecto sobre el cartílago de crecimiento: proteínas de la matriz extracelular, ciclinas, citocinas (IL-1, IL-6, IL-10), factores de crecimiento (TGF-b, FGF, BMP), metaloproteinasas (MMP), factores angiogénicos y antiangiogénicos (VEGF), péptido recombinante de la hormona paratiroidea (PTHrP), etc.

Por último, durante la adolescencia se produce una epifisiodesis fisiológica que cierra el cartílago de crecimiento. Se forman pequeños puentes óseos entre el centro de osificación epifisario y la metáfisis, al disminuir las células y progresar la invasión vascular metafisaria, la fisis desaparece.
Una vez que se ha producido la conversión definitiva del cartílago en hueso, tiene lugar la detención del crecimiento longitudinal. El cierre epifisario se produce cuando se agota la capacidad proliferativa de los condrocitos y los estrógenos juegan un papel importante acelerando el proceso de maduración ósea.

BIBLIOGRAFIA

- Brooks AJ and Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications Nat. Rev. Endocrinol. 2010; 6: 515–525
- Dauber, A. et al. "Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-1 availability". EMBO Mol Med 2016. doi: 10.15252/emmm.201506106
- Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinologia. Crecimiento (2ª Edicion) Madrid. Editoral McGraw Hill – Interamericana 2005.
- González E, Aguilar MJ. Valoración del crecimiento y del estado madurativo en población pediátrica y su importancia clínica. 2012. Colomb Med; 43 (1): 86-94.
- Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica (12ª Edicion) madrid. Editorial Elsevier. 2011; p 881 -1027
- Lanning N. J. Carter-Su C. Recent advances in growth hormone signaling. Rev Endocr Metab Disord (2006) 7:225–23
- Le Roithb D, Bondy C, Yakar S, Liu J, Butler A. The Somatomedin Hypothesis: 2001. Endocrine reviews 2001;22:53-74
- Lichanska A.M. Waters M.J. New Insights into Growth Hormone Receptor Function and Clinical Implications. Horm Res 2008;69:138–145
- Nilsson O. Marino R. De Luca F et al. Endocrine Regulation of the Growth Plate. Horm Res 2005; 64:157–165
- Pozo J. Crecimiento normal y talla baja. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 411.e1–411.e23
- Shapiro F, Forriol F. El cartilage de crecimiento: biología y biomecánica del desarrollo. Rev Ortop Traumatol 2005; 49:55-67
- Vijayakumar A et al. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. Growth Hormone & IGF Research 20 (2010) 1–7.