

# Elementos traza y factores de crecimiento en el período perinatal

N.M. Díaz Gómez, E. Doménech Martínez, F. Barroso Guerrero

**Resumen.** *Objetivos:* Medir los niveles séricos de IGF-I, IGFBP-3, cobre y zinc y analizar su relación con el crecimiento en la etapa perinatal. *Material y métodos:* En sangre de cordón (n=78) y en recién nacidos (RN) con 1 (n=110) y 3 semanas de edad postnatal (n=42), determinamos los niveles séricos de IGF-I (RIA tras extracción con etanol y ácido clorhídrico), IGFBP-3 (RIA), cobre y zinc (espectrofotometría de absorción atómica), medimos diversas variables antropométricas y calculamos la ingesta semanal media de energía y de nutrientes. *Resultados:* En los RN a término (T) GEG y AEG y en los pretérmino (PT) AEG, los niveles de IGF-I y los de zinc en la primera semana de vida habían descendido, en relación a los valores obtenidos en sangre de cordón. Los valores más altos de IGF-I los presentaban los RN T GEG (37,9 ± 29,5 ng/mL) y los más bajos los PT PEG (9,3 ± 10,3 ng/mL). En la tercera semana de vida los niveles séricos de zinc en los RN PT continuaron descendiendo. El IGF-I y la IGFBP-3, por el contrario, mostraron un aumento significativo (IGF-I: 13,2 ± 15,5 vs 34,5 ± 27,3 ng/mL, p < 0,01; IGFBP-3: 364,3 ± 185,1 vs 634,1 ± 306,9 ng/mL, p < 0,01). En el grupo control la cupremia aumentó respecto a los valores en la primera semana, mientras que en los RN T PEG y en los RN PT este incremento no se producía. El IGF-I y la IGFBP-3 se correlacionaban entre sí y con la ingesta energética y de proteínas. *Conclusiones:* La sobrenutrición en el periodo intrauterino se relaciona con niveles más altos de IGF-I, mientras que la prematuridad y el retraso del crecimiento intrauterino se asocia con niveles más bajos de zinc, IGF-I y de BP-3 y con una falta de incremento en las concentraciones séricas de cobre.

*An Esp Pediatr 1996;44:351-356.*

**Palabras clave:** IGF-I; IGFBP-3; Cobre; Zinc; Recién nacido; Crecimiento; Perinatal.

## TRACE ELEMENTS AND GROWTH FACTORS DURING THE PERINATAL PERIOD

**Abstract.** The objective of this study was to measure serum IGF-I, IGFBP-3, copper and zinc levels and to analyze their relationship to perinatal growth. Serum IGF-I (RIA after acid-ethanol extraction), IGFBP-3 (RIA), copper and zinc (atomic absorption spectrophotometry) levels were measured in cord blood (n = 78) and in newborn children 1 (n = 110) and 3 (n = 42) weeks after birth. Anthropometric variables were measured and the weekly average intake of energy and nutrients were calculated. We found that IGF-I and zinc levels during the 1st week of postnatal life were lower in fullterm LGA and AGA and in

preterm (PT) AGA infants than in cord blood. The highest IGF-I levels were obtained in LGE fullterm infants (37.9 ± 29.5 ng/mL) and the lowest in SGA preterm infants (9.3 ± 10.3 ng/mL). Serum zinc levels in preterm neonates continued decreasing at the 3rd week after birth. However, IGF-I and IGFBP-3 levels increased significantly (IGF-I: 13.2 ± 15.5 vs 34.5 ± 27.3 ng / mL, p < 0.01; IGFBP-3: 364.3 ± 185.1 vs 634.1 ± 306.9 ng/mL, p < 0.01). Serum copper levels in the control group increased in relationship to the levels found at the 1st week of life, while this increase neither happened in fullterm SGA infants nor in preterm infants. A positive relationship was found between IGF-I and IGFBP-3. Both were directly connected to energy and protein intake. We conclude that intrauterine over-nutrition is related to higher IGF-I levels, whereas prematurity and intrauterine growth retardation are associated with lower zinc, IGF-I and IGFBP-3 levels and with a lack of increase in copper serum levels.

**Key words:** Insulin-like growth factor-binding protein; Copper; Zinc; Newborn; Growth; Perinatal.

## Introducción

Algunos oligoelementos, como el zinc y el cobre, se cree que juegan un papel importante en el crecimiento y la nutrición infantil, debido a su intervención en la replicación celular y en el desarrollo de la respuesta inmunitaria<sup>(1)</sup>.

Los recién nacidos pretérmino y de bajo peso tienen mayor riesgo de desarrollar un déficit de estos oligoelementos, debido a que tienen menores reservas al nacer y a la inmadurez de su aparato digestivo que dificulta su absorción. Por otro lado, durante las primeras semanas de vida postnatal experimentan una fase de crecimiento rápido de recuperación y tienen mayores necesidades de estos oligoelementos<sup>(2)</sup>. Altigani y cols<sup>(3)</sup> sugieren que en los recién nacidos de bajo peso el crecimiento es el principal modulador de la concentración de zinc plasmático.

Se sabe que el déficit de zinc y de cobre en la infancia condiciona, entre otras manifestaciones clínicas, un fallo en el crecimiento<sup>(4-6)</sup>. Al mismo tiempo, se ha comprobado, que en los niños con déficit de GH, tratados con esta hormona, se produce un descenso significativo en los niveles séricos de zinc<sup>(7)</sup>, y que la administración de suplementos orales de zinc logra mejorar la tasa de crecimiento en estos pacientes<sup>(8)</sup>.

Por otro lado, aun cuando se ha demostrado que la GH se encuentra en una concentración muy elevada en el recién nacido, esta hormona no parece ser necesaria para el crecimiento y

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

*Correspondencia:* Marta Díaz Gómez.

Avda. Trinidad, 48-bajo. 38204 - La Laguna. Tenerife.

*Recibido:* Abril 1994

*Aceptado:* Noviembre 1995

Tabla I Características clínicas de los recién nacidos estudiados

	<i>Sangre de cordón</i>		<i>1ª semana</i>		<i>3ª semana</i>	
	<i>m ± ds</i>	<i>(n)</i>	<i>m ± ds</i>	<i>(n)</i>	<i>m ± ds</i>	<i>(n)</i>
<b>Peso nacimiento:</b>						
T GEG	4.056 ± 223	(34)	4.011 ± 217	(12)		
T AEG	3.269 ± 376	(28)	3.270 ± 331	(35)	3.190 ± 192	(4)
T PEG	2.200 ± 290	(4)	2.179 ± 211	(15)		
PT AEG	2.190 ± 272	(12)	2.151 ± 283	(40)	1.984 ± 288	(30)
PT PEG			1.697 ± 364	(8)	1.684 ± 305	(8)
<b>Edad gestacional:</b>						
T GEG	40,0 ± 1,0		39,7 ± 1,3			
T AEG	39,5 ± 1,4		39,4 ± 1,3		39,5 ± 0,6	
T PEG	38,2 ± 1,2		38,5 ± 1,2			
PT AEG	34,1 ± 1,5		34,5 ± 1,9		33,4 ± 1,9	
PT PEG			35,0 ± 1,4		35,2 ± 1,3	
<b>APGAR 5 m.:</b>						
T GEG	8,8 ± 0,6		8,8 ± 0,8			
T AEG	8,9 ± 0,2		8,8 ± 0,6		9,0 ± 0,0	
T PEG	9,0 ± 0,0		8,9 ± 0,5			
PT AEG	8,3 ± 1,4		8,7 ± 1,0		8,5 ± 1,4	
PT PEG			8,4 ± 1,1		8,5 ± 1,2	

*T= término, PT= pretérmino, GEG= grandes para su edad gestacional, AEG= adecuados para su edad gestacional, PEG= pequeños para su edad gestacional.*

desarrollo fetal<sup>(9)</sup>, por el contrario, la IGF-I y sus proteínas transportadoras se cree que desempeñan un papel importante en el crecimiento en la etapa perinatal<sup>(10-15)</sup>. Se han identificado 6 formas moleculares de estas proteínas transportadoras, que difieren en su regulación y su afinidad por las IGFs. La IGFBP-1 y la IGFBP-2, son las principales transportadoras de IGFs en la vida fetal, mientras que en la vida postnatal predomina la IGFBP-3<sup>(16-18)</sup>. Se sabe que éstas proteínas evitan la degradación de las IGFs, sirven como un reservorio para su almacenamiento, prolongando su vida media en la circulación y facilitan el acceso de las IGFs a los receptores celulares, funcionando como los principales moduladores de sus efectos biológicos<sup>(14,19)</sup>.

El principal objetivo de nuestro estudio ha sido medir los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3, cobre y cinc en recién nacidos pretérmino y término, y analizar la relación que pueden guardar entre si y con el patrón de crecimiento en la etapa perinatal.

## Material y métodos

### Sujetos

Estudiamos tres grupos de recién nacidos (RN) ingresados en el servicio de neonatología, después de obtener el consentimiento informado de sus padres: un grupo control compuesto por recién nacidos (RN) a término, sanos, de peso adecuado para su edad gestacional (AEG) (peso al nacimiento entre el percentil 10 y 90 de las curvas peso-edad gestacional de Lubchenco), un grupo de RN a término grandes para su edad gestacional (GEG) (peso al nacimiento superior al percentil 90 de las curvas peso-edad gestacional de Lubchenco) y un grupo de RN con

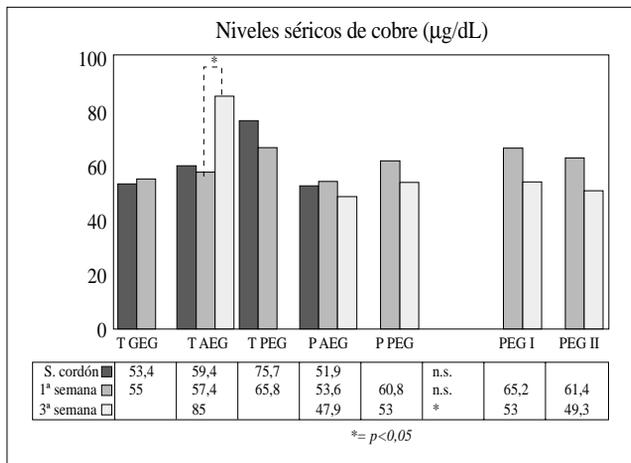
bajo peso al nacimiento (BP) (peso al nacimiento inferior a 2.500 g), sin otra patología asociada y en situación clínica estable.

La edad gestacional, expresada en semanas, fue estimada a partir de la historia materna y el test de Dubowitz. Los recién nacidos de bajo peso se clasificaron en pretérminos (PT) AEG, PT pequeños para su edad gestacional (PEG) (peso al nacimiento inferior al percentil 10 de las curvas peso-edad gestacional de Lubchenco) y término (T) PEG (Tabla I). Según el valor del índice ponderal de Rohrer al nacer los niños con retraso del crecimiento intrauterino se subdividieron en 2 grupos: PEG tipo I o proporcionados, con un índice ponderal normal, y PEG tipo II o desproporcionados, con un IP al nacer inferior al percentil 10 de las curvas de Lubchenco.

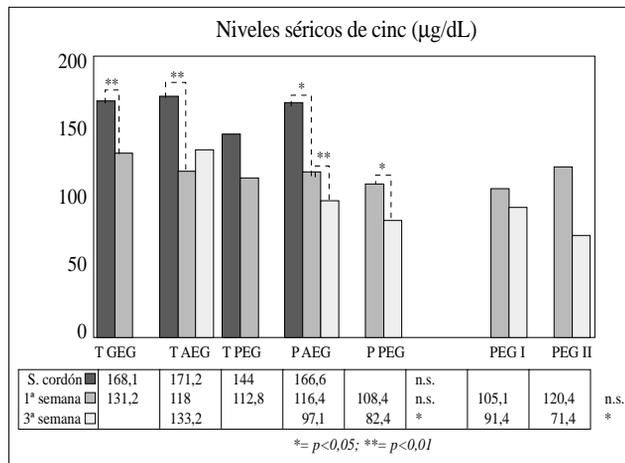
### Métodos

Los niños de bajo peso al nacimiento fueron estudiados de forma longitudinal, realizando un seguimiento de los mismos hasta que fueron dados de alta del hospital. El grupo control (RN T AEG) y el grupo de RN T GEG se estudiaron de forma transversal.

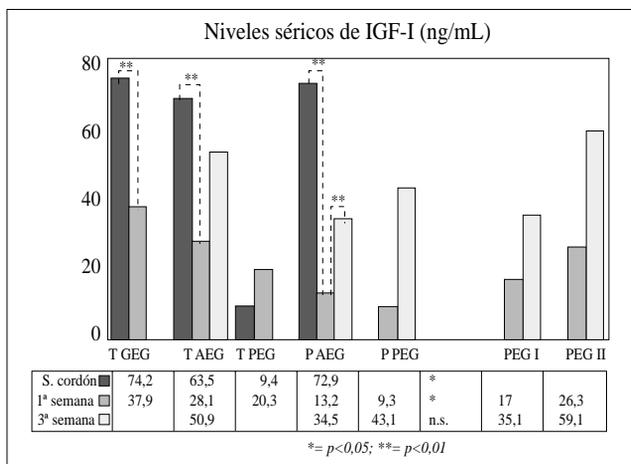
En sangre de cordón (n=78) y en la 1ª (n=110) y 3ª semanas de vida (n=42) se midieron los niveles de cobre y cinc por espectrofotometría de absorción atómica, los niveles de IGFBP-3 por radioinmunoanálisis (RIA) y los de IGF-I por RIA tras extracción con etanol y ácido clorhídrico para separar la IGF-I de sus proteínas transportadoras, evitando así que interfirieran con la técnica. En ambos casos se utilizaron kits suministrados por Nichols Institute. Todas las determinaciones se han efectuado



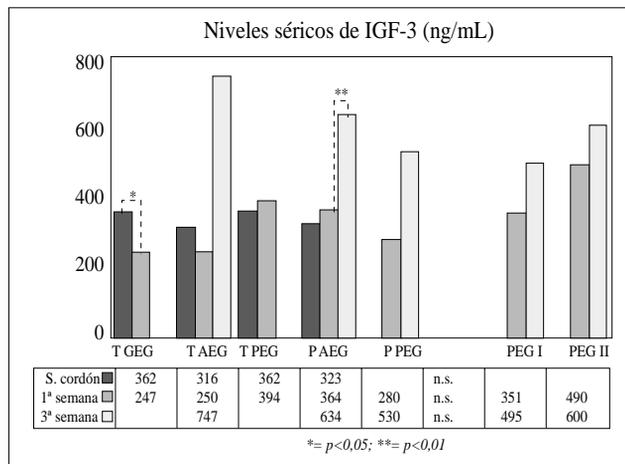
**Figura 1.** Niveles séricos de cobre en sangre de cordón y en recién nacidos a término (T) y pretérmino (P). GEG=peso al nacimiento grande para su edad gestacional, AEG=peso al nacimiento adecuado para su edad gestacional, PEG=peso al nacimiento pequeño para su edad gestacional, PEG I= tipo I, índice ponderal al nacer normal (proporcionados), PEG II=tipo II, índice ponderal al nacer inferior al Pc 10 de las curvas de Lubchenco (desproporcionados).



**Figura 2.** Niveles séricos de zinc en sangre de cordón y en recién nacidos a término (T) y pretérmino (P). GEG=peso al nacimiento grande para su edad gestacional, AEG=peso al nacimiento adecuado para su edad gestacional, PEG=peso al nacimiento pequeño para su edad gestacional, PEG I= tipo I, índice ponderal al nacer normal (proporcionados), PEG II=tipo II, índice ponderal al nacer inferior al Pc 10 de las curvas de Lubchenco (desproporcionados).



**Figura 3.** Niveles séricos de IGF-I en sangre de cordón y en recién nacidos a término (T) y pretérmino (P). GEG=peso al nacimiento grande para su edad gestacional, AEG=peso al nacimiento adecuado para su edad gestacional, PEG=peso al nacimiento pequeño para su edad gestacional, PEG I= tipo I, índice ponderal al nacer normal (proporcionados), PEG II=tipo II, índice ponderal al nacer inferior al Pc 10 de las curvas de Lubchenco (desproporcionados).



**Figura 4.** Niveles séricos de IGF-3 en sangre de cordón y en recién nacidos a término (T) y pretérmino (P). GEG=peso al nacimiento grande para su edad gestacional, AEG=peso al nacimiento adecuado para su edad gestacional, PEG=peso al nacimiento pequeño para su edad gestacional, PEG I= tipo I, índice ponderal al nacer normal (proporcionados), PEG II=tipo II, índice ponderal al nacer inferior al Pc 10 de las curvas de Lubchenco (desproporcionados).

por duplicado. En los RN, el mismo día de la extracción de sangre se midió el peso, la longitud, el perímetro cefálico y braquial y los pliegues cutáneos tricentral y subescapular, y se calculó la ingesta semanal media de energía y de nutrientes.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS, utilizando: el test de la t de Student, análisis de varianza con la prueba LSD, análisis de regresión lineal simple con el coeficiente de correlación de Pearson y correlación parcial. Como

límite de significación se tomó el valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

### a) Sangre de cordón

Los recién nacidos PEG mostraron niveles significativamente más bajos de IGF-I en sangre de cordón ( $p < 0,02$ ) (Fig. 3). Los niveles séricos de cobre (Fig. 1), zinc (Fig. 2), y los de IGF-3 (Fig. 4), fueron similares en los 4 grupos de recién nacidos estudiados. Ninguna de las determinaciones analíticas realizadas

Tabla II Resultados del análisis de regresión lineal en el total de recién nacidos estudiados

	Correlación simple		Correlación parcial Controlada:	
	r	p	EPC	EPN
Ingesta energética vs				
IGF-I	0,34	0,01	0,31	0,31
IGFBP-3	0,41	0,001	0,39	0,35
Ingesta proteica vs				
IGF-I	0,30	0,01	0,33	0,26
IGFBP-3	0,40	0,001	0,40	0,32
Ingesta cinc vs				
IGFBP-3	0,34	0,01	0,32	0,29

EPC= edad postconcepcional; EPN= edad postnatal.

en sangre de cordón se correlacionaban entre sí.

#### b) Primera semana de vida

Después del nacimiento, tanto en el grupo control como en los RN T GEG y en los PT AEG, se produce un descenso significativo en la concentración sérica de IGF-I y de cinc (Figs. 2 y 3).

Al realizar la comparación intergrupo comprobamos que la concentración media de IGF-I en esta 1ª semana de vida, era significativamente más alta en los RN GEG ( $37,9 \pm 29,5$  ng/mL) (Fig. 3).

#### c) Tercera semana de vida

En la tercera semana de vida los niveles séricos de cinc en los niños de bajo peso al nacimiento experimentaron un descenso, en relación a los valores observados en la primera semana de vida. Los valores más bajos de cinc los presentaban los pretérmino PEG, y especialmente los PEG tipo II o desproporcionados ( $71,4 \pm 14,8$  µg/dL) (Fig. 2).

Los niveles séricos de cobre en el grupo control habían experimentado un aumento significativo en relación a los valores existentes en la 1ª semana de vida. Este incremento no se producía en las tres categorías de RN de bajo peso (BP) estudiados (T PEG, PT AEG y PT PEG) quienes presentaban niveles de cobre significativamente más bajos que el grupo control. No había diferencias significativas en la cupremia entre los dos subgrupos de RN PEG (tipo I y II) (Fig. 1), pero si según el sexo, mostrando los niños prematuros valores más bajos en relación a las niñas (PT AEG:  $41,0 \pm 11,4$  vs  $57,7 \pm 28,0$  µg/dL,  $p < 0,05$ , PT PEG:  $44,8 \pm 8,1$  vs  $58,8 \pm 10,4$  µg/dL,  $p < 0,05$ ).

No encontramos diferencias significativas en la concentración media de cobre ni de cinc en los RN BP según el patrón de lactancia (Cu: L. Artificial:  $49,4 \pm 15,9$  µg/dL, L. Mixta:  $48,6 \pm 21,4$  µg/dL; Zn:  $96,0 \pm 27,4$  vs  $89,8 \pm 27,0$  µg/dL).

Los niveles de IGF-I (figura 3) y los de IGFBP-3 (Fig. 4), en los pretérmino de peso AEG, presentaban un aumento signifi-

cativo, respecto a los valores en la primera semana de vida.

#### d) Datos de la 1ª y 3ª semanas de vida

Al analizar juntos los datos correspondientes al total de recién nacidos estudiados, comprobamos que la edad postconcepcional guardaba una relación directa con el IGF-I ( $r=0,26$ ,  $p < 0,01$ ) y el cobre ( $r=0,31$ ,  $p < 0,001$ ). La edad postnatal se correlacionaba de forma positiva con los niveles séricos de cobre ( $r=0,29$ ,  $p < 0,001$ ) y de IGFBP-3 ( $r=0,48$ ,  $p < 0,001$ ) y de forma negativa con los niveles séricos de cinc ( $r=-0,39$ ,  $p < 0,001$ ).

El IGF-I y la IGFBP-3 se correlacionaban entre si ( $r=0,47$ ,  $p < 0,001$ ) y con la ingesta energética y de proteínas. La ingesta diaria de cinc guardaba una relación directa con los niveles de IGFBP-3. Estas correlaciones seguían siendo significativas después de controlar el efecto de la edad postconcepcional y el de la edad postnatal (tabla II). No existía relación entre la ingesta dietética de cobre y de cinc y los niveles séricos de estos oligoelementos.

## Discusión

### Cobre y cinc

Coincidiendo con otros autores<sup>(20,21)</sup> comprobamos que en los RN BP, durante las primeras semanas después del nacimiento, se produce un descenso progresivo en la concentración sérica de cinc, más acentuado en los PT PEG de tipo desproporcionado, lo que probablemente traduce los mayores requerimientos de cinc para el crecimiento en estos RN.

Comprobamos asimismo que, mientras en el grupo control, la cupremia aumenta de forma significativa en el primer mes de vida, guardando una relación directa con la edad postnatal, en los RN BP este incremento está retrasado, probablemente por la inmadurez del hígado y del tracto gastrointestinal<sup>(20-22)</sup>.

Confirmando los resultados obtenidos por otros autores<sup>(3,23)</sup> comprobamos que ni la ingesta dietética de cinc ni la de cobre se correlacionaban con los niveles séricos de estos oligoelementos. Por otro lado, en la literatura revisada no hemos encontrado ninguna referencia a la existencia de niveles más bajos de cobre en los niños prematuros, en relación a las niñas, como observamos en nuestro estudio.

Aun cuando se ha señalado que la absorción de cobre y de cinc en los recién nacidos alimentados con leche humana es mayor que en los alimentados con fórmulas lácteas<sup>(24,25)</sup>, coincidiendo con trabajos previos<sup>(26)</sup>, no encontramos diferencias significativas en los niveles séricos de cobre ni de cinc según el patrón de lactancia.

### IGF-I e IGFBP-3

Se cree que en el feto la síntesis de IGF podría estar regulada por otras sustancias diferentes a la GH producida en la hipófisis, como el lactógeno placentario, la GH placentaria, la insulina o directamente por los niveles plasmáticos de glucosa<sup>(10-12,27,28)</sup>. Esto podría explicar nuestro hallazgo de niveles de IGF-I significativamente más altos en sangre de cordón que en la primera semana de vida postnatal.

Por otro lado, la falta de correlación entre los niveles de

IGF-I y los de IGFBP-3 en sangre de cordón, probablemente obedezca al hecho de que en la circulación fetal la IGF-I circula unida a otras proteínas transportadoras de menor tamaño, fundamentalmente la BP-1 y la BP-2<sup>(29,30)</sup>. En la vida postnatal, por el contrario, la principal proteína transportadora de la IGF-I es la BP-3<sup>(17)</sup>, lo que explica que en la 3ª semana de vida sí existiese una correlación muy significativa entre ambas.

A pesar de que la concentración de IGF-I y la de IGFBP-3 después de la primera semana muestra un aumento significativo, se mantiene en niveles más bajos que los publicados en el niño mayor y en el adulto<sup>(31-33)</sup>, probablemente debido a que en el período neonatal su síntesis no está bajo el control de la GH.

En nuestro estudio también comprobamos que la concentración sérica de IGF-I guardaba una relación directa con la ingesta de calorías y proteínas. Esta correlación, sumada a la comprobación de niveles más bajos de IGF-I en los RN PEG y más altos en los GEG, apoya la hipótesis de que, como sucede en el niño y el adulto<sup>(34,35)</sup>, la IGF-I también se comporta como un marcador del estado nutricional en el RN e influye en el crecimiento fetal.

Cossack<sup>(36)</sup> en un estudio realizado en ratas demuestra que los niveles de IGF-I presentan un marcado descenso después de 3 días de ayuno y aumentan al realimentarlas, pero este incremento únicamente se mantiene cuando se aporta cinc en la dieta. Por otro lado, varios estudios han demostrado que la administración de suplementos de cinc mejora la velocidad de crecimiento en lactantes con bajo peso al nacimiento<sup>(37)</sup> y en niños malnutridos<sup>(38)</sup> y con fallo en el crecimiento<sup>(39)</sup>. La comprobación en nuestro estudio de que la ingesta de cinc estaba relacionada con los niveles de IGFBP-3, también indica la conveniencia de aumentar la ingesta de cinc en los niños con bajo peso al nacimiento.

Como conclusiones de nuestro estudio podemos señalar que la sobrenutrición en el período intrauterino se relaciona con niveles más altos de IGF-I, mientras que la prematuridad y el retraso del crecimiento intrauterino se asocia con niveles más bajos de cinc, IGF-I y de BP-3 y con una falta de incremento en las concentraciones séricas de cobre.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado bajo los auspicios de la Fundación Heinz Koch y ha contado también con una Ayuda a la Investigación de la Universidad de La Laguna.

## Bibliografía

- Milner JA. Trace minerals in the nutrition of children. *J Pediatr* 1990;**117**:S 147-155.
- Simmer K, Thompson RPH. Zinc in the fetus and newborn. *Acta Paediatr Scand* 1985;Suppl 319:158-163.
- Altigani M, Murphy JF, Gray OP. Plasma zinc concentration and catch up growth in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1989;Suppl 357:20-33.
- Hambidge KM. Zinc deficiency in the weanling: How important?. *Acta Paediatr Scand* 1986,Supl. 323:52-58.
- Moya M. Suplementos minerales y vitamínicos en el lactante. *Rev Esp Pediatr* 1991;**47**:283-291.
- Villa I, Gost JI. Implicación de distintos elementos traza en la nutrición y desarrollo fetal. *Actualidad Nutricional* 1993;**15**:28-33.
- Aihara K, Nishi Y, Hatano S y cols. Zinc, copper, manganese and selenium metabolism in patients with human growth hormone deficiency or acromegaly. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;**4**:610-615.
- Cheruvanky T, Castro-Magana M, Chen SY, Collipp PJ, Ggavami-Moibodi Z. Effect of growth hormone on hair, serum, and urine zinc in growth hormone-deficient children. *Am J Clin Nutr* 1982;**35**:668-670.
- Salardi S, Orsini LF, Cacciari E y cols. Growth hormone, insulin-like growth factor I, insulin and C-peptide during human fetal life: in utero study. *Clin Endocrinol* 1991;**34**:187-190.
- Ashton IK, Zapf J, Einschenk I, MacKenzie IZ. Insulin-like growth factors (IGF) I and II in human foetal plasma and relationship to gestational age and foetal size during midpregnancy. *Acta Endocrinol* 1985;**10**:558-563.
- Hernandez Rodriguez M. Hormona de crecimiento. Ed Díaz de Santos. Madrid 1988.
- Gluckman PD. Fetal growth: an endocrine perspective. *Acta Paediatr Scand* 1989;suppl 349:21-25.
- Donovan SM, Hintz RL, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors I and II and their binding proteins in human milk: effect of heat treatment on IGF and IGF binding protein stability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;**13**:242-253.
- Lamson G, Giudice LC, Rosenfeld RG. Insulin like growth factor binding proteins: structural and molecular relationships. *Growth Factors* 1991;**5**:19-26.
- Funk B, Kessler U, Eisenmenger W, Hansmann A, Kolb HJ, Kiess W. The expression of insulin-like growth factor binding proteins is tissue specific during human fetal life and early infancy. *Acta Endocrinol* 1992;**127**:107-114.
- Blum W F, Ranke M B, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel H, Bierich J R. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**70**:1292-1298.
- Blum W F, Ranke M B. Use of insulin-like growth factor-binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. *Horm Res* 1990;**33** (suppl 4):31-37.
- Wang HS, Lim J, English J, Irvine L, Chard T. The concentration of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J Endocrinol* 1991;**129**:459-464.
- Giudice LC, Farrell EM, Pham H, Lamson GL, Rosenfeld RG. IGFBPs in maternal serum throughout gestation and in the puerperium: effects of a pregnancy-associated serum protease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**71**:806-816.
- Friel J K, Gibson R S, Balassa R, Watts J L. A comparison of the zinc, copper and manganese status of very low birth weight pre-term and full-term infants during the first twelve months. *Acta Paediatr Scand* 1984;**73**:596-601.
- Friel JK, Gibson RS, Peliowski A, Watts J. Serum zinc, copper, and selenium concentrations in preterm infants receiving enteral nutrition or parenteral nutrition supplemented with zinc and copper. *J Pediatr* 1984;**104**:763-768.
- Hillman LS. Serial serum copper concentration in premature and SGA infants during the first 3 months of life. *J Pediatr* 1981;**98**:305-308.
- Salim S, Farquharson J, Arneil GC y cols. Dietary Copper intake in

- artificially fed infants. *Arch Dis Child* 1986;**61**:1068-1075.
- 24 Mendelson RA, Bryan MH, Anderson GH. Trace mineral balances in preterm infants fed their own mother's milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;**2**:256-260.
  - 25 Casey CE, Hambidge M. Trace minerals. En: Vitamin and mineral requirements in preterm infants. Tsang R C (ed). Marcel Dekker, New York 1984:153-184.
  - 26 Venkataraman PS, Blick KE. Effect of mineral supplementation of human milk on bone mineral content and trace element metabolism. *J Pediatr* 1988;**113**:220-224.
  - 27 Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;**29**:219-225.
  - 28 Hill DJ, Freemark M, Strain AJ, Handwerger S, Milner RDG. Placental lactogen and growth hormone receptors in human fetal tissues: relationship to fetal plasma human placental lactogen concentrations and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;**66**:1283-1290.
  - 29 Wang HS, Lim J, English J Irvine L, Chard T. The concentration of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J Endocrinol* 1991;**129**:459-464.
  - 30 Bennett A, Wilson DM, Liu F y cols. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;**57**:609-612.
  - 31 Blum WF, Ranke MB. Use of insulin-like growth factor-binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. *Horm Res* 1990;Suppl 34:31-37.
  - 32 Wilson DM, Stene MA, Killen JD y cols. Insulin-like growth factor binding protein-3 in normal pubertal girls. *Acta Endocrinol* 1992;**126**:381-386.
  - 33 Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MYT, Hervas F, Stene M. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding protein, and growth hormone-binding protein in a healthy spanish pediatric population: age-and-sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993;**77**:1522-1528.
  - 34 Ginies JL, Joseph MG, Chomienne F y cols. Insulin-like growth factor I (somatomédine C) chez le prématuré en nutrition parentérale exclusive. Relations avec l'état nutritionnel et les apports protido-énergétiques. *Arch Fr Pediatr* 1992;**49**:429-432.
  - 35 Hernández M, Argente J, Navarro A y cols. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease. *Horm Res* 1992;**38** Suppl 1:79-84.
  - 36 Cossack ZT. Effect of zinc level in the refeeding diet in previously starved rats on plasma somatomedin C levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;**7**:441-445.
  - 37 Friel JK, Andrews WL, Matthew JD y cols. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;**17**:97-104.
  - 38 Schlesinger L, Arévalo M, Arredondo S, Díaz M, Lonnerdal B, Stekel A. Effect of a zinc-fortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants. *Am J Clin Nutr* 1992;**56**:491-498.
  - 39 Walravens PA, Hambidge KM, Koepfer D. Zinc supplementation in infants with a nutritional pattern of failure to thrive: a double-blind controlled study. *Pediatrics* 1989;**83**:532-538.