

## Revisiones

# Secreción de la hormona del crecimiento en la diabetes mellitus

P. ÁLVAREZ-CASTRO, M.L. ISIDRO Y F. CORDIDO

Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo (PAC, MLI, FC). Departamento de Medicina. Universidad de La Coruña (FC). La Coruña. España.

Los pacientes diabéticos tienen concentraciones de hormona del crecimiento (GH) basales y estimuladas más elevadas que los sujetos normales. Las alteraciones en la secreción de GH no son iguales en los diabéticos tipo 1 y tipo 2. Los diabéticos tipo 1 tienen concentraciones basales de GH más elevadas que los sujetos normales, así como en un aumento de la respuesta secretora ante distintos estímulos. En la diabetes tipo 2 la respuesta de GH ante GHRH en algunos casos se ha encontrado disminuida, tanto en obesos como en delgados, mientras que en otros casos se encuentra una respuesta similar a la de los sujetos normales.

Esta alteración en los valores de GH es más llamativa en los períodos de mal control metabólico. Esta alteración en la secreción de GH se cree que puede estar implicada en el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas asociadas a la diabetes.

## GROWTH HORMONE SECRETION IN DIABETES MELLITUS

**Diabetic patients have basal and stimulated concentrations of growth hormone (GH) higher than normal controls. These alterations in GH secretion are not the same in type 1 and type 2 diabetic patients. Type 1 diabetic patients have higher basal GH concentrations than normal subjects and augmented GH response to different provocative stimuli. In type 2 diabetic subjects the GH response to GHRH in some cases was reported to be reduced in both lean and obese type 2 diabetics compared with controls while others report a response similar to controls. These elevations in GH levels are more important in the periods of poor metabolic control. Abnormal GH secretion has been suggested as a causative factor in the development of some of the acute and chronic complications of diabetes.**

**Key words:** Growth hormone secretion. Diabetes mellitus. Metabolic control. Chronic complications.

Los pacientes diabéticos tienen concentraciones de hormona del crecimiento (GH) basales y estimuladas más elevadas que los sujetos normales<sup>1,2</sup>.

La GH es una hormona peptídica de 191 aminoácidos con dos puentes disulfuro y un peso molecular de 22.000 D. Se sintetiza en las células somatotropas y somatomamotropas de la hipófisis anterior, éstas constituyen un 50% de la población celular de la hipófisis. Se expresa desde el inicio de la vida fetal. En el cromosoma 17q22 existen cinco genes distintos que expresan GH, entre ellos el *GH-N* es el único que se expresa en la hipófisis y es el que regula la síntesis de la GH<sup>3</sup>. La secreción de GH está controlada por complejos factores hipotalámicos y periféricos. La GHRH (*growth hormone releasing hormone*) es un péptido hipotalámico de 44 aa que estimula la síntesis y liberación de GH. La somatostatina (SS) es un péptido de 14 aa en su forma predominante, que se sintetiza en el área preóptica medial del hipotálamo e inhibe la secreción de GH. También se expresa en otros tejidos, como el sistema nervioso central (SNC), el páncreas y el intestino, donde también actúa inhibiendo la secreción hormonal. Ambos actúan uniéndose a receptores específicos de membrana en las células somatotropas<sup>4</sup>. Recientemente se ha descubierto en la hipófisis otro receptor uni-

Correspondencia: Dr. Fernando Cordido.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo.  
Xubias de Arriba, 84. 15006 La Coruña. España.  
Correo electrónico: fernando\_cordido@canalejo.org

Manuscrito recibido el 4-11-2002; aceptado para su publicación el 17-2-2003.

do a la proteína G donde actúan los secretagogos de GH<sup>5</sup>, pequeñas moléculas que estimulan la secreción de GH de forma muy potente. El ligando endógeno de este receptor se ha aislado y purificado del estómago de rata y posteriormente en humanos; es un péptido de 28 aminoácidos denominado Ghrelin y es un importante secretagogo de GH tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>6</sup>. La secreción de GH estimulada por Ghrelin es dependiente de la dosis. Ghrelin no es específico para GH sino que se ha comprobado que también estimula la secreción de otras hormonas hipofisarias, como prolactina y ACTH<sup>7</sup>.

La secreción de GH se realiza de forma pulsátil. La biosíntesis de GH está regulada por GHRH, hormonas tiroideas y glucocorticoides. Hipotéticamente, se considera que la GHRH sería la causante de la amplitud de los pulsos secretores, mientras que la SS determinaría la frecuencia y la duración de los mismos. La propia GH interviene en la regulación de la síntesis y la secreción de GHRH y SS<sup>4</sup>. La GH se transporta en el suero ligada a proteínas denominadas GHBP (*growth hormone binding proteins*). El receptor de GH es una proteína de 130 KD; un receptor de membrana con un dominio extracelular, uno transmembrana y otro intracelular. Se identificó inicialmente en el hígado, pero más adelante se ha observado que también se expresa en otros tejidos<sup>8</sup>. Estructuralmente, las GHBP presentan una homología con el dominio extracelular del receptor de GH<sup>9</sup>. La GH ejerce la mayoría de sus acciones fisiológicas a través del IGF-1. El IGF-1 es un factor de crecimiento con estructura similar a la proinsulina. Está formado por una cadena de 70 aa, se sintetiza fundamentalmente en el hígado y su síntesis depende de los valores circulantes de GH. Actúa localmente regulando el crecimiento y la diferenciación celular. El IGF-1 ejerce un *feedback* negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la secreción de GH. El IGF-1 circula en su mayor parte unido a proteínas transportadoras, denominadas IGFBP; destaca entre ellas la IGFBP3 por ser el transportador más importante de IGF-1. Se ha señalado que el IGFBP1 inhibe la acción del IGF-1, ya que modula su fracción libre que es la metabólicamente activa<sup>10,11</sup>. Los valores de IGFBP1 se correlacionan negativamente con los de insulina, tanto en pacientes diabéticos como en normales<sup>11</sup>.

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia<sup>12</sup>. Dependiendo de la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden comprender una disminución de la secreción de insulina, una disminución del consumo de glucosa y un aumento de la producción de glucosa hepática. En la DM tipo 1 se produce una destrucción, casi siempre de causa inmunológica, de la célula beta y, como consecuencia de ello, un déficit de insulina. La DM tipo 2 es un grupo heterogéneo que se caractériza por grados variables de resistencia y alteración de la secreción de la insulina, y por un aumento de la

producción de glucosa.

La DM constituye la primera causa de insuficiencia renal terminal, de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en los adultos de los países desarrollados. Numerosos estudios han demostrado que con una mejoría del control glucémico se reduce de forma significativa el desarrollo de complicaciones microvasculares<sup>13,14</sup>.

## SECRECIÓN DE GH EN LA DIABETES MELLITUS

Los pacientes diabéticos tipo 1 presentan una alteración en la secreción de GH que se cree puede estar implicada en las complicaciones agudas y crónicas asociadas a la diabetes. En los últimos años numerosos autores han estudiado la secreción de GH en la diabetes y la respuesta ante distintos estímulos para intentar conocer los mecanismos implicados en esta alteración secretora. Desde hace años se sabe que los pacientes diabéticos tipo 1 tienen concentraciones basales de GH más elevadas que los sujetos normales, así como un aumento de la respuesta secretora ante estímulos como L-dopa, arginina y ejercicio físico<sup>15,16</sup>. La hiperglucemia aguda o crónica, incluso con hiperglucemias modestas (150 mg/dl)<sup>17</sup>, en voluntarios sanos suprime la secreción de GH, así como la respuesta secretora ante estímulos como la GHRH. Se cree que el mecanismo que lo produce puede ser un aumento en el tono SS hipotalámico. La respuesta de GH ante GHRH en la DM tipo 1 se ha estudiado en varias ocasiones con resultados discordantes, describiéndose en algunos casos respuestas mayores que las que presentan los voluntarios sanos<sup>2</sup>, mientras que en otros se encontraba una respuesta igual que la de los voluntarios sanos, siendo ésta inapropiadamente normal dada la hiperglucemia basal de los primeros<sup>17</sup>. Estas discrepancias de resultados pueden ser debidas a la variabilidad de respuestas que los voluntarios sanos presentan ante la GHRH, así como a las diferencias en las características de los pacientes (sexo, edad, control metabólico, etc.). Aspin et al<sup>18</sup> describen que los pacientes con DM tipo 1 tienen concentraciones de GH mayores y de IGF-1 menores que los voluntarios sanos y un aumento en la amplitud y la frecuencia de los pulsos secretores de GH, y concluyen que esta alteración se puede deber a una disminución en el tono SS de estos pacientes. Al mejorar el control glucémico la GH basal se equipara con la del grupo control<sup>19</sup>. Giustina et al<sup>1</sup> estudian la respuesta de GH tras GHRH en DM tipo 1 y 2 previo tratamiento con piridostigmina (PD). La PD es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, que restablece la respuesta secretora de GH tras GHRH en obesos<sup>20</sup>; se cree que su mecanismo de acción opera disminuyendo el tono SS hipotalámico. El efecto de PD sobre la secreción de GH en la DM tipo 1 varía según la respuesta previa de GH tras GHRH. Así, en los pacientes con una respuesta exagerada a GHRH la PD no aumenta la respuesta de GH a GHRH, mientras que en los que tenían respuesta

de GH tras GHRH normal sí que aumentan significativamente la respuesta secretora tras PD. Se cree que esta respuesta exagerada de GHRH en algunos diabéticos tipo 1 refleja una disminución en el tono SS, por lo que no responderían más en presencia de PD. Posteriormente, se ha estudiado la respuesta ante otros estímulos como GHRP-6 y se ha constatado que los pacientes diabéticos tipo 1 mantienen la respuesta de GH a GHRP-6 y GHRH con cifras iguales<sup>21</sup> o incluso superiores<sup>22</sup> a los controles, a pesar de tener valores elevados de glucemia, lo cual en individuos normales suprimiría la respuesta secretora de GH. Ello confirma que los diabéticos tipo 1 tienen una secreción anormal de GH, así como una respuesta alterada ante distintos estímulos. Se desconoce la causa de esta alteración, aunque se cree que puede ser debida a una disminución en el tono SS hipotalámico, así como a unos valores de IGF-1 menores que ejercerían un *feedback* negativo menor sobre la secreción de GH<sup>1</sup>. Se necesitarán más estudios para aclarar las causas de esta alteración.

Recientemente, se ha comprobado que los pacientes diabéticos tipo 1 tienen una alteración en el aclaramiento plasmático de la GH, lo cual también contribuye al aumento de las concentraciones plasmáticas de GH en estos pacientes<sup>23</sup>.

Los resultados en los pacientes con DM tipo 2 son diferentes. Se ha descrito una respuesta de GH ante ciertos estímulos, como arginina o L-dopa<sup>24,25</sup>, disminuida en relación con los controles en pacientes con DM tipo 2. La respuesta de GH ante GHRH en la DM tipo 2 también presenta resultados discordantes, en algunos casos se ha encontrado una respuesta a GHRH disminuida en diabéticos tipo 2 tanto obesos como delgados<sup>26</sup>, mientras que otros autores encuentran una respuesta similar a los normales<sup>27</sup>. Una vez más, estas discrepancias pueden ser debidas a la variabilidad de respuestas en individuos normales ante GHRH. En el estudio de Giustina et al<sup>1</sup> se observa que la respuesta a PD más GHRH en pacientes con DM 2, tanto obesos como en delgados, es menor que en los sujetos controles. Como se puede observar, las alteraciones en la secreción de GH no son similares en los diabéticos tipo 1 o 2. Los efectos de la hiperglucemia crónica podrían ser distintos en la diabetes tipo 1 y 2. Se plantea la hipótesis de que la hiperglucemia aguda o crónica en un contexto de insulina normal o elevada produce un descenso en la secreción de GH debido a un aumento en el tono SS hipotalámico, mientras que con déficit de insulina produciría los efectos contrarios. Se desconoce por qué se producen estas alteraciones, aunque hay hipótesis que indican una alteración inmunológica de las células SS en la DM tipo 1<sup>28,29</sup>. Indudablemente, el déficit de insulina desempeña un papel importante en la génesis de estas alteraciones, ya que se ha observado que los pacientes diabéticos tipo 1 con secreción residual de insulina tienen valores de GH menores que los que no segregan insulina<sup>30</sup>. Además, la insulina ejerce un papel importante en la regulación de la producción hepática de IGF-1, así como en la expresión del recep-

tor tisular hepático de GH<sup>30</sup>.

## HORMONA DEL CRECIMIENTO Y CONTROL METABÓLICO

Las elevaciones en los valores circulantes de GH que presentan los pacientes diabéticos son más llamativas en los períodos de mal control metabólico. Los mecanismos responsables de esta alteración en la secreción de GH no son del todo conocidos. Se ha descrito que los pacientes con DM tipo 1 y un mal control metabólico tienen una concentración integrada de GH en 24 h mayor, así como un aumento en la amplitud y en la frecuencia de los pulsos secretores de GH<sup>18</sup>. Esta alteración en los valores de GH se ha relacionado en diversas ocasiones con cifras de IGF-1 disminuidas que ejercerían un menor *feedback* negativo sobre la hipófisis<sup>21,22,31,32</sup>. Se ha observado que los pacientes diabéticos presentan valores de IGF-1, IGF-2, IGFBP3 y GHBP menores en comparación con los sujetos normales, así como valores de IGFBP1 y cortisol más elevados<sup>10,33</sup>. Estas alteraciones revierten progresivamente al iniciar el tratamiento con insulina<sup>10</sup>. La insulina es esencial para que se produzcan las acciones anabólicas de la GH. Se sabe que la insulina regula directamente la expresión tisular del receptor hepático de GH<sup>30</sup> y, por otro lado, la producción hepática de IGF-1 depende en parte del flujo portal de insulina, que en los diabéticos se encuentra disminuido. En la diabetes, debido a esta insulinización portal insuficiente, se produce una resistencia hepática a la GH que se manifiesta con valores elevados de IGFBP1 y una disminución de las concentraciones de IGF-1 y de la expresión tisular del receptor hepático de GH<sup>32</sup>. Se ha observado también que los pacientes diabéticos tipo 1 con secreción residual de insulina tienen cifras de GH menores que los que no segregan insulina<sup>30</sup>. Esta secreción anormal de GH puede contribuir al mal control metabólico de la diabetes, aunque el efecto de la elevación crónica de GH en el metabolismo y el control de la diabetes de desconoce. Es ampliamente conocido que la glucemia es un potente regulador de la secreción de GH. La hipersecrección de GH en sujetos normales produce una hipersecreción compensatoria de insulina, lo que hace que se produzcan pocos cambios en las concentraciones de glucemia<sup>34</sup>. En la acromegalia, donde hay valores elevados de GH, se produce una situación de resistencia a la insulina e intolerancia glucídica en un gran número de pacientes. Sin embargo, en los sujetos diabéticos tipo 1 ante un aumento de GH no se produce ese aumento compensatorio de insulina, por lo que se produce un aumento en la producción hepática de glucosa que eleva la glucemia basal y posprandial<sup>34</sup>. Algunos estudios describen que al mejorar el control glucémico disminuía la concentración integrada de GH en 24 h<sup>34</sup>. Otros autores, como Miller et al<sup>35</sup>, encontraron que durante el mal control metabólico, los pacientes tenían un au-

mento en los pulsos secretores diurnos de GH, por lo que la concentración de GH durante el día era mayor. Con la mejoría del control glucémico, los pulsos diurnos disminuían; sin embargo, la concentración integrada de GH en 24 h no se modificaba. Esta hipersecreción de GH podría explicar por qué la diabetes se controla tan mal en los jóvenes en período de crecimiento y durante las situaciones de estrés<sup>34</sup>. Estas alteraciones en el eje GH/IGF-1 en la diabetes son importantes también de cara al desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas.

Se ha estudiado el efecto del tratamiento combinado con IGF-1 recombinante subcutáneo e insulina en adolescentes diabéticos, observándose una mejoría significativa en el control glucémico, con un descenso en las cifras de HbA1C sin efectos secundarios importantes tras 12<sup>36</sup> y 24 semanas de tratamiento<sup>37</sup>. Harán falta más estudios para aclarar la relación entre la hipersecreción de GH, el mal control metabólico en la diabetes y el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas que no sólo mejoren el control metabólico sino también que prevengan el desarrollo de complicaciones crónicas.

## HORMONA DEL CRECIMIENTO Y COMPLICACIONES CRÓNICAS

En los últimos años numerosos estudios han relacionado el mal control metabólico con el desarrollo de complicaciones microangiopáticas en los pacientes diabéticos tipo 1 y 2<sup>13,14</sup>. Además del control metabólico, se cree que otros factores pueden influir en el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes.

La patogenia de la retinopatía diabética se desconoce pero se ha especulado mucho durante años sobre el papel de la GH en el desarrollo de la misma<sup>38</sup>. La primera sospecha se produce cuando, en 1954, Poulsen<sup>39</sup> describe un caso de recuperación de una retinopatía grave en una mujer joven tras una necrosis hipofisaria posparto. Estudios posteriores sugieren que la ablación pituitaria o la hipofisección enlentecen la progresión de la retinopatía proliferativa<sup>40</sup>. Debido a la agresividad de los procedimientos se abandonaron los estudios en esta línea, pero desde entonces numerosos ensayos han relacionado la GH y el IGF-1 con el desarrollo de complicaciones microangiopáticas en la retina. En varias ocasiones se ha descrito que en las fases iniciales de la neovascularización de la retina, los valores de IGF-1 en el plasma y el vítreo se encuentran elevados<sup>33,38,41,42</sup>; también se ha comprobado que los pacientes diabéticos con déficit de GH tienen una menor incidencia de retinopatía<sup>38</sup> que los GH suficientes. Recientemente, Koller et al<sup>43</sup> han descrito dos casos de retinopatía proliferativa en dos pacientes no diabéticos con déficit de GH en tratamiento sustitutivo, lo que relaciona de nuevo la GH con la neovascularización retiniana, aunque algunos estudios posteriores, de mayor duración y con más pacientes incluidos,

no confirmaron estos datos<sup>44</sup>. Posteriormente, se ha dado más importancia a factores angiogénicos, como IGF-1, IGF-2 y VEGF (*vascular endothelial growth factor*), en el desarrollo de la retinopatía. El VEGF es una glucoproteína de 45 KD, cuya expresión se estimula por la hipoxia, y se ha observado que se encuentra elevado en el vítreo en las fases iniciales de la enfermedad proliferativa y sus valores descienden tras la fotocoagulación<sup>45</sup>. Se ha observado que el VEGF estimula la angiogénesis tanto *in vivo* como *in vitro*<sup>46</sup>. Se cree que el IGF-1 puede modular la expresión y el efecto del VEGF<sup>45,47</sup>. En un estudio reciente, realizado en pacientes con resistencia a la acción de la GH de origen genético que presentaban valores elevados de GH y disminuidos de IGF-1, se observó que éstos tenían un patrón de vascularización retiniana anormal, con una disminución en la densidad vascular. Con estos datos, este estudio concluye que el IGF-1 actuaría como factor permisivo para el desarrollo vascular normal en asociación con otros factores, como el VEGF<sup>47</sup>. Se ha estudiado también las concentraciones de IGF-1 y VEGF en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa, encontrándose valores elevados de ambos en comparación con los controles, si bien tras corregir por la concentración de proteínas en vítreo, las cifras de IGF-1 libre son significativamente menores en los pacientes diabéticos. Por el contrario, la concentración de VEGF sí permanece elevada frente al grupo control, sin correlacionarse con el IGF-1<sup>48</sup>. Se ha observado también que la concentración de ARN mensajero de IGF-1 es tres veces menor en la retina de los pacientes diabéticos en comparación con los voluntarios sanos<sup>49</sup>. Los estudios efectuados en pacientes acromegálicos indican que los valores plasmáticos de VEGF no son mayores que los del grupo control y no se encuentra una relación entre el VEGF y el IGF-1 circulantes<sup>50</sup>.

Se sabe que la retina tiene la capacidad de producir factores inductores e inhibidores de la angiogénesis, así como sus receptores. La producción local de estos factores puede no relacionarse con sus concentraciones plasmáticas. Sería interesante conocer el papel de cada uno de estos factores en la homeostasis de la retina.

Se ha estudiado también la relación entre la GH y el IGF-1 y la afección renal en la diabetes. Se ha aislado un factor de crecimiento TGF-beta (*transforming growth factor beta*), que se encuentra elevado en fases iniciales de la nefropatía, y en cultivos celulares se ha demostrado que estimula la producción de colágeno y fibronectina por las células mesangiales<sup>45</sup>. En algún estudio se ha relacionado la hiperperfusión y el hiperfiltrado renal con una mayor respuesta secretora de GH a GHRH<sup>51</sup>. En otros estudios, sin embargo, no se ha encontrado esa correlación entre IGF-1 libre y un aumento del filtrado glomerular<sup>33</sup>, aunque se ha señalado el posible papel de la producción local de IGF-1 en el desarrollo de la nefropatía.

Los datos, hasta la fecha, no permiten establecer conclusiones claras sobre el papel de la GH y los fac-

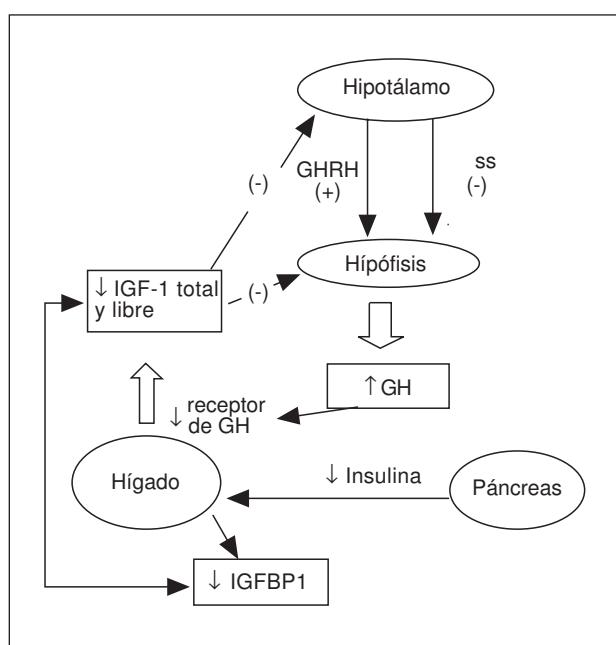


Fig. 1. Esquema de los posibles mecanismos por los que se altera la secreción de GH en la diabetes mellitus tipo 1.

tores de crecimiento en el desarrollo de complicaciones microangiopáticas de la diabetes, por lo que es necesario realizar más estudios en este campo. La causalidad de la GH podría tener importantes implicaciones terapéuticas, sobre todo en el campo de la retinopatía diabética, donde se están llevando a cabo estudios con análogos de SS. Grant et al<sup>52</sup> estudiaron el efecto del tratamiento con un análogo de SS, la octreótida, en pacientes con retinopatía diabética avanzada, y observaron un enlentecimiento en la progresión de la misma. El efecto inhibitorio de la SS sobre la proliferación de las células endoteliales de la retina humana puede alcanzarse independientemente de la modulación de las concentraciones sistémicas de GH e IGF-1. La propia neurorretina puede ser una fuente local de SS en el ojo normal y, por otra parte, los análogos de SS pueden inhibir directamente el crecimiento de las células endoteliales *in vivo* e *in vitro*<sup>53,54</sup> o inhibir la señal posreceptor de IGF-1 o VEGF<sup>55</sup>. También se han estudiado los efectos del tratamiento con el antagonista del receptor de GH (pegvisomato) en la retinopatía diabética avanzada, no observándose en este caso una regresión de la neovascularización retiniana<sup>56</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Giustina A, Bresciani E, Tassi C, Girelli A, Valentini U. Effect of pyridostigmine on the growth hormone-releasing hormone in lean and obese type II diabetic patients. *Metabolism* 1994; 43:893-8.
- Press M, Tamborlane WV, Thorner MO, Vale W, Rivier J, Gertner JM, et al. Pituitary response to growth hormone-releasing factor in diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;33:804-6.
- Kopchick JJ, Andry JM. Growth hormone (GH), GH receptor and signal transduction. *Mol Genet Metab* 2000;71:293-314.
- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocrinol Rev* 1998;19:717-97.
- Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberator PA, Rosemblum CI, et al. A receptor in the pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273:974-7.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 4908-10.
- Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, Edery M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocrinol Rev* 1991; 12: 235-51.
- Baumann G. Growth hormone binding protein 2001. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:355-75.
- Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Gelato MC, Fan J, Frost RA, et al. Effect of insulin on the insulin-like growth factor system in children with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1312-7.
- Strasser-Vogel B, Blum WF, Past R, Kessler U, Hoeflich A, Meiler B, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I and II, and IGF-binding proteins -1, -2, and -3 in children and adolescents with diabetes mellitus: correlation with metabolic control and height attainment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1207-13.
- American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S5-S24.
- Diabetes control and complications trial (DCCT). *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
- Hansen AP. Abnormal serum growth hormone response to exercise in juvenile diabetics. *J Clin Invest* 1970;49:1467-78.
- Lorenzi M, Karam JH, McIlroy MB, Forsham PH. Increased growth hormone response to dopamine infusion in insulin-dependent diabetic subjects: indication of possible blood-brain barrier abnormality. *J Clin Invest* 1980;65:146-53.
- Krassowski J, Felber JP, Rogala H, Jeske W, Zgliczynski S. Exaggerated growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in type 1 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (COPENH)* 1988;117:225-9.
- Aspin CM, Faria AC, Carlsen EC, Vaccaro VA, Barr RE, Iranmanesh A, et al. Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69: 239-45.
- Johansen K, Hansen AP. Diurnal serum growth hormone levels in poorly and well-controlled juvenile diabetics. *Diabetes* 1971; 20:239-45.
- Cordido F, Casanueva FF, Diéguez C. Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restored growth hormone responsiveness after growth hormone-releasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in blunted GH release of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:290-3.
- Villas-Boas RF, Ramos-Dias JC, Chipoch C, Lengyel AM. Growth hormone (GH) response to GH-releasing peptide-6 in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46:706-10.

22. Catalina PF, Mallo F, Andrade A, García-Mayor RV, Diéguez C. Growth hormone (GH) response to GH-releasing peptide-6 in type 1 diabetic patients with exaggerated GH-releasing hormone-stimulated GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3663-7.
23. Catalina PF, Andrade MA, García-Mayor RV, Mallo F. Altered GH elimination kinetics in type 1 diabetes mellitus can explain the elevation in circulating levels: bicompartimental approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1785-90.
24. Merimee TJ, Burgess JA, Rabinowitz D. Arginine infusion in maturity onset diabetes mellitus. Defective output of insulin and of growth hormone. *Lancet* 1966;1:1300-1.
25. Holland PM, Landers MB, Lebovitz HE, Wolbarst ML. Levo dopa stimulated growth hormone secretion and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1976;82:612-8.
26. Richards NT, Wood SM, Christofides ND, Bhattacharji SC, Bloom SR. Impaired growth hormone response to human pancreatic growth hormone releasing factor [GRF(1-44)] in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 27:529-34.
27. Kopelman PG, Mason AC, Noonan K, Monson JP. Growth hormone response to growth hormone releasing factor in diabetic men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:33-8.
28. Williams G, Ghatei MA, Diani AR, Gerritsen GC, Bloom SR. Reduced hypothalamic somatostatin and neuropeptide Y concentrations in the spontaneously-diabetic Chinese hamster. *Horm Metab Res* 1988;20:668-70.
29. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxilase in patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1012-20.
30. Wurzburger MI, Prelevic GM, Sonksen PH, Balint-Peric LA, Wheeler M. The effect of recombinant human growth hormone on regulation of growth hormone secretion and blood glucose in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:267-72.
31. Wurzburger MI, Sonksen PH. Natural course of growth hormone hypersecretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Hypotheses* 1996;46:145-9.
32. Bereket A, Lang CH, Wilson TA. Alterations in the growth hormone -insuline-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1999;31:172-81.
33. Janssen JAMJL, Jacobs ML, Derkx FHM, Weber RFA, Lely AJ, Lamberts SWJ. Free and total insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 and their relationships to the presence of diabetic retinopathy and glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2809-15.
34. Press M, Tamborlane WV, Sherwin RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:810-5.
35. Miller JD, Wright NM, Lester SE, Felsing NE, Linzer J, Chan E, et al. Spontaneous and stimulated growth hormone release in adolescents with type I diabetes mellitus: effect of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1087-91.
36. Thraikill KM, Quattrin T, Baker L, Kuntze JE, Compton PG, Martha PM Jr. Cotherapy with recombinant human insulin-like growth factor I and insulin improves glycemic control in type 1 diabetes. RhIGF-1 in IDDM study group. *Diabetes Care* 1999; 22:585-92.
37. Acerini CL, Patton CM, Savage MO, Kernell A, Westphal O, Dunger D. Randomised placebo-controlled trial of human recombinant insulin-like growth factor I plus intensive insulin therapy in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350:1199-204.
38. Alzaid AA, Melton LJ, Dinneen SF, Rizza RA. The role of growth hormone in the development of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1994;17:531-4.
39. Poulsen JE. Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds' disease. *Diabetes* 1953;2:7-12.
40. Luft R, Olivercrona H, Sjogren B. Hypophysectomy in man: experiences in severe diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:391-408.
41. Merimee TJ, Zapt J, Froesch ER. Insulin-like growth factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med* 1983; 309:527-30.
42. Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in vitreous. *Diabetes* 1986;35:416-20.
43. Koller EA, Green L, Gertner JM, Bost M, Malozowski SN. Retinal changes mimicking diabetic retinopathy in two nondiabetic, growth hormone-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2380-3.
44. Blank D, Riedl M, Reitner A, Schnack C, Schernthaner G, Clodi M, et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with retinal changes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 634-6.
45. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanism of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:255-70.
46. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, Kearney M, Pu LQ, Bunting S, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest* 1994; 93:662-70.
47. Hellstrom A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, Lacerda L, et al. IGF-1 is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3413-6.
48. Simo R, Lecube A, Segura RM, García Arumi J, Hernández C. Free insulin growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002;134:376-82.
49. Gerhardinger C, McClure KD, Romeo G, Podesta F, Lorenzi M. IGF-I mRNA and signaling in the diabetic retina. *Diabetes* 2001;50:175-83.
50. Nagai Y, Ando H, Nohara E, Yamashita H, Takamura T, Kobayashi K. Plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with acromegaly. *Horm Metab Res* 2000;32:326-9.
51. Blankestijn PJ, Derkx FHM, Birkenhager JC, Lamberts SWJ, Mulder P, Verschoor L, et al. Glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes mellitus is correlated with enhanced growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77: 498-502.
52. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Hazariwala KM, Cooper-DeHoff R, Caballero S, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care* 2000;23:504-9.
53. Wilson SH, Davis MI, Caballero S, Grant MB. Modulation of retinal endothelial cell behaviour by insulin-like growth factor I and somatostatin analogues: implications for diabetic retinopathy. *Growth Horm IGF Res* 2001;11(Suppl A):S53-9.
54. Grant MB, Caballero S, Millard WJ. Inhibition of IGF-1 and b-FGF stimulated growth of human retinal endothelial cells by the somatostatin analogue, octreotide: a potential treatment for ocular neovascularization. *Regul Pept* 1993;48:267-8.
55. Davis MI, Wilson SH, Grant MB. The therapeutic problem of proliferative diabetic retinopathy: targeting somatostatin receptors. *Horm Metab Res* 2001;33:295-9.
56. Growth hormone antagonist for proliferative diabetic retinopathy study group. The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy [editorial]. *Ophthalmology* 2001;108:2266-72.