



Hormona de crecimiento: acciones metabólicas y determinación

OTTO LLERENA **

Sumario.— *El presente trabajo corresponde a una revisión de las acciones metabólicas y a la determinación por medio del radioinmunoensayo de la hormona de crecimiento así como de la bibliografía pertinente sobre la materia.*

Summary.— *A review of the metabolic actions and radioimmunoassay of Human Growth Hormone, with pertinent bibliography is presented.*

Acciones metabólicas de la hormona de crecimiento.

La hormona de crecimiento ejerce influencia en las diferentes esferas del metabolismo, a saber:

a) Metabolismo proteico

Cuando se administra hormona de crecimiento a ratas hipofisectomizadas, éstas empie-

zan a crecer; el análisis de dichos animales demuestra que el cambio predominante en la composición del cuerpo es un incremento en proteínas a menudo con disminución de la grasa corporal. En el hombre y en el animal intacto, las inyecciones de esta hormona causan una retención de nitrógeno, que es debida a un incremento en la síntesis proteica; este efecto puede observarse después de uno a dos días de inyectada la hormona, sin embargo, el efecto más precoz en el hombre, en relación al metabolismo proteico, es la disminución de la úrea sanguínea, que puede ser detectada entre seis y veinticuatro horas, implicando ello que los aminoácidos están siendo convertidos en proteínas.

En el músculo se puede detectar un incremento en la captación de aminoácidos y en la incorporación de aminoácidos en proteínas. No todo el crecimiento muscular es debido a la acción de la hormona de crecimiento; el crecimiento muscular que ocurre después del ejercicio prolongado, puede producirse aun en ausencia de esta hormona.

En el hígado, la hormona de crecimiento aumenta la incorporación de aminoácidos en proteínas y la síntesis de albúmina.

** Dpto. de Medicina, U. de San Marcos, Hospital San Juan de Dios, Callao.

* Trabajo presentado en el Symposium sobre Crecimiento Cuartas Jornadas Peruanas de Endocrinología, Trujillo, Mayo 1971.

Aceptado para su publicación, 5 de mayo 1972.

A pesar de la gran cantidad de estudios clínicos, el mecanismo de acción de la hormona de crecimiento en el metabolismo proteico no está plenamente aclarado. Las investigaciones parecen probar la posible acción de esta hormona en el control de la síntesis del mensajero del ARN.

b) Metabolismo de los glúcidos

Desde hace mucho tiempo es bien conocida la acción diabetogénica de esta hormona en ciertos animales; el perro puede desarrollar hiperglicemia permanente y aun cetosis si se administra cantidad suficiente de hormona de crecimiento. El hombre no responde tan dramáticamente como el perro a la acción de esta hormona. Su administración en el hombre da lugar a dos tipos de efectos: a corto plazo y a largo plazo.

1.—Efecto a corto plazo de la administración de hormona de crecimiento.— Un efecto parecido al de la insulina ha sido observado en el hombre tras la administración endovenosa de esta hormona (1), así, 5 mg de hormona de crecimiento, por vía endovenosa produce una caída de la glicemia del 20% en sujetos intactos mientras que en diabéticos hipofisectomizados ocurre un descenso de la glicemia del 45%. Esta respuesta parece ser una acción intrínseca de la hormona de crecimiento y no el resultado de la estimulación de la liberación de insulina, puesto que en pacientes diabéticos juveniles el efecto hipoglicémico también se produce pese a que ellos tienen muy escasa insulina o no la tienen en absoluto.

2.—Efectos a largo plazo.— Constituyen los efectos clásicos de esta hormona y van paralelos al efecto lipolítico en el tejido adiposo. Entre estos efectos se tienen los siguientes: aumento de la gluconeogénesis en el hígado con aumento del pasaje de la glucosa hacia el torrente sanguíneo; disminución del transporte de la glucosa al músculo y tejido adiposo. El común denominador de estos efectos es una elevación de la glicemia; pero la elevación de la glicemia en estas bases es usualmente transitoria porque la secreción insulínica es estimulada y la captación neta de la glucosa por los tejidos es aproximadamente normal. Solamente cuando la capacidad para secretar más insulina

se pierde, la hiperglicemia persiste. De lo expuesto se deduce que la medida de la glicemia puede ser un índice engañoso de la acción diabetogénica de esta hormona. Se tiene una visión más clara de este efecto diabetogénico, cuando los niveles de glucosa sanguínea son correlacionados con los de insulina plasmática.

De acuerdo a Stein y colaboradores (2), infusiones continuas de hormona de crecimiento ocasionan cambios mínimos en la glicemia o insulinemia de ayunas. Inyecciones diarias de 10 mg de esta hormona a sujetos hipopituitarios casi no ocasionan elevación de la glicemia ni de la insulinemia. Sin embargo, luego de una sobrecarga de glucosa se evidencia claramente una disminución de la efectividad de la insulina. En la mayoría de sujetos, la administración de hormona de crecimiento no produce alteración en la curva de tolerancia a la glucosa pero sí en los niveles de insulina plasmática.

c) Metabolismo de los lípidos

Raben y Hollengerg (3) demostraron que la hormona de crecimiento tiene acción movilizadora de lípidos en el hombre. Una inyección de esta hormona (1 mg en normales y 0.5 mg en hipopituitarios) lleva a una elevación de los ácidos grasos libres en plasma, luego de 1 a 2 horas, pero durante la primera hora se produce un efecto parecido al de la insulina como veremos a continuación:

1.—Efectos a corto plazo.—Tras la inyección de hormona de crecimiento se produce una breve disminución en los ácidos grasos libres del plasma. Inicialmente, la hormona de crecimiento, incrementa la captación de glucosa, su oxidación a CO₂ y su conversión a ácidos grasos (lipogénesis). También incrementa inicialmente la conversión de aminoácidos en ácidos grasos ("liponeogénesis"). Estas acciones probablemente no son mediadas por la insulina porque no hay aumento de la síntesis de glucógeno como ocurre cuando se administra insulina.

2.—Efectos a largo plazo.—Varias horas después de una inyección de hormona de crecimiento se produce una elevación de los ácidos grasos libres plasmáticos debido a lipolisis. También después de un tiempo hay disminución de la lipogénesis en el tejido adiposo.

d) Metabolismo mineral

Los estudios de balance indican que la administración de esta hormona tanto a normales como a sujetos hipofisectomizados ocasiona retención de P, K, Na, Cl y S (4) (5).

La mayor parte de K y P retenidos pueden atribuirse a aumento de masa protoplasmática. En el caso del P, hay además aumento de la reabsorción renal de este elemento.

En cuanto al metabolismo del calcio hay cierta discrepancia en diferentes estudios en relación a si hay o no hay retención de este catión. La administración de hormona de crecimiento a sujetos intactos y a hipofisectomizados da lugar a hipercalciuria sin cambios en el calcio sérico. Aunque la absorción de calcio está aumentada, esta no llega a compensar la hipercalciuria y se produce balance negativo de calcio (6).

e) Efectos en otros tejidos

El mejor ejemplo de la acción de la hormona de crecimiento en diversos tejidos y vísceras lo tenemos en el sujeto acromegálico (visceromegalia).

Se ha demostrado que la administración de esta hormona aumenta la eliminación urinaria de hidroxiprolina. El estudio de este aminoácido en las enfermedades del sistema esquelético ha cobrado gran interés en la actualidad. Jason y colaboradores (7) han demostrado que existe relación entre el crecimiento esquelético y la eliminación urinaria de hidroxiprolina. Cuando esta eliminación es referida al área de superficie corporal, se ve que la mayor eliminación ocurre en el primer año de vida y durante la pubertad. En el enanismo de diferentes tipos su excreción está disminuida, de allí que la medición basal de este aminoácido no es de ayuda en el diagnóstico diferencial de enanismo. Sin embargo, la administración de pequeñas dosis de hormona de crecimiento normalizará las cifras de hidroxiprolina urinaria solamente en el enano hipopituitario. En el acromegálico la eliminación de hidroxiprolina urinaria está aumentada. Cuando el tratamiento de esta entidad es efectivo la hidroxiprolina debe disminuir. El valor normal promedio de hidro-

xiprolina urinaria en 40 adultos (8) fue de 26.3 mg/día.

Determinación de la hormona de crecimiento en el suero

Actualmente la determinación de la hormona de crecimiento sérica se lleva a cabo por medio del radioinmunoensayo, que es un método por medio del cual un compuesto es medido usando su habilidad para competir cuantitativa y cualitativamente con el mismo compuesto marcado radioisotópicamente por un anticuerpo. Todas las formas de radioinmunoensayo incluyen un procedimiento para separar el antígeno libre del antígeno ligado al anticuerpo. Esta separación puede llevarse a cabo mediante precipitación de un segundo anticuerpo (9), cromatoelectroforesis (10), etc.

La capacidad del anticuerpo de absorberse a superficies poliméricas (tubos plásticos) ha sido empleada para desarrollar un nuevo método: radioinmunoensayo en fase sólida (11). Los tubos plásticos son usados sin lavado previo. Cada tubo recibe 1 ml de antisuero diluido (1:100 a 1:5000), el cual puede ser succionado 10 minutos después. Luego se lavan los tubos con solución salina fisiológica por tres veces y una vez con plasma humano al 10%. Sueros y standards se diluyen 1:5 con buffer pH 9.0; incubación 16 horas a 37°C con la hormona de crecimiento marcada (0.2 ml) con 100,000 cuentas por minuto. Luego se aspira el contenido y se lava dos veces los tubos con agua potable. Se llevan los tubos al contador para ser contados durante un minuto. Cuanto mayor sea la cantidad de hormona de crecimiento del suero del paciente menor será la cuenta radioactiva del tubo plástico y viceversa. Las cuentas obtenidas en cada tubo se leen en la curva standard como es usual en este método.

Los valores normales de hormona de crecimiento en suero, según el radioinmunoensayo en fase sólida son:

Hombre: de no detectable a 3 mg/ml

Mujer : de no detectable a 5 mg/ml

Normalmente estas cifras pueden variar significativamente con el ejercicio, estado emocional, situaciones de emergencia (stress), sueño, fármacos etc. Por esta razón un valor ais-

lado, elevado de hormona de crecimiento sérica no puede ni debe tomarse como definitivo para hacer un diagnóstico de hipersecreción de hormona de crecimiento. Por otro lado, valores no detectables aislados, aunque fueran repetidos, no garantizan el diagnóstico de hiposecreción de esta hormona.

Para determinar si efectivamente hay hiposecreción de hormona de crecimiento, el paciente debe ser sometido a pruebas de estimulación que pueden realizarse con insulina, arginina, pirógenos, ejercicio, tolbutamida, etc. La prueba que reúne las mayores ventajas en nuestro medio es la prueba de tolerancia a la insulina, usando una dosis de 0.1 u/Kg peso, de insulina corriente vía endovenosa, para supuestos normales; media dosis para pacientes en

quienes se sospecha hipopituatirismo y doble dosis cuando se sospecha hiperproducción autónoma de hormona de crecimiento (acromegalia, gigantismo). El pico de máxima secreción de hormona de crecimiento se obtiene una hora después de la inyección de insulina. Su ausencia en estas condiciones es altamente sugestiva de deficiencia de hormona de crecimiento.

Cuando se sospecha hipersecreción de esta hormona se debe indicar la prueba inhibitoria, que es la tolerancia a la glucosa. En el sujeto normal, la administración de glucosa suprime la producción de hormona de crecimiento. Cuando hay producción autónoma no se suele observar esta supresión, por el contrario, las cifras basales son parecidas a las cifras que se obtienen luego de la sobrecarga de glucosa. Tal es el caso del sujeto acromegálico activo.

Bibliografía

- 1.—Pearson, O. H., Domínguez, J. M., Greenberg, E., Pazianos, A., and Ray, B. S. Trans. Assoc. Am. Physicians, 73:217, 1960.
- 2.—Stein, M., Kipnis, D. M. and Daughaday, W. H. J. Lab. Clin. Med., 60:1022, 1964.
- 3.—Raben, M. and Hollenberg, C. H. J. Clin. Invest., 38:484, 1959.
- 4.—Raben, M. S. New Engl. J. Med. 266:31, 1962.
- 5.—Finkel, M. J. Am. J. Med, 32:588, 1962.
- 6.—Daughaday, W. H. and Parker, M. L. Ann. Rev. Med. 16:47, 1965.
- 7.—Jason, H. E., Fink, C. W., Wise, W. and Ziff, M. J. Clin. Invest. 41:1928, 1962.
- 8.—Udenfriend, S., Deiser, H., and Carwite, E., Ann Int. Med: 63: 672, 1965.
- 9.—Morgan and Lazarov A. Diabetes 12: 115, 1963.
- 10.—Yalow, R. S. and Berson S. A. Nature 184:1648, 1959.
- 11.—Catt, K and Tregear, G. W. Science 158:1570, 1967.