

Conferencia

Factores de crecimiento en la anorexia nerviosa y la obesidad

M. HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

El crecimiento es un proceso *determinado* genéticamente a través de un mecanismo poligénico, y *modulado* por un amplio grupo de factores extragenéticos. Teniendo en cuenta la función que cumplen dentro de la dinámica del crecimiento, todos estos factores pueden agruparse en dos grandes apartados: factores permisivos o condicionantes y factores reguladores.

Los factores permisivos son todas aquellas condiciones necesarias para mantener un metabolismo celular normal que permita a las células crecer y multiplicarse.

Los factores reguladores son los encargados de convertir las instrucciones contenidas en los genes en el fenotipo del individuo adulto, siempre que las condiciones ambientales y el conjunto de factores permisivos lo haga posible. Su función es poner en marcha, acelerar o retardar los procesos bioquímicos responsables de la diferenciación, división y crecimiento celular. Forman parte de este grupo de factores algunas hormonas, y los factores de crecimiento tisulares.

Dentro de este complejo sistema modulador, la nutrición es el factor permisivo más importante y, además, constituye un elemento fundamental para el adecuado funcionamiento de los factores reguladores ⁽¹⁾.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA NUTRICIÓN SOBRE EL CRECIMIENTO

La nutrición actúa sobre el crecimiento a través de dos mecanismos fundamentales: de una manera directa, mediante el efecto que el aporte de sustratos energéticos y moléculas con funciones estructurales tiene sobre el metabolismo celular, e indirectamente a través del sistema endocrino

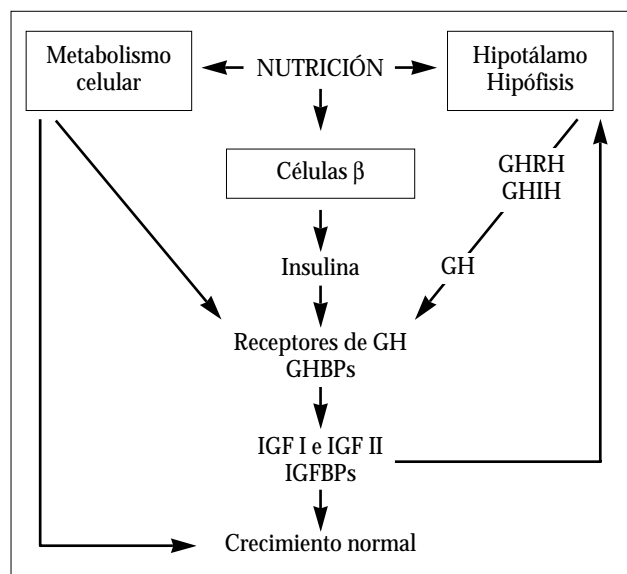


Figura 1. Representación esquemática de las acciones de la nutrición sobre el crecimiento. Además de actuar directamente sobre el metabolismo celular, modula la regulación endocrina y paracrina a través de la insulina y el eje GH-IGFs. (GH: Hormona de crecimiento hipofisaria; GHBPs: proteínas transportadoras de GH; IGF-I e IGF-II: factores de crecimiento similares a la insulina; IGFBPs: proteínas transportadoras de IGFs; GHRH: hormona hipotalámica estimuladora de la secreción GH; GHIH: hormona hipotalámica inhibidora de la secreción de GH).

no y los factores tisulares de crecimiento (regulación endocrina y paracrina).

Aunque todas las hormonas participan en la acción reguladora de los nutrientes sobre el crecimiento, las más directamente implicadas son la insulina y el eje de la hormona de crecimiento (Fig. 1).

El mecanismo de la interacción nutrientes-hormonas se encuentra aún en una fase de investigación incipiente, pero

desde hace tiempo se sabe que en los cuadros de malnutrición hay una detención o enlentecimiento de la velocidad de crecimiento y niveles bajos de IGF-I, a pesar de encontrarse en suero concentraciones elevadas de hormona de crecimiento⁽²⁾. Más recientemente el análisis de la secreción de GH de 24 horas ha demostrado que, tanto el ayuno, como la malnutrición crónica, modifican el perfil secretorio de la GH, a través del aumento del número y de la amplitud de los episodios secretorios, lo que se traduce en un aumento de la secreción total en 24 horas⁽³⁾. Lo contrario que en los cuadros de hiperfagia-obesidad.

En consecuencia, se puede concluir que la hiponutrición provoca una alteración del mecanismo regulador de la secreción de hormona de crecimiento y crea una situación de resistencia a la GH. Las causas de esta resistencia no se conocen completamente y probablemente son múltiples. En primer lugar, la restricción calórica y la hipoinsulinemia provocan una disminución de los receptores de alta afinidad y de la proteína transportadora de GH, tal como ha sido demostrado por Counts et al.⁽⁴⁾ y por nuestro grupo⁽⁵⁾, en pacientes con anorexia nerviosa, y por Underwood en la rata, en la que pudo demostrar que el ayuno daba lugar a una disminución de la capacidad de unión de la GH a los hepatocitos, que era reversible y se corregía con la realimentación⁽⁶⁾.

Sin embargo, los mismos autores, en un estudio posterior, observaron que la correlación entre la concentración de IGF-1 en suero y el número de receptores era muy débil, lo que sugería que existieran, además, alteraciones postreceptor⁽⁷⁾. En el momento actual, se sabe que la hipoinsulinemia que acompaña a la malnutrición, reduce la transcripción del gen de IGF-I y que la reducción en la disponibilidad de aminoácidos actúa, a nivel postranscripcional, limitando la producción de IGF-I⁽⁸⁾.

Además de la acción sobre la concentración de IGF-I, las alteraciones de la nutrición actúan sobre su actividad, a través de sus proteínas transportadoras (IGFBPs), que es un conjunto de proteínas que actúan modificando su biodisponibilidad y su vida media, además de regular su acceso a las células diana⁽⁹⁾.

La más importante de todas ellas es la IGFBP-3, que transporta el 95% del total de la IGF-I y circula en el plasma como un complejo ternario de 150 KD, compuesto por una subunidad, que es una glicoproteína ácido-lábil apro-

ximadamente de 80-85 KD, (subunidad a) y otra glicoproteína ácido-estable (subunidad B) que se une a la molécula de IGF-1, o IGF-2, que es la tercera subunidad del complejo.

Esta proteína actúa como un reservorio IGF-1, que garantiza un aporte continuo de IGF-1 libre a las células, en una concentración que facilita la unión al receptor, al tiempo que impide su unión a otros, como el receptor para insulina, y los efectos nocivos de ésta (hipoglucemia, acidosis) en condiciones de escasa disponibilidad de sustratos.

El mecanismo a través del cual se produce este efecto ha sido explicado por Blum et al.⁽¹⁰⁾ por medio de un modelo cinético, según el cual las amplias oscilaciones de las concentraciones en suero de IGF-1, que se producen como consecuencia del ritmo pulsátil de secreción de ésta, se atenúan por la presencia de las proteínas transportadoras. Esto permite que la oferta a las células de IGF-1 libre se haga a una concentración baja y de manera continuada, lo que facilita la unión a los receptores de IGF-1, cuya constante de disociación es similar a la de las IGFBPs, y no a los receptores de insulina, cuya constante de disociación es más elevada y por consiguiente su afinidad menor.

Además de la IGFBP-3, que es la más importante cuantitativamente, hay otras cinco proteínas transportadoras, que son moléculas de menor tamaño y no se unen a la subunidad a⁽⁹⁾. De las que se conocen mejor sus relaciones con la nutrición son: la IGFBP-1 e IGFBP-2, que no son GH dependientes y cuya concentración en sangre varía rápidamente con la ingesta y los niveles de insulina con los que guarda una correlación negativa. Sus funciones son: actuar como lanzadera transportando IGF-1 desde el interior del espacio vascular al espacio extracelular, dirigir la IGF-1 hacia las células diana, modular la actividad mitogénica de la IGF-1 y servir de "basurero" retirando el exceso de IGF de los tejidos y atenuando, así, la actividad *insulin-like* de la IGF-1.

EL EJE GH-IGFS EN DOS MODELOS CONTRAPUESTOS DE MALNUTRICIÓN: OBESIDAD Y ANOREXIA NERVIOSA

Anorexia nerviosa

En la anorexia nerviosa se produce una reducción voluntaria de la ingesta de alimentos que conduce a una situación

de malnutrición crónica. Precisamente por tratarse de un proceso en el cual no se han encontrado alteraciones orgánicas responsables de la alteración, constituye un buen modelo para estudiar la repercusión de la malnutrición sobre el eje GH/IGF.

Aunque se han publicado diversos trabajos en los que se analizan aspectos parciales de la secreción y actividad de la hormona de crecimiento, no se ha llevado a cabo un análisis completo del eje GH/IGF en los mismos pacientes en el momento del diagnóstico y después del tratamiento de rehabilitación nutricional. En un trabajo diseñado para el estudio de los cambios endocrinos durante un año de tratamiento dietético, nuestro grupo ha realizado un seguimiento de 50 adolescentes con anorexia nerviosa y hemos comparado los resultados con los obtenidos en 56 adolescentes normales de la misma edad⁽⁶⁾.

En contra de los hallazgos publicados por otros autores, que encuentran tasas elevadas⁽⁴⁾ o bajas de GH en suero⁽¹¹⁾ en relación con la duración de la enfermedad, en nuestra serie la secreción espontánea de GH en horas es heterogénea, y se puede hablar de dos subpoblaciones: hipo e hipersecretoras, sin que exista correlación entre la secreción, valorada a través de la concentración integrada o del área pulsátil, con la duración del proceso, el peso o el índice de masa corporal. Esta alteración, al contrario de lo que sucede en otros cambios hormonales, es muy sensible al tratamiento dietético y se normaliza en cuanto se recupera el 6-8% del peso inicial^(5,12).

Independientemente de que la secreción de GH esté aumentada o disminuida, en todos los pacientes existía una disminución de la proteína transportadora de GH de alta afinidad (GHBP). Puesto que esta proteína es la porción extracelular del receptor de GH y su nivel no se correlaciona con el de GH se puede concluir que los cambios nutricionales serían los responsables directos de esta alteración, que a su vez explicaría, al menos en parte, la resistencia de las células diana a la GH y la disminución de la concentración sérica de la IGF-I total y de la IGFBP-3 que son GH dependientes.

Por el contrario, la IGFBP-1 e IGFBP-2, están claramente aumentadas, seguramente como consecuencia de la hipoinsulinemia, que es constante en todos los pacientes y persiste a lo largo del periodo de seguimiento; incluso cuando han recuperado un 10% del peso inicial.

Obesidad

El patrón de crecimiento en la obesidad se caracteriza por una aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. Habitualmente va acompañado de desarrollo sexual precoz, y por esta razón, aunque a lo largo de la infancia y adolescencia tienen una talla superior a la media, en la edad adulta no se encuentran diferencias significativas.

No se ha encontrado una explicación satisfactoria para la aceleración del crecimiento, sin embargo, se ha descrito una serie de cambios en el patrón secretorio de la GH, de su actividad y del sistema periférico del eje GH/IGF, que no siempre han sido concordantes^(7,13,14).

En un intento de profundizar en el conocimiento de estas alteraciones y analizar la respuesta a la restricción calórica hemos realizado un estudio en una serie de 65 niños con obesidad exógena⁽¹⁵⁾.

El hallazgo más importante fue una alteración llamativa del eje GH-IGF que era más intensa al diagnóstico pero que aún no se había normalizado completamente a los 6 y 12 meses de la restricción dietética, a pesar de haber perdido el 25% y 50% del exceso de peso, valorado a través del *standard deviation score* (SDS) del índice de masa corporal (BMI).

La secreción espontánea de GH, estimada a través de la secreción integrada de 24 horas y mediante el área pulsátil, era significativamente más baja que en los controles. A medida que disminuyó el índice de masa corporal la secreción fue aumentando progresivamente y cuando el BMI SDS se redujo al 50% no era significativamente diferente de los controles ya a partir de la segunda observación.

En el eje periférico de la GH también se aprecian cambios importantes. Los niveles de IGF-I total son normales, en cambio la fracción libre se encuentra elevada en las tres determinaciones y lo mismo sucede con la IGF-II.

En relación con la insulina todos los pacientes mostraban una hiperinsulinemia que persistió a pesar de la reducción del exceso de peso.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La conclusión más importante es que, tanto la malnutrición por exceso, como por defecto provoca alteraciones

TABLA I. CAMBIOS RELATIVOS EN LOS COMPONENTES DEL EJE GH-IGF EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA Y OBESIDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y TRAS DOCE MESES DE TERAPIA NUTRICIONAL (RECUPERACIÓN \geq 10% DEL PESO INICIAL Y REDUCCIÓN \geq 50% DEL IMC-DE, RESPECTIVAMENTE). AMBOS GRUPOS SE COMPARAN CON CONTROLES NORMALES.

	Anorexia diagnóstico	Anorexia (\geq 10% peso inicial)	Obesidad diagnóstico	Obesidad (\geq 50% IMC-DE)
GHBP	↓	Normalización	↑	Normalización
IGF-I	↓	↓	Normal	Normal
IGF-I 1	↑	↑	↑	↑
IGF-II	↑	↑	↑	↑
IGFBP-1	↑	↑	↓	↓
IGFBP-2	↑	↑	↓	↓
IGFBP-3	↓	↓	↑	Normalización
Insulina	↓	↓	↑	↑

en el patrón de secreción de la hormona de crecimiento y en su actividad biológica. Esta modificación de la actividad de la GH se refleja claramente en los cambios observados en el sistema distal del eje de la hormona, concretamente en los niveles séricos de la IGF-I total, de la fracción de IGF-I libre, de la IGF-II y de sus principales proteínas transportadoras: IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-3 (Tabla I).

Algunos de estos cambios, que en general son opuestos en la obesidad y en la anorexia nerviosa, son independientes de la concentración sérica de GH, lo que pone de relieve que la modificación del estado nutricional tiene una acción directa e independiente de la GH sobre la síntesis y actividad biológica de los factores de crecimiento similares a la insulina. Aunque existen aún muchas lagunas en el conocimiento de los mecanismos moleculares a través de los cuales, el exceso o deficiencia del aporte energético, proteínas o determinados nutrientes esenciales ejercen su acción, nuestros datos y los publicados por otros autores, permiten establecer algunas conclusiones que estarían de acuerdo con los hallazgos.

En primer lugar, el aumento de la obesidad y la disminución en la anorexia nerviosa de la GHBP, que refleja indirectamente el número de receptores para GH, explicaría la elevación de la IGF-I y la IGFBP-3 en la obesidad, a pesar de una disminución o aumento de la secreción de GH. Por el contrario, las concentraciones séricas bajas en la anorexia, incluso en la subpoblación de pacientes hipersecretores, reflejaría una resistencia a la acción fisiológica de la GH sobre las células diana.

Otro hecho de gran importancia es la falta de correlación entre la fracción libre de IGF-I y la IGF-I total. Se tra-

taría de un mecanismo compensador, para aumentar la eficacia de ésta, que sería mediada por los cambios en la IGF-II y las proteínas transportadoras.

La tercera observación de interés es que las modificaciones hormonales, a pesar de ser secundarias a la alteración del estado nutricional y los cambios metabólicos que conlleva, tardan en normalizarse más que el propio estado de nutrición. Probablemente el desajuste que provoca el déficit o exceso de ingesta en otras hormonas, especialmente la insulina, es responsable de esta persistencia, incluso cuando el BMI ya ha mejorado significativamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández M. Fisiología del crecimiento y desarrollo somático. En: Sánchez Villares E (ed.). *Pediatría Básica*. Madrid: Idepsa; 1980. p. 139-150.
- Underwood L, Clemmons MJM, D'Ercole J, Ketelslegers JM. Regulation of somatomedin-C/insulin-like growth factor I by nutrients. *Hormone Res* 1986; **24**:166-176.
- Argente J. Nutrición y crecimiento: influencia de la hormona y los factores de crecimiento. *Actualidad Nutricional* 1991; **5**:9-15.
- Counts DR, Gwitritsman H, Carlsson LMS, Lesem M, Cutler GB Jr. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**:762-767.
- Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, Morandé G, Hernández M. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: Effect of short-and long-term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **7**:2084-2092.

6. Underwood L, Smith EP, Clemmons DP, Maes D, Ketekslegers JM. The production and actions of insulin-like growth factors: their relationship to nutrition and growth. En: Tanner JM (ed.) *Auxology* 88. Londres: Smith-Gordon, Nishimura; 1989. p. 235-249.
7. Thissen JP, Underwood L, Ketelslegers JM. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; **15**:80-101.
8. Strauss DS, Hayden JM, Marten NW. Molecular mechanisms for nutritional regulations of genes for IGF-I, IGF-binding proteins and other plasma proteins. En: Baxter RC, Gluckman PD, Rosenfeld RG (eds.). *The insulin-like growth factors and their regulatory proteins*. Nueva York: Elsevier; 1994. p. 33-41.
9. Bocherini B, Cianfarini S, Spadoni GL (eds.). Binding proteins for growth hormone and somatomedins. *Acta Endocrinol* 1991; **124** (Suppl. 2).
10. Blum WF, Ranke MB, Jenne E, Ketzmann K, Bievich SR. The physiological role of IGF binding protein. En Fribeh H, Thomer MO (eds.). *Hormonal regulation of growth*. Nueva York: Raven Press; 1989. p. 153-178.
11. Golden NH, Kreitzer P, Jacobson MS et al. Disturbances in growth-hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1994; **125**:655-660.
12. Hernández M. Growth factors and binding proteins in malnutrition. En: Hauspie R, Lindgren G, Falkner F (eds.) *Essays on Auxology*. Londres: Castlemead; 1995. p. 456-463.
13. Riedel M, Hoelt B, Blum WF, von zur Mühlen A, Brabant G. Pulsatile growth hormone secretion in normal-weight and obese men: differential metabolic regulation during energy restriction. *Metabolism* 1995; **44**:605-610.
14. Frystyk J, Vestbo E, Skjaerbaek CE, Orskov H. Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism* 1995; **44**:37-44.
15. Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Chowen JA, Hernández M. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short-and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 2076-2083.