

## Aplicaciones terapéuticas de la hormona de crecimiento

Moisés Mercado, Arturo Zárate

Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas y Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS

(Recibido, marzo 6, 1995; aceptado, julio 3, 1995)

### Introducción

La utilización terapéutica de hormona del crecimiento (GH) se remonta al final de la década de los 50<sup>1</sup>. Originalmente, su uso se restringía al tratamiento de niños con deficiencia completa de esta hormona y hasta mediados de la década de los 80, la GH para uso en humanos se obtenía de hipófisis de cadáver. Aunque estas preparaciones eran biológicamente activas su producción era limitada por la poca disponibilidad de hipófisis humanas. En 1985 aparecen los primeros informes de enfermedad de Creutzfeld-Jakob en personas que habían recibido tratamiento con GH humana durante la infancia y la adolescencia<sup>2</sup>. Esta enfermedad se caracteriza por ataxia y un síndrome neurológico progresivo y es causada por un patógeno poco convencional llamado proteína priónica. Se han informado más de 50 casos de Creutzfeld-Jakob en individuos tratados con hormonas hipofisarias extraídas de cadáver<sup>3</sup>. Por esta razón, el uso en humanos de GH obtenida de hipófisis de cadáver quedó proscrito a finales de 1985.

A mediados de esa década, el avance en biotecnología hizo posible la producción ilimitada de GH por métodos de DNA recombinante. Esta GH es biológicamente activa y libre de contaminantes. La posibilidad de producir GH en grandes cantidades y el mejor conocimiento de sus efectos metabólicos ha ampliado y diversificado las posibles indicaciones terapéuticas de esta hormona (Cuadro 1). Recientemente la GH se ha utilizado en niños con talla baja aun sin demostrarse deficiencia endógena de tal hormona, así mismo, se ha propuesto utilizarla en adultos con distintas condiciones que van desde el anciano sano con deficiencia relativa de GH hasta diversos estados catabólicos. Estos usos no convencionales de GH han provocado gran controversia y algunos permanecen en el plano experimental<sup>4-6</sup>.

En esta revisión, se analiza desde una perspectiva fisiológica el fundamento científico en que se basan las indicaciones terapéuticas de GH.

**Aspectos bioquímicos y fisiológicos.** La GH es un polipéptido sintetizado y secretado por la adenohipofisis. De todas las hormonas adenohipofisarias, la GH es la que se encuentra en mayor cantidad (aproximadamente 10 mg)<sup>7</sup>. Esta hormona se codifica por un gen localizado en el cromosoma 17, que actúa sobre dos proteínas, una de 191 aminoácidos (GH 22K) y otra de 176 aminoácidos (GH 20 K) mediante el procesamiento alternativo del RNA mensajero<sup>7</sup>. La GH 22 K es la forma más abundante tanto en la hipófisis como en la circulación<sup>7</sup>. La secreción de GH es pulsátil y se regula predominantemente por dos hormonas hipotálamicas que llegan a la hipófisis a través de la circulación portal<sup>8</sup>. Estas dos hormonas son la hormona liberadora de GH (GHRH) y la somatostatina. La GHRH es un péptido de 44 aminoácidos que también se secreta en forma pulsátil y produce un aumento en la síntesis y liberación de GH<sup>8</sup>. La somatostatina por otra parte, se secreta en forma tónica e inhibe la síntesis y liberación de GH<sup>8</sup>. La GH llega al torrente circulatorio y actúa sobre receptores celulares específicos produciendo efectos tróficos y metabólicos. Aunque prácticamente todos los tejidos del organismo poseen receptores para GH, el hígado es el que tiene mayor abundancia. Como resultado de la acción de GH sobre su receptor, se genera (predominantemente en el hígado) somatomedina-C o factor de crecimiento insulinoide-I (IGF-I)<sup>8</sup>. La IGF-I es la responsable de la mayor parte de los efectos tróficos o de crecimiento de la GH. Por otra parte, la IGF-I retroalimenta negativamente a la hipófisis y el hipotálamo para modular y frenar la síntesis y liberación de GH<sup>8</sup>. Los efectos metabólicos de la GH están mediados directamente por la hormona y en general, pueden

dividirse en insulino-miméticos e insulino-antagonistas<sup>9</sup>. De estos dos efectos metabólicos el predominante es el insulino-antagonista que consiste tanto en un incremento en la producción hepática y en la disminución de la utilización periférica de glucosa, como en la estimulación de la lipólisis y la cetogénesis<sup>9</sup>. Se duda que los efectos insulino-miméticos tengan alguna importancia fisiológica<sup>9</sup>. Estos efectos insulino-miméticos se presentan cuando se administra GH exógena, aparecen rápidamente, son de corta duración, y consisten en el aumento en la utilización periférica de glucosa, incremento en el transporte de aminoácidos e inhibición de la lipólisis<sup>9</sup>.

**Tratamiento de baja estatura.** Deficiencia de GH, se considera tradicionalmente como la única indicación incuestionable de tratamiento con GH. Al contar con GH humana recombinante en cantidades ilimitadas, se tuvo que redefinir el concepto de deficiencia de GH: ¿Quién es en realidad deficiente de GH?<sup>10</sup>. En los casos de destrucción hipofisaria con panhipopituitarismo, aplasia hipofisaria y deleciones del gen de GH, el diagnóstico se establece fácilmente. Sin embargo, cuando se trata de un deficiencia aislada de GH, la situación no es tan clara. Lo anterior se debe a la diferencia de criterios entre los distintos investigadores. En la actualidad se acepta que un niño es deficiente de GH cuando los niveles en sangre de la hormona no se elevan por arriba de 7 a 10 ng/ml después de la administración, en forma separada, de dos estímulos diferentes como pueden ser la hipoglucemia insulínica, la arginina, la L-dopa y el propranolol<sup>11</sup>. Por otra parte, la respuesta de GH a estímulos puede no reflejar la producción y secreción espontáneas de GH<sup>12</sup>. Además, la secreción de GH varía con la edad y está modificada por esteroides sexuales, tanto endógenos como exógenos. Así, existen personas cuya respuesta a los estímulos antes mencionados es completamente normal, pero poseen un patrón de secreción de GH en 24 hrs, francamente alterado con disminución tanto en la frecuencia como la amplitud de los pulsos<sup>13</sup>.

En niños con deficiencia de GH, la hormona recombinante es tan efectiva como aquella derivada de hipófisis de cadáver. A dosis de 0.3 mg/kg/semana, administrada subcutáneamente en tres inyecciones semanales, la velocidad de crecimiento anual se incrementa de 3.2 cm antes del tratamiento, a 10.1 cm, 7.2 cm y 7.2 cm, durante el primero, segundo, y tercer año de terapia<sup>14</sup>. En niños con deficiencia completa de GH, la sustitución hormonal no sólo aumenta la velocidad de crecimiento anual sino que también mejora en forma significativa la estatura final en la edad adulta<sup>14,15</sup>. El momento para iniciar el

tratamiento es generalmente después de haber hecho el diagnóstico, lo cual ocurre entre los 3 y los 5 años de edad<sup>4</sup>. Una vez terminado el desarrollo puberal, cuando las epífisis de crecimiento se han cerrado, la terapia sustitutiva con GH se debe suspender.

**Talla baja idiopática.** Los niños con talla baja idiopática, constituyen un grupo heterogéneo en el que se incluyen la talla baja familiar, el retardo constitucional en el crecimiento y quizás también niños con deficiencia neurosecretora de GH<sup>4</sup>. Estos individuos tienen una velocidad de crecimiento menor de 4.5 cm/año, pero su respuesta de GH a estímulos farmacológicos es normal. La decisión de tratar o no a estos niños es compleja y debe incluir también consideraciones de índole psicosocial. Los estudios practicados a la fecha en estos niños tratados con GH a dosis de 3-0.4 mg/kg/semana, muestran un incremento significativo en la velocidad de crecimiento, de 4.2 cm/año antes del tratamiento, a 7.5 cm/año durante los 3 años de manejo con GH<sup>16,17</sup>. Las predicciones de la estatura final muestran una ganancia de 6.8 cm en el sexo masculino y 4.2 en el sexo femenino<sup>17,18</sup>. No obstante lo anterior, no existe un seguimiento lo suficientemente largo que permita establecer con claridad el beneficio en cuanto a estatura final y la ausencia de efectos indeseables. Es importante hacer notar también que muchos niños con retardo constitucional pueden alcanzar eventualmente una estatura final normal, comparable a la de su padres.

**Síndrome de Turner.** Una de las características del síndrome de Turner es la talla baja. La talla adulta promedio de estas pacientes es de sólo 145 cm<sup>19</sup>. Varios estudios han probado que el tratamiento con GH incrementa la velocidad de crecimiento y mejora la talla final adulta<sup>20</sup>. Los mejores resultados se han obtenido con la combinación de GH con oxandrolona<sup>20</sup>. La adición de estrógenos para promover el desarrollo sexual ha sido efectiva en incrementar la velocidad de crecimiento, pero puede provocar desarrollo mamario y óseo prematuro cuando se inicia a edades tempranas<sup>21</sup>.

En la actualidad se acepta que el síndrome de Turner es una indicación para el tratamiento con GH. Lo que se desconoce es el momento óptimo para iniciar el tratamiento y como combinarlo más eficientemente con oxandrolona y estrógenos.

**Insuficiencia renal crónica.** La insuficiencia renal crónica en pediatría produce alteraciones en el crecimiento lineal por varias razones, entre las que se encuentran la acidosis y anemia crónicas, la

osteodistrofia renal y una nutrición deficiente<sup>22</sup>. Aunque en la actualidad las consecuencias de la uremia se pueden corregir con las técnicas modernas de diálisis y el trasplante renal, muchos de éstos niños persisten con velocidades de crecimiento y talla final por debajo de lo normal<sup>22</sup>. Varios estudios han mostrado la utilidad de la GH en el tratamiento de estos pacientes. A dosis de 0.3 mg/kg/semana se logra incrementar la velocidad de crecimiento de 4 cm/año antes del tratamiento, a aproximadamente 9,5 cm a un año de recibir GH<sup>23</sup>. No se cuenta todavía con información respecto a estatura final pero todo parece indicar que el tratamiento con GH tiene un efecto benéfico<sup>22</sup>.

**Usos terapéuticos de GH en adultos.** Deficiencia de GH en adultos, se ignoran las consecuencias que tiene la deficiencia de GH en el adulto ya que la mayoría de los estudios que han analizado este problema son retrospectivos y por lo tanto, las conclusiones son inferenciales. De acuerdo con estos estudios, los adultos con deficiencia adquirida de GH como la que resulta de un hipopituitarismo secundario a tumores, cirugía o radioterapia, tienen una mortalidad cardiovascular 11.9 veces mas alta que individuos normales de la misma edad y sexo<sup>24</sup>. Sin embargo, si se analizan estos reportes con detenimiento, se hace evidente que sólo entre el 40 al 70% de estos sujetos recibía terapia sustitutiva gonadal<sup>24</sup>. Al menos en las mujeres incluidas en estos estudios, el hipogonadismo pudo haber influido en forma importante en la mortalidad cardiovascular. Por otro lado, es interesante que la mortalidad por cáncer en estos individuos fue de 50% de lo esperado<sup>24</sup>.

Cuando un adolescente que desde la infancia se encuentra recibiendo terapia de sustitución con GH, al suspenderla por haber terminado la etapa de crecimiento, presenta cambios interesantes en su composición corporal. Específicamente, la masa muscular disminuye y el grado de adiposidad aumenta<sup>25</sup>. Estos sujetos se quejan de cansancio y perciben una disminución en su bienestar general y "calidad de vida"<sup>26</sup>. Si se reinicia la terapia sustitutiva con GH, revierten estos cambios en la composición corporal, además aumenta la fuerza muscular, la tolerancia al ejercicio y el metabolismo basal<sup>27,28</sup>. Aunque se elevan los niveles de glucosa e insulina en ayunas, la hemoglobina glucosilada permanece constante y ninguno de estos individuos desarrolla diabetes mellitus<sup>28</sup>. De acuerdo con lo anterior, parecería razonable continuar el tratamiento con GH a todo adulto con deficiencia de esta hormona desde la infancia. Aparte del costo, existen consideraciones

médicas que limitan dicha decisión; por ejemplo, existe la posibilidad, al menos teórica de un incremento en la incidencia de neoplasias. Por otra parte, es muy difícil reproducir el patrón pulsátil de secreción de GH cuando se administra la hormona en forma exógena. La posibilidad de provocar acromegalia es un riesgo real, aunque dosis-dependiente, ya que bastan niveles sanguíneos sostenidos de GH de 1.5 ng/ml para provocar dicho cuadro clínico<sup>29</sup>.

**Envejecimiento.** La producción endógena de GH comienza a declinar después de los 50 años y esta deficiencia relativa de GH se considera como parte del proceso de envejecimiento y contribuye a los cambios en la composición corporal que ocurren conforme avanza la edad<sup>30</sup>. Estos cambios consisten en la disminución en la masa muscular y ósea, así como en aumento en la adiposidad<sup>30</sup>. Algunos estudios han analizado el efecto de la administración de GH a individuos sanos mayores de 60 años con niveles bajos de IGF-I<sup>31</sup>. Se produce un aumento significativo en la masa muscular y una disminución considerable en la adiposidad; así mismo, se observa un aumento en el grosor de la piel y en la densidad ósea vertebral<sup>31</sup>. Los niveles de glucosa e insulina en ayunas también aumentan y algunos sujetos experimentan una retención considerable, aunque bien tolerada, de sodio y agua<sup>31</sup>. Con base en lo anterior, el tratamiento con GH en el anciano sano parece ser benéfico, si bien no fisiológico. Ancianos que han recibido GH no han sido seguidos por el suficiente tiempo como para asegurar que tal terapéutica es inocua. Sin duda, situaciones como la intolerancia a carbohidratos, la diabetes, la enfermedad cardiovascular y la osteoartritis severa, constituyen contraindicaciones para el uso de GH en el anciano.

**Estados catabólicos.** Debido a sus efectos anabólicos, la GH tiene un potencial, al menos teórico, como adyuvante en la recuperación de pacientes gravemente enfermos. En pacientes con quemaduras extensas de tercer grado, la administración de GH logra disminuir el tiempo de hospitalización<sup>53,55</sup>. Así mismo, en personas a las que se les ha sometido a cirugía mayor y que se encuentran en un estado transitorio de desnutrición, la administración de GH por 5-10 días, resulta en un balance nitrogenado positivo y una utilización más eficiente de nutrientes<sup>34,35</sup>. Los pacientes que requieren de tratamiento a largo plazo con glucocorticoides por enfermedades alérgicas o inflamatorias se encuentran también en un estado catabólico constante con consecuencias graves tales como la osteoporosis. La

administración por corto plazo de GH, logra compensar los efectos catabólicos de los glucocorticoides<sup>36</sup>. En este tipo de pacientes, una desventaja es la inducción de intolerancia a carbohidratos o diabetes franca, ya que ambas hormonas inducen un estado de resistencia a la insulina.

**Osteoporosis.** La administración de GH incrementa la densidad ósea trabecular (vértebras, cuello fémur), pero no produce cambios en el hueso cortical (radio distal, costillas). Los estudios disponibles no han incluido un seguimiento a largo plazo y no se ha demostrado una disminución en el número de fracturas patológicas en pacientes con osteoporosis tratados con GH<sup>6,7</sup>. Aunque algunos centros proponen que la GH es una alternativa en el tratamiento de la osteoporosis, una adecuada ingesta de calcio, la terapia sustitutiva gonadal, y quizás la utilización de compuestos como la calcitonina y los bisfosfonatos, constituyen la base del tratamiento.

**Obesidad.** Dados sus efectos lipolítico y anabólico proteico, la GH se ha usado en forma experimental en el tratamiento de la obesidad. Aunque se logra una preservación de la masa magra y una pérdida considerable de adiposidad, tales efectos no son significativamente diferentes a los logrados con la simple restricción calórica<sup>37</sup>. Los datos disponibles no apoyan por el momento el uso de GH en el manejo de la obesidad.

**Inducción de la ovulación.** Las acciones del eje somatotrópico en la función gonadal no se conocen con precisión. Sin embargo, se han demostrado receptores para GH e IGF-I en el ovario y por ello se piensa que la GH pueda tener algún efecto sobre el desarrollo folicular y la ovulación<sup>67</sup>. En pacientes estériles anovulatorias que son resistentes al tratamiento con gonadotropinas, se ha propuesto la adición de GH para mejorar la respuesta<sup>67</sup>. Así mismo, se ha visto que la administración de GH en pacientes en quienes se va a practicar fertilización extracorpórea permite disminuir la dosis de gonadotropinas y se reduce el riesgo de embarazo múltiple<sup>67</sup>. Hasta ahora, el uso de GH en estas circunstancias es considerado experimental.

**Resumen.** La GH tiene efectos que trascienden al crecimiento mismo. Las aplicaciones terapéuticas de esta hormona han evolucionado considerablemente en los últimos años (Cuadro 1). Cuando a finales de los años 50 se comenzó a utilizar terapéuticamente la GH, la hormona se obtenía de hipófisis de cadáver y su uso quedaba restringido a niños con demostración clínica y

---

### Cuadro 1. Aplicaciones terapéuticas de la hormona de crecimiento

---

#### A. Aplicación tradicional:

##### 1. Deficiencia de GH en pediatría

Deleciones genéticas

Hipopituitarismo

#### B. Aplicaciones recientes que han demostrado utilidad:

##### 1. Síndrome de Turner

##### 2. Insuficiencia renal crónica

##### 3. Inducción de la ovulación

#### C. Aplicaciones en fase experimental

##### 1. Talla baja idiopática

##### 2. Hipopituitarismo en adultos

##### 3. Estados catabólicos

##### 4. Anciano sano con deficiencia de GH

#### D. Aplicaciones cuestionables

##### 1. Osteoporosis

##### 2. Obesidad

---

bioquímica de deficiencia hormonal. Con el avance en la tecnología de DNA recombinante se hizo posible la producción casi ilimitada de GH libre de contaminantes. Esto último, aunado a un mejor conocimiento de sus efectos metabólicos, vino a ampliar y diversificar las indicaciones terapéuticas. Así, ahora la GH se usa en niños con talla baja aún sin evidencia contundente de deficiencia hormonal, en el síndrome de Turner, en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica, en estados catabólicos como las quemaduras de tercer grado, en la osteoporosis y en adultos con deficiencia de GH.

En la práctica clínica las únicas indicaciones ampliamente aceptadas de tratamiento con GH en poblaciones pediátricas son el niño con talla baja asociada a evidencia bioquímica de deficiencia de la hormona, el síndrome de Turner y quizás, el paciente con insuficiencia renal crónica. La aceptación del uso rutinario de GH en niños con talla baja "idiopática" o "familiar" requiere de estudios a largo plazo que demuestren su eficacia en cuanto a estatura final y la ausencia de riesgos. En el adulto, la utilización

terapéutica de GH es aún más controversial, y por el momento se limita al plano experimental.

La presión comercial para el uso de GH ha traspasado la evolución natural de la farmacología y conlleva al riesgo de abusar de su aplicación. Por ello, el médico debe conocer los fundamentos de la

terapéutica. Antes, la cantidad de GH disponible para uso terapéutico era relativamente limitada. En la actualidad, la disponibilidad de GH ha aumentado considerablemente, sin embargo esto no significa que se puede usar indiscriminadamente basados solamente en consideraciones teóricas sobre su modo de acción.

## Referencias

- Raben MS. Treatment of pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;9:1-3.
- Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. "Creutzfeld-Jakob disease in young adult with idiopathic hypopituitarism" *N Engl J Med* 1985;313:731-3.
- Frasier DS, Foley TP. "Creutzfeld-Jakob disease in recipients of pituitary hormones". *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1277-9.
- Baumann G, Silverman BL. "Possible therapeutic applications of human growth hormone" *Growth Regul* 1991;43-50.
- Vance LM. "Growth Hormone: Non-growth promoting uses in humans". *Adv Endocrinol Metab* 1992;3:259-69.
- Shetty KR, Gupta KL, Rudman D. "New uses of human growth hormone". *The Endocrinologist* 1993;3:205-10.
- Baumann G. "Growth hormone heterogeneity: Genes, isohormones, variants and binding proteins. *Endocrine Rev* 1991;12:424-49.
- Iranmanesh A, Veldhuis JD. Clinical pathophysiology of the somatotrophic axis in adults. *Endocrinol Metab Clin North America* 1992;21:783-816.
- Mercado M, Baumann G. Characteristics of the somatotrophic axis type I diabetes. *Arch Med Res (México)* 1995, en prensa.
- Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Cassorla FG, Cutler GB. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1988;319:201-7.
- Martha MP, Reiter EO. Pubertal growth and growth hormone secretion. *Endocrinol Metab Clin North America* 1991;20:165-82.
- Tassoni P, Cacciari E, Cou M. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:230-4.
- Donaldson DR, Hollowell JG, Pan F, Gifford RA, Moore W. Growth hormone secretory profiles: variation in consecutive nights. *J Pediatr* 1989;115:51-6.
- Kaplan SL, Underwood LE, August GP, et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986;1:697-700.
- Holcombe JH, Conforti PM, Wong AC, et al. Biosynthetic human growth hormone in the treatment of growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1990 (suppl);366:44-8.
- The Genentech Collaborative Study Group. Response to growth hormone in children with idiopathic short stature. *Acta Oediatr Scand* 1990 (suppl);366:24-6.
- Hindmarsh PC, Pringle PJ, Di Silvio L, Brook CGD. Effects of three years of growth hormone therapy in shorth normal children. *Acta Paediatr Scand* 1990 (suppl);366:6-12.
- Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, et al. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child* 1990;65:1109-12.
- Ranke MB, Stubble P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988 (suppl);343:22-30.
- Rosenfeld RG. Non-conventional growth hormone therapy in Turner's syndrome: The United States experience. *Horm Res* 1990;33:137-40.
- Vanderschueren-Lodeweyckx M, Massa G, Maes M. et al. Growth-promoting effect of growth hormone and low-dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:122-6.
- Rigden SPA, Rees L, Chantler C. Growth and endocrine function in children with chronic renal failure. *Acta Paediatr Scand* 1990 (suppl);370:20-6.
- Fine RN, Koch VH, Nelson PA, et al. Recombinant human growth hormone (rhGH) treatment of children with renal insufficiency. *Adv Nephrol* 1990;19:187-208.
- Rosen T, Bengtson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;2:285-8.
- Rutherford OM. Changes in skeletal muscle after discontinuation of growth hormone treatment in young adults with hypopituitarism. *Acta Paediatr Scand* 1989 (suppl);356:61-3.
- Bjork S. Quality of life of adults with growth hormone deficiency; a controlled study. *Acta Paediatr Scand* 1989 (suppl);356:55-9.
- Jorgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989;1:1221-4.

28. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effect of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321:1797-803.
29. Daughaday WH, Starkey RH, Saltman S, et al. Characterization of serum growth hormone (GH) and insulin like growth factor I in active acromegaly with minimal elevation of serum growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:617-23.
30. Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985;38:800-7.
31. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990;323:1-6.
32. Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR, et al. Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg* 1990;212:424-9.
33. Belcher HC, Mercer D, Judkins JC, et al. Biosynthetic human growth hormone in burned patients: a pilot study. *Burns* 15:99-107.
34. Ponting GA, Halliday D, Teale JD, Sim AJW. Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and growth hormone. *Lancet* 1988;1:438-40.
35. Ziegler TR, Young LS, Manson JM, Wilmore DW. Metabolic effects of recombinant human growth hormone in patients receiving parenteral nutrition. *An Surg* 1988;208:6-15.
36. Horber FF, Haymond MW. Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *J Clin Invest* 1990;86:265-72.
37. Clemmons DR, Snyder DK, Williams R, Underwood LE. Growth hormone administration conserves lean body mass during dietary restriction in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:878-83.
38. Homburg R, West C, Torresani T, Jacobs HS. Cotreatment with human growth hormone and gonadotropins for induction of ovulation: a controlled clinical trial. *Fertil Steril* 1990;53:254-60