

Factores de crecimiento

II. Factores insulinoideos de crecimiento

HILDA NORHA JARAMILLO, JUAN GUILLERMO MALDONADO

Se revisan los Factores Insulinoideos de Crecimiento, también denominados "Factores de Crecimiento Similares a la Insulina", sobre los cuales se dispone de abundante información. Se sintetizan conocimientos recientes sobre dichos factores con énfasis en los siguientes aspectos: estructura bioquímica, concentraciones y sus cambios en los líquidos biológicos, proteínas fijadoras, receptores, mecanismos de acción y efectos biológicos.

PALABRAS CLAVE

IGF-I

IGF-II

IGFBPs

RECEPTORES

INTRODUCCIÓN

En experimentos efectuados con la hormona del crecimiento (*Growth Hormone*, GH) se observó que ésta no inducía, *in vitro*, la producción de proteoglicanos ni aumentaba la incorporación de sulfato por el cartílago de la rata; lo anterior sí ocurría con el suero de ratas hipofisectomizadas tratadas con la GH. Este hecho permitió formular la

hipótesis de que el suero contenía factores, regulados por la GH, mediadores de sus efectos tróficos. A éstos se los denominó, inicialmente, somatomedina-C y somatomedina-A (1).

Años más tarde se aislaron dos factores, con estructura y efectos similares a los de la insulina, denominados factores insulinoideos de crecimiento tipos I y II (*Insulin-like Growth Factors*, IGF-I e IGF-II). Dado que la concentración sérica de IGF-I depende de la GH se asumió que éste correspondía a la somatomedina-C (2). No se ha podido comprobar, hasta el momento, que los niveles séricos de IGF-II, o somatomedina-A, dependan de la GH (1).

GENERALIDADES

Los IGFs son un grupo de polipéptidos producidos por diversas células del feto y del adulto que actúan como factores de crecimiento, principalmente por vía autocrina o paracrina. Ellos están comprometidos en procesos tróficos y metabólicos en la mayoría de los

DOCTORA HILDA NORHA JARAMILLO L. Profesora Titular, Departamento de Fisiología; DOCTOR JUAN GUILLERMO MALDONADO E., Investigador Asociado, Programa de Reproducción, Financiado por Colciencias (Proyecto 1115-05-040-91). Ambos de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

tejidos (3-5). En la rata, al parecer, tienen un importante papel en el crecimiento fetal (6).

Los IGFs junto con sus proteínas transportadoras, las proteasas de éstas y los receptores específicos, conforman el llamado sistema autocrino/paracrino de los IGFs (5,7).

NATURALEZA QUÍMICA

El IGF-I es un polipéptido de 7.5 KDa, constituido por una cadena peptídica con cuatro dominios: 1 y 2) los dominios A y B, con estructuras similares a las de las cadenas A y B de la insulina, respectivamente; 3) el dominio C, con estructura similar a la del péptido de unión, o péptido C, de la proinsulina; 4) el dominio D, estructuralmente no relacionado con la insulina, posee tres puentes disulfuro intracatenarios. La secuencia aminoacídica del IGF-I ha sido determinada en humanos, bovinos, porcinos, ovinos, roedores (rata) y murinos; en todos ellos consta de 70 residuos aminoacídicos (8). Se han descrito variantes de diferente longitud, con mayor potencia biológica, en el cerebro humano adulto y fetal, en el calostro bovino y en el útero porcino (2).

El IGF-II es un polipéptido de 7.5 KDa, constituido por 67 aminoácidos. Se han encontrado variantes diferentes, que al parecer representan formas parcialmente procesadas del pro-IGF-II, en el líquido cefalorraquídeo y en el suero de algunos pacientes (8). No se conoce la importancia biológica de estas formas modificadas (4).

El gen que codifica el IGF-I humano se localiza en el brazo largo del cromosoma 12. Dos péptidos recién sintetizados **prepro-IGF-IA y IB**, de 195 y 153 aminoácidos, respectivamente, están conformados por: 1) el péptido de señal, de longitud variable; 2) los cuatro dominios del IGF-I; 3) el péptido E, del extremo carboxiterminal. Por su parte, el gen que codifica el IGF-II está ubicado en el brazo corto del cromosoma 11, junto al gen de la insulina (4) y al de la tiroxina hidroxilasa (1). Al parecer, los IGF-I y II se forman por procesos alternativos de un gen de copia única (8).

CONCENTRACIÓN

Las concentraciones tisulares del IGF-I varían de tejido a tejido. La concentración sérica, al parecer proveniente de la síntesis hepática, es en el feto de

700 ng/ml y en la infancia temprana de 100 ng/ml. En la pubertad hay un pico, cuatro a cinco veces el valor anterior, con niveles máximos hacia los doce años en mujeres y los quince en hombres. En adultos la concentración es aproximadamente de 200 ng/ml. La concentración en mezclas de LCR es de 5 ng/ml (1,4).

Existe una asociación directa entre la concentración de IGF-I con el peso y tamaño del feto y con el peso de la placenta. Así pues, los niveles del IGF-I son menores en niños con peso bajo para la edad gestacional (menor de 2.500 g) que en niños normales (2,7).

Las concentraciones séricas del IGF-II están elevadas en el feto y caen significativamente después del nacimiento; a pesar de ello, y a diferencia de lo encontrado para el IGF-I, no hay correlación entre el peso de la placenta y el feto y las concentraciones séricas del IGF-II (7). Su concentración sérica en adultos es de 600 ng/ml (4).

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

En el suero y en los demás líquidos biológicos hay altas concentraciones de proteínas transportadoras de los IGFs, las cuales se llaman IGFBPs (*Insulin-like growth factors binding proteins*) (9); se unen a la porción aminoterminal de los IGFs con altas afinidad y especificidad y regulan sus efectos biológicos. Estas proteínas transportadoras están agrupadas en dos grandes complejos: uno glucoproteico de 150 KDa que incluye, además de IGFs, la proteína fijadora, la cual posee una subunidad ácido lábil; el otro de 30-45 KDa, presenta una baja afinidad por los IGFs (9). La pérdida de residuos aminoacídicos de la porción aminoterminal de los IGFs, disminuye drásticamente su afinidad por la proteína transportadora, aumentando indirectamente la potencia biológica del ligando.

En el hombre se ha caracterizado y determinado la secuencia de cinco proteínas transportadoras: 1) la IGFBP₁, aislada inicialmente de líquido amniótico, endometrio secretor y decidua; 2) la IGFBP₂, del sistema nervioso central; 3) la IGFBP₃, del suero; 4) la IGFBP₄ de los osteoblastos, el plasma seminal y la próstata. Una última, denominada IGFBP₅, se ha identificado en plasma seminal humano (9-13).

La IGFBP₁, glucoproteína con un peso molecular de 25 KDa, fija el 30% de los IGFs y parece actuar como un modulador de los efectos metabólicos. Su

concentración sérica, que presenta una ritmicidad diurna, es independiente de la GH (14). Se encuentra aumentada en estados de hipoinsulinismo, resistencia a la insulina, embarazo é hipopituitarismo (4). Su concentración es alta en linfa, líquido amniótico y LCR, al igual que en el microambiente tisular (8).

La IGFBP₂, con un peso molecular de 32.8 KDa, posee una mayor afinidad por el IGF-II, se ha estudiado principalmente en ratas. Presenta altas concentraciones en el suero y en los tejidos fetales; en adultos su concentración sérica aumenta después de la hipofisectomía y disminuye cuando se administran GH, glucocorticoides o insulina (4).

La IGFBP₃, glucoproteína con un peso de 28.7 KDa, fija el 70% de los IGFs circulantes, con los cuales forma complejos de alto peso molecular que impiden su paso a través del endotelio capilar. Al igual que el IGF-I, su concentración sérica está regulada por la GH (5) y depende del estado nutricional (14). Publicaciones recientes señalan que, al parecer, la IGFBP₃ fija otros factores de crecimiento, principalmente el de los fibroblastos (*Fibroblast Growth Factor* FGF) y los factores transformadores del crecimiento tipo beta (*Transforming Growth Factor type-beta* TGF- β) (16).

Por ahora, es poco lo que se sabe sobre las características de la IGFBP₄ y la IGFBP₅, halladas en plasma seminal, y que tienen baja afinidad para el IGF-I (15).

Las concentraciones plasmáticas y tisulares de las IGFbps, están reguladas por varios factores como la GH, la insulina, los agentes quelantes y las proteasas séricas y tisulares. Proteasas similares a la tripsina, que aumentan la degradación de las IGFbps, se han identificado en los tejidos reproductores (placenta y útero) durante la gestación (5,6,9).

RECEPTORES

Los IGFs poseen dos tipos de receptores: el tipo 1 (IGFr₁), con alta afinidad por el IGF-I, tiene actividad de tirosina-quinasa y se localiza en la membrana citoplasmática (17) y el tipo 2 (IGFr₂), con alta afinidad por el IGF-II, sin actividad de tirosina-quinasa, se localiza principalmente en las membranas intracelulares (18). El IGFr₁ es un heterotetrámero con dos subunidades alfa, de 135 KDa unidas entre sí por puentes disulfuro y dos subunidades beta, de 90

KDa, unidas a las alfa mediante un enlace disulfuro. Las cadenas alfa, de localización extracelular, poseen el sitio de unión al ligando. Las cadenas beta poseen un dominio extracelular corto que se une a la subunidad alfa, uno transmembránico y otro citoplasmático; este último representa el 80% de la molécula y contiene los residuos de tirosina que se autofosforilan (1,2). Como se ve, el IGFr₁ es un receptor autocatalítico, similar al de la insulina.

El IGFr₂, con alta afinidad por el IGF-II y por la manosa 6 fosfato (M6P), es un monómero de 250 KDa. El 92% de su secuencia aminoacídica corresponde al dominio extracelular, con quince secuencias repetidas ricas en cisteína. Este receptor, sin actividad de tirosina-quinasa, es homólogo al de la M6P del humano. Parece estar comprometido en el transporte de enzimas (hidroxilasas ácidas) y de proteínas manoxiladas hacia el compartimiento lisosomal (18).

Hay reacción cruzada, con grados variables de afinidad, entre los receptores de la insulina, el IGF-I y el IGF-II y sus respectivos ligandos. Así, la afinidad del receptor de la insulina es alta por la hormona y baja por los IGFs. Por su parte, el IGFr₁ se une con alta afinidad al IGF-I, con mediana al IGF-II y con baja a la insulina (19). Finalmente, el IGFr₂ tiene alta afinidad por el IGF-II, baja por el IGF-I y no se une a la insulina (1,2).

MECANISMO DE ACCIÓN

No se conoce con exactitud el mecanismo de transmisión de la señal una vez que se ha autofosforilado el IGFr₁. Se sospecha que las subunidades beta de este receptor, al igual que las del receptor de la insulina, están asociadas a una proteína citoplasmática de 185 KDa, llamada pp185, encargada de la fosforilación de proteínas nucleares específicas unidas al DNA, responsables de promover la transcripción génica (20). En la actualidad se acepta que el IGFr₁ media los efectos tróficos y metabólicos del IGF-I y los efectos tróficos de la insulina, cuando ésta se encuentra en altas concentraciones (21).

Por su parte, algunas publicaciones señalan que el IGFr₂, se encuentra asociado con las proteínas G y que su función consiste en redistribuir receptores y disminuir la autofosforilación de los receptores de membrana (22,23). De otro lado, en células de la pituitaria secretoras de GH, se encuentran altas concentraciones del receptor para el IGF-I (24).

EFFECTOS BIOLÓGICOS

Los efectos del IGF-I son a corto y a largo plazo. Los primeros, ejercidos principalmente en los tejidos muscular y adiposo, son sinérgicos con la insulina y el IGF-II; por lo tanto, aumentan la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno y lípidos; además, son dosis dependientes. El efecto hipoglicémico del IGF-I es más potente que el de la insulina, pero su unión a las proteínas transportadoras lo disminuye significativamente (6,9); de ahí que la insulina resulta ser cinco a diez veces más potente que los IGFs para estimular el metabolismo muscular y cien veces más potente para aumentar el del tejido adiposo, mientras que éstos son cien veces más potentes que aquélla para estimular la proliferación y la diferenciación celulares (1,2).

Los efectos a largo plazo del IGF-I son diversos, ejercidos sobre la proliferación, la diferenciación y la función celular especializada y varían de acuerdo con el tipo celular, el estado de desarrollo y el microambiente hormonal tisular. El efecto trófico del IGF-I depende de la eficacia con que el factor de crecimiento específico de cada tejido induzca, en la célula blanco, la producción del IGF-I (25,26).

En ratones, el IGF-I induce la proliferación y la diferenciación de oligodendrocitos y aumenta la síntesis de tirosina en neuroblastos simpáticos. En ratas favorece la regeneración del nervio ciático (2) y de nervios periféricos (27); en acción sinérgica con la insulina, media los efectos tróficos de los astrocitos sobre las neuronas motoras de la médula espinal (28). Finalmente, favorece el desarrollo de la sinapsis neuromuscular. En la adenohipofisis humana inhibe la síntesis de GH, en tanto que, conjuntamente con el β FGF promueve el desarrollo de neuronas hipotalámicas *in vitro* (29).

En el tejido cartilaginoso, aumenta la captación de timidina por el cartílago costal y por el disco epifisiario de la tibia, en proporciones similares a la GH (2,30,31).

Aumenta la incorporación de ^{59}Fe por el eritrocito, el número de reticulocitos y los niveles circulantes de eritropoyetina (17).

Estimula la diferenciación del osteoblasto y del preadipocito (2) y aumenta el peso del riñón, el bazo y el timo (17).

En el microambiente del ovario, el IGF-I, conjuntamente con las hormonas gonadotrópicas, ejerce sus efectos sobre los diferentes estadios de la maduración folicular (32). En el folículo preantral, actúa sinérgicamente con la hormona estimulante del folículo o FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) en la proliferación y diferenciación de las células de la granulosa y en la esteroidogénesis. En el folículo antral, continúa estimulando la proliferación y la esteroidogénesis (33,34). Finalmente, en el cuerpo lúteo, potencia los efectos de la hormona luteinizante o LH (*Luteinizing Hormone*), aumentando la producción de progesterona (8,34).

En el microambiente testicular, en asociación con las hormonas gonadotrópicas, estimula la diferenciación y proliferación de las células de Sertoli y de Leydig y la síntesis de testosterona (35).

No ha sido posible determinar con claridad los efectos del IGF-II en el feto ni en el adulto, aunque se ha postulado que es el factor de crecimiento fetal, dadas sus altas concentraciones en el feto; sin embargo, no hay pruebas contundentes de esta hipótesis (36).

Dado que el IGF-II es producido en altas cantidades en el cerebro, se ha planteado que podría ejercer efectos importantes en la proliferación y diferenciación neuronales. Por ejemplo, en pollos, induce el crecimiento de las neuronas sensitivas de las raíces dorsales y de las neuronas de los ganglios simpáticos. La activación de las sinapsis mioneurales se correlaciona con su producción, al igual que la actividad de la transferasa de acetilcolina (37).

El IGF-II parece estar implicado en algunos procesos neoplásicos, ya que se encuentra aumentado en el tumor de Wilms (2). De otro lado, aumenta la actividad citotóxica de las células asesinas naturales (*Natural Killer Cells* o NK) con una intensidad similar a la inducida por la IL-2 (38).

ALTERACIONES EN LA CONCENTRACIÓN DE LOS IGFs

Las alteraciones ocurren por aumento o disminución de los niveles séricos de IGF-I o IGF-II; es más frecuente la disminución. El IGF-I se encuentra disminuido en los pigmeos, en el enanismo de Laron, en la desnutrición, en la deficiencia insulínica severa, en la enfermedad hepática y en el hipotiroidismo primario (1,2).

En los pigmeos los niveles de IGF-I están disminuidos lo que, al parecer, causa su baja estatura; los niveles de IGF-II y los de GH, por el contrario, son normales. En la infancia los pigmeos tienen niveles de IGF-I iguales a los de los niños de la población normal, pero en la adolescencia sus niveles sólo alcanzan un tercio de los valores de los adolescentes normales (2).

En el enanismo de Laron los niveles séricos de GH están elevados y los de IGFs están bajos, lo que ha llevado a pensar que en esta afección puede existir una alteración de los receptores para la GH (2).

En la acromegalia y en el gigantismo adenohipofisario están elevados tanto los niveles séricos de GH como los de IGF-I (2,39).

En algunos pacientes con baja estatura se han encontrado niveles normales de GH y elevados de IGF-I; se ha colegido que podría haber defectos en los receptores tisulares para el IGF-I (40).

Se ignora la causa por la que está aumentada la actividad sérica de la proteasa de la IGFBP₃ después de cirugías extensas, en niños desnutridos, en estados infecciosos, en pacientes con falla renal crónica (14) y en alteraciones del crecimiento debidas a defectos del receptor para la GH (5).

SUMMARY

GROWTH FACTORS II. INSULINE-LIKE GROWTH FACTORS I AND II, AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEINS (IGFBPs)

This review summarizes recent knowledge concerning Insulin-like growth factors I and II, with emphasis on their biochemical structure, concentrations, binding proteins, receptors, mechanisms of action, biological effects, and alterations of their concentrations in biological fluids.

BIBLIOGRAFÍA

1. HUMBEL RE. Insulin-like growth factors I and II. *Eur J Biochem* 1990; 190: 455-462.
2. GANONG FW. Fisiología Médica. México: El Manual Moderno; 14^a ed. 1994: 433-436.

3. PARDEE AB. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science* 1989; 246: 603-608.
4. UNDERWOOD LE, VAN WYK JJ. Normal and aberrant growth. En: William's Endocrinology. 8th ed. Londres: Saunders, 1992: 1.079-1.106.
5. DAVENPORT ML, PUCILOWSKA J, CLEMMONS DR, et al. Tissue-specific expression of insulin-like growth factor binding protein-3 protease activity during rat pregnancy. *Endocrinol* 1992; 130: 2.505-2.512.
6. CHARD T. Mini-review: Insulin-like growth factors and their binding proteins in normal and abnormal human fetal growth. *Growth Regul* 1994; 4: 91-100.
7. GIUDICE LC, DSUPIN BA, IRWIN JC, et al. Identification of insulin-like growth factors binding proteins in human oviduct. *Fertil Steril* 1992; 57: 294-301.
8. GEISTHOVEL F, MORETTI-ROJAS I, ROJAS FJ, et al. Insulin-like growth factors and thecal-granulosa cell function. *Hum Reprod* 1990; 5: 785-799.
9. NONOSHITA LD, WATHEN NC, DSUPIN BA, et al. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and proteolyzed IGFBP₃ in embryonic cavities in early human pregnancy: Their potential relevance to maternal-embryonic and fetal interactions. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79: 1.249-1.255.
10. Report on the nomenclature of the IGF binding proteins. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 70: 817-818.
11. LIU F, POWELL DR, HINTZ RL. Characterization of insulin-like growth factor-binding proteins in human serum from patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 70: 620-628.
12. RITVOS O, RANTA T, JALKANEN J, et al. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein from human decidua inhibits the binding and biological actions of IGF-I in cultured choriocarcinoma cells. *Endocrinol* 1988; 122: 2.150-2.157.
13. BAXTER RC. Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: A review. *Hormone Res* 1994; 42: 4-5.
14. UNDERWOOD LE, THISSEN JP, LEMOZY S, et al. Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins. *Hormone Res* 1994; 42: 4-5.
15. VILLAUDY G, BLAT C, DROP SLS, GOLDE A, HAREL L. Differences in biological effects between insulin-like growth factor binding protein 1 and 3. *Growth Factors* 1994; 10: 107-114.
16. LEE KO, OH YM, GIUDICE LC, et al. Identification of Insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP₃) fragments and IGFBP₅ proteolytic activity in human seminal plasma: A comparison of normal and vasectomized patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79: 1.367-1.372.
17. DEMEYTS P, WALLACH B, CHRISTOFFERSEN CT, et al. The insulin-like growth factor I receptor: Structure, ligand-binding mechanism and signal transduction. *Hormone Res* 1994; 42: 1.152-1.169.
18. WESTLUND B, DAHMS NM, KORNFELD S. The bovine mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor. *J Biol Chem* 1991; 266: 23.233-23.239.
19. MAASSEN JA, VAN DER ZON GCM. Coupling of insulin-responsive glucose transport to receptors for insulin-like growth factor-I in primary human fibroblast. *Eur J Biochem* 1990; 190: 553-557.
20. OEMAR BS, LAW NL, ROSENZWEIG SA. Insulin-like growth factor-1 induces phosphorylation of nuclear proteins. *J Biol Chem* 1991; 266: 24.241-24.244.
21. PORETSKY L, BHARGAVA G, LEVITAN E. Type I Insulin-like growth factor receptors in human ovarian stroma. *Hormone Res* 1990; 33: 22-26.

22. OBASIOLU CW, DAWOOD FS, DAWOOD MY. Insulin-like growth factor in human corpora lutea. *Fertil Steril* 1992; 57: 1.235-1.240.
23. MASSAGUE J, CZECH MP. The subunit structures of two distinct receptors for insulin-like growth factors 1 and 2 and their relationship to the insulin receptor. *J Biol Chem* 1982; 257: 5.038-5.045.
24. WALKER DA, HOGG A, HAYNES K, et al. Identification and localization of insulin-like growth factor receptors in human pituitary gland: similar distribution to somatotrophs. *J Neuroendocrinol* 1990; 2: 305-308.
25. ISAKSSON OGP, NILSSON A, ISGAARD J, LINDAHL A. Cartilages as a target tissue for growth hormone and insulin-like growth factor I. *Acta Paediat Scand* 1990; Suppl 367: 137-141.
26. PELL JM, BATES PC. Manipulation of growth and muscle protein metabolism by exogenous insulin-like growth factor I and growth hormone. *Acta Paediat Scand* 1990; Suppl 367: 161.
27. SKOTTNER A, ARRHENIUS-NYBERG V, KANJE M, FRYKLUND L. Anabolic and tissue repair functions of recombinant insulin-like growth factor I. *Acta Paediat Scand* 1990; Suppl 367: 63-66.
28. ANG LC, BHAUMICK B, MUÑOZ DG, et al. Effects of astrocytes, insulin and insulin-like growth factor I on the survival of motoneurons in vitro. *J Neurol Sci* 1992; 109: 168-172.
29. ROBBINS RJ, RASMUSSEN J, NAFTOLIN F, TORRES-ALEMAN I. Growth factors and the developmental neurobiology of the hypothalamus. *Acta Paediat Scand* 1990; Suppl 367: 93-97.
30. OHLSSON C, NILSSON A, ISAKSSON O, et al. Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992; 89: 9.826-9.830.
31. OHLSSON C, NILSSON A, ISAKSSON O, et al. Effects of tri-iodothyronine and insulin-like growth factor-I (IGF-I) on alkaline phosphatase activity: $[^3H]$ thymidine incorporation and IGF-I receptor mRNA in cultured rat epiphyseal chondrocytes. *J Endocrinol* 1992; 135: 115-123.
32. CHANG SY, HSIEH KC, WANG HS, SOON YK. Follicular fluid levels of insulin-like growth factor I, Insulin-like growth factor binding protein I, and ovarian steroids collected during ovum pick-up. *Fertil Steril* 1994; 62: 1.162-1.167.
33. MAGOFFIN DA. Regulation of differentiated functions in ovarian theca cells. *Sem Reprod Endocrinol* 1991; 9: 321-331.
34. DIAZ DP, JARAMILLO HN. Interacción neuroinmunoendocrina en el ciclo ovárico. En: OSSA JE, SANCHEZ F, CADAVID AP, eds. Inmunología de la reproducción. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia, 1993: 206p.
35. BARTLETT JMS, SPITERI-GRECH J, NIESCHLAG E. Regulation of insulin-like growth factor I and stage-specific levels of epidermal growth factor in stage synchronized rat testes. *Endocrinol* 1990; 127: 747-758.
36. GLUCKMAN PD, BREIER BH, OLIVER M, et al. Fetal growth in late gestation: A constrained pattern of growth. *Acta Paediat Scand* 1990; Suppl 367: 105-110.
37. McKELVIE PA, ROSEN KM, KINNEY HC, et al. Insulin-like growth factor II expression in the developing human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 464-471.
38. BAZZOLA M, MORETTA A, VALTORTA A, et al. In vitro effect of growth hormone and insulin-like growth factor I on natural killer cell activity of growth hormone deficient children. *Acta Paediat Scand* 1990; Suppl 367: 175.
39. HOLLY JMP, JEMMOTT RC, BELL S, et al. Interrelationships between growth hormone, insulin, insulin-like growth factor I and insulin binding protein in acromegalia. *Acta Paediat Scand* 1990; Suppl 367: 167.
40. MOMOI T, YAMANAKA C, KOBAYASHI M, et al. Short stature with normal growth hormone and elevated IGF-I. *Eur J Paediat* 1992; 151: 321-325.

