

————— *Artículo original* —————

## **Hormona de crecimiento, destete y estado nutritivo**

M.<sup>a</sup> ELVIRA LÓPEZ-OLIVA MUÑOZ, ÁNGEL AGIS TORRES y  
EMILIA MUÑOZ MARTÍNEZ

*Sección Departamental de Fisiología. Facultad de Farmacia.  
Universidad Complutense de Madrid*

### **RESUMEN**

El eje GH-IGF-I es el regulador fundamental del crecimiento postnatal y el determinante del tamaño corporal. El tratamiento con GH aumenta la masa muscular y disminuye el depósito de grasa, modificando la redistribución de los depósitos corporales. Por su capacidad de aumentar la síntesis y de disminuir el catabolismo proteico genera un balance nitrogenado positivo, bien actuando directamente a nivel tisular o mediante la acción endocrina, paracrina o autocrina del factor IGF-I. De forma paralela, la hormona somatotropa incrementa la hidrólisis de los triglicéridos y disminuye la lipogénesis. Esta respuesta metabólica a la GH exógena varía con diversos factores, entre los que destacan el nivel nutritivo y la etapa de crecimiento del animal. Se conoce por una parte, que la acción somatotropa requiere de un aporte suficiente de nutrientes en la dieta y por otra, que sus efectos son mínimos entre la segunda y tercera semana de crecimiento postnatal, aumentando su eficacia entre los 31 días de vida y la pubertad. Aunque no se conoce la causa de esta refractoriedad al tratamiento con GH en estas primeras etapas de la vida, podría estar relacionada con la respuesta bifásica a la GH, desarrollada en ratones BALB/c machos rhGH-tratados entre los 21 y 50 días de vida y alimentados con dos concentraciones de proteína en la dieta (12 y 20%). La hipofagia GH-inducida entre los 21 y 30 días de vida es la causa primordial del estado de subnutrición que aparece en estos animales y que da lugar a la detención del crecimiento por falta de sustratos, eliminando la acción anabólica de la hormona. Posteriormente, el incremento autorregulado de la ingesta favorece la recuperación del crecimiento entre los 35 y 50 días de vida, periodo en el que se desarrolla un crecimiento de carácter compensador, caracterizado por un acúmulo excesivo

de la masa grasa, similar al determinado por el crecimiento que sigue a la realimentación después de malnutrición, lo que puede coexistir con un estado de resistencia del tejido adiposo a la GH. Sin embargo el efecto anabólico de la somatotropa parece manifestarse, en los animales bien nutridos, por un mayor depósito de la proteína muscular al incrementar la tasa fraccional de síntesis proteica, que permite la aparición de un fenómeno de hipertrofia compensadora. Por lo tanto, la administración de rhGH en el momento del destete parece interferir con los delicados mecanismos de adaptación a la alimentación sólida característicos de este periodo, e inducir el cese del crecimiento entre los 21 y 30 días, generando más tarde un crecimiento de carácter compensador que se inicia a partir de los 35 días de vida.

**Palabras clave:** GH.— Destete.— Proteína de la dieta.— Crecimiento compensador.

#### ABSTRACT

##### Growth hormone, weaning and nutritional status

The GH-IGF-I system constitutes the major determinant of body size, specially in postnatal growth. It is well established that exogenous GH increases muscle mass and decreases lipid content, leading to the alteration of nutrients repartitioning. The mechanism involves, at least, an increase in the protein synthesis and creates a status of positive nitrogen balance by increasing nitrogen retention and decreasing protein catabolism in animals fed an adequate diet. GH can act directly on tissues inducing these metabolic changes and can also stimulate IGF-I in an endocrine, autocrine or paracrine fashion. Body fat decreases by the increase of triglycerides hydrolysis and the decrease of free fatty acid re-esterification. The magnitude of the response to exogenous GH is variable and at least partly attributable to the nutritional status and to the growth stage of animal. The action of growth hormone is minimal between the 2<sup>nd</sup> and the 3<sup>rd</sup> week of age and is manifested at 31 days of age, increasing its efficacy at puberty. The reason for this refractoriness to GH treatment is unknown but it can be related to the biphasic response developed in mice fed two dietary protein levels between 21 to 50 days of age, when administered with rhGH. The GH-induced fall of feed intake in mice between 21 and 30 days old provokes a loss of body and skeletal muscle components due to the lack of nutrients leading to the impairment of growth. Later on (35-50 days) the self-controlled increase of feed intake let the recovery of the body weight, through of a catch-up growth phenomenon, characterized by a higher lipid body accretion, similar to the compensatory growth developed during refeeding after protein-energy malnutrition, and possibly contemporary of a GH-resistance status of the fat mass. However, the GH anabolic action is clearly seen on the muscle mass, specially in the well-nourished mice, with increased fractional protein synthesis rate that allows higher both muscle protein deposit and muscle cellular size. Thus, GH administration throughout weaning seems to interfere with the delicate adaptive mechanisms to the solid diet, impeding normal growth bet-

ween the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> week of age and inducing a compensatory growth from 35 days of age.

**Key words:** GH.— Weaning.— Diet Protein.— Compensatory growth.

## INTRODUCCIÓN

La hormona somatotropa (GH) ejerce una acción fundamental en el control del crecimiento, en especial en la etapa postnatal (1). Presenta efectos reguladores sobre el metabolismo y controla la redistribución de los nutrientes absorbidos durante el crecimiento y la lactación. Así, en niños prepúberes (2), cerdos jóvenes (3) y en ratas hipofisectomizadas (4), se ha demostrado que la administración de GH a dosis máximas, incrementa la velocidad de crecimiento, la eficacia alimentaria y la masa magra y reduce de forma simultánea, el depósito de grasa.

Esta función es primordial, no sólo en situaciones de equilibrio nutritivo, sino también durante períodos de subnutrición o de mala utilización de los nutrientes, como se observa en la rata malnutrida, tanto en la etapa neonatal (5) (6) como en los individuos adultos (7), todos los cuales desarrollan un crecimiento compensador después de realimentación, cuando son tratados con hormona de crecimiento.

El músculo esquelético y el tejido adiposo se configuran como dos de los tejidos blancos esenciales de la actividad hormonal (8) (3). La acción somatotrópica sobre músculo (de carácter anabólico) y sobre tejido adiposo (de carácter catabólico), permite coordinar la reordenación de sustratos, aumentando la eficacia de acreción del depósito proteico. Este efecto está en función de la dosis administrada de la hormona (9), de la etapa de crecimiento (10), del sexo (11), y de la concentración de nutrientes en la dieta (12).

## EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE GH SOBRE MÚSCULO ESQUELÉTICO

La activación de la proliferación celular y de la acreción de la proteína son los mecanismos fundamentales mediante los cuales

la hormona somatotropa estimula el crecimiento muscular. El tratamiento con GH restaura o incrementa el número de células en ratas hipofisectomizadas (13), en cerdos en la etapa fetal (14), en ratas con tumores que segregan GH (15) y en animales intactos (16). La acción somatotropa puede ejercerse, bien activando la replicación del ADN, o bien mediante la adición de nuevos núcleos a las miofibras, por incremento de la proliferación de células satélite y su fusión con las células musculares (17).

En el músculo esquelético, la hiperplasia va acompañada del aumento del tamaño celular y de la aparición de hipertrofia, como consecuencia del incremento de la capacidad de captación de aminoácidos (18) y de síntesis proteica en el miocito (19) (20), lo que facilita la acreción de la proteína celular y la mejora de la retención nitrogenada y de la masa magra corporal (21), tanto en animales intactos (22) como en individuos GH-deficientes (23).

No obstante, el mecanismo por el que la hormona somatotropa actúa sobre el metabolismo proteico muscular es todavía muy controvertido: Así, mientras Wester y col. (24) encuentran pocos efectos de la GH en cerdos jóvenes bien nutridos y tratados con la hormona sobre la síntesis proteica corporal y muscular, a pesar del incremento en el depósito proteico; también en animales jóvenes GH-tratados se ha descrito que el mantenimiento de la proteína en situaciones de ayuno (25), o el incremento de la acreción de la proteína, en animales intactos (26) (27), se debe más probablemente a la disminución del catabolismo que a un aumento de la síntesis proteica. Parecería que la hormona somatotropa no puede aumentar, más, un potencial de crecimiento que está elevado al máximo en estos animales jóvenes en período de rápido desarrollo, por lo que la acción anabólica de la hormona parece efectuarse mediante una reducción de la degradación de la proteína.

Además, el aumento de la tasa fraccional de síntesis proteica en animales intactos GH-tratados parece ligado en primer término, al incremento de la concentración del ARN muscular (26) (28) y en segundo, al aumento de la tasa de síntesis proteica por unidad de ARN (29).

### **Mecanismos que median la acción de la GH sobre el músculo esquelético**

Se han propuesto varios mecanismos que explican la acción anabólica proteica de la GH (30) (31): 1) según la hipótesis clásica, mediante la síntesis hepática del factor de crecimiento insulínico I (IGF-I) y su posterior acción endocrina sobre los órganos blanco (32); 2) mediante la formación de un factor IGF-I local y su efecto autocrino/paracrino sobre el propio tejido (33); 3) por acción mitogénica directa de la propia somatotropa, también de efecto local (34) y, finalmente, 4) por mediación de otros factores distintos del factor IGF-I (35).

La importancia de la función del factor IGF-I derivado del hígado, de carácter endocrino, respecto de la desarrollada por el factor IGF-I producido localmente, es un problema muy controvertido en la actualidad. El efecto de la delección específica del gen IGF-I hepático en el ratón, que resulta en una disminución de hasta el 75% en la concentración del factor IGF-I circulante mientras se mantienen tasas normales de ARNm del factor IGF-I local en los tejidos extrahepáticos, no parece afectar al crecimiento, lo que sugiere que la acción endocrina del factor IGF-I, podría no ser esencial para el crecimiento postnatal (36) (37). Por otra parte, la necesidad de mediación de un factor IGF-I local con acción paracrina en el crecimiento estimulado por la hormona somatotropa, se ha puesto de manifiesto (38) al encontrar que la supresión conjunta por manipulación genética de la producción endocrina y paracrina del factor IGF-I, induce un retraso en el crecimiento y un estado de resistencia a la GH. Hoy se considera (39), que la regulación del crecimiento somático postnatal, incluye tanto la acción endocrina del factor IGF-I, modulado por complejos de unión inducidos por GH, como una acción paracrina que puede incluir los efectos directos de ambas hormonas, GH e IGF-I, y quizá también del factor IGF-II sobre los tejidos.

### **EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE GH SOBRE TEJIDO ADIPOSEO**

La capacidad de la hormona somatotropa para disminuir el depósito graso viene determinada por sus efectos sobre la síntesis y/o la movilización lipídica, aunque el predominio de uno u otro efecto parece ser específica de la especie.

De los estudios en la rata (40) (41) y en el hombre (42), se deduce que el tratamiento con GH incrementa la lipólisis a partir de tejido adiposo y disminuye los triglicéridos.

Entre los mecanismos mediadores de la hidrólisis grasa por tratamiento con GH señalados hasta ahora en estas especies, se encuentran los siguientes: a) el incremento de la sensibilidad frente a agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, por aumento del número de receptores, como se observa en la lipólisis inducida por catecolaminas (43), b) una mayor expresión de la lipasa sensible a hormona, como se ha demostrado en líneas celulares 3T3 (44), c) un antagonismo frente a los efectos antilipolíticos de la insulina (45), y d) la inhibición de la subunidad  $\alpha$  de la proteína G inhibidora, que puede reducir la supresión tónica de la lipólisis mediada por antilipolíticos como adenosina y prostaglandinas (41).

Además, la capacidad de la hormona de crecimiento para reducir la concentración de triglicéridos en el hombre parece asociada a la inhibición de la actividad del enzima lipoproteín-lipasa (46), a consecuencia de una alteración a nivel postraducciona en el procesamiento del enzima (47).

Por el contrario, en la especie porcina en la que la mayor parte de los lípidos corporales (80%) se derivan de la síntesis de novo de ácidos grasos (48), el efecto fundamental de la somatotropa se produce mediante la disminución de la síntesis lipídica, con poco efecto sobre la lipólisis (49).

La hormona somatotropa genera una marcada disminución de la actividad del enzima ácido graso sintasa (FAS) y la desestabilización y reducción de los niveles del ARNm de FAS tanto en hígado de rata y en adipocitos 3T3-F442A en cultivo, como en tejido adiposo de cerdos GH-tratados (50), por disminución de la transcripción génica

del enzima (51). Este efecto está ligado a la disminución de la sensibilidad del adipocito a la insulina, fenómeno que reduce todos los procesos celulares regulados por esta hormona, como el transporte de glucosa, la expresión génica y las actividades enzimáticas de los enzimas lipogénicos (52). Este proceso parece tener carácter tejido-específico y sólo referido al tejido adiposo (53), ya que la sensibilidad a la insulina del tejido muscular está relativamente no afectada.

La consecuencia fundamental del control tejido-específico de la acción insulínica es un cambio patente en la redistribución de sustratos, en la que una gran parte de la glucosa destinada a la síntesis de lípidos es redirigida hacia el músculo. Esta adaptación es importante, puesto que gran parte de esta glucosa se utiliza para cubrir las necesidades energéticas suscitadas por el incremento de la síntesis proteica en músculo esquelético (3) durante el tratamiento con GH.

La acción somatotrópica sobre tejido adiposo parece ser directa y no mediada por los factores de crecimiento insulínicos (IGFs), ya que puede ser reproducida en condiciones *in vitro* (54) y además, la administración de IGF-I no mimetiza estos efectos (55), porque aunque la hormona GH estimula la expresión y secreción en tejido adiposo del ARNm de IGF-I (56), los adipocitos parecen carecer de receptores para IGF-I (57).

### **FACTORES QUE AFECTAN AL CONTROL Y LA FUNCIÓN DEL EJE GH-IGF-I**

#### **Estado nutricional**

El estado nutricional es un factor fundamental en la regulación del eje somatotrópico (GH-IGF-I). Tanto el exceso como el déficit nutricional influyen de forma diferencial y con carácter edad-dependiente, la maduración y la función de este eje en distintas especies y órganos alterando, entre otros, la expresión génica del receptor de GH (GHR) y los mecanismos de secreción y de acción de la hormona de crecimiento (58).

Así, en ratas GH-tratadas y sometidas a malnutrición proteica, se ha descrito una disminución de la liberación espontánea, del conteni-

do hipofisario y de la tasa plasmática de GH (59), aunque se mantiene constante el nivel de transcritos del receptor de la hormona en el hígado (60). Por el contrario, la administración de somatotropa incrementa la concentración sérica de GH (61), mientras disminuyen la abundancia del ARNm del GHR hepático en cerdos jóvenes malnutridos (62). No obstante, tanto en ratas (63) como en cerdos (62) (64) desciende la afinidad de la hormona por su receptor.

Por otra parte, también el déficit en proteínas afecta la formación y la función del factor insulínico I. En estas circunstancias, se ha descrito una reducción en la expresión del gen IGF-I en cultivos de hepatocitos (58), el bloqueo del mecanismo de traducción de dicho factor (65) (66), la disminución del tamaño medio de los polisomas con un posible efecto sobre la eficiencia de traducción de este péptido (67) y el descenso de su concentración plasmática (61).

Son más dispares y menos conocidos los efectos de la hormona de crecimiento sobre músculo estriado. En músculo esquelético de cerdos malnutridos se ha demostrado tanto un aumento (62) como una disminución de la afinidad de GH por su receptor (68), mientras se incrementa el nivel del ARNm de éste respecto a los animales control. Estos resultados, que contrastan con los observados en hígado, parecen señalar que la regulación nutritiva del receptor de GH es tejido-específica. También en músculo esquelético de ratas, el nivel de proteína alimentaria regula no sólo la economía del nitrógeno corporal, sino que también controla los niveles del ARNm del factor IGF-I local (69).

Las proteínas transportadoras de la hormona somatotropa (GHPB) y de los factores de crecimiento insulínicos (IGFBPs) están asimismo bajo control dietario, lo que puede modificar la disponibilidad tisular y el grado de acceso a las células diana de estas hormonas (70). Así, el estado nutritivo regula de forma paralela la proteína ligadora de GH y el receptor hepático de la somatotropa (71). En la rata (70) y en pacientes con anorexia nerviosa (72), su concentración plasmática decrece durante el ayuno hasta el 50% de sus niveles basales, aunque se recuperan después de realimentación. Por el contrario, tasas elevadas de GHPB aparecen en pacientes obesos (73) que parecen reflejar también modificaciones en la abundancia de GHR.



Además, aunque la ingesta de alimentos es un potente regulador de la expresión génica y de la tasa plasmática de las proteínas ligadoras IGFbps, presenta un carácter diferencial entre las seis clases de estas proteínas transportadoras. Mientras la proteína IGFbp-3 es relativamente estable y sólo disminuye después de un periodo prolongado de restricción en la dieta, la proteína IGFbp-2 se modifica rápidamente por la ingesta de alimentos. Así, la tasa plasmática de IGFbp-3 disminuye a largo plazo en ratas con malnutrición proteica y en individuos con anorexia nerviosa (72), mientras que el ayuno incrementa de inmediato la abundancia del ARNm de IGFbp-2 en hígado, como resultado del aumento de la transcripción del gen IGFbp-2 (74).

Por otra parte, la influencia de la dieta sobre el eje GH-IGF-I presenta carácter edad-dependiente. En las primeras etapas de la vida, el eje somatotrópico parece ser muy sensible a las modificaciones dietarias, ya que un buen nivel nutritivo facilita una maduración más rápida de este eje respecto al de los animales peor nutridos. Así, una ingesta alta en calorías incrementa la expresión del GHR hepático, la afinidad de la hormona por su receptor y la expresión del gen de la glicoproteína ácido-lábil (ALS) (75), en las especies ovina y bovina durante la primera semana de vida. Sin embargo más adelante durante el periodo del destete, cuando el eje GH-IGF-I está ya desarrollado (76), la limitación de energía en la dieta no afecta la abundancia del ARNm del factor IGF-I, ni la de la glicoproteína ALS, ni la de la proteína ligadora IGFbp-3 en hígado, a pesar de la caída de los niveles plasmáticos del factor IGF-I y de la pérdida de la tasa de crecimiento.

Además, aunque el nivel de nutrición requerido para desencadenar un efecto óptimo del eje somatotrópico no se ha definido todavía (77), se conoce que la hormona de crecimiento induce un incremento de la eficiencia de utilización de la proteína de la dieta en el depósito proteico corporal, en función directa a su concentración. El aumento de la velocidad del depósito de proteína corporal puede alcanzar hasta un 90% cuando la concentración de la proteína de la dieta se incrementa del 10 al 18% (78). Es por ello que en animales GH-tratados, la composición corporal y la tasa de acreción proteica depende de una óptima utilización de los nutrientes en el depósito de sustratos (79).

### **Etapas de crecimiento**

En contraste con su bien conocida función promotora del crecimiento postnatal (39), se ha considerado durante mucho tiempo que el crecimiento fetal tenía una baja dependencia respecto de la GH, como consecuencia de la expresión tardía y la maduración progresiva de sus receptores, que parecía reflejar la existencia de un estado de resistencia a la hormona durante esta etapa temprana de la vida. Esta aparente afuncionalidad de la GH se manifestaba en la pequeña disminución del crecimiento linear *in utero* (80) (81), encontrada en estudios clínicos y experimentales con fetos anencefálicos y niños con déficit congénitos en GH o con una mutación en el receptor de la hormona.

Sin embargo más recientemente y gracias a nuevos datos derivados de estudios con pacientes con déficit congénitos del crecimiento, así como del análisis fenotípico de los receptores de GH y prolactina en el ratón knockout (82), hoy comienza a admitirse que la hormona somatotropa podría actuar en todas las etapas del desarrollo desde el periodo de preimplantación del huevo fertilizado hasta las últimas fases de crecimiento del feto y su transición a la vida extrauterina (83). Transcritos de los receptores de GH se han encontrado ya en la etapa de preimplantación embrionaria (84) (85), y su expresión se inicia en los tejidos fetales hacia la mitad de la gestación, se incrementa de forma paulatina a lo largo del proceso y continúa en la etapa postnatal (86) (87).

La hipótesis actual sobre la función de la hormona somatotropa en el crecimiento del feto propone la cooperación funcional entre todas las hormonas del sistema GH/prolactina liberadas en el compartimiento fetal: GH, prolactina y lactógeno placentario y sus receptores por una parte, y el factor IGF-I y su receptor (IGF-I-IR) por otra, estos últimos siendo requeridos necesariamente con carácter unívoco en el desarrollo del feto (88). Ello supone además, que la sensibilidad tisular de la hormona somatotropa podría iniciarse a partir del segundo tercio de la gestación y que el eje somatotrópico sería activo en el crecimiento fetal desde ese momento.

El crecimiento progresivo de la afinidad de la hormona GH por su receptor, que continúa en la etapa postnatal, va acompañada de un incremento de las tasas plasmáticas de IGF-I y de su proteína

transportadora, IGFBP-3, fenómeno que favorece la acción anabólica proteica de la GH, que es máxima, en las últimas etapas de crecimiento en los animales jóvenes (89), como se ha observado en animales prepúberes tratados con la hormona (90).

Su acción parece tener efectos mínimos sin embargo durante las primeras etapas del crecimiento postnatal y por ello las tasas plasmáticas de IGF-I y de sus proteínas transportadoras, así como el depósito proteico corporal son bajos en cerdos GH-tratados de 40 días de vida, en contraste con los valores observados en animales más maduros (91).

El destete parece ser un momento crítico en la respuesta a la GH, puesto que los efectos de la administración de la hormona parecen ser evidentes sólo a partir de los 31 días de edad, mientras su acción es leve o nula antes de esa etapa (92). Esta refractoriedad al tratamiento con GH en esta fase del crecimiento podría depender de la regulación negativa de la función somatotropa ejercida por la GH exógena.

En el ratón, Liu y LeRoith (38) observan dos fases en el crecimiento postnatal: una temprana, entre la segunda y tercera semana de vida (coincidente con el destete), que no puede ser estimulada por la GH, y un crecimiento peripuberal rápido, a partir de la tercera semana, que se manifiesta totalmente a los 56 días de edad.

Esta incapacidad de la GH para estimular el crecimiento durante el destete podría estar asociada a la respuesta bifásica que se desarrolla en ratones rhGH-tratados, dependiente de la acción hipofágica de la hormona, y en la que su acción anabólica se manifiesta a partir de los 35 días de vida, según se ha observado a nuestro entender por vez primera en nuestro laboratorio (93) (94), como se expone a continuación.

#### **RESPUESTA BIFÁSICA A LA ADMINISTRACIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA (rhGH) EN RATONES AL DESTETE**

La administración a dosis de 74 ng/g de peso corporal de rhGH, a ratones BALB/c machos al destete (21 días de vida) y sometidos a dos niveles de proteína en la dieta: 12% (grupo 12GH) y 20% (grupo 20GH) induce una respuesta bifásica en el crecimiento corporal y

muscular respecto a los animales control (grupos: 12S y 20S) administrados con solución salina. Durante la primera etapa (21-30 días) se produce un retraso en el crecimiento, a consecuencia de la disminución de la ingesta voluntaria de alimentos, inducida por la hormona, lo que genera un déficit proteico-calórico. A partir de los 35 y hasta los 50 días de vida (segunda etapa), la función de crecimiento se recupera, debido al incremento autorregulado de la ingesta (Figura 1) (93) (94), mediante un crecimiento de tipo compensador, similar al descrito en animales subnutridos por déficit alimenticios y sometidos a realimentación (95). Este efecto parece ligado a la existencia de un buen nivel nutritivo, puesto que sólo los animales sometidos al 20% de proteína recuperan el crecimiento de los animales control.

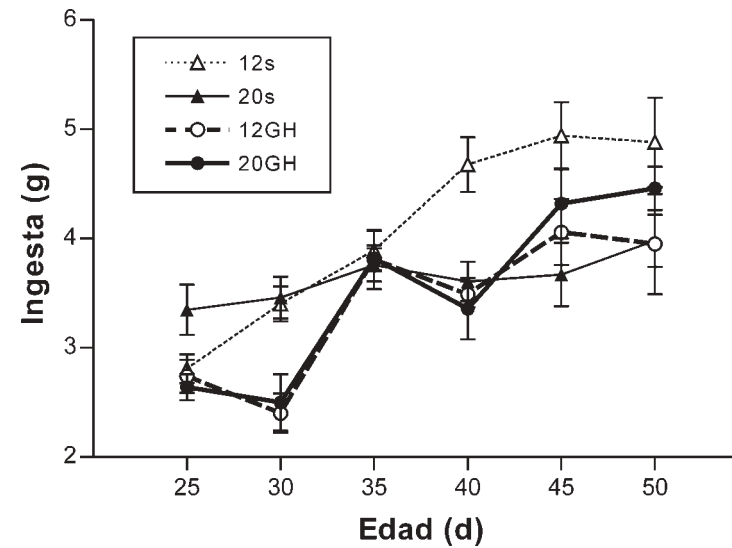


FIGURA 1. Evolución de la ingesta de alimentos de ratones BALB/c machos rhGH-tratados (GH) y controles (s), alimentados con dietas del 12% y 20% de proteína entre los 21 y 50 días de vida. La ingesta disminuye entre los 21 y 30 días de vida y se incrementa entre los 30 y 50 días en los ratones GH-tratados. Sólo presenta hiperfagia el grupo 20GH respecto a su control.

### Primera etapa de la respuesta a rhGH

La causa inmediata del retraso en el crecimiento, observado en los animales GH-tratados en esta primera etapa de respuesta a la hormona es, como ya se ha mencionado, la profunda caída de la

ingesta de alimento inducida por la GH. Este efecto se ha descrito también en animales en crecimiento con balance de nitrógeno positivo (54) y en pacientes sanos tratados con la hormona (96), lo que sugiere que la somatotropa podría actuar sobre los centros hipotalámicos del apetito, además de regular el metabolismo tisular.

Por ello, aunque esta pérdida de apetito se ha venido atribuyendo a la mejora de la utilización de los nutrientes por parte de la hormona, lo que resultaría en una menor necesidad de un mayor aporte de sustratos; más recientemente la demostración, por una parte, de que un incremento de leptina induce experimentalmente, en roedores, una disminución de la ingesta (97), dando lugar a un balance energético negativo (gasto de energía > ingesta) (98) y, por otra, la observación de que la somatotropa aumenta la expresión del gen de leptina en tejido adiposo, sugiere que esta última podría actuar como mediador de la reducción de la ingesta en los animales en estudio, como se ha señalado en terneros en crecimiento tratados con GH (99).

Esta disminución en el aporte de nutrientes se hace crítica durante el destete, puesto que altera las profundas modificaciones metabólicas que se producen en este momento, e impide la puesta en marcha de la adaptación normal a la transición alimenticia del pre al postdestete. En este periodo se pasa de un estado de resistencia tisular a la insulina, que conduce a la disminución de la lipogénesis y al aumento de la glicólisis (100), en el que se ingiere una dieta láctea, rica en grasa y baja en carbohidratos, a un estado de mayor sensibilidad a la insulina, que facilita la adaptación a la nueva dieta, baja en grasa y alta en carbohidratos (dieta sólida) (101).

Por lo tanto, al igual que sucede en animales restringidos en alimentos (102), la insuficiencia de la ingesta para alcanzar el incremento en el gasto energético que supone el crecimiento, junto al estado de resistencia tisular a la insulina propio del predestete (101) (103) al que se añade posiblemente el efecto anti-insulínico de la GH (104), impide el depósito de sustratos y provoca un estado de subnutrición, caracterizado por una profunda pérdida de la masa grasa y sólo relativa de la masa proteica.

En consecuencia, a los 30 días de vida se produce una pérdida de peso corporal (12GH:  $11,7 \pm 0,4$  g; 12S:  $14,6 \pm 0,4$  g; 20GH:  $12,0 \pm 0,4$  g; 20S:  $13,0 \pm 0,4$  g) y muscular (12GH:  $59 \pm 2$  mg; 12S:  $75 \pm$

2 mg; 20GH:  $64 \pm 2$  mg; 20S:  $71 \pm 2$  mg), debido a la caída de la velocidad fraccional de crecimiento (12GH:  $4,3 \pm 1,2\%/día$ ; 12S:  $8,4 \pm 1,3 \%/día$ ; 20GH:  $2,9 \pm 1,4\%/día$ ; 20S:  $6,2 \pm 1\%/día$ ), lo que genera la disminución de los componentes corporales, aunque en diferente medida según el grupo dietario considerado. Así, mientras los animales sometidos a la dieta del 12% de proteína, pierden agua (13%), proteína (14%), cenizas (9%) y grasa (27%), los animales mejor nutridos sólo pierden grasa (30%), al disminuir la tasa de acreción lipídica (20GH:  $0,019 \pm 0,004$  g/día; 20S:  $0,028 \pm 0,002$  g/día) (93).

Ello da lugar a la modificación de la forma del crecimiento, al reducirse la proporción en la que los distintos sustratos contribuyen al peso corporal. En especial, la masa grasa decrece entre los 10 y los 14 g de peso corporal en el grupo 12GH y entre los 10 y 21 g de peso en el grupo 20GH, en relación con los controles, según se deduce de la relación alométrica entre la masa grasa *versus* el peso corporal (Figura 2).

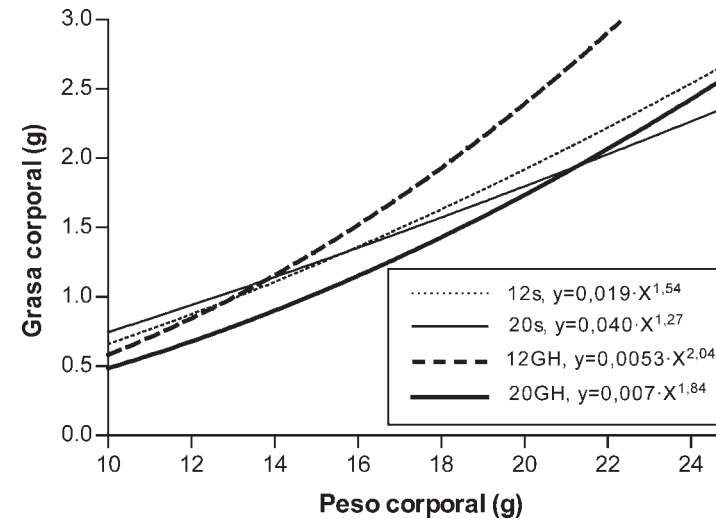


FIGURA 2. Relación alométrica entre la grasa corporal versus peso corporal de ratones BALB/c machos rhGH-tratados (GH) y controles (s), alimentados con dietas del 12% y 20% de proteína entre los 21 y 50 días de vida. La contribución de la grasa al peso corporal es menor que en animales controles entre 10 y 14 g de peso (grupo 12GH) y entre 10 y 21 g (grupo 20GH). La contribución se hace positiva en periodos posteriores del crecimiento. La mayor contribución de la grasa al peso corporal se produce en el grupo 12GH.

Por otra parte, mientras la ineficaz utilización de la energía y la proteína en el depósito magro conlleva la pérdida irreparable de la proteína corporal en el grupo GH-tratado y alimentado con un nivel medio de proteína (12GH) (105) (106) (107), la proteína muscular se conserva en estos animales peor nutridos a día 30 de vida, debido al mantenimiento de la capacidad de síntesis proteica (ARN/proteína: 12GH:  $11,6 \pm 0,2 \mu\text{g}/\text{mg}$ ; 12S:  $11,1 \pm 0,2 \mu\text{g}/\text{mg}$ ) (Figura 3) a nivel control y a la disminución de la degradación de la proteína, puesta de manifiesto por el descenso de la actividad del enzima catepsina D (12GH:  $43,4 \pm 0,3 \pm \text{mUI}/\text{mg}$  proteína; 12S:  $90,1 \pm 2 \text{mUI}/\text{mg}$  proteína) (Figura 4), lo que conduce al aumento de la masa proteica en la fibra muscular (Proteína/ADN: 12GH:  $92,3 \pm 3,0 \text{mg}/\text{mg}$ ; 12S:  $103,9 \pm 1,1 \text{mg}/\text{mg}$ ) (Figura 5), que se acompaña de una hipoplasia irreversible por pérdida del ADN (109) (7), no compensada por la acción proliferativa de la GH (8).

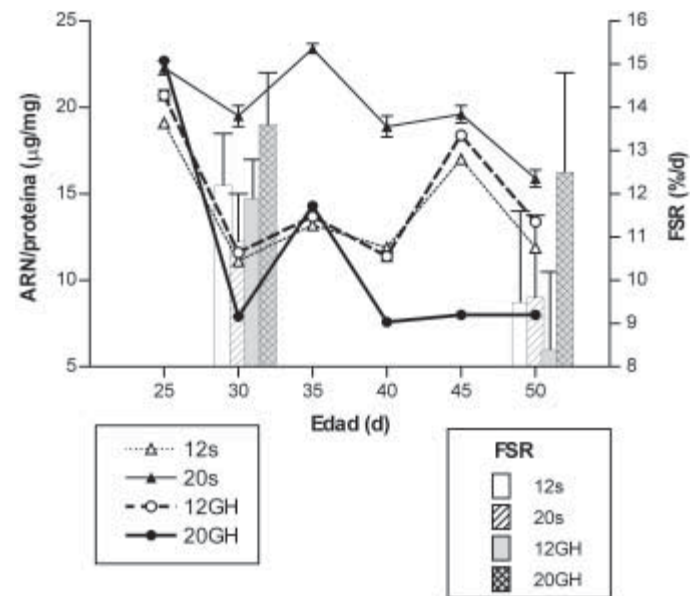


FIGURA 3. Cambios de la capacidad de síntesis proteica (ARN/proteína) y de la tasa fraccional de síntesis proteica (FSR) en músculo gastrocnemio de ratones BALB/c machos rhGH-tratados (GH) y controles (s), alimentados con dietas del 12 y 20% de proteína entre los 21 y 50 días de vida. El grupo 12GH pierde proteína corporal por falta de sustrato, aunque se eleva la capacidad de síntesis proteica muscular (ARN/proteína), mientras que el grupo 20GH incrementa la proteína corporal y muscular por un aumento continuado de la tasa fraccional de síntesis proteica.

Los animales bien nutridos (20GH), por su parte, presentan una mayor protección sobre este sustrato, puesto que la masa magra corporal se conserva (20GH:  $2,02 \pm 0,05$  g; 20S:  $1,88 \pm 0,06$  g) y la proteína del músculo gastrocnemio aumenta en esta primera etapa de la respuesta debido al incremento del recambio proteico. Así, se produce la mejora de la tasa fraccional de síntesis proteica (FSR) (20GH:  $13,6 \pm 1,2\%/día$ ; 20S:  $10,9 \pm 1,1\%/día$ ) (Figura 3) que, no obstante, el incremento de la capacidad degradativa de la catepsina D (20GH:  $75,6 \pm 0,6$  mUI/mg proteína; 20S:  $34,0 \pm 0,6$  mUI/mg proteína) (Figura 4), facilita la elevación de la tasa fraccional de acreción proteica (20GH:  $2,34 \pm 0,12\%/día$ ; 20S:  $1,98 \pm 0,16\%/día$ ) y la aparición de un mecanismo de hipertrofia compensadora (108), un 18% superior a la del grupo 12GH, al aumentar el tamaño de los miocitos (Proteína/ADN: 20GH:  $80,2 \pm 0,5$  mg/mg; 20S:  $61,5 \pm 0,4$  mg/mg) (Figura 5).

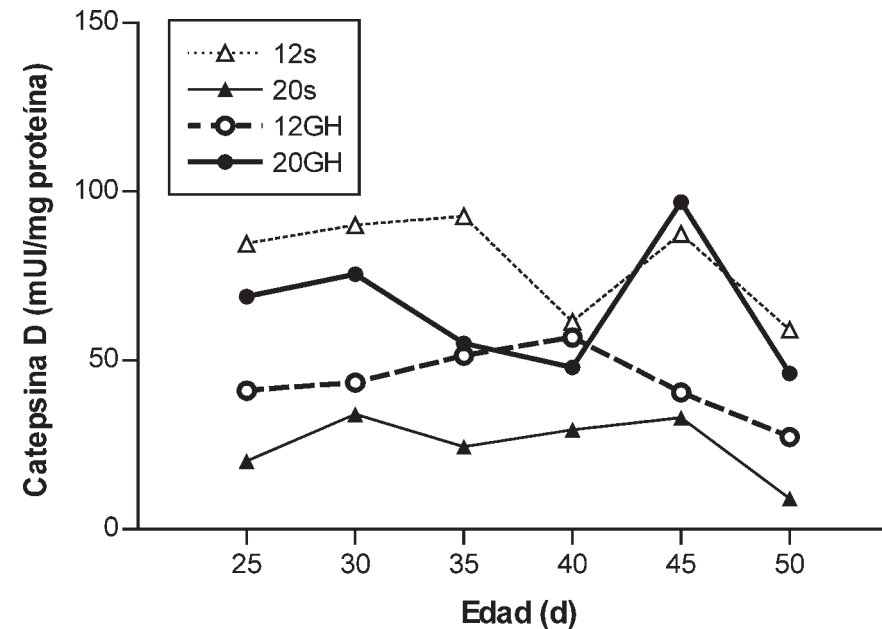


FIGURA 4. Modificación de la actividad proteolítica del enzima catepsina D en músculo gastrocnemio de ratones BALB/c machos rhGH-tratados (GH) y controles (s), alimentados con dietas del 12 y 20% de proteína entre los 21 y 50 días de vida. La administración de GH disminuye la actividad catepsina en el grupo 12GH y la incrementa en el grupo 20GH respecto a los controles.



Por lo tanto, la falta de nutrientes desencadenada en ratones BALB/c entre los 21 y los 30 días de vida, por el tratamiento con rhGH en el momento crítico de adaptación a la alimentación sólida característica del destete, induce un retraso en el crecimiento, cuya gravedad es inversamente proporcional a la concentración proteica de la dieta. Este efecto es similar al fenómeno de «weaning growth check» descrito en cerdos destetados bruscamente (110), en los que la caída de la ingesta de alimentos produce una subnutrición temporal con un efecto deletéreo sobre la función de crecimiento que les obliga a importantes ajustes metabólicos y endocrinos.

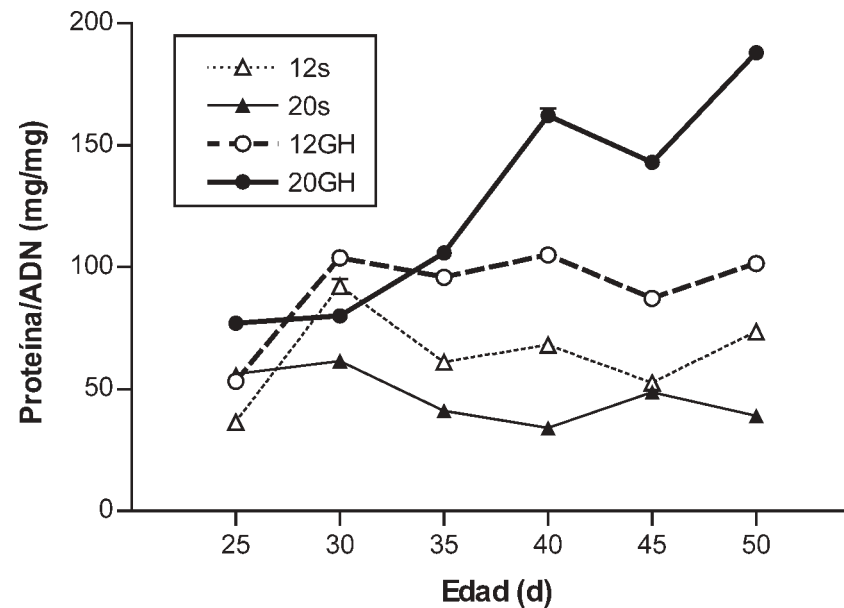


FIGURA 5. Evolución del tamaño celular (Proteína/ADN) del músculo gastrocnemio de ratones BALB/c machos rhGH-tratados (GH) y controles (s) alimentados con dietas del 12 y 20% de proteína entre los 21 y 50 días de vida. Se produce un mecanismo de hipertrofia compensadora a partir del día 30, en especial en el grupo 20GH.

### Segunda etapa de la respuesta a rhGH

A partir de los 35 y hasta los 50 días de vida, los animales bien nutridos rhGH-tratados, recuperan la función de crecimiento hasta

alcanzar y superar (9%) los valores control, y lo consiguen a consecuencia de la acción aditiva del aumento autorregulado de la ingesta voluntaria de alimentos (93) (107), por una parte, y de la actividad anabólica proteica de la GH por otro, puesto que el efecto de la realimentación sólo puede explicar el 75% de la recuperación del crecimiento (111).

El incremento de la ingesta es fundamental para la recuperación y podría estar mediado por un descenso en los niveles plasmáticos de leptina. Esta hormona señalaría a nivel hipotalámico la depleción de la masa grasa, coordinando la redistribución de la energía hacia funciones esenciales como el crecimiento (112) (113), al igual que se produce en estados de subnutrición y ayuno tanto en el hombre (114), como en los roedores (115) (116). También este fenómeno podría atribuirse a la acción directa de la propia somatotropa, pues-

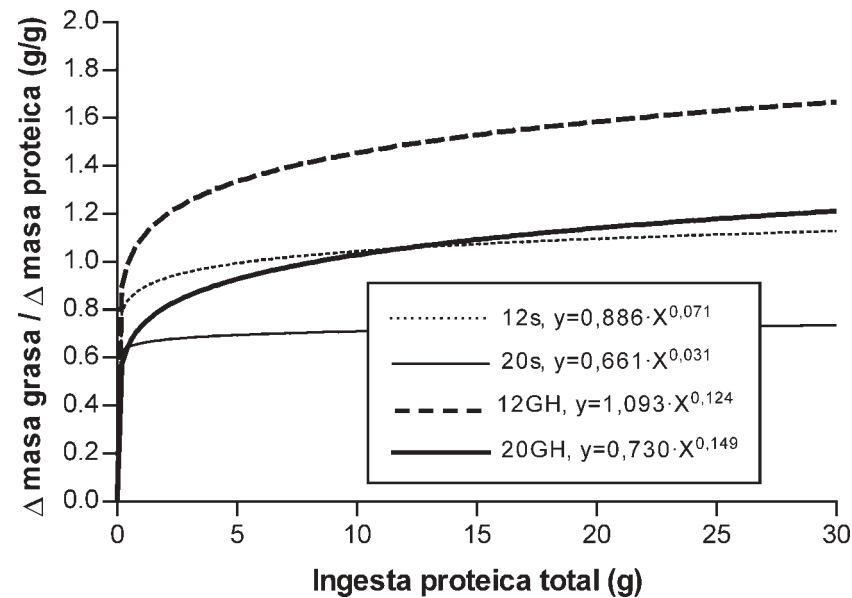


FIGURA 6. Relación potencial entre la razón incremento masa grasa/incremento masa proteica ( $\Delta$  masa grasa/ $\Delta$  masa proteica) versus ingesta proteica total de ratones BALB/c machos rhGH-tratados (GH) y controles (s), alimentados con dietas del 12 y 20% de proteína entre los 21 y 50 días de vida. El tratamiento con rhGH induce, durante la recuperación del crecimiento, una alteración en el reparto de sustratos al dirigir la ingesta proteica a un mayor depósito graso respecto al proteico, en especial en los animales 12GH.

to que según Etherton y Bauman (52), la administración de GH a animales en balance de nitrógeno negativo incrementa la ingesta de alimentos para soportar el aumento de la demanda metabólica generado por el tratamiento.

La mejora del crecimiento que se manifiesta en el aumento de los depósitos corporales (117) de los animales bien nutridos (20GH), se produce sin embargo de forma anómala, al utilizar con mayor eficacia la energía y la proteína de la dieta en el depósito de ambos depósitos, magro y graso (108) (118), mediante la aceleración de las tasas de acreción proteica y especialmente de la lipídica (119). Esto se contrapone con la acción de la GH exógena, puesto que su administración a animales malnutridos y realimentados mejora la utilización de la energía en la acreción proteica, mientras disminuye el depósito graso (5) (6).

Esta forma de crecimiento, que es típica del crecimiento compensador que sigue a la realimentación después de subnutrición (120) (121), da lugar a una mayor tendencia al acúmulo de la masa grasa frente a la masa proteica, en función del incremento de la ingesta de proteína de la dieta (Figura 6) (122), generando una mayor contribución de la grasa al peso corporal, como se comprueba en la relación alométrica de estos parámetros (Figura 2).

El aumento de la ingesta parece interferir pues, el efecto normal de la hormona sobre el reparto de sustratos, generando un posible mecanismo de resistencia del tejido adiposo a la GH, como se ha observado tanto en ratas subnutridas y realimentadas con una dieta enriquecida y tratadas con GH, las cuales ganan más grasa que las controles (7), como en terneros alimentados con una ingesta alta en energía, en los que se suprime el efecto lipolítico de la hormona (77). Este efecto se ha relacionado con la disminución del número de receptores de GH en los adipocitos, puesto que su expresión disminuye en tejido adiposo y aumenta en hígado y músculo esquelético, en cerdos GH-tratados y alimentados con una dieta alta en proteína (56).

Sin embargo, el estado de resistencia a la GH no parece tener efecto sobre la masa magra, puesto que la acción aditiva —mayor consumo de nutrientes-somatotropa— favorece una mejor utilización de la ingesta hacia el depósito magro y la acreción de la proteína en estos animales bien nutridos (122). Así, el crecimiento celular del músculo

gastrocnemio se acelera y prosigue el aumento, ya iniciado durante la primera fase de la respuesta, del tamaño de las miofibras (380%) por hipertrofia compensadora (Proteína/ADN: 20GH:  $188 \pm 1,8$  mg/mg; 20S:  $39,0 \pm 0,8$  mg/mg) (Figura 5) (108), al continuar acelerado el recambio proteico (109). Así, se produce un incremento simultáneo de la tasa fraccional de síntesis proteica muscular (20GH:  $12,5 \pm 2,3\%$ /día; 20S:  $9,60 \pm 1,9$ ) (Figura 3) y de la actividad del enzima proteolítica catepsina D (20GH:  $46,2 \pm 0,4$  mUI/mg proteína; 12GH:  $9,1 \pm 0,3$  mUI/mg proteína) (Figura 4), que permite el depósito de la proteína muscular. Ello sugiere la existencia de un elevado potencial de crecimiento celular (26), en estos animales bien nutridos y tratados con rhGH entre los 35 y 50 días de vida, y señala que la capacidad anabólica de la GH permite una recuperación del crecimiento, mayor de la que podría esperarse del crecimiento compensador propiamente dicho, el cual origina una pobre recuperación de la masa magra (123), que se eleva si el aporte nutritivo es el óptimo (95). En este sentido, se ha señalado en ratas subnutridas y tratadas con GH (7), que la combinación GH-dieta control aumenta la tasa del factor IGF-I y el contenido de la proteína muscular, en los primeros 16 días de recuperación del crecimiento.

Por otra parte, el hecho de que los animales peor nutridos (12% proteína) no recuperen la función de crecimiento en esta segunda fase de la respuesta a la GH, se debe, en primer término, a su incapacidad para autorregular su ingesta y desarrollar hiperfagia, en claro contraste con el resto de los grupos, por lo que reciben un menor aporte de energía y proteína (Figura 1) (106). Por ello, en estos animales 12GH sigue disminuyendo la eficacia de utilización de los nutrientes en el depósito de la proteína corporal (107) (122) por falta de sustrato, lo que impide la recuperación del crecimiento (106), aunque se incrementa el tamaño celular del músculo gastrocnemio (40%) al mantenerse la tasa fraccional de síntesis proteica (12GH:  $8,4 \pm 2,6\%$ /día; 12S:  $9,5 \pm 2,1\%$ /día) (Figura 3), por aumentar la capacidad de síntesis (ARN/proteína: 12GH:  $13,4 \pm 0,2$  µg/mg; 12S:  $11,9 \pm 0,1$  µg/mg) y disminuir la actividad degradativa de la catepsina D (12GH:  $27,3 \pm 0,1$  mUI/mg proteína; 12S:  $59,1 \pm 0,6$  mUI/mg proteína) (Figura 4). Ello indica un mejor protección de la proteína muscular respecto a la corporal, pero nunca a nivel del grupo 20GH, lo que evidencia que la acción anabólica de la

somatotropa necesita un nivel adecuado de proteína en la dieta para ser efectiva en las condiciones experimentales, puesto que la administración continua o intermitente de GH (124), no revierte la disminución del factor IGF-I y la afinidad de la GH por su receptor hepático, provocada por la deficiencia en proteínas. Este efecto podría estar asociado a un fenómeno de homo-dimerización del receptor de GH, lo que conduciría a una baja producción de IGF-1 y por lo tanto a una reducción de su acción mediadora de la hormona (125). No obstante, en ratas malnutridas y tratadas con rhGH, Sánchez Gómez y col. (69) observan que la capacidad del factor IGF-I para poder incrementar el balance de nitrógeno, pero no la de la hormona GH, es dependiente de una alta ingesta proteica, lo que sugiere una regulación diferencial de la proteína de la dieta sobre los componentes del eje GH-IGF-I.

La menor concentración proteica de la dieta intensifica, además, la anomalía en la redirección de los sustratos hacia una mayor ganancia grasa respecto de la proteica (122) (Figuras 2 y 6), alcanzando el mayor índice grasa/proteína de todos los grupos (117), posiblemente a través del incremento del estado de resistencia del tejido adiposo a la GH (126).

Por otra parte, el aumento de adiposidad que caracteriza la recuperación ponderal de los animales GH-tratados, independientemente del nivel de proteína ingerida, podría estar asociado a un efecto de feminización de la composición corporal, provocada por la alteración en la forma de liberación de la GH endógena y generada por la pauta de administración de rhGH (127). En este sentido, ratones BALB/c hembras bien nutridas y tratadas con rhGH, presentan un depósito proteico un 34% superior al obtenido por los machos y éstos, a su vez, acumulan un 91% más grasa que las hembras (128), invirtiendo así la inherente capacidad de los sexos en la distribución de sustratos.

De todo lo expuesto se derivan varias conclusiones: 1) que el momento fisiológico y metabólico del destete condiciona la respuesta a la administración exógena de GH; 2) que el desarrollo de la hiperfagia autorregulada es fundamental para lograr la recuperación del crecimiento en la segunda fase de la respuesta, y 3) que la acción lipolítica de la GH sobre el tejido adiposo se ve comprometida, dando lugar a un crecimiento de carácter compensador.

Por todo ello y a fin de poder comprender los mecanismos por los que se produce esta respuesta, el objeto fundamental de nuestra investigación en la actualidad se centra en de los siguientes puntos: a) estudiar la posible mediación de la leptina en las modificaciones de la ingesta de alimentos; b) comprobar el papel determinado por el eje GH-IGF-I en el desarrollo del crecimiento compensador, que caracteriza la segunda fase de la respuesta a la hormona, y c) investigar los mecanismos moleculares que median la acción de la hormona de crecimiento en cada una de las condiciones experimentales utilizadas.

### BIBLIOGRAFÍA

- (1) OKADA, S. y KOPCHICK, J.J. (2001) Biological effects of growth hormone and its antagonist. *Trends Mol. Med.* 7, 5: 126-132.
- (2) KAMEL, A.; NEREGREN, S.; ELMAN, A.; DANIELSON, P.; MARENS, C. (2000) Effects of growth hormone treatment in obese prepuberal boys. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 85: 1412-1419.
- (3) ETHELTON, T.D. (2000) The biology of somatotropin in adipose tissue growth and nutrient partitioning. *J. Nutr.* 130: 2623-2625.
- (4) BATES P.C.; LOUGHNA, P.T.; PELL, J.M.; SCHULSTER, D.; MILLWARD, D.J. (1993) Interactions between growth hormone and nutrition in hypophysectomized rats, body composition and production of insulin-like growth factor I. *J. Endocrinol.* 139: 117-126.
- (5) ZHAO, X.; UNTERMAN, T.G.; DONOVAN, S.M. (1995) Human growth hormone but not human insulin-like growth factor I enhances recovery from neonatal malnutrition in rats. *J. Nutr.* 125: 1316-1327.
- (6) ZHAO, X. y DONOVAN, S.M. (1995) Combined growth hormone and insulin-like growth factor I treatment is more effective than GH or IGF-I alone at enhancing recovery from neonatal malnutrition in rats. *J. Nutr.* 125: 2773-2776.
- (7) GAUTSCH, T.C.; KANDL, M.; DONOVAN, S.M.; LAYMAN, D.K. (1999) Growth hormone promotes somatic and skeletal muscle growth recovery in rats following chronic protein-energy malnutrition. *J. Nutr.* 129: 828-837.
- (8) SOLOMON, M.G.; CAPERNA, T.J.; MROZ, R.J.; STEELE, N.C. (1994) Influence of dietary protein and recombinant porcine somatotropin administration in young pigs. III. Muscle fiber morphology and shear force, *J. Anim. Sci.* 72: 615-621.
- (9) MCLAREN, D.P.G.; BECHTEL, P.J.; GREBNER, G.L.; NOVAKOFSKI, J.; MCKEITH, F.K.; JONES, R.W.; DALRYMPLE, R.M.; EASTER, R.A. (1990) Dose response in growth of pigs injected daily with porcine somatotropin from 57 to 103 Kg. *J. Anim. Sci.* 68: 640-647.
- (10) KANIS, E.; NIEUWHOF, G.J.; DEGREEF, K.H.; VAN DER HEL, W.; VERSTEGEN, M.W.; HUISMAN, J.; VAN DER WAL, P. (1990) Effect of recombinant porcine somato-

- tropin on growth and carcass quality in growing pigs: interactions with genotype, gender and slaughter weight. *J. Anim. Sci.* 68: 1193-1200.
- (11) BARK, L.I.; STAHLY, T.S.; CROMWELL, G.L. (1989) Influence of genetic capacity for lean tissue growth on responses of pigs to recombinant somatotropin. *J. Anim. Sci.* 67 (Suppl, 1): 212 (Abstr.).
  - (12) NEWCOMB, M.D.; VAN KEMPEN, T.; BECHTEL, P.J.; MCKERTH, F.K.; NOVAKOFSKI, J.; EASTER, R.A.; DALRYMPLE, R.H. (1990) Response of finishing pigs treated with porcine somatotropin (pST) to hyperalimentation. *J. Anim. Sci.* 68 (suppl 1): 385 (abstr).
  - (13) GOLDSPIK, D.F. y GOLDBERG, A.L. (1975) Influence of pituitary growth hormone on DNA synthesis in rat tissues. *Am. J. Physiol.* 228: 302-309.
  - (14) HAUSMAN, G.J.; HENTGES, E.J.; THOMAS, G.B. (1987) Differentiation of adipose tissue and muscle in hypophysectomized pig fetuses. *J. Anim. Sci.* 64: 1255-1258.
  - (15) MCCUSKER, R. y CAMPION, D. (1986) Effect of growth hormone-secreting tumors on body composition and feed intake in young female Wistar-Furth rats. *J. Anim. Sci.*: 1126-1132.
  - (16) ULMAN, M. y OLDFORS, A. (1989) Effects of growth hormone on skeletal muscle. I Studies on normal adult rats. *Acta Physiol. Scand.* 135: 531-536.
  - (17) CAMPION, D.R.; MCCUSKER, R.H.; RICHARDSON, R.L. (1987) Ultrastructure of muscle satellite cells in hypersomatotrophic rats. *Acta Anat.* 128: 67-70.
  - (18) KOSTYO, J.L. (1968) Rapid effects of growth hormone on amino acid transport and protein synthesis. *Ann. NY. Acad. Sci.* 148: 389-407.
  - (19) BOISCLAIR, Y.R.; BAUMAN, D.E.; BELL, A.W.; DUNSHEA, F.R.; HARKINS, M. (1994) Nutrient utilization and protein turnover in the hindlimb of cattle treated with bovine somatotropin. *J. Nutr.* 124: 664-673.
  - (20) FRYBURG, D.A. y BARRET, E.J. (1993) Growth hormone acutely stimulates skeletal muscle but not whole-body protein synthesis in humans. *Metabolism.* 42: 1223-1227.
  - (21) WOLF, R.F.; HESLIN, M.J.; NEWMAN, E.; PEARLSTONE, D.B.; GONENNE, A.; BRENNAN, M.F. (1992) Growth hormone and insulin combine to improve whole-body and skeletal muscle protein kinetics. *Surgery.* 112: 284-291.
  - (22) CHUNG, E.S.; ETHEERTON, T.D.; WIGGINS, J.P. (1985) Stimulation of swine growth by porcine growth hormone. *J. Anim. Sci.* 60: 118-130.
  - (23) RUSSELL-JONES, D.L.; WEISBERGER, A.J.; BOWES, S.B.; KELLY, J.M.; THOMASON, M. (1993) The effects of growth hormone on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. *Clin. Endocrinol.* 38: 427-431.
  - (24) WESTER, T.J.; DAVIS, T.A.; FIOROTTO, M.L.; BURRIN, D.G. (1998) Exogenous growth hormone stimulates somatotrophic axis function and growth in neonatal pigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 274: E29-E37.
  - (25) VANN, R.C.; NGUYEN, H.V.; REEDS, P.J.; STEELE, N.C.; DEEVER, D.R.; DAVIS, T. A. (2000b) Somatotropin increases protein balance independent of insulin's effects on protein metabolism in growing pigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279: E1-E10.
  - (26) VANN, R.C.; NGUYEN, H.V.; REEDS, P.J.; BURRIN, D.G.; FIOROTTO, M.L.; STEELE, N.C.; DEEVER, D.R.; DAVIS, T.A. (2000a) Somatotropin increases protein ba-

- lance by lowering body protein degradation in fed growing pigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278: E477-E483.
- (27) NØRRELUND, H.; NAIR, K.S.; JØRGENSEN, J.O.L.; CHRISTIANSEN, J.S.; MØLLER, N. (2001) The protein-retaining effects of growth hormone during fasting involve inhibition of muscle-protein breakdown. *Diabetes.* 50: 96-104.
- (28) SÈVE, B.; BALLEVRE, O.; NOBLET, J.; PRUGNAUD, J.; OBLED, C. (1993) Recombinant porcine somatotropin and dietary protein enhance protein synthesis in growing pigs. *J. Nutr.* 123: 529-540.
- (29) BATES, P.C. y PELL, J.M. (1991) Action and interaction of growth hormone and the  $\beta$ -agonist clenbuterol on growth, body composition and protein turnover in dwarf mice. *Br. J. Nutr.* 65: 115-129.
- (30) CARTER-SU, C.; SCHWARTZ, J.; SMITH, L.S. (1996) Molecular mechanism of growth hormone action. *Annu. Rev. Physiol.* 58: 187-207.
- (31) DAUGHADAY, W.H. (1997) From sulphation factor to IGF-I, 40 years of research on the regulation of cartilage growth. In: TAKANO, K.; HIZUKA, N.; TAKAHASHI, S. (ed). The 4<sup>th</sup> International Symposium on Insulin-like growth factors. Elsevier. Tokyo. Japan.
- (32) DAUGHADAY, W.H.; HALL, K.; RABEN, M.S.; SALMON, JR. W.D.; BRANDE, J.L. WYK, J.J. (1972) Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature* 235: 107-109.
- (33) ISAKSSON, O.G.; LINDAHL, A.; NILSSON, A.; ISGAARD, J. (1987) Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr. Rev.* 8: 426-438.
- (34) LI, H.; BARTOLD, P.M.; ZHANG, C.Z.; CLARKSON, R.W.; YOUNG, W.G.; WATERS, M.J. (1998) Growth hormone and insulin growth factor I induce bone morphogenetic proteins 2 and 4: a mediator role in bone and tooth formation? *Endocrinology*, 139: 3855-3862.
- (35) BILLESTRUP, N. y NIELSEN, J.H. (1991) The stimulatory effect of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on  $\beta$ -cell proliferation is not mediated by insulin-like growth factor -I. *Endocrinology* 129: 883-88.
- (36) SJÖGREN, K.; LIU, J.L.; BLAD, K.; SKRTIC, S.; VIDAL, O.; WALLENIUS, V.; LEROITH, D.; TORNELL, J.; ISAKSSON, O.G.P.; JANSSON, J.O.; OHLSSON, C. (1999) Liver-derived insulin-like growth factor-I is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96: 7088-7092.
- (37) YAKAR, S.; LIU, J.L.; STANNARD, B.; BUTLER, A.; ACCILI, D.; SAUER, B.; LEROITH, D. (1999) Normal growth and development in absence of hepatic insulin-like growth factor-I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96: 7324-7329.
- (38) LIU, J.L. y LEROITH, D. (1999) Insulin-like growth factor I is essential for postnatal growth in response to growth hormone. *Endocrinology*, 140: 5178-5184.
- (39) LEROITH, D.; BONDY, C.; YAKAR, S.; LIU, J.L.; BUTLER, A. (2001) The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr. Rev.* 22: 53-74.
- (40) FLINT, D.J. y GARDNER, M.J. (1993) Influence of growth hormone deficiency on growth and body composition in rats: site-specific effects upon adipose tissue development. *J. Endocrinol.* 137: 202-211.



- (41) DORIS, R.; VERNON, R.G.; HOUSLEY, M.D.; KILGOUR, E. (1994) Growth hormone decreases the response to anti-lipolytic agents and decreases the levels of G<sup>1</sup>2 in rat adipocytes. *Biochem. J.* 297: 41-45.
- (42) MARCUS, C.; MARGERY, V.; KAMEL, A.; BRÖNNEGARD, M. (1994) Effect of growth hormone on lipolysis in humans. *Acta. Paediatr. (Suppl.)* 406: 54-58.
- (43) WATT, P.W.; FINLEY, E.; CORK, S.; CLEGG, R.A.; VERNON, R.G. (1991) Chronic control of the  $\beta$  and  $\alpha$  adrenergic systems of sheep adipose tissue by growth hormone and insulin. *Biochem. J.* 273: 39-42.
- (44) DIETZ, J. y SCHWARTZ, J. (1991) Growth hormone alters lipolysis and hormone-sensitive lipase activity in 3T3-F442A adipocytes. *Metabolism.* 40: 800-806.
- (45) RICHELSEN, B. (1997) Action of growth hormone in adipose tissue. *Horm. Res.* 48 (suppl 5): 105-110.
- (46) RICHELSEN, B.; PEDERSEN, S.B.; BØRGLUN, J.D.; JØRGENSEN, J.; JØRGENSEN, J.O.L. (1994) Growth hormone treatment of obese women for 5 wk: effect on body composition and adipose tissue LPL activity. *Am. J. Physiol.* 266: E211-E216.
- (47) OTTOSON, M.; VIKMAN-ADOLFSSON, K.; ENERBACK, S.; ELANDER, A.; BJÖRNTORP, P.; EDEN, S. (1995) Growth hormone inhibits lipoprotein-lipase activity in human adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80: 936-941.
- (48) O'HEA, E.K. y LEVILLE, G.A. (1969) Significance of adipose tissue and liver as sites of fatty acid synthesis in the pig and the efficiency of utilization of various substrates for lipogenesis. *J. Nutr.* 99: 338-344.
- (49) DUNSHEA, F.R.; HARRIS, D.M.; BAUMAN, D.E.; BOYD, R.D.; BELL, A.W. (1992) Effect of porcine somatotropin on in vivo glucose kinetics and lipogenesis in growing pigs. *J. Anim. Sci.* 70: 141-151.
- (50) DONKIN, S.S.; McNALL, A.D.; SWENCKI, B.; PETERS, J.L. ETHERTON, T.D. (1996) The growth hormone-dependent decrease in hepatic fatty acid synthase mRNA is the result of a decrease in gene transcription. *J. Mol. Endocrinol.* 16: 151-158.
- (51) YIN, D.; CLARKE, S.D.; PETERS, J.L.; ETHERTON, T.D. (1995) Somatotropin-dependent decrease in fatty acid synthetase mRNA abundance in 3T3-F442A adipocytes is the result of a decrease in gene transcription and mRNA stability. *Biochem. J.* 331: 815-820.
- (52) ETHERTON, T.D. y BAUMAN, D. (1998) Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals. *Physiol. Rev.* 78, 3: 745-761.
- (53) WALTON, P.E. y ETHERTON, T.D. (1986) Stimulation of lipogenesis by insulin in swine adipose tissue: antagonism by porcine growth hormone. *J. Anim. Sci.* 62: 1584-1595.
- (54) ETHERTON, T.D.; LOUVEAU, I.; SORENSEN, M.T.; CHAUDHURI, S. (1993) Mechanisms by which somatotropin decreases adipose tissue growth. *Am. J. Clin. Nutr.* 58 (suppl), 2875-2955.
- (55) KLINDT, J.; YEN, J.T.; BUONOMO, F.C.; WISE, T. (1998) Growth, body composition and endocrine responses to chronic administration of insulin-like growth factor-I and (or) porcine growth hormone in pigs. *J. Anim. Sci.* 76: 2368-2381.

- (56) BRAMELD, J.M.; ATKINSON, J.L.; SAUNDERS, J.C.; PELL, J.M.; BUTTERY, P.J.; GILMOUR, R.S. (1996) Effects of growth hormone administration and dietary protein intake on insulin-like growth factor-I and growth hormone receptor mRNA expression in porcine liver, skeletal muscle and adipose tissue. *J. Anim. Sci.* 74: 1832-1841.
- (57) VERNON, R.G. y FLINT, D.J. (1989) Role of growth hormone in the regulation of adipocyte growth function. In *Biotechnology in growth regulation*, pp. 57-71 Heap, R.B.; Prosser, C.G. Lamming, E. E. ed. London. Butterworth.
- (58) THISSEN, J.P.; KETELSLEGER, J.M.; UNDERWOOD, L.E. (1994) Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr. Rev.* 15: 80-101.
- (59) HAREL, Z. y TANNENBAUM, G.S. (1993) Dietary protein restriction impairs both spontaneous and growth hormone-releasing factor stimulated growth hormone release in the rat. *Endocrinology.* 133: 1035-1043.
- (60) VILLARES, S.M.F.; GOUJON, L.; MANIAR, S.; DELEHAYE-ZERVAS, M.C.; MARTÍN, J.F.; KLEINCKNECHT, C.; POSTEL-VINAY, M.C. (1994) Reduced food intake is the main cause of low growth hormone receptor in uremic rats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 106: 51-56.
- (61) KASSER, T.R.; MARTIN, R.J.; GAHAGAN, J.H.; WANGNESS, P.J. (1981) Fasting plasma hormones and metabolites in feral and domestic newborn pigs. *J. Anim. Sci.* 53: 420-426.
- (62) DAUNCEY, M.J.; BURTON, K.A.; WHITE, P.; HARRISON, A.P.; GILMOUR, R.S.; DUCHAMP, C.; CATTANEO, D. (1994) Nutritional regulation of growth hormone receptor gene expression. *FASEB J.* 8: 81-88.
- (63) MAITER, D.; MAES, M.; UNDERWOOD, L.E.; FLIESEN, T.; GERARD, G.; KETELSLEGGERS, J.M. (1988) Early changes in serum concentration of somatomedin-C induced by dietary protein deprivation in rats: contributions of growth hormone receptor and post-receptor defects. *J. Endocrinol.* 118: 113-120.
- (64) BUONOMO, F.C. y BAILE, C.A. (1991) Influence of nutritional deprivation on insulin-like growth factor I, somatotropin and metabolic hormones in swine. *J. Anim. Sci.* 69: 755-760.
- (65) THISSEN, J.P.; TRIEST, S.; MOATS-STAATS, B.M.; UNDERWOOD, L.E.; MAUERHOFF, T.; MAITER, D.; KETELSLEGGERS, J.M. (1991) Evidence that pretranslational and translational defects decrease serum insulin-like growth factor-I concentrations during protein-restriction. *Endocrinology* 129: 429-435.
- (66) VAN DER HAAR, M.; MOATS-STAATS, R.M.; DAVENPORT, M.L.; WALKER, J.L.; KETELSLEGGERS, J.M.; SHARMA, B.K.; UNDERWOOD, L.E. (1991) Reduced serum concentrations of insulin-like growth factor-I in protein-restricted growing rats are accompanied by reduced IGF-I mRNA levels in liver and skeletal muscle. *J. Endocrinol.* 130: 305-312.
- (67) THISSEN, J.P. y UNDERWOOD, L.E. (1992) Translational status of the insulin-like growth factor-I mRNAs in liver of protein-restricted rats. *J. Endocrinol.* 132: 141-147.
- (68) COMBES, S.; LOUVEAU, I.; BORISCAN, M. (1997) Moderate food restriction affects skeletal muscle and liver growth hormone receptors differently in pigs. *J. Nutr.* 127: 10, 1944-1949.

- (69) SÁNCHEZ-GÓMEZ, M.; MALMLÖF, K.; MEJÍA, W.; BERMÚDEZ, A.; OCHOA, M.T.; CARRASCO RODRÍGUEZ, S.; SKOTTNER, A. (1999) Insulin-like growth factor I, but not growth hormone, is dependent on a high protein intake to increase nitrogen balance in the rat. *Brit. J. Nutr.* 81: 145-152.
- (70) KETELSLEGGERS, J.M.; MAITER, D.; MAES, M.; UNDERWOOD, L.E.; THISSEN, J.P. (1996) Nutritional regulation of growth hormone and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm. Res.* 45: 252-257.
- (71) POSTEL-VINAY, M.C.; SAAB, CH.; GOURMELEIN, M. (1995) Nutritional status and growth hormone-binding protein. *Horm. Res.* 44: 177-181.
- (72) COUNTS, D.R.; GWIRTSMAN, H.; CARLSSON, L.M.S.; LESSEM, M.; CUTLER, G.B. JR. (1992) The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth-hormone binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-I binding proteins *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75: 762-767.
- (73) HOCHBERG, Z.; HERTZ, P.; COLIN, V.; ISH-SHALOM, SYESHURUM, D.; YODIN, M.B.H.; AMIT, T. (1992) The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein insulin-like growth factor I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism.* 41: 106-112.
- (74) TSENG, L.Y.; OOI, G.T.; BROWM, A.L.; STRAUS, D.S.; RECHLER, M.M. (1992) Transcription of the insulin-like factor-binding protein-2-gene is increased in neonatal and fasted adults rat liver. *Mol. Endocrinol.* 6: 1195-1201.
- (75) WELLER, P.A.; DAUNCEY, M.J.; BATES, P.C.; BRAMELD, J.M.; BUTTERY, P.J.; GILMOUR, R.S. (1994) Regulation of porcine insulin-like growth factor I and growth hormone receptor mRNA expression by energy status. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 266: E776-E785.
- (76) HUA, K.M.; HODGKINSON, S.C.; BASS, J.J. (1995) Differential regulation of plasma levels of insulin-like growth factors I and II by nutrition, age and growth hormone treatment in sheep. *J. Endocrinol.* 147: 507-516.
- (77) DAWSON, J.M.; GREATHEAD, H.M.R.; CRAIGON, J.; HACHEY, D.L.; REEDS, P.J.; PELL, J.M.; BUTTERY, P.J. (1998) The interaction between nutritional status and growth hormone in young cattle: differential responsiveness of fat and protein metabolism. *Br. J. Nutr.* 79: 275-286.
- (78) CAMPBELL, R.G.; JOHNSON, R.G.; TAVERNER, M.R.; KING, R.H. (1991) Interrelationships between exogenous porcine somatotropin administration and dietary protein and energy intake on protein deposition capacity and energy metabolism of pig. *J. Anim. Sci.* 69: 1522-1531.
- (79) CAMPBELL, R.G.; JOHNSON, R.G.; TAVERNER, M.R.; MEISINGER, D. (1990) Interaction of dietary protein content and exogenous porcine growth hormone administration on protein and lipid accretion rates in growing pigs. *J. Anim. Sci.* 68: 3217-3225.
- (80) GLUCKMAN, P.D.; GUAN, A.J.; WRAY, A. (1992) Congenital idiopathic growth hormone deficiency is associated with prenatal and early postnatal growth failure. *J. Pediatric.* 121: 920-923.
- (81) LARON, Z. (1984) Laron-type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency). A review. *Ergebaisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde.* 51: 117-150.

- (82) DANILOVICH, N.; WERNING, D.; COSCHIGANO, K.T.; KOPCHICK, J.; BARTKÉ, A. (1999) Deficits in female reproductive function in GHR-KO mice: role of IGF-I. *Endocrinology*, 140: 2637-2640.
- (83) WATERS, M.J. y KAYE, P.L. (2002) The role of growth hormone in fetal development. *Growth hormone & IGF-I Res.* 12: 137-146.
- (84) PANTALEON, M.; WHITESIDE, E.J.; HARVEY, M.B.; BARNARD, R.T.; WATERS, M.V.; KAYE, P.L. (1997) Functional growth hormone (GH) receptors and GH are expressed by preimplantation mouse embryos: A role for GH in early embryogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94: 5125-5130.
- (85) IZADYAR, F.; VAN TOL, H.T.A.; HAGE, W.G.; BEVERS, M.M. (2000) Preimplantation bovine embryos express mRNA of GH receptor and respond to GH addition during in vitro development. *Mol. Reprod. Dev.* 57: 247-255.
- (86) KLEMP, M.; BINGHAM, B.; BREIER, B.H.; BAUMBACH, W.R.; GLUCKMAN, P.D. (1993) Tissue distribution and ontogeny of growth hormone receptor messenger ribonucleic acid and ligand binding to hepatic tissue in the midgestation sheep fetus. *Endocrinology*. 132: 1071-1077.
- (87) SIMARD, M.; MANTHOS, H.; GIAID, A.; LEFEVRE, Y.; GOODYER, C.G. (1996) Ontogeny of GH receptors in human tissues: an immunohistochemical study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3097-3102.
- (88) PARKS, J.S. (2001) The ontogeny of growth hormone sensitivity. *Horm. Res.* 55 (suppl 2): 27-31.
- (89) BELL, A.W.; BAUMAN, D.E.; BEERMANN, D.H.; HARRELL, R.J. (1998) Nutrition development and efficacy of growth modifiers in livestock species. *J. Nutr.* 128: 360S-363S.
- (90) BOYD, R.D.; BAUMAN, D.E.; FOX, G.; SCANES, C.G. (1991) Impact of metabolism modifiers on protein accretion and protein and energy requirements of livestock. *J. Anim.Sci.* 69, Suppl. 2; 56-75.
- (91) HARREL, R.J.; THOMAS, M.J.; BOYD, R.D.; CZERWINSKI, S.M.; STEELE, N.C.; BAUMANN, D.E. (1999) Ontogenic maturation of the somatotropin insulin-like growth factor axis. *J. Anim. Sci.* 77: 2934-2941.
- (92) DUNSHEA, F.R.; KING, R.H.; OWENS, P.C.; WALTON, P.E. (1999) Moderate doses of porcine somatotropin do not increase plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) or IGF binding protein 3. *Domest. Anim. Endocrinol.* 16 (3): 149-157.
- (93) AGIS-TORRES, A. (1994) Efectos de la administración exógena de rhGH sobre la ingesta, composición corporal y eficacia de depósito de sustratos en ratón BALB/c entre el destete y la pubertad. Influencia de su interacción con la edad, la dieta y el sexo. Tesis doctoral. U.C.M. Madrid.
- (94) LÓPEZ-OLIVA, M.E. (1994) Crecimiento celular y metabolismo proteico en músculo gastrocnemio de ratón BALB/c entre el destete y la pubertad, durante la respuesta bifásica a la administración exógena de rhGH. Influencia de la edad, la dieta y el sexo. Tesis doctoral. U.C.M. Madrid.
- (95) GLORE, S.R.; ORTH, V.L.; KNEHANS, A.W.; ERDMAN, J.W. (1993) Efficacy of dietary zinc supplementation on catch-up growth after protein-malnutrition. *J. Nutr. Biochem.* 4: 281-285.

- (96) VACCARINO, F.J.; KENNEDY, S.H.; RALEWSKI, E.P.; BLACK, R. (1994) The effects of growth hormone releasing factor on food consumption in anorexia nervosa patients and normal. *Biol. Psychiatry*. 35: 446-451.
- (97) CONSINDINE, R.V. y CARO, J.F. (1997) Leptin and the regulation of body weight. *Inter. J. Biochem. Cell Biol.* 29: 1255-1272.
- (98) FRIEDMAN, J.M. y HALAAS, J.L. (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395: 763-770.
- (99) HOUSCKNECHT, K.L.; PORTOCARRERO, C.P.; LEMENAGER, R.; SPURLOCK, M.E. (2000). Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue; correlation with adipose IGF-I expression. *J. Endocrinol.* 164, 51-57.
- (100) TERRETTAZ, J.; ASSIMACOPOULOS, J.F.; JEANRENAUD, B. (1986) Inhibition of hepatic glucose production in vivo in rats. Contribution of glycolysis. *Am. J. Physiol.* 250: E346-E351.
- (101) GIRARD, J.; FERRÉ, P.; PÉGORIER, J.P.; DUÉE, PH. (1992) Adaptation of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. *Physiol. Rev.* 72: 507-562.
- (102) BARBER, M.C.; CLEGG, R.A.; TRAVERS, M.T.; VERNON, R.G. (1997) Lipid metabolism in the lactating mammary gland. *Biochim. Biophys. Acta.* 1347: 101-126.
- (103) ISSAD, T.; COUPÉ, CH.; PASTOR-ANGLADA, M.; FERRÉ, P.; GIRARD, J. (1988) Development of insulin sensitivity at weaning in the rat. *Biochem. J.* 251: 685-690.
- (104) ROSENFELD, R.G.; WILTON, D.M.; DOLLAR, L.A.; BENNETT, A.; HINTZ, R.L. (1982) Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA-derived human growth hormone cause insulin resistance at post-receptor site. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54, 1033-38.
- (105) LÓPEZ-OLIVA, M.E.; AGIS TORRES, A.; ÚNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (1995) Age, protein level and sex as factors influencing gastrocnemius muscle growth in BALB/c mice from weaning to 50 days of age. *Can. J. Anim. Sci.* 75: 593-601.
- (106) LÓPEZ-OLIVA, M.E.; AGIS TORRES, A.; ÚNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (1998) Effect of interaction of recombinant human hormone administration and age on gastrocnemius muscle growth in weaning mice fed a medium protein diet. *J. Physiol.* 509 P: 100 (abstr).
- (107) LÓPEZ-OLIVA, M.E.; AGIS TORRES, A.; ÚNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (2000) Feed intake and protein skeletal muscle in growing mice treated with growth hormone: time course effects *J. Physiol. Biochem.* 56: 9-16.
- (108) LÓPEZ-OLIVA, M.E.; AGIS TORRES, A.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (2001) Growth hormone administration produces a biphasic cellular muscle growth in weaning mice *J. Physiol. Biochem* 57: 255-264.
- (109) LÓPEZ-OLIVA, M.E.; AGIS TORRES, A.; ÚNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (1999) Growth hormone and dietary protein level changed nucleic acid and protein muscle growth patterns. *J. Physiol. Biochem.* 55: 281 (abstr).
- (110) LEDIVIDICH, J. y SÈVE, B. (2000) Effects of underfeeding during the weaning period on growth, metabolism and hormonal adjustments in the piglet. *Domest. Anim. Endocrinol.* 19: 63-74.

- (111) GLORE, S.R. y LAYMAN, D.K. (1987) Cellular development of skeletal muscle of rats during recovery from prolonged undernutrition. *J. Nutr.* 117: 1767-1774.
- (112) AHIMA, R.S.; KELLY, J.; ELMQUIST, J.K.; FLIER, J.S. (1999) Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology* 140, 4923-4931.
- (113) BLOCK, S.S.; BUTLER, W.R.; EHRHARDT, R.A.; BELL, A.W.; VAN AMBURGH, M.E.; BOISCLAIR, Y.R. (2001) Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *J. Endocrinol.* 171: 339-348.
- (114) WATERS, M.; CONSINDINE, R.V.; VAN-GAAL, L.F. (2000) Human leptin from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur. J. Endocrinol.* 143: 293-311.
- (115) AHIMA, R.S.; PRABAKARAN, D.; MANTZOROS, C.; QU, D.; LOWELL, B.; MARATOS-FLIER, J.S. (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382, 250-252.
- (116) BLACHE, D.; TELLAN, R.L.; CHAGAS, L.M.; BLACKBERRY, M.A.; VERCOE, P.E.; MARTIN, G.B. (2000) Level of nutrition affects leptin concentration in plasma and cerebrospinal fluid in sheep. *J. Endocrinol.* 165: 625-637.
- (117) AGIS-TORRES, A.; LÓPEZ-OLIVA, M.E.; ÚNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (1996) Recombinant human growth hormone modifies the inherent partition of nutrients in growing female and male BALB/c mice. *Comp. Biochem. Physiol.* 115A, 4: 317-322.
- (118) AGIS-TORRES, A.; LÓPEZ-OLIVA, M.E.; ÚNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (1999) rhGH administration induced a shift in the body fat gain/protein gain ratio towards body fat deposition in mice fed 12% or 20 protein diet. *Proc. Nutr. Soc.* 59: 121 (abstr).
- (119) AGIS-TORRES, A.; LÓPEZ-OLIVA, M.E.; ÚNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (1997) Recombinant human growth hormone induces a biphasic response on growth performance in female and male BALB/c mice. *J. Physiol. Biochem.* 53 (abstr).
- (120) DULLOO, A.G. y GIRARDIER, L. (1992) Influence of dietary composition on energy expenditure during recovery of body weight in the rat: implications for catch-up growth and obesity relapse. *Metabolism* 41: 1336-1342.
- (121) HORNICK, J.L.; VAN EENAEME, C.; GÉRARD, O.; DUFRASNE, I.; ISTASSE, L. (2000) Mechanisms of reduced and compensatory growth. *Domest. Anim. Endocrinol.* 19: 121-132.
- (122) AGIS-TORRES, A.; LÓPEZ-OLIVA, M.E.; ÚNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (2002) Body growth and substrate partitioning for fat and protein gain in weaned BALB/c mice treated with growth hormone. *Comp. Biochem. Physiol* 132A: 247-256.
- (123) MCLEAN, W.C. y GRAHAM, G.G. (1980) The effect of energy intake on nitrogen of weight gained by recovering malnourished infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 903-909.
- (124) THISSEN, J.P.; TRIEST, S.; UNDERWOOD, L.E.; MAES, M; KETELSLEGERS, J.M. (1990) Divergent responses of serum insulin-like growth factor-I and liver growth

- hormone (GH) receptors to exogenous GH in protein-restricted rats. *Endocrinology* 126: 908-913.
- (125) BREIER, B.H. y SAUERWEIN, H. (1995) Regulation of growth in ruminants by the somatotropic axis. In: Ruminant: metabolism, growth and reproduction; pp. 451-474 (von Engelhardt., S. Leonhard-Mareck, G. Breves and D. Giesecke, ed.) Stuttgart. Germany, Verlag.
- (126) JAIN, S.; GOLDE, D.W.; BAILEY, R.; GEFFNER, J.H. (1998) Insulin-like growth factor-I resistance. *Endocr. Rev.* 19: 625-646.
- (127) JANSSON, J.O.; EDEN, S.; ISAKSSON, O.G.P. (1985) Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. *Endocr. Rev.* 6: 128-132.
- (128) AGIS-TORRES, A.; LÓPEZ-OLIVA, M.E.; UNZAGA, M.T.; MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (1995) Recombinant human growth hormone changes the intrinsic sex-effect differences on body composition in mice. *Proc. Soc. Nutr.* 54: 76 (abstr).