

Valores de referencia de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina en niños sanos zaragozanos

A. Cortés Blanco, J.I. Labarta Aizpún*, A. Ferrández Longás*, E. Mayayo Dehesa*

Resumen. *Objetivo:* Estimar los valores de referencia de las concentraciones séricas basales del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I), proteínas transportadoras de los factores de crecimiento similares a la insulina-1 (IGFBP-1) y -3 (IGFBP-3) y osteocalcina en niños sanos zaragozanos.

Métodos: Los niños sanos de 0-14 años, con peso y talla normales, residentes en el área urbana de Zaragoza han constituido la población de referencia de este estudio transversal. Se han determinado las concentraciones séricas basales de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina por ensayo inmunoradiométrico. Siguiendo las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica se han estimado los valores e intervalos de referencia.

Resultados: Los valores de referencia se han clasificado según edad, sexo y estadio puberal. Las concentraciones de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina difieren entre edades prepuberales, entre prepubertad y pubertad para IGF-I, IGFBP-3 y osteocalcina, y entre estadios puberales para IGF-I y osteocalcina. El sexo no influye en los niveles de IGF-I e IGFBP-1, y de forma puntual para IGFBP-3 y osteocalcina.

Conclusiones: Dado que existen diferencias en los valores de referencia de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina según edad, sexo, estadio puberal e inmunoensayo empleado, es necesario establecer valores propios para cada población y laboratorio en función de dichos parámetros.

An Esp Pediatr 1999;51:167-174.

Palabras clave: Proteínas transportadoras de somatomedinas; Hormona de crecimiento; Factores de crecimiento; Infancia; Pubertad; Valores de referencia.

REFERENCE VALUES FOR IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 AND OSTEOCALCIN IN HEALTHY CHILDREN OF ZARAGOZA

Abstract. *Objective:* Our aim was to estimate reference values for basal serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF) -I, IGF binding protein (IGFBP) -1, IGFBP-3 and osteocalcin in healthy children of Zaragoza.

Patients and methods: The reference population consisted of healthy children between 0 and 14 years of age with normal weight and height and living in the metropolitan area of Zaragoza (Spain). It was a transversal study. Immunoradiometric assays were used to determine basal serum IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 and osteocalcin concentrations. Reference values and ranges were estimated according to the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry.

Results: Reference values have been classified according to age, sex

and pubertal stage. IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 and osteocalcin concentrations differ during the pubertal period according to age. There are differences in IGF-I, IGFBP-3 and osteocalcin levels between prepuberty and puberty and differences in IGF-I and osteocalcin levels among the pubertal stages. Sex did not influence IGF-I or IGFBP-1 concentrations and there were punctual differences in IGFBP-3 and osteocalcin levels between girls and boys.

Conclusions: Sincere there are differences in IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 and osteocalcin reference values according to age, sex, pubertal stage and immunoassays, it is necessary to establish the reference values for each population and laboratory in accordance with these parameters.

Key words: Insulin-like growth factor binding proteins. Insulin-like growth factors. Childhood. Puberty. Reference values.

Introducción

El factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) es el principal factor de crecimiento postnatal. Circula en sangre unido a seis proteínas transportadoras (IGFBPs), siendo IGFBP-3 la más abundante en suero⁽¹⁾. Los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 son marcadores útiles de distintas enfermedades, especialmente de los trastornos de secreción y acción de la hormona de crecimiento (GH)⁽²⁻³⁾ y de diversas situaciones de malnutrición⁽⁴⁾. Además, la concentración sérica de IGF-I es un indicador indirecto de pubertad precoz, ya que las hormonas sexuales la aumentan en pubertad⁽⁵⁾. Los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 muestran un patrón común dependiente de la edad y desarrollo puberal^(2,6,7). Las concentraciones de IGF-I declinan rápidamente con el ayuno y las de IGFBP-3 de forma menos rápida y pronunciada.

Las concentraciones plasmáticas de IGFBP-1 varían con la edad, y de forma inversa con los niveles de GH y de IGF-I. La insulina inhibe la síntesis y es su principal regulador. Los niveles séricos de IGFBP-1 fluctúan durante el día con la ingesta, aumentando en el ayuno nocturno y disminuyendo inmediatamente en el período postprandial⁽⁸⁾.

La osteocalcina es una proteína presente en la matriz del tejido óseo principalmente. Los niveles séricos de osteocalcina reflejan el incremento de masa ósea en el periodo de crecimiento⁽⁹⁾. Está disminuida en niños con déficit de GH, siendo un marcador indirecto de la acción de la GH. Las concentraciones séricas de osteocalcina se modifican en función de la edad y sexo, de forma paralela a la curva de crecimiento, y alcanzan el máximo durante el brote de crecimiento puberal⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Especialista en Medicina Nuclear. *Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia: Anabel Cortés Blanco. Domingo Ram 32, 3F. 50017 Zaragoza

Recibido: Enero 1999

Aceptado: Febrero 1999

Es aconsejable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina según edad, sexo y estadio puberal, ya que los valores varían en función del tipo de ensayo utilizado y de la calidad del anticuerpo y no siempre son comparables los resultados de diferentes laboratorios. El propósito de este trabajo ha sido estimar los valores de referencia séricos basales de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina en niños sanos zaragozanos, mediante los inmunoensayos utilizados habitualmente en este medio.

Material y métodos

Población y muestra de referencia

Los niños zaragozanos de 0-14 años sanos, con peso y talla normales -según estándares longitudinales aragoneses de 0-12 años⁽¹⁵⁾, y estándares de Tanner y Whitehouse de 12-14 años⁽¹⁶⁾-, han constituido la población de referencia. De estos, se seleccionaron aquellos con edades (0-30 días) nacidos en el Hospital Miguel Servet, (1 mes-14 años) que consultaron a los pediatras de Atención Primaria del Insalud en el área urbana de Zaragoza, y los varones cursando 2º de Enseñanza Secundaria Obligatoria de un colegio de la ciudad (Obra Diocesana Santo Domingo de Silos).

Los niños que padecían endocrinopatías, alteraciones del metabolismo o enfermedades sistémicas (fallo renal, cardiopatía, hipertensión arterial, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades hepáticas, síndromes de malabsorción y anemias nutricionales) no se han incluido. Tampoco quienes recibían tratamiento farmacológico o sustitutivo, quienes habían ingerido alimentos antes de la recogida de sangre o seguían una dieta. En la población de 0-30 días no se han incluido los niños nacidos tras un embarazo con complicaciones, por parto prematuro o prolongado, con puntuación del test de Apgar inferior a 7, y con antecedentes maternos o paternos de endocrinopatía.

El estudio ha sido transversal con muestreo prospectivo de casos consecutivos, requiriendo un tamaño muestral de 278 para la estimación de medias con un margen de error del 6% y un 95% de nivel de confianza⁽¹⁷⁾. Se ha reclutado una muestra un 10% mayor para elevar la precisión de la estimación⁽¹⁸⁾. Este estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Miguel Servet.

De cada participante se anotó la talla o longitud, peso y maduración puberal, según los estadios de Tanner para telarquia en niñas⁽¹⁹⁾, y de pubarquía en niños⁽¹⁶⁾ junto con el volumen testicular en cc. medido con el orquidómetro de Prader. La extracción de una muestra de sangre venosa en cada niño se realizó con consentimiento informado de los padres, de 8:00-10:30 horas y tras ayuno de 10-12 horas. En cordón se obtuvo sangre mezclada inmediatamente tras el clampaje.

Variables

Concentraciones séricas basales de IGF-I determinadas por ensayo inmunoradiométrico (IRMA) (CIS, Gif-Sur-Yvette Cedex, France), de IGFBP-1 por IRMA DSL-7200 (DSL, Webster, USA), de IGFBP-3 por IRMA DSL-6600 (DSL,

Webster, USA) y de osteocalcina mediante IRMA (CIS, Gif-Sur-Yvette Cedex, France). El intervalo normal del adulto es de 122-400 ng/ml para IGF-I, de 10-150 ng/ml para IGFBP-1, de 1,73-7,26 µg/ml para IGFBP-3 y de 8,8-39,4 ng/ml para osteocalcina en varones y 11,3-37,0 ng/ml en mujeres.

Análisis de los datos

El análisis estadístico de los datos se ha realizado por el software SPSS 6.1.2. Se han seguido las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica⁽²⁰⁻²⁵⁾ para la estimación de valores e intervalos de referencia. Se ha estudiado la conveniencia de estratificar la muestra según edad, sexo y estadio puberal⁽²⁶⁾. La modificación del método de Dixon⁽²⁷⁾ ha detectado los valores aberrantes, que han sido eliminados cuando no existían errores de transcripción en la base de datos que justificaran su existencia.

Los valores de referencia se han expresado como media aritmética (X) y mediana. Los intervalos de referencia incluían al 95% central de la distribución de referencia y se han calculado mediante valoración intuitiva, según las mencionadas recomendaciones para muestras pequeñas⁽²⁵⁾, utilizando el método paramétrico ($X \pm 1,96DE$) o el método no paramétrico basado en el rango. La prueba de Kolmogorov-Smirnov ha permitido comprobar la bondad de ajuste de los datos a la distribución normal.

Los cambios de concentración de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina, en relación con la edad, sexo y estadio puberal se han analizado mediante pruebas de comparación de medias de contraste bilateral -t de Student y U de Mann-Whitney-, y el patrón global de cambio se ha descrito a partir de las concentraciones medias de los grupos. La homogeneidad de varianzas entre grupos se ha valorado mediante la prueba de Levene. El nivel de significación estadística establecido es $p < 0,05$.

Resultados

Valores e intervalos de referencia

La muestra de referencia está formada por 311 voluntarios (174 niños y 137 niñas) que cumplen los criterios de inclusión del estudio. Se han obtenido 311 valores de concentración sérica de IGF-I, 306 de IGFBP-3 y 311 de osteocalcina. Dado que se han empleado dos inmunoensayos distintos del mismo laboratorio comercial para analizar IGFBP-1, y no existe factor de conversión entre sus resultados, se han seleccionado los 116 valores de IGFBP-1 obtenidos por la técnica disponible actualmente.

Los valores de referencia de IGF-I, IGFBP-3 y osteocalcina se han clasificado por estadios puberales y edad, en once grupos para cada sexo: Tanner I (*cordón, 3 días, 4-30 días, 1-6 meses, 6 meses-4 años, 4-7 años, 7-10 años, 10-14 años*), Tanner II, Tanner III y Tanner IV-V. Para la IGFBP-1, se han formado grupos prepuberales (*cordón, 3 días, 4 días-1 año, 1-7 años y 7-14 años*) y no hay grupos puberales por escaso tamaño muestral. Dado que el sexo influye, se han analizado las concentraciones de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina globalmente en ambos sexos y en cada sexo por separado. Se ha elimina-

Tabla I Edad de la muestra real para IGF-I, IGFBP-3 y osteocalcina tras eliminar los valores aberrantes

Grupo	M + F		M		F	
	X	DE	X	DE	X	DE
TANNER I						
Cordón						
3 días						
4-30 días	16,7	7,0	17,0	7,7	16,3	6,0
1-6 meses	2,9	1,3	3,2	1,6	2,3	0,7
6 m-4 años	2,0	1,0	2,1	1,0	2,0	1,1
4-7 años	5,6	0,8	5,5	0,8	5,7	0,8
7-10 años	8,3	0,9	8,3	0,9	8,3	0,9
10-14 años	11,5	1,2	11,6	1,2	10,7	0,6
TANNER II	11,9	1,2	12,4	0,8	11,2	1,3
TANNER III	12,2	0,8	12,7	0,3	11,9	0,8
TANNER IV-V	13,2	0,9	13,4	0,4	13,1	1,0

M = masculino; F = femenino

do un valor aberrante de concentración de IGF-I, dos de IGFBP-1 y dos de osteocalcina. La edad media de los niños se detalla en las tablas I y II.

La evolución de las concentraciones séricas basales de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina, en la población de referencia según edad, sexo y estadio puberal, se refleja en las tablas III-VI. Los intervalos de referencia de IGF-I, IGFBP-3 y osteocalcina se han expresado como $X \pm 1,96DE$. El límite inferior del intervalo de IGF-I se ha omitido en algunos grupos (**) por ser indetectable y se detalla el valor mínimo de concentración. Las concentraciones de IGFBP-1 no siguen una distribución normal en todos los grupos y así, los intervalos de referencia se han expresado como el intervalo entre los percentiles 2,5 y 97,5.

Cambios con relación al sexo

No existen diferencias entre sexos para los niveles de IGF-I e IGFBP-1. Hay diferencias para IGFBP-3 al tercer día ($p=0,008$) y (4-7 años) ($p=0,014$), con niveles inferiores en niños, y en estadio Tanner III son superiores en niños ($p=0,046$). Las concentraciones de osteocalcina en los grupos (4-7 años) y Tanner II son superiores en niñas ($p=0,045$ y $p=0,009$, respectivamente).

Cambios con relación a la edad y estadio puberal

La concentración de IGF-I en cordón es baja, mínima al tercer día ($p<0,001$) y aumenta progresivamente durante la prepubertad y pubertad ($p<0,011$) alcanzando la máxima en estadio Tanner IV-V ($p<0,001$). En los varones, la mínima se detecta al tercer día ($p<0,043$), permanece baja y estable durante los 4 primeros años y aumenta progresivamente hasta el estadio Tanner III ($p=0,010-0,049$) que no difiere de IV-V. En las niñas, la mínima se observa al tercer día ($p<0,007$), permanece baja y estable durante el primer semestre, aumenta al sexto mes ($p=0,019$)

Tabla II Edad de la muestra real para IGFBP-1 tras eliminar los valores aberrantes

Grupo	M + F		M		F	
	X	DE	X	DE	X	DE
TANNER I						
Cordón						
3 días						
4 días-1 año	4,2	3,5	5,5	3,9	2,5	2,1
1-7 años	4,6	1,8	4,1	1,9	5,4	1,5
7-14 años	10,0	1,9	10,4	1,9	8,7	1,4

M = masculino; F = femenino

a niveles prepuberles estables y nuevamente en pubertad ($p=0,013$) hasta la máxima en los estadios Tanner III y Tanner IV-V ($p<0,013$) -sin diferencias entre ambas-.

En la muestra global y diferenciada por sexos, la concentración de IGFBP-1 en cordón es baja, máxima al tercer día ($p<0,001$), y desciende durante el primer año a niveles superiores a los del adulto ($p<0,001$). Al final del primer año disminuye, significativamente en la muestra global ($p=0,003$) y en las chicas ($p=0,011$), y se estabiliza durante la prepubertad.

La concentración de IGFBP-3 en cordón es baja, mínima al tercer día ($p<0,001$) y aumenta progresivamente durante la prepubertad ($p<0,048$). Dicho patrón se observa durante los 7 primeros años, en chicos y chicas, y los niveles se estabilizan hasta el final de la prepubertad. En la pubertad aumentan ($p=0,002$, $p=0,004$ para la muestra global y los niños, respectivamente), y las concentraciones son máximas y sin diferencias entre estadios.

Para la muestra global y ambos sexos, las concentraciones de osteocalcina durante el primer semestre se mantienen estables en niveles superiores a cordón ($p<0,004$ y $p<0,018$, respectivamente), y disminuyen al sexto mes ($p=0,049$ y $p=0,030$). En la muestra global continúan disminuyendo hasta el periodo (4-7 años), posteriormente se elevan hasta el máximo en Tanner III ($p<0,012$) y disminuyen en estadio IV-V ($p=0,028$). En los varones y en las niñas, se mantienen estables en la prepubertad, aumentan a concentraciones muy altas en pubertad ($p=0,029$, en varones y niñas), especialmente en Tanner III en los varones y en Tanner II y III en las niñas, y no hay diferencias entre estadios.

Discusión

Este estudio aporta intervalos de referencia que no existían en la población pediátrica sana zaragozana. El rango de edad es demasiado amplio en algunos grupos (especialmente durante el primer año de vida), dificultando la detección de ciertos cambios puntuales de concentración. La muestra de niñas prepuberles de 10-14 años y chicos en estadio puberal IV-V es pequeña, aunque ambos grupos no son numerosos en la población.

Tabla III Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de IGF-I en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	IGF-I (ng/ml)																	
	M+F						M						F					
	X	DE	Med	Intervalo	Mín	n	X	DE	Med	Intervalo	Mín	n	X	DE	Med	Intervalo	Mín	n
TANNER I																		
Cordón	73	17	72	39 - 106		19	70	13	70	44 - 97		10	75	21	74	34 - 117		9
3 días	28	15	29	** - 56	10	18	26	13	29	** - 52	10	9	30	16	28	** - 61	11	9
4-30 días	67	22	69	23 - 111		36	69	24	80	22 - 115		17	66	22	63	23 - 109		19
1-6 meses	58	21	62	17 - 99		15	59	25	62	9 - 108		9	58	14	60	30 - 86		6
6 m-4 años	88	43	78	** - 173	20	32	79	29	77	22 - 135		19	102	57	89	** - 214	38	13
4-7 años	113	40	110	36 - 191		43	104	47	83	11 - 197		20	122	30	117	62 - 181		23
7-10 años	142	53	140	38 - 247		44	140	52	131	39 - 241		27	145	58	147	32 - 259		17
10-14 años	178	68	176	43 - 312		36	174	67	175	41 - 306		31	201	78	199	49 - 354		5
TANNER II	232	74	225	87 - 377		33	223	55	225	115 - 331		19	243	95	207	57 - 429		14
TANNER III	349	101	335	152 - 546		20	354	108	382	143 - 565		8	346	101	318	149 - 543		12
TANNER IV-V	375	68	381	241 - 509		14	399	91	423	221 - 577		4	365	60	374	247 - 483		10
TOTALES						310						173						137

M = masculino; F = femenino. X = media aritmética; DE = desviación estándar; Med = mediana; Intervalo = intervalo paramétrico ($X \pm 1,96DE$);

**Límite inferior omitido; Mín = valor mínimo; n = tamaño muestral

Tabla IV Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de IGFBP-1 en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	IGFBP-1 (ng/ml)														
	M+F					M					F				
	X	DE	med	intervalo	n	X	DE	med	intervalo	n	X	DE	med	intervalo	n
TANNER I															
Cordón	10,30	5,35	8,76	3,94 - 18,60	19	8,14	3,76	7,60	4,38 - 17,21	10	12,70	6,01	15,66	3,94 - 18,60	9
3 días	148,37	56,61	140,25	56,20 - 242,30	12	155,10	48,96	150,60	98,10 - 211,40	6	141,63	67,41	140,05	56,20 - 242,30	6
4d-1a	58,27	47,84	61,90	1,01 - 137,50	14	54,59	58,47	37,64	1,01 - 137,50	8	63,17	33,39	65,90	11,70 - 106,60	6
1-7a	10,65	5,33	12,72	1,65 - 17,76	25	11,63	5,72	14,08	1,65 - 17,76	14	9,41	4,77	11,00	2,57 - 16,39	11
7-14a	14,90	25,42	7,60	0,54 - 131,50	44	17,55	29,28	7,70	0,54 - 131,50	32	7,82	5,90	5,70	0,87 - 16,80	12
TOTALES					114					70					44

M = masculino; F = femenino. X = media aritmética; DE = desviación estándar; Med = mediana; Intervalo = intervalo no paramétrico (P2,5-P97,5); n = tamaño muestral.

Es importante que cada población disponga de valores propios de referencia de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina, estimados por los inmunoensayos que se utilizan habitualmente en el medio. Los valores e intervalos de referencia establecidos en estudios distintos no siempre son comparables, porque los grupos no coinciden en el rango de edad y estadio puberal o por emplear diferente metodología. Argente et al.⁽⁶⁾ establecieron valores de referencia en niños sanos madrileños y, a diferencia de nuestro estudio, analizaron IGF-I e IGFBP-3 por radioinmunoanálisis e IGFBP-1 por enzimoimmunoensayo, no cla-

sificaron la prepubertad en diferentes edades, y estudiaron independientemente los estadios IV y V. Juul et al.⁽²⁸⁾ definieron valores normales de IGF-I e IGFBP-3 en niños daneses, por técnicas de radioinmunoanálisis con extracción, y ofrecieron los datos puberales según edad cronológica y estadio.

Los niveles séricos de IGF-I, IGFBP-1 e IGFBP-3 coinciden con los definidos por Wang et al.⁽²⁹⁾ en sangre de cordón tras cesárea, y son inferiores a los de cordón tras parto espontáneo. Aunque no clasificamos las muestras de cordón según el tipo de parto, Wang et al.⁽²⁹⁾ no detectaron diferencias significativas en

Tabla V Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de IGFBP-3 en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	IGFBP-3 ($\mu\text{g/ml}$)														
	M+F					M					F				
	X	DE	Med	Intervalo	n	X	DE	Med	Intervalo	n	X	DE	Med	Intervalo	n
TANNER I															
Cordón	1,07	0,15	1,09	0,78 - 1,36	19	1,04	0,13	1,02	0,79 - 1,29	10	1,10	0,17	1,17	0,77 - 1,43	9
3 días	0,90	0,23	0,95	0,45 - 1,35	18	0,78	0,15	0,79	0,49 - 1,07	10	1,06	0,23	1,06	0,61 - 1,51	8
4-30 días	1,48	0,30	1,47	0,89 - 2,07	35	1,49	0,33	1,60	0,84 - 2,14	17	1,47	0,27	1,40	0,94 - 2,00	18
1-6 meses	1,82	0,59	1,74	0,66 - 2,98	13	1,76	0,70	1,49	0,39 - 3,13	7	1,89	0,50	1,88	0,91 - 2,87	6
6 m-4 años	2,22	0,59	2,14	1,06 - 3,38	32	2,14	0,62	2,07	0,92 - 3,36	19	2,33	0,56	2,36	1,23 - 3,43	13
4-7 años	2,45	0,55	2,48	1,37 - 3,53	44	2,24	0,59	2,23	1,08 - 3,40	21	2,64	0,43	2,62	1,80 - 3,48	23
7-10 años	2,62	0,51	2,63	1,62 - 3,62	44	2,62	0,46	2,60	1,72 - 3,52	27	2,63	0,60	2,73	1,45 - 3,81	17
10-14 años	2,96	0,68	2,82	1,63 - 4,29	35	2,93	0,71	2,81	1,54 - 4,32	30	3,11	0,50	3,23	2,13 - 4,09	5
TANNER II	3,61	0,96	3,57	1,73 - 5,49	33	3,84	1,12	3,75	1,64 - 6,04	19	3,29	0,57	3,12	2,17 - 4,41	14
TANNER III	3,84	0,87	3,89	2,13 - 5,55	20	4,31	0,98	4,51	2,39 - 6,23	8	3,53	0,67	3,69	2,22 - 4,84	12
TANNER IV-V	3,80	0,85	3,75	2,13 - 5,47	13	4,28	1,35	4,39	1,63 - 6,93	4	3,59	0,49	3,75	2,63 - 4,55	9
TOTALES					306					172					134

M = Masculino; F = Femenino. X = media aritmética; DE = desviación estándar; Med = mediana; Intervalo = intervalo paramétrico ($X \pm 1,96DE$); n = tamaño muestral

Tabla VI Valores e intervalos de referencia de las concentraciones séricas basales de osteocalcina en la población sana de 0-14 años de edad, residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal

Grupo	Osteocalcina (ng/ml)														
	M+F					M					F				
	X	DE	Med	Intervalo	n	X	DE	Med	Intervalo	n	X	DE	Med	Intervalo	n
TANNER I															
Cordón	69,7	28,5	70,6	13,8 - 125,6	19	79,0	28,5	80,9	23,1 - 134,9	10	59,5	26,2	69,6	8,1 - 110,9	9
3 días	95,5	25,6	91,5	45,3 - 145,7	18	95,2	23,7	92,0	48,7 - 141,7	9	95,7	28,9	84,0	39,1 - 152,3	9
4-30 días	98,5	34,6	86,0	30,7 - 166,3	32	108,1	44,2	97,0	21,5 - 194,7	15	90,1	21,3	85,2	48,4 - 131,8	17
1-6 meses	86,1	29,9	82,6	27,5 - 144,7	17	81,2	34,2	74,0	14,2 - 148,2	10	93,2	23,1	93,9	47,9 - 138,5	7
6 m-4 años	71,6	19,8	74,5	32,8 - 110,4	31	71,9	21,5	67,2	29,8 - 114,0	19	71,0	17,5	74,6	36,7 - 105,3	12
4-7 años	76,2	15,3	74,9	46,2 - 106,2	44	71,4	16,4	72,1	39,3 - 103,5	21	80,6	13,0	78,3	55,1 - 106,1	23
7-10 años	84,6	17,4	83,8	50,5 - 118,7	44	84,5	16,5	84,4	52,2 - 116,8	27	84,8	19,3	83,1	47,0 - 122,6	17
10-14 años	91,5	19,9	87,6	52,5 - 130,5	36	91,4	21,0	86,7	50,2 - 132,6	31	92,1	11,6	89,5	69,4 - 114,8	5
TANNER II	105,3	20,2	99,3	65,7 - 144,9	33	97,6	16,3	95,0	65,7 - 129,5	19	115,7	20,8	112,2	74,9 - 156,5	14
TANNER III	123,3	30,0	123,5	64,5 - 182,1	20	129,3	26,2	127,2	77,9 - 180,7	8	119,3	32,7	122,9	55,2 - 183,4	12
TANNER IV-V	97,7	35,9	100,0	27,3 - 168,1	15	109,6	31,5	108,2	47,9 - 171,3	4	93,4	37,9	91,1	19,1 - 167,7	11
TOTALES					309					173					136

M = Masculino; F = Femenino. X = media aritmética; DE = desviación estándar; Med = mediana; Intervalo = intervalo paramétrico ($X \pm 1,96DE$); n = tamaño muestral

los niveles de IGF-I, IGFBP-1 e IGFBP-3 entre tipos diferentes de parto. Los niveles de osteocalcina en cordón son marcadamente inferiores a los de Cole et al.⁽¹³⁾, y los rangos prepuberales superiores a los establecidos por Tarallo et al.⁽¹¹⁾.

La concentración de IGF-I en (6 meses-4 años) coincide con las definidas para (1-2 años) y (2-3 años) por Juul et al.⁽²⁸⁾, en el grupo (4-7 años) es inferior a los niveles en (5-6 años) y (6-7 años) de estos autores, y en (7-10 años) es inferior a las de (7-

8 años), (8-9 años) y (9-10 años) del mencionado estudio. En Tanner II y III, Argente et al.⁽⁶⁾ ofrecen niveles de IGF-I superiores a los de este estudio, y las concentraciones de IGFBP-3 de los niños y en estadio III para las niñas son similares en ambos estudios.

Al igual que describió Juul et al.⁽²⁸⁾, no hay diferencias significativas entre sexos para IGF-I. Sin embargo, los niveles prepuberles de IGF-I son discretamente superiores en las niñas, indicando que los esteroides sexuales probablemente no intervienen directamente en su regulación. Los niveles en los estadios III y IV-V son superiores en los niños, aunque sin significación estadística, probablemente porque el efecto de los esteroides sexuales es mayor que el de los estrógenos en dicho periodo, o porque la secreción de GH en los varones en la pubertad avanzada es cuantitativamente mayor que en las mujeres.

Como ya se había descrito, la concentración sérica de IGF-I muestra un patrón de cambio dependiente de la edad y del desarrollo puberal^(2,6,7,28,30-33). El pico puberal se alcanza en estadio IV-V para ambos sexos, aunque no difiere significativamente del estadio III. Otros estudios han detectado un pico simultáneo en ambos sexos, en estadio III⁽³¹⁾ o IV⁽³²⁾; sin embargo, Juul et al.⁽²⁸⁾ y Hesse et al.⁽³³⁾ lo situaron en Tanner IV para varones y Tanner III-IV para mujeres. El patrón de IGFBP-3 coincide con descripciones previas^(30,34-36).

El patrón de IGFBP-1 en el neonato y la infancia es similar a otros trabajos^(37,38). No tenemos constancia de que existan otros estudios que detecten un dramático aumento de IGFBP-1 al tercer día de vida en ambos sexos por igual. Esta elevación de IGFBP-1 coincide con niveles bajos de IGF-I e IGFBP-3 en dicha edad. Ya se ha demostrado, y esta observación lo reafirma, que los niveles séricos de IGFBP-1 se correlacionan de forma inversa con los de IGF-I y los de IGFBP-3. Este aumento de IGFBP-1 sería probablemente un marcador indirecto de que los mecanismos contrarreguladores de la glucosa son más activos durante el periodo neonatal inmediato.

El nivel de IGFBP-1 del grupo (1-7 años), tanto en chicos como chicas, es similar al definido por Argente et al.⁽⁶⁾ para prepúberes españoles y marcadamente inferior al establecido por Holly et al.⁽³⁹⁾ en prepúberes ingleses. Holly et al.⁽³⁹⁾ no encontraron diferencias significativas entre sexos en IGFBP-1, y este estudio lo confirma.

Se han detectado niveles elevados de osteocalcina en niños (especialmente durante el primer año) y en la pubertad, con un lento declinar posteriormente a los valores adultos ya descrito⁽¹⁰⁻¹²⁾. El pico puberal de las niñas en los estadios II-III y de los niños en Tanner III corresponde al hallazgo de un pico puberal más precoz en niñas que en varones⁽¹²⁻¹⁴⁾ pero de la misma magnitud⁽¹⁰⁾, y explica la diferencia significativa de concentración entre sexos en el estadio II. Otros autores también han detectado diferencias entre sexos en pubertad⁽¹¹⁾, pero algunos en la pubertad tardía⁽¹⁴⁾.

En conclusión, la existencia de diferencias en los valores de referencia de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina en re-

lación a la edad, sexo y estadio puberal, así como entre poblaciones distintas e inmunoensayos diferentes, hace necesario establecer valores propios para cada población y laboratorio en función de dichos parámetros.

Los niveles de IGF-I, tanto en chicos como chicas, están disminuidos en la primera infancia y aumentan progresivamente con la edad hasta las concentraciones máximas en los estadios III y IV-V. Sin diferenciar por sexos, los niveles de IGFBP-3 a partir del 4º día aumentan con la edad en prepubertad, y en pubertad son máximos y sin diferencias entre estadios. El sexo no influye significativamente en los niveles de IGF-I y de forma puntual para IGFBP-3.

Los niveles máximos de IGFBP-1 se alcanzan al tercer día de vida y disminuyen progresivamente durante la infancia y niñez. No existen diferencias significativas de concentración sérica de IGFBP-1 entre sexos. Los mayores niveles de osteocalcina se detectan en el primer semestre y pubertad, con un pico puberal más precoz en las niñas, en estadios Tanner II-III, que en los varones que se detecta en Tanner III.

Abreviaturas

DE: Desviación estándar

GH: Hormona de crecimiento

IGFBP-1: Proteína transportadora de los factores de crecimiento similares a la insulina-1

IGFBP-3: Proteína transportadora de los factores de crecimiento similares a la insulina-3

IGFBPs: Proteínas transportadoras de los factores de crecimiento similares a la insulina

IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina-I

IRMA: Ensayo inmunoradiométrico

X : Media aritmética

Agradecimientos

Queremos agradecer a Ana Mª Guallar Labrador su contribución realizando los ensayos RIA e IRMA y a Rosario Mª Gorostiza González por su ayuda técnica. Así mismo, agradecemos al Grupo Colaborativo su participación en la captación de niños participantes, en la realización de las extracciones sanguíneas y en la realización de los enzimoanálisis.

Una mención de gratitud dirigida al Dr. José Velilla Marco por su revisión del estudio, y al Dr. Raúl Martínez Lázaro y Mª Purificación Blanco por su contribución en la recopilación de los datos.

Bibliografía

- 1 Blum WF. Factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas fijadoras. En: Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes. Ranke MB, editor. Madrid: Díaz de Santos; 1993. Madrid. p. 109-133.
- 2 Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in the evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986; **109**:428-433.
- 3 Tsai WY, Lee JS. Insulin-like growth factor-I in children with short stature. *J Formos Med Assoc* 1994; **93**:810-812.

- 4 Counts DR, Gwirstman H, Carlsson LMS, Lesem M, Cuttler GB. The effect of anorexia nervosa and refeeding on the growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs) and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**:762-767.
- 5 Ulloa-Aguirre A, Blizzard RM, Garcia-Rubi E, et al. Testosterone and oxandrolone, a nonaromatizable androgen, specifically amplify the mass and rate of growth hormone (GH) secreted per burst without altering GH secretory burst duration or frequency on the GH half-life. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**:846-854.
- 6 Argente J, Barrios V, Pozo J, et al. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **77**:1522-1528.
- 7 Hall K, Lundin G, Pova G. Serum levels of the low molecular weight form of insulin-like growth factor binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency, acromegaly and anorexia nervosa. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; **118**:321-326.
- 8 Baxter RC, Cowell CT. Diurnal rhythm of growth hormone-independent binding protein for insulin-like growth factors in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**:432-440.
- 9 Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **40**:663-670.
- 10 Bouillon R, Vanderschueren D, Van Herck E, et al. Homologous radioimmunoassay of human osteocalcin. *Clin Chem* 1992; **38**:2055-2060.
- 11 Tarallo P, Henny J, Fournier B, Siest G. Plasma osteocalcin: biological variations and reference limits. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; **50**:649-655.
- 12 Johansen JS, Giwercman A, Hartwell D, et al. Serum bone Gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents: correlation with age, height, serum insulin-like growth factor I, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**:273-278.
- 13 Cole DEC, Carpenter TO, Gundberg CM. Serum osteocalcin concentrations in children with metabolic bone disease. *J Pediatr* 1985; **106**:770-776.
- 14 Magnusson P, Häger A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatr Res* 1995; **38**:955-961.
- 15 Ferrández A, Labena C, Mayayo E, Rueda C, Ruiz-Echarri M, Puga B. Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo (datos de 0 a 12 años). Zaragoza: Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo del Gobierno de Aragón; 1996.
- 16 Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Childh* 1976; **51**:170-179.
- 17 "Tables for Statisticians" transcrita del libro de Guglielmo Tagliacarne, "Técnica y Práctica de las Investigaciones de Mercado", Editorial Ariel, 1960.
- 18 Elveback LR, Taylor WF. Statistical methods of estimating percentiles. *Ann NY Acad Sci* 1969; **161**:538-548.
- 19 Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Childh* 1969; **44**:291-303.
- 20 Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values, and International Committee for standardization in Haematology, Standing Committee on reference values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; **25**:337-342.
- 21 Dybkaer R, Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values, and International Committee for standardization in Haematology, Standing Committee on reference values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; **25**:657-662.
- 22 PetitClerc C, Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; **25**:639-644.
- 23 Solberg HE, PetitClerc C. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; **26**:593-598.
- 24 Solberg HE, Stamm D. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values. IFCC recommendation: the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *J Aut Chem* 1991; **13**:231-234.
- 25 Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of reference values, and International Committee for standardization in Haematology, Standing Committee on reference values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; **25**:645-656.
- 26 Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem* 1990; **36**:265-70.
- 27 Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem* 1971; **17**:275-284.
- 28 Juul A, Bang P, Hertel NT, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**:744-752.
- 29 Wang HH, Lee JD, Soong YK. Effects of labor on serum levels of insulin and insulin-like growth factor-binding proteins at the time of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; **74**:186-193.
- 30 Andrade MA, García-Mayor RV, González D, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 and IGF-I levels during childhood and adolescence. A cross-sectional study. *Pediatr Res* 1995; **38**:149-155.
- 31 Harris DA, Van Vliet G, Egli CA, et al. Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **61**:152-159.
- 32 Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, et al. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **57**:268-271.
- 33 Hesse V, Jahreis G, Schambach H, et al. Insulin-like growth factor I correlations to changes of the hormonal status in puberty and age. *Exp Clin Endocrinol* 1994; **102**:289-298.
- 34 Juul A, Dalgaard P, Blum WF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol*

Metab 1995; **80**:2534-2542.

- 35 Juul A, Flyvbjerg A, Frystyk J, Müller J, Skakkebaek NE. Serum concentrations of free and total insulin-like growth factor-I, IGF binding proteins-1 and -3 and IGFBP-3 protease activity in boys with normal or precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; **44**:515-523.
- 36 Wilson DM, Stene MA, Killen JD, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 in normal pubertal girls. *Acta Endocrinol* 1992; **126**:381-386.
- 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.
- 38 Bernardini S, Spadoni GL, Pòvoa G, Boscherini B, Hall K. Plasma levels of insulin-like growth factor binding protein-1, and growth hormone binding protein activity from birth to the third month of life. *Acta Endocrinol* 1992; **127**:313-318.
- 39 Holly JMP, Smith CP, Dunger DB, et al. Levels of the small insulin-like growth factor-binding protein are strongly related to those of insulin in prepubertal and pubertal children but only weakly so after pu-