

HORMONA DE CRESCIMENTO E ANOMALIA GLUCÍDICA NOS DOENTES EM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

M. MARTINS PRATA, MARIA DA CONCEIÇÃO SALGUEIRO, M. AMPARO SANTOS

Departamento de Nefrologia do Hospital de Santa Maria. Laboratório de Endocrinologia IPO. Lisboa. Portugal

RESUMO

Em 30 doentes insuficientes renais crónicos com uma deterioração muito marcada da função renal (FG < 20 ml/min) demonstrou-se a existência de níveis sanguíneos elevados da hormona de crescimento (HC), os quais parecem ser determinados pela diminuição da actividade catabólica renal. Uma vez que as provas de sobrecarga oral e intravenosa de glicose demonstraram a presença, nestes doentes, de uma diminuição da tolerância aos glúcidos e que a prova de sensibilidade à insulina exógena comprovou a existência de um antagonismo periférico à insulina, procurou analisar-se a possível responsabilidade da HC na determinação daquela anomalia. Não se tendo encontrado qualquer correlação significativa entre os níveis sanguíneos da HC e os diversos graus de anomalia glucídica, concluiu-se que, embora anormalmente elevados, os níveis circulantes da HC nos insuficientes renais crónicos não parecem ser os responsáveis directos pela anomalia glucídica presente nestes doentes.

SUMMARY

Plasma growth hormone levels and abnormal carbohydrate metabolism in patients with chronic renal failure

Abnormal growth hormone blood levels, most probably determined by a decreased renal catabolic activity, were detected in 30 chronic renal patients with a glomerular filtration rate lower than 25 ml/min. We studied the possible correlation between the high growth hormone blood levels and the abnormal carbohydrate tolerance demonstrated by the oral and the intravenous glucose tolerance tests and by the sensitivity tests to the exogenous insulin. We have not found any elements to support a positive correlation as far as the growth hormone isolated effects are concerned. However, we have to admit that a reduced insulin sensitivity can result from the joint action of growth hormone blood levels and other factors such as metabolic acidosis, dislipidaemia, glucagon and the end products of catabolism.

INTRODUÇÃO

No doente insuficiente renal crónico (IRC) com uma deterioração marcada da função renal existe uma diminuição da secreção pancreática de insulina¹⁻⁷ e um antagonismo a nível periférico da actividade metabólica da insulina.⁸⁻¹²

Numerosas substâncias e alterações metabólicas têm vindo a ser referidas como responsáveis pelo antagonismo periférico à insulina. Entre outras citam-se a hormona de crescimento (HC),¹³⁻¹⁶ a ureia, a creatinina,^{3, 10, 11} a metilguanidina,^{17, 18} o ácido-guanidinosuccínico,^{19, 20} a amónia e a glutatona,¹² a acidose metabólica,^{21, 22} os lipídios no sangue,^{23, 24} etc.

Neste trabalho procuramos confirmar a existência de níveis sanguíneos elevados de HC na insuficiência renal crónica e a sua possível interferência no metabolismo glucídico destes doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Fez-se o doseamento da HC em 13 indivíduos normais (INs) e em 30 IRCs com filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min e etiologia variada: 9 glomerulonefrites crónicas, 6 pielonefrites crónicas, 3 rins poliquísticos, 1 nefroangiosclerose e 1 nefrite crónica intersticial.

O doseamento da HC foi realizado pelo método radioimunológico de YALOW e BERSON²⁵ modificado por AMPARO SANTOS.²⁶ A colheita de sangue foi feita em jejum, em posição de decubito, após um repouso nocturno de 10 a 12 horas.

Nos doentes IRCs foram realizadas provas de sobrecarga de glicose. Em 18, pela administração oral de 100 gramas de glicose diluída em 250 ml de água, com colheitas de sangue em jejum e aos 30, 60, 90, 120 e 180 minutos após o final da ingestão do soluto. Nos restantes 12 doentes, através da

administração rápida, por via intravenosa, de 0,33 gramas de glicose por quilograma de peso corporal (soluto de glicose a 30%), com colheitas de sangue em jejum e aos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 e 60 minutos a partir do final da administração da glicose.

Em 8 destes doentes realizaram-se provas de sensibilidade à insulina exógena pela administração intravenosa (iv) de 0,1 UI por quilograma de peso corporal de insulina bovina recristalizada, em solução neutra (pH=7,00; 40 UI/ml; Jaba). Realizaram-se colheitas de sangue em jejum e aos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos a partir do final da administração de insulina.

QUADRO 1 Idade, sexo e níveis sanguíneos da hormona de crescimento (HC) nos INs e nos IRCs com filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min.

Caso N.º	Idade	Sexo	H. Crescimento
	anos		ng/ml
Indivíduos normais			
1	41	F	0,6
2	24	F	0,8
3	28	M	2,6
4	50	F	3,0
5	19	M	0,4
6	33	M	1,0
7	27	M	1,2
8	45	F	1,4
9	38	F	1,8
10	24	M	2,8
11	49	F	1,4
12	34	F	0,5
13	51	M	3,1
Média ± DP	35,6 ± 10,9		1,59 ± 0,98
Insuficientes renais crônicos			
1	23	M	8,3
2	36	M	1,2
3	58	M	2,8
4	35	F	2,1
5	30	M	0,8
6	30	M	11,0
7	50	F	8,4
8	57	F	2,4
9	37	F	8,6
10	34	M	5,6
11	26	F	14,4
12	55	M	7,0
13	19	M	1,8
14	45	F	1,7
15	34	M	10,0
16	54	M	7,2
17	26	M	3,2
18	38	F	11,3
24	25	F	9,0
25	51	F	0,8
26	18	F	4,2
27	38	F	1,2
28	51	F	2,5
29	42	M	8,4
30	30	F	2,0
31	36	F	8,0
32	41	M	9,4
33	59	F	5,2
34	23	M	1,8
35	38	F	6,1
Média + DP	38,0 ± 12,0		5,55 ± 3,79

A glicose foi doseada, no sangue venoso heparinizado, pela técnica de fotometria, glicose-oxidase.²⁷

Nas provas de sobrecarga iv de glicose foram calculadas as constantes de velocidade de declínio da glicose no sangue — índices totais de Bastenie (H_G).²⁸ Estes índices são expressos em percentagem da glicemia, por minuto ($K_G=0,693/T_{1/2} \%$ /min) e permitem uma quantificação fácil das provas e, deste modo, uma correcta comparação dos resultados.

Nas provas de sensibilidade à insulina exógena fez-se o cálculo da amplitude máxima de resposta e da constante de declínio da glicose no sangue (K_G).

RESULTADOS

Os resultados correspondentes aos Valores obtidos no doseamento da HC estão registados no Quadro 1. Através dele podemos constatar que a média das idades dos dois grupos — INs e IRCs — é muito semelhante, e que a média dos níveis sanguíneos da HC é mais alta nos IRCs ($5,55 \pm 3,79$ ng/ml) que nos INs ($1,59 \pm 0,98$ ng/ml). A diferença entre estas médias é altamente significativa ($p < 0,001$).

Dos 30 IRCs estudados, em 11 (37%) os níveis sanguíneos da HC são normais e em 19 (63%) são superiores ao normal (Fig. 1).

Verificou-se que existe uma correlação positiva e significativa entre os níveis sanguíneos da creatinina e os da HC ($r=0,441$; $n=30$; $p < 0,05$) (Fig. 1).

No Quadro 2 encontram-se registadas as médias e desvios padrões ($M \pm DP$) das glicemias registadas durante as provas de sobrecarga oral de glicose e no Quadro 3 as correspondentes às provas de sobrecarga IV de glicose com os respectivos *índices totais* (K_G).

No Quadro 4 referem-se as médias e os desvios padrões das glicemias observadas durante as provas de sensibilidade à insulina exógena, as amplitudes máximas de resposta e os *índices totais* (K_G).

Em qualquer dos quadros é possível comparar os resultados obtidos nos doentes IRCs com os registados num grupo de INs.

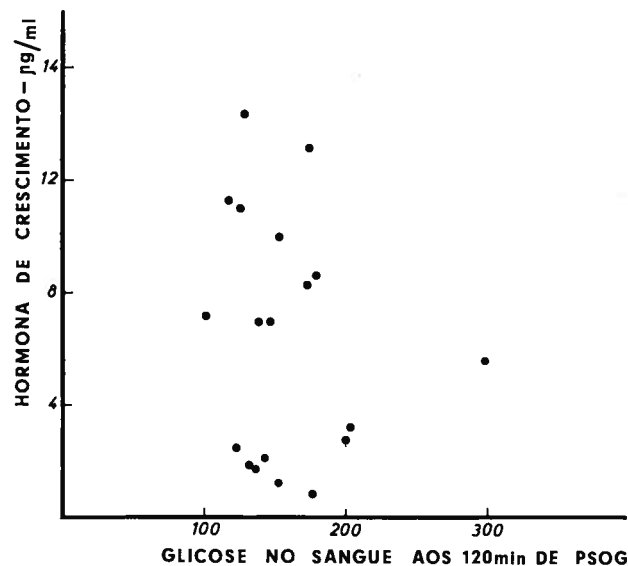


Figura 1: Ausência de correlação entre os níveis sanguíneos, em jejum, da hormona de crescimento e os níveis de glicemia aos 120 minutos da prova de sobrecarga oral de glicose, nos IRCs com filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min.

QUADRO 2 Prova de sobrecarga oral de glicose

Concentrações da glicose no sangue em jejum e após a administração de 100 gramas de glicose (via oral)

	Min.	Glicose no sangue					
		0	30	60	90	120	180
Grupo de INs	Média	75,5	127,4	108,0	90,1	75,9	74,3
	±DP	6,5	10,6	18,3	16,7	11,6	14,0
Grupo de IRCs	Média	89,0 ***	147,4 **	166,9 ***	160,6 ***	156,3 ***	146,1 ***
	±DP	5,8	17,2	30,6	47,3	45,1	54,8

* p < 0,05
 ** p < 0,01
 *** p < 0,001.

Da análise estatística aplicada aos resultados — determinação do *t* de Student para médias de amostras e cálculo do integral da distribuição do *t* para esse valor e teste de significância do coeficiente de correlação para níveis de significância de 0,01 e 0,05 — conclui-se que não existe qualquer correlação entre os níveis sanguíneos, em jejum, da HC e os seguintes valores:

- a) os níveis da glicose no sangue aos 120 minutos da prova de sobrecarga oral de glicose ($r = 0,144$; $n = 18$) (Fig. 2). Considerou-se o valor da glicemia aos 120 minutos como índice do grau de tolerância à glicose para os doentes que fizeram provas de sobrecarga oral.
- b) as constantes de declínio da glicose no sangue (K_G) correspondentes às provas de sobrecarga IV de glicose ($r = 0,525$; $n = 12$) (Fig. 3).
- c) as amplitudes máximas de declínio da glicose no sangue durante as provas de sensibilidade à insulina exógena ($r = 0,067$; $n = 8$) (Fig. 4).

DISCUSSÃO

As provas de sobrecarga oral e i.v. de glicose permitiram evidenciar que na maior parte dos doentes IRCs estudados existe uma anomalia do metabolismo glucídico. Dos 18 doentes submetidos à prova de sobrecarga oral de glicose apenas 1 apresenta uma curva de glicemia normal. Dez dos 12 doentes submetidos a provas de sobrecarga i.v. apresentam valores de K_G anormalmente baixos.

Podemos concluir que dos 30 IRCs estudados, todos com um filtrado glomerular inferior a 25 ml/min, 27 (90%) têm uma diminuição da tolerância aos glucídicos.

Verificou-se que nestes doentes existe uma diminuição da sensibilidade à insulina a nível periférico (Quadro 4), a qual se traduz, quando da administração i.v. de insulina, por uma resposta glucídica com uma constante de declínio de glicose no sangue (K_G) e uma amplitude máximas inferiores às normais.

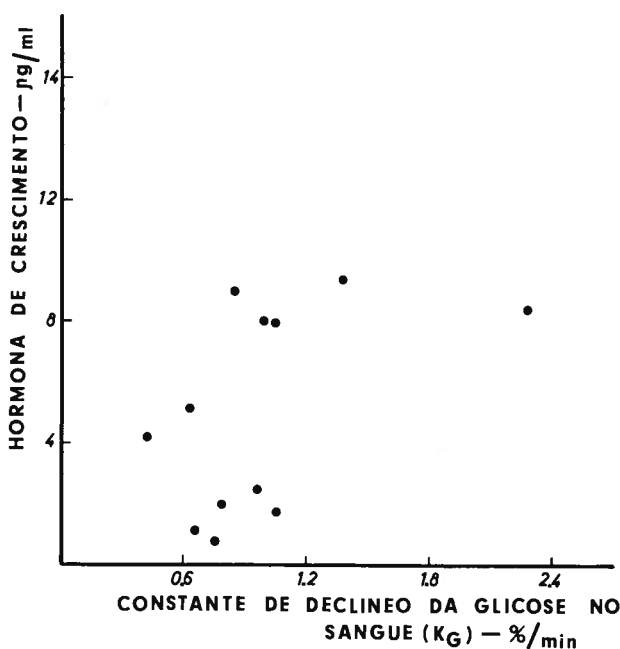


Figura 2: Ausência de correlação entre os níveis sanguíneos, em jejum, da hormona de crescimento e os valores das constantes de declínio da glicose no sangue (provas de sobrecarga i.v. de glicose), nos IRCs com filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min.

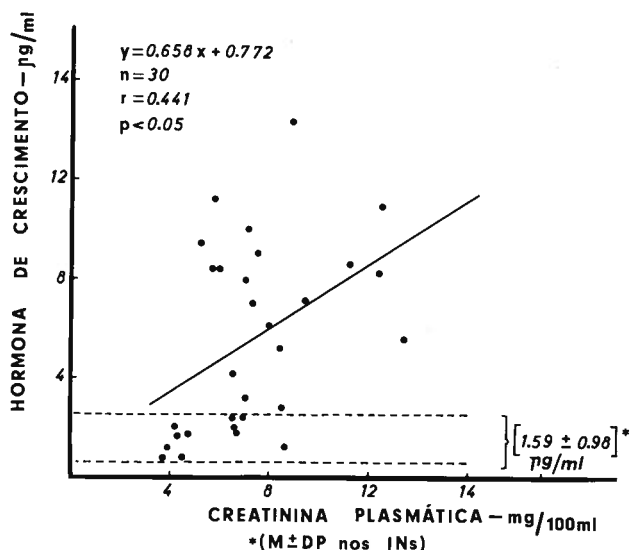


Figura 3: Correlação entre os níveis sanguíneos da creatinina e os da hormona de crescimento nos IRCs com filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min.

QUADRO 3 Níveis de glicose no sangue em jejum e após a administração i.v. de 0.33 gramas de glicose por quilograma de peso corporal. Constantes de decrescimento da glicose no sangue.

	Min.	Glicose no sangue										Kg
		0	5	10	15	20	25	30	35	40	60	
mg / 100 ml												
Grupo de INs	M ±	72,4	211,7	182,8	156,0	139,4	127,2	113,2	101,1	92,7	77,3	2,09
	DP	7,4	19,7	15,5	16,4	16,7	16,8	15,1	14,9	14,4	11,9	0,40
Grupo de IRCs	M ±	86,3***	240,3*	205,3**	189,7***	178,3***	167,7***	160,3***	155,3***	146,8***	129,2***	0,98***
	DP	8,0	34,6	20,5	21,9	24,6	26,7	27,8	27,8	28,5	25,3	0,48

* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

COHEN²⁹ e TCHOBROUTSKY³⁰ referem ter observado, nos IRCs, uma resposta glucídica à insulina exógena com uma amplitude máxima normal. No entanto, CERLETY,⁸ HORTON,³¹ PERKOFF,¹⁰ SPITZ¹¹ e WESTERVELT¹² referem resultados semelhantes aos nossos e deles retiram idêntica conclusão: existência, nos IRCs, de uma resistência periférica à actividade biológica da insulina.

Uma vez que a HC actua como antagonista da actividade insulínica no que diz respeito à sua acção sobre a glicose a nível periférico,¹³⁻¹⁶ surgiu a hipótese de serem os níveis circulantes anormais de HC os responsáveis, na insuficiência renal crónica, pela diminuição da tolerância aos glucídicos.

Nã nossa casuística sessenta e três por cento dos 30 IRCs com filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min apresentam níveis sanguíneos de HC anormalmente elevados.

Resultados muito semelhantes são referidos por HORTON,⁹ SPITZ,¹¹ WRIGHT,³¹ SAMAAN,³² ORSKOV,³³ REAVEN,³⁴ OLGAARD.³⁵ Além disso alguns destes autores referem que numa grande percentagem de IRCs não se observa a descida dos níveis sanguíneos de HC após a administração oral ou i.v. de glicose, tal como acontece nos INs.^{9, 31-33}

É interessante notar que nos diabéticos, ao contrário do que acontece nos IRCs com diminuição da tolerância aos glucídicos, os níveis sanguíneos de HC são normais e respondem normalmente à sobrecarga de glicose.^{9, 36, 37}

A boa correlação existente entre os valores plasmáticos da creatinina e da HC (Fig. 1) constitui um bom argumento a favor da existência de uma relação causa e efeito entre a insuficiência renal e o aumento no sangue da HC.^{11, 31, 34}

No entanto, ainda hoje se desconhece qual ou quais os verdadeiros mecanismos responsáveis pelo aumento da HC na insuficiência renal crónica.

De acordo com PIMSTONE³⁸ é mais provável que o aumento resulte de uma hipersecreção hormonal que de uma redução da respectiva clearance metabólica.

WRIGHT³¹ e SAMAAN³² verificaram que, tal como está descrito para os casos de desnutrição por deficiente ingestão proteica,³⁹ existe nos IRCs uma correlação inversa entre os níveis sanguíneos de HC e os de albumina. Este facto leva-os a sugerir que os níveis anormalmente elevados de HC, que se observam nos IRCs, são o reflexo de uma má nutrição proteica, consequência da insuficiência renal. Não existem, contudo, provas concludentes de que não sejam outros os estímulos em causa.³²

Apesar da demonstração da existência de níveis sanguíneos elevados de HC nos doentes IRCs vários factos se

opõem à hipótese que pretende responsabilizá-los pelo antagonismo periférico à insulina:

- a não existência nos IRCs de uma correlação significativa entre os níveis sanguíneos de HC e o grau de intensidade da anomalia glucídica (Fig. 2). Apenas ORSKOV,³³ ao contrário da maioria dos outros autores,^{9, 11, 31, 32} refere ter encontrado uma correlação positiva e significativa entre os níveis sanguíneos da HC e os valores da glicemia registados às duas horas da prova de sobrecarga oral de glicose;
- ausência de correlação, nos IRCs, entre os níveis sanguíneos da HC e o grau de sensibilidade à insulina exógena (Fig. 4);
- apesar de se manterem em jejum os níveis elevados de HC e se continuarem a observar respostas paradoxais da HC à sobrecarga oral e i.v. da glicose, observa-se uma nítida melhoria do metabolismo glucídico nos IRCs em hemodiálise;^{33, 40}

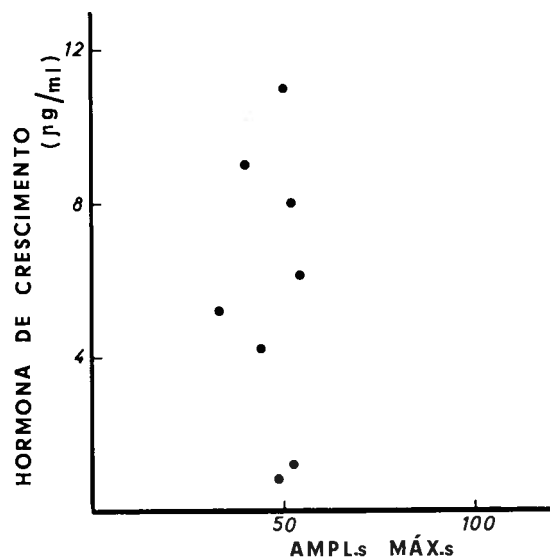


Figura 4: Ausência de correlação entre os níveis sanguíneos, em jejum, da hormona de crescimento e as amplitudes máximas de descida da glicose (provas de sensibilidade à insulina exógena), nos IRCs com filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min.

QUADRO 4 Níveis da glicose no sangue em jejum e após a administração de 0.1 U.I. de insulina por quilograma de peso corporal. Constantes de declínio da glicose no sangue (kg).

Prova da sensibilidade à insulina exógena (0.1 U.I./kg peso corporal)								
Caso N.º	Min.	Glicose no sangue						
		0	15	30	45	60	90	120
Grupo de INs		mh/100 ml						
Média ± DP		77,7 ±5,1	43,0 ±3,6	29,6 ±2,2	44,8 ±2,8	60,1 ±3,2	72,9 ±4,2	77,8 ±5,4
Grupo de IRCs								
Média ± DP		85,2 ±11,0	62,6 ±14,0	51,6 ±11,3	48,5 ±9,2	55,2 ±7,9	67,5 ±9,8	78,1 ±10,9

[* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001]

d) KANIS e colaboradores⁴⁰ verificaram que nos IRCs em hemodiálise, ao aumento dos níveis circulantes da HC determinados pela administração de bromocriptina (2 bromo-alfa-ergocriptina), não corresponde qualquer alteração na tolerância aos glucidos nem qualquer modificação no tipo de resposta insulínica à glicose.

Este conjunto de factos leva-nos a admitir que na insuficiência renal crónica não são os níveis sanguíneos anormais da HC os responsáveis pela diminuição da tolerância aos glucidos ou que, pelo menos, não constituem o factor dominante na génese desta anomalia.

BIBLIOGRAFIA

- ALFREY, A. G.; SUSSMAN, K. E.; HOLMES, J. H.: Changes in glucose metabolism induced by dialysis in patients with chronic uremia. *Metabolism* 1967; 16: 733.
- AMATÚZIO, D. S.; STUTZMAN, F. L.; VANDERBILT, M. J.; NESBIT, S.: Interpretation of the rapid intravenous glucose tolerance test in normal individuals and in mild diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1953; 32: 428.
- BALESTRI, P. L.; RINDI, P.; BIAGINI, M.; GIOVANNETTI, S.: Effects of uraemic serum, urea, creatinine and methylguanidine on glucose metabolism. *Clin. Sci* 1972; 42: 395.
- BEAR, A. G.; BILLING, B. H.; SHERLOCK, S.: The response of the liver to insulin in normal subjects and in diabetes mellitus: hepatic vein catheterization studies. *Clin. Sci.* 1952; 11: 151.
- BLAGG, C. R.; ESCHBACH, J. W.; SAWYER, T. K.; CASARETTO, A. A.: Dialysis for end-stage diabetic nephropathy. *Proc. Dialysis Transplant Forum* 1971; 1: 133.
- MARTINS PRATA, M.: Secreção pancreática de insulina nos doentes em insuficiência renal crónica. *Acta Méd. Port.* 1979; 1: 325.
- MARTINS PRATA, M.: Deficiência em potássio na insuficiência renal crónica. Sua influência no metabolismo glucídico. *Jornal Soc. Ciências Med. Lisboa* 1978; CXLII: 33.
- BALESTRI, P. L.; BIAGINI, M.; RINDI, P.; GIOVANNETTI, S.: Uremic toxins. *Arch. Intern. Med.* 1970; 126: 843.
- COHEN, B. D.; HOROWITZ, H. I.: Carbohydrate metabolism in uremia: inhibition of phosphate release. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1968; 21: 21-407.
- COHEN, B. D.: Guanidinosuccinic acid in uremia. *Arch. Int. Med.* 1970; 126: 846.
- MACKLER, B.; LICHTENSTEIN, H.; GUEST, G. M.: Effects of ammonium chloride acidosis on glucose tolerance in dogs. *Amer. J. Physiol.* 1952; 168: 126.
- WALKER, B. G.; PHEAR, D. N.; MARTIN, F. I. R.; BAIRD, C. W.: Inhibition of insulin by acidosis. *Lancet* 1963; II: 964.
- RANDLE, P. J.; GARLAND, P. B.; HALES, C. N.; NEWSHOLME, E. A.: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; I: 786.
- SCHALCH, D. S.; KIPNIS, D. M.: Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma nonesterified acids. *J. Clin. Invest.* 1965; 44: 2010.
- YALOW, R. S.; BERSON, S. A.: Radioimmunoassay of human growth hormone in plasma. Proc. Int. Symp. «Growth Hormone», Milan, 1968. Excerpta. Med., ICS 158, 1968, ed. A. Cecile & E. E. Muller.
- MANUELA HENRIQUES, M.; AMPARO SANTOS, M.; GOMES DA SILVA, C. D.; GONÇALVES SOBRINHO, L.: O valor do doseamento da somatotrofina no estudo de crianças com atraso estatoponderal. Apresentação de 2 casos de carência isolada de hormona de crescimento. (Em publicação).
- CERLETTI, J.M.; ENGBRING, N. H.: Azotemia and glucose intolerance. *Ann. Intern. Med.* 1967; 66: 1097.
- HORTON, E. S.; JOHNSON, C.; LEBOVITZ, H. E.: Carbohydrate metabolism in uremia. *Ann. Intern. Med.* 1968; 68: 63.
- PERKOFF, G. T.; THOMAS, C. L.; NEWTON, J. D.; SELLMAN, J. C.; TYLER, F. H.: Mechanism of impaired glucose tolerance in uremia and experimental hyperazotemia. *Diabetes* 1958; 7: 375.
- SPITZ, I. M.; RUBENSTEIN, A. H.; BERSHON, I.; ABRAHAMS, C.; LOWY, C.: Carbohydrate metabolism in renal disease. *Quart. J. Med.* 1970; 154: 201.
- WESTERVELT Jr., F. B.; SCHREINER, G. E.: The carbohydrate intolerance of uremia patients. *Ann. Intern. Med.* 1962; 57: 266.
- COTES, P. M.; REID, E.; YOUNG, E. G.: Diabetogenic action of pure anterior pituitary growth hormone. *Nature* 1949; 164: 209.
- MITCHELL, M. L.; RABEN, M. S.; ERNESTI, M.: Use of growth hormone as a diabetic stimulus in man. *Diabetes* 1970; 19: 196.
- YALOW, R. S.; GOLDSMITH, S. J.; BERSON, S. A.: Influence of physiologic fluctuation in plasma growth hormone on glucose tolerance. *Diabetes* 1969; 18: 402.
- ZIERLER, K. L.; RABINOWITZ, D.: Roles of insulin and growth hormone, based on studies of forearm metabolism in man. *Medicine* 1963; 42: 385.
- BRIGGS, J. D.; BUCHANAN, K. D.; LUKE, R. G.; MCKIDDIE, M. T.: Role of insulin in glucose intolerance in uraemia. *Lancet* 1967; I: 462.
- CHRISTENSEN, N. J.: Notes on the glucose oxidase method. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1967; 19: 379.
- BASTENIE, P. A.; CONRAD, V.; FRANKSON, J. R. M.; KESTENS, J.; KOVAKS, L.: Étude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineuse chez l'homme normal et détermination d'un coefficient d'assimilation glucidique. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1953; 93: 277.

29. COHEN, B. D.: Abnormal carbohydrate metabolism in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 1962; 57: 204.
30. TCHOBROUTSKY, G.; COLLIN DE L'HORTET, G.; ROSSELIN, G.; ASSAN, R.; DEROT, M.: Étude de la glycorégulation dans l'insuffisance rénale chronique. *Diabetologia* 1965; 1: 101.
31. WRIGHT, A. D.; LOWY, C.; FRAZER, T. R.; SPITZ, I. M.; RUBENSTEIN, A. H.; BERSHON, I.: Serum-growth hormone and glucose intolerance in renal failure. *Lancet* 1968; II: 798.
32. SAMAN, N. A.; FREEMAN, R. M.: Growth hormone levels in renal failure. *Metabolism* 1970; 19: 102.
33. ORSKOV, H.; CHRISTENSEN, N. J.: Growth hormone in uremia I. Plasma growth hormone, insulin and glucagon after oral and intravenous glucose in uremic subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1971; 27: 51.
34. REAVEN, G. M.; WEISINGER, J. R.; SWENSON, R. S.: Insulin and glucose metabolism in renal insufficiency. *Kidney Int.* 1974; 6 (suppl.): 63.
35. OLGAARD, K.; HAGEN, C.; McNEILLY, A. S.: Pituitary hormones in women with chronic renal failure: the effect of chronic intermittent haemo-and peritoneal dialysis. *Acta Endocr. (Kbh)* 1975; 80: 237.
36. ROSSELIN, E. G.: Les dosages de l'insuline, de l'hormone de croissance et du glucagon plasmatiques au cours de la charge en glucose par voie orale en physiologie humaine, dans le diabète, l'obésité, les hypoglycémies et les syndromes hypophysaires. *Rev. Prat.* 1968; 18: 4001.
37. YALOW, R. S.; GLICK, S. N.; ROTH, J.; BERSON, S. A.: Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965; 131: 357.
38. PIMSTONE, B. L.; LE ROITH, D.; EPSTEIN, S.; KRONHEIM, S.: Disappearance rates of plasma growth hormone after intravenous somatostatin in renal and liver disease. *Rev. Prat.* 1968; 18: 4001.
39. PIMSTONE, B. L.; BARBEZAT, G.; HANSEN, J. D. L.: Growth hormone and protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1967; II: 1333.
40. KANIS, J. A.; LEDINGHAM, J. G. G.; OLIVER, D. O.; WALTON, R. J.: Effect of bromocriptine on plasma growth hormone and glucose tolerance in chronic renal failure. *Brit. Med. J.* 1976; 1: 879.

Pedido de separatas: M. Martins Prata
Departamento de Nefrologia
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa. Portugal.