

Rol Emergente del Eje GH/IGF-I en el Control Cardiometabólico

Carla R.P. Oliveira, Rafael A. Meneguz-Moreno, Manuel H. Aguiar-Oliveira, José A. S. Barreto-Filho

Universidade Federal de Sergipe, Aracajú, SE, Brasil

Resumen

La hormona de crecimiento (GH), principal regulador del crecimiento postnatal, tiene importantes acciones metabólicas en diversos tejidos, sinérgicas o incluso antagónicas a las del factor de crecimiento, a semejanza de la insulina tipo I (IGF-I) producido, principalmente, en el hígado y después del vínculo del GH con su receptor. Experimentos en modelos animales indican un papel importante del GH en la resistencia a la insulina, mientras que el papel del IGF-I en esa condición, todavía no está completamente elucidado. En los humanos, el GH genera el aumento de la lipólisis y de la oxidación lipídica, mientras que el IGF-I desencadena el aumento de la oxidación lipídica solamente desde el punto de vista crónico. Mientras las acciones sobre el crecimiento son de tiempo limitado, las acciones metabólicas y cardiovasculares del eje GH/IGF-I duran toda la vida. Los efectos potenciales anabólicos del GH han sido utilizados en condiciones crónicas e hipercatabólicas, aunque las investigaciones sobre los desenlaces clínicos todavía sean escasas. En este artículo, pretendemos revisar las acciones metabólicas del GH provenientes de modelos animales, los estudios en humanos normales y en individuos con deficiencia de GH, diabetes mellitus tipo 1, síndrome metabólico, estados hipercatabólicos y la relación del eje GH/IGF-I con las adipocinas, disfunción endotelial y aterogénesis.

Introducción

La hormona del crecimiento (GH), es el principal regulador del crecimiento postnatal, y posee importantes acciones metabólicas. El GH se vincula a su receptor (GHR) y vía activación del sistema JAK-STAT¹, estimula especialmente el hígado la producción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), que se vincula a una de las seis proteínas transportadoras (IGFBPs1-6), especialmente la IGFBP3, y la subunidad ácido-lábil, formando el complejo ternario, que funciona como un reservorio circulante del IGF-I, impidiendo su rápido *clearance*. El IGF-I se vincula a su receptor, que a su vez presenta una considerable homología con el receptor de insulina, ambos receptores acoplados a la tirosinacinasas. El receptor del IGF-I se conecta con una gran afinidad al IGF-I y con afinidad a la insulina. Lo contrario ocurre con el receptor de insulina. Mientras que el IGF-I actúa básicamente sobre el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación celular, la insulina

queda primariamente envuelta en la homeostasis metabólica. Sin embargo, puede darse un efecto cruzado entre un conector y el receptor del otro. Las mayores diferencias funcionales entre IGF-I y la insulina son causadas por dos factores. Primero, y pese a que los dos receptores están expresados virtualmente en todos los tejidos, existe una expresión diferencial de esos receptores. Mientras que el receptor de la insulina está altamente expresado en el músculo, hígado y tejido adiposo blanco en los adultos, el receptor de IGF-I queda mínimamente detectado en esos dos últimos sitios. La expresión del receptor de IGF-I sin embargo, se compara a la del receptor de insulina en el músculo esquelético. Segundo, la diversidad en los dominios intracelulares de los receptores en los diferentes tejidos conlleva a diferentes acciones biológicas.

Los efectos del GH sobre los adipocitos pueden ser mediados vía receptor β 3-adrenérgico, en cambio, en el músculo esquelético y el hígado, los efectos son mediados vía GHR y activación del sistema JAK-STAT. En esos tejidos, la señalización del GH interactúa con aquella de la insulina². El GH antagoniza las acciones de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos tanto directamente, por medio de los mecanismos de bloqueo de la señalización celular, como indirectamente, por el estímulo a la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres (AGL) en los adipocitos. En el hígado, el IGF-I suprime la producción hepática de glucosa vía receptor de insulina, en función de la escasa expresión hepática del receptor del IGF-I. El IGF-I estimula la diferenciación de los preadipositos mediante la actuación sobre el receptor del IGF-I, extensamente expresado en esas células, mientras que en los adipositos maduros las acciones del IGF-I son tal vez intermediadas por el receptor de insulina, ampliamente expresado en esas células. En el músculo, el IGF-I posee efectos directos en la captación de la glucosa³. En este artículo, se abordarán sintéticamente las acciones metabólicas del GH que provienen de modelos animales, los estudios en humanos normales y en individuos con una deficiencia de GH, diabetes mellitus tipo 1, síndrome metabólico, estados hipercatabólicos y la relación del eje GH/IGF-I con las adipocinas, disfunción endotelial y aterogénesis.

Acciones metabólicas del GH en modelos animales

Los ratones con delección del gen del *GHR* son hipersensibles a la insulina en razón del aumento del número de los receptores de insulina en el hígado, pero con una tolerancia disminuida a la glucosa a causa de un menor número de células β pancreáticas y de una reducida secreción de insulina, en consonancia con la reducción del estímulo del GH, vía IGF-I en la masa de células β pancreáticas⁴. La expresión génica de IGF-I en los islotes pancreáticos de esos animales, restaura la masa de células beta, normalizando la producción de insulina y la tolerancia a la glucosa⁵. Otro modelo estudiado es el del ratón casero con una deficiencia hepática de IGF-I⁶. En ese modelo, notamos una reducción de un 75% del IGF-I circulante, con el aumento

Palabras clave

Lipólisis, grelina, factor de crecimiento insulin-like I, metabolismo, resistencia a la insulina.

Correspondencia: Carla R. P. Oliveira •

Av. Adélia Franco, 2288, Apt. 704, Maragogi, Luzia – 49048-010 – Aracaju, SE, Brasil

E-mail: carlarpo@uol.com.br

Artículo recibido el 26/10/10; revisado recibido el 17/02/11; aceptado el 11/03/11.

del GH y de la insulina, y cerca de cuatro veces con niveles de glicemia normales, lo que sugiere insulino-resistencia, con tolerancia a la glucosa aparentemente normal. Por medio de la técnica del *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico, se verificó que esa insulino-resistencia ocurre básicamente, en el músculo y solamente más tarde en el hígado y en el tejido adiposo.

Para distinguir si la insulino-resistencia proviene de la baja concentración de IGF-I o de los elevados niveles de GH, se hicieron estudios en animales transgénicos oriundos del cruce de los animales con deficiencia hepática de IGF-I con otros que expresan un antagonista del GH⁷. En la progenia obtenida en esos animales, la sensibilidad a la insulina fue restaurada de acuerdo con los estudios en humanos, en que el uso del antagonista del GH en la acromegalia también mejoró la insulino-sensibilidad. Cuando fueron cruzados los ratones caseros con deficiencia hepática de IGF-I con otros que tenían delección de gen de la subunidad ácido-labil, obtuvimos animales con niveles de IGF-I todavía más bajos y con niveles mucho más elevados de GH, cerca de diez veces con relación a los ratones caseros normales⁸. Esos animales mostraron una mejoría de la captación de la glucosa en el músculo y en el tejido adiposo, pero ninguna mejoría de la supresión de la producción hepática de glucosa durante el *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico. Si el músculo expresa también el receptor de IGF-I, no se puede excluir la participación de ese receptor en la mejor captación periférica de glucosa. Ya la falta del efecto en el hígado puede deberse a la ausencia del receptor de IGF-I en ese órgano. Resumiendo, el GH parece tener un efecto crítico en la insulino-resistencia, con el IGF-I desempeñando una posible función de modulación. A su vez, para el desarrollo de una masa normal de células beta y de la producción de insulina, el IGF-I parece ser el principal factor.

Acciones metabólicas del GH en humanos

El papel del GH en la regulación metabólica ha sido durante medio siglo minimizado por la notoria habilidad del GH en promover el crecimiento. Recientemente, se ha consolidado el concepto de que gran parte del potencial del GH en promover el crecimiento es algo secundario a su impacto metabólico⁹. Ese efecto metabólico se conoce desde los primeros trabajos con la administración de GH hipofisario en altas dosis que demostraron una acentuada lipólisis, resistencia a la insulina e hiperglicemia¹⁰. La exposición al GH conlleva al aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos, IGF-I, insulina y glucosa, todos anabólicos^{11,12}. El ayuno y el estrés amplían la secreción del GH; mientras que la alimentación en general la inhibe^{13,14}, sugiriendo un papel predominante del GH en los estados de pos absorción o de ayuno, condiciones en las cuales las concentraciones de IGF-I e insulina son bajas y las de los ácidos grasos libres y elevadas. Eso puede significar que el crecimiento GH mediado y la retención de nitrógeno sean críticamente dependientes de la movilización lipídica. En un organismo homeotérmico con escaso estocaje de carbohidratos y sin acceso inmediato a la comida, la oxidación lipídica dependiente de GH es uno de los mecanismos de obtención de energía para ahorrar proteína. Estudios con supresión selectiva de la secreción de GH en humanos con alimentación normal, y dos días de ayuno, sugieren que el GH endógeno no tiene una acción relevante en la regulación metabólica a corto plazo, como en el período de pos absorción (ayuno nocturno), pero sí que posee un rol fundamental como estimulador de la lipólisis durante el ayuno

prolongado¹⁵, lo que puede haber representado una ventaja evolutiva en períodos de escasez alimentaria.

El pico nocturno de GH precede al pico de los ácidos grasos libres y de los cuerpos cetónicos durante aproximadamente dos horas, el mismo tiempo de latencia necesario para la elevación de los ácidos grasos libres después de la infusión de GH en humanos en estado de pos absorción¹⁶. En un modelo de hipersecreción de GH, como en la diabetes mellitus tipo 1 con control de glucemia precario, ocurre un estado de excesiva lipólisis y cetogénesis, en razón de la incapacidad de secreción compensatoria de insulina por las células β del páncreas¹⁷.

La lipólisis exagerada proveniente de GH ocurre especialmente en el tronco¹³, envuelve la estimulación de la expresión génica después de la unión del receptor del GH con la JAK2 y la posterior activación de la adenil-ciclasa y estimulación de la producción del AMP cíclico, activando la lipasa hormona sensible¹⁸. Por lo tanto, podemos decir que el principal efecto del GH de por sí, es la estimulación de la lipólisis y la oxidación lipídica, además de la inhibición de la lipasa lipoproteica en el tejido adiposo, enzima fundamental para la hidrólisis de los triglicéridos para que los ácidos grasos libres puedan ser almacenados, y de la estimulación de esa enzima a nivel muscular, lo que permite una mayor utilización de los ácidos grasos libres por el músculo esquelético³. Eso ahorra las reservas de proteínas y de carbohidratos de inmediatas oxidaciones garantizando una adecuada conservación de las proteínas.

La administración de GH en dosis elevadas en voluntarios normales, provoca un aumento de la síntesis proteica y la disminución de la excreción de urea¹⁹, pero perjudica la sensibilidad insulínica del hígado y sus adyacencias, sobre todo en el músculo esquelético²⁰, evidenciando su acción antagonista a la insulina. Algunos estudios verificaron que la coadministración de derivados del ácido nicotínico que bloquean la lipólisis reduce drásticamente las acciones del GH sobre la sensibilidad insulínica y la síntesis proteica²¹. Resumiendo, podemos decir que el efecto ahorrativo de carbohidrato y proteína obtenido con GH, parece depender, en gran parte, de la estimulación de la lipólisis, aumentando las concentraciones de ácidos grasos libres y de los cuerpos cetónicos en la circulación.

Con su secreción estimulada por el GH, el IGF-I también tiene acciones metabólicas. Los receptores del IGF-I están presentes especialmente en un tejido muscular esquelético, cuya estimulación aumenta la captación de la glucosa mediante la activación de los transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT4)²², generando también una disminución de la gliconeogénesis y glicogenólisis hepática, y mejorando así la sensibilidad a la insulina y a la homeostasis glucémica, acciones insulino-símil que originaron su nombre. En el metabolismo lipídico, el IGF-I parece tener poca influencia, porque los receptores de IGF-I son escasos en los adipositos; sin embargo, en los preadipositos, esos receptores son abundantes y el IGF-I estimula la diferenciación de esas células²³. Sobre el metabolismo proteico, el IGF-I tiene acciones sinérgicas al GH, y de hecho, las acciones anabólicas del GH imprescindibles para el crecimiento y que actúan durante toda la vida, son intermediadas por el IGF-I²⁴.

Como ya fue mencionado anteriormente, las dosis suprafisiológicas del GH son antagónicas a los efectos de la insulina, en cambio, el IGF-I potencia las acciones insulino-símil. Los pacientes acromegálicos tienen una predisposición de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Como ya vimos, la lipólisis GH dependiente, parece ser el determinante

principal de las acciones anti-insulina del GH. A su vez, el IGF-I aumenta la sensibilidad de la insulina pareciendo no exceder los efectos directos en la lipólisis o lipogénesis. En contraposición con las dosis suprafisiológicas de GH, la administración de bajas dosis de GH en los adultos con deficiencia del GH, y con tolerancia disminuida a la glucosa, y que tienen síndrome metabólico, es capaz de aumentar el IGF-I circulante, la sensibilidad a la insulina y la captación periférica de glucosa, sin inducir a la lipólisis. Esos datos nos sugieren la posibilidad de que un esquema con GH en bajas dosis propicie el mantenimiento de la función de las células beta pancreáticas y posiblemente retarde la progresión para la intolerancia a la glucosa en esos individuos²⁵, como será descrito a continuación. A pesar de los roles discordantes en la homeostasis glucosídica, ambos GH y IGF-I, poseen nítidos efectos anabólicos en la deficiencia de IGF-I, GH dependiente y el IGF-I en la deficiencia de IGF-I por resistencia al GH, aumentando la masa corporal libre de grasa y reduciendo el porcentaje de grasa corporal, especialmente la adiposidad visceral. Teniendo en cuenta su efecto sensibilizador de insulina, el IGF-I parece ser un agente anabólico de preferencia cuando existe riesgo posible de algún daño al metabolismo de los carbohidratos.

A diferencia del GH, que genera el aumento de la lipólisis y de la oxidación lipídica, el IGF-I conlleva al aumento de la oxidación lipídica solamente cuando se administra crónicamente. Esa diferencia podría ser explicada por la insulinopenia crónica promovida por el IGF-I. La tabla 1 resume los principales efectos metabólicos del GH y IGF-I *in vivo*.

Alteraciones metabólicas provenientes de defectos de secreción y acción del GH

Hace mucho tiempo que ya sabemos que la deficiencia de GH cursa con alteraciones metabólicas. Cuando esa deficiencia ocurre en la infancia, hay una predisposición a los estados hipoglucémicos persistentes y profundos, porque el GH ejerce un papel fundamental en la homeostasis glucémica en ese

período. Esa importancia se reduce en los períodos posteriores contribuyendo para que la deficiencia de GH en el adulto curse con resistencia a la insulina e hiperglucemia, pues en la fase adulta el IGF-I tendría una participación más intensa en los mecanismos homeostáticos de los carbohidratos²⁴. Otro factor para esa resistencia a la insulina sería la alteración en la composición corporal. Ya se ha descrito que la deficiencia de GH está asociada a la disminución de la masa corporal libre de grasa y al aumento del porcentaje de grasa, en especial de la grasa visceral, probablemente como consecuencia de la ausencia de las acciones lipolíticas e inhibitorias del almacenaje lipídico del GH, además de sus acciones referentes al anabolismo proteico. Ese dato se puede comprobar por medio de los estudios que demuestran la reversión de esos parámetros después de la reposición con GH^{25,26}.

Estudios realizados con portadores de deficiencia aislada y vitalicia de la hormona del crecimiento, en razón de una mutación homocigótica en el gen del receptor de la hormona liberadora del GH en la región de Itabaianinha, al Nordeste de Brasil, han demostrado que desde la infancia a la vejez^{27,28}, se produce una reducción en la masa corporal libre de grasa, lo que se refleja en la falta del efecto sinérgico del GH y del IGF-I sobre el anabolismo proteico y una exageración en el porcentaje de grasa con predominio troncal, proveniente de la menor lipólisis en ese sitio. El tratamiento con GH en esos individuos, sobre todo en la fase de transición hacia la edad adulta, es un crítico para establecer una composición corporal adecuada²⁹. En individuos con una baja estatura idiopática e hiper-respuesta del GH a los test farmacológicos, el índice de masa corporal fue menor en el subgrupo con una posible resistencia parcial al IGF-I con relación a los otros dos subgrupos, uno con una posible resistencia parcial al GH y el otro con una secreción normal del GH, en que un efecto metabólico directo del GH puede ocurrir. Podemos especular sobre una menor masa de adipositos en el subgrupo con una posible resistencia parcial al IGF-I, de acuerdo con una

Tabla 1 – Acciones metabólicas del GH y del IGF-I

Órgano	GH	IGF-I
Tejido adiposo	Aumenta lipólisis	Induce a la diferenciación de preadipositos
	Reduce captación de glucosa	
	Reduce lipogénesis	
Músculo esquelético	Reduce reesterificación de AGL	Estimula la síntesis de proteínas
	Estimula síntesis de proteínas	
	Reduce captación de glucosa	
Hígado	Aumenta actividad de la LPL	Estimula la captación de glucosa (GLUT-4)
	Aumenta secreción de VLDL	
	Aumenta actividad de HL	
Global	Reduce expresión de P-PAR α	Disminuye la producción hepática de glucosa
	Aumenta síntesis de proteínas	
	Aumenta MCLG y reduce PGC %	
	Reduce sensibilidad insulínica	
	Aumenta la producción y la captación de lipoproteínas	
	Aumenta lipólisis	Disminuye críticamente y aumenta crónicamente la oxidación lipídica.
	Aumenta oxidación lipídica	

AGL - ácidos grasos libres; HL - lipasa hepática; P-PAR α - receptor activado del proliferador del peroxisomo tipo α ; LPL - lipasa lipoprotéica; VLDL - lipoproteína de muy baja densidad; MCLG - masa corporal libre de grasa; PGC % - porcentaje de grasa corporal.

menor diferenciación de los preadipocitos, donde los receptores para IGF-I son abundantes²³. Esos datos remarcan los efectos del eje GH/IGF-I sobre la composición corporal en otros modelos y no la clásica deficiencia de la hormona del crecimiento³⁰.

A tono con los estudios que demostraron una asociación de la deficiencia del GH con dislipidemia, los individuos con deficiencia aislada de GH de Itabaianinha, tienen niveles séricos elevados de colesterol LDL y de colesterol total, en comparación con los controles hechos en la misma región^{28,31,32}, efecto eventualmente asociado a una reducción de la expresión de los receptores hepáticos para el colesterol LDL³³.

Aunque la deficiencia de GH se inicie en la edad adulta y se asocie a la resistencia a la insulina^{34,35}, los individuos con deficiencia aislada y vitalicia de GH de Itabaianinha tienen niveles de insulina reducidos y valores del índice *homeostasis model assessment* de resistencia a la insulina ($HOMA_{IR}$) menores que los de los controles normales^{28,32}. Los individuos heterocigóticos para esa mutación, a pesar de no tener una reducción estatural y de los niveles de IGF-I, presentan una reducción del peso corporal, de la masa corporal libre de grasa, de la insulina en ayuno y del $HOMA_{IR}$, lo que sugiere un efecto directo de la menor secreción de GH no dependiente de IGF-I en los heterocigotos sobre la composición corporal³⁶.

El síndrome metabólico, los estados hipercatabólicos y el eje GH-IGF-I

La deficiencia de GH de inicio en la edad adulta y el síndrome metabólico comparten muchas similitudes, la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y reducción de los niveles séricos de HDL. La adiposidad central y la resistencia a la insulina son aspectos fundamentales de esos dos síndromes y aumentan el riesgo de evolución a la diabetes mellitus tipo 2^{37,38}.

Los portadores del síndrome metabólico también poseen niveles séricos de GH reducidos, tal vez en razón de los niveles crónicamente elevados de ácidos grasos libres y de los altos niveles de insulina observados en la obesidad³⁹. Ese dato nos hizo estudiar el potencial del tratamiento con GH en individuos portadores del síndrome metabólico. Los primeros estudios utilizaron altas dosis de GH (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), y verificaron una reducción del porcentaje de masa corporal, pero sin mejorar la resistencia a la insulina, tal vez proveniente de la intensa lipólisis promovida por esa hormona, contrabalanceando los efectos positivos del IGF-I^{40,41}. Por lo tanto, algunos ensayos clínicos que están en marcha y que usan dosis menores (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), intentan unir el menor efecto lipolítico posible del GH a la mejoría de la resistencia a la insulina promovida por el IGF-I²⁵.

A causa de los efectos anabólicos del GH, se ha postulado que su utilización en situaciones hipercatabólicas podría ser benéfica. Estudios realizados en pacientes portadores de SIDA, con grandes quemaduras y en aquellos sometidos a cirugía de gran porte, mostraron una mejoría en el balance nitrogenado posterior a la terapia con GH^{42,43}. Un estudio randomizado, controlado por placebo y realizado con pacientes en Cuidados Intensivos, demostró que los pacientes que recibieron altas dosis de GH tuvieron un mayor índice de mortalidad que los que recibieron el placebo⁴⁴. Sin embargo, el uso de GH pareció seguro en condiciones crónicas, como la fibrosis cística, la insuficiencia renal crónica, y el Sida⁴⁴⁻⁴⁶, y eso nos fuerza a realizar más ensayos clínicos para evaluar su verdadera eficacia y seguridad.

Las Adipocinas y el eje GH-IGF-I

El concepto del tejido adiposo como un órgano endocrino y no como un reservorio inerte de calorías por medio de la reserva de grasas, es algo ya consolidado. Dentro de las muchas proteínas segregadas por el tejido adiposo, están las adipocinas, y nos concentraremos solamente en dos, la adiponectina y la leptina, y la relación de ellas dos con el GH. La adiponectina es la más abundante proteína originada en el tejido adiposo, que se reduce con la obesidad y se asocia positivamente a la sensibilidad de la insulina, siendo inversamente proporcional al riesgo de diabetes tipo 2⁴⁷. La leptina, otra proteína específica del tejido adiposo, a menudo elevada en la obesidad, posee un rol aterogénico, protrombótico y angiogénico, estimulando la inflamación vascular, el estrés oxidativo y la hipertrofia de las células musculares lisas, y contribuyendo para la hipertensión, la arterosclerosis y para otras enfermedades cardiovasculares^{48,49}. Los datos sobre esas dos adipocinas son controvertidos en la deficiencia de GH: la leptina ha sido descrita como elevada^{50,51} o normal^{52,53}, y la adiponectina como baja⁵⁴ o normal⁵⁵. Describimos el primer relato de concentraciones elevadas de adiponectina, asociada a concentraciones normales de leptina sérica, en individuos con deficiencia aislada de GH en Itabaianinha⁵⁶, caracterizando un perfil de adipocinas distinto del que a menudo se asocia a la obesidad (leptina elevada y baja adiponectina). Eso es interesante porque nuestros hallazgos están a tono con los recientes datos que muestran modelos animales⁵⁷ y humanos⁵⁸ con resistencia al GH, y la adiponectina siendo más elevada. Ese perfil de adipocinas, junto con los niveles mucho más bajos de IGF-I y la sensibilidad normal a la insulina, tal vez proteja a esos individuos con deficiencia aislada y genética de GH contra la aparición precoz de la arterosclerosis, a pesar de la composición corporal adversa, del aumento de la presión arterial, hipercolesterolemia y de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

La disfunción endotelial, la aterogénesis y el eje GH-IGF-I

La Disfunción Endotelial (DE) se entiende como el proceso fisiopatológico inicial de la aterogénesis. La reducción de IGF-I parece estar asociada a la DE, ya que el IGF-I aumenta la producción de óxido nítrico, mejora la sensibilidad a la insulina, promueve la activación de los canales de potasio dependientes de ATP, previene la dislipidemia posprandial e incluso posee acciones antiinflamatorias y antiapoptóticas. En la deficiencia de GH encontramos un daño en la vasodilatación dependiente del endotelio, el aumento de la agregación plaquetaria, aumento de la Proteína C Reactiva de alta sensibilidad, elevación del PAI-1, elevación del fibrinógeno, aumento del espesor de la íntima media y mayor prevalencia de las placas ateroscleróticas, que pueden ser revertidas con el tratamiento con GH^{59,60}. A su vez, el IGF-I y la insulina, son potentes factores tróficos, independientes de la presión arterial, para la determinación de la masa ventricular izquierda y de la geometría cardíaca⁶¹.

Conforme ya fue presentado antes, los individuos con deficiencia aislada de GH de Itabaianinha presentan factores de riesgo cardiovascular: obesidad central, reducción de la masa corporal libre de grasa, aumento del porcentaje de grasa, de la presión arterial y de la Proteína C Reactiva de alta sensibilidad e hipercolesterolemia, y como factores de protección, disminución de la insulina basal, del $HOMA_{IR}$ y adiponectina más elevada con leptina normal. El balance de ese conjunto de factores nos conduce a los hallazgos normales sobre el grosor medio

intimal de las carótidas y excreción urinaria de albúmina (marcadores precoces de DE y aterosclerosis), y de la ausencia de hipertrofia ventricular izquierda (marcador de lesión de órgano-objetivo)^{28,32,56}.

Probablemente esa mayor insulino-sensibilidad y los niveles tan bajos de GH y IGF-I durante toda la vida, sean los que impidan la aparición precoz de la aterosclerosis y de la HVE en ese grupo con deficiencia aislada y congénita de GH, tal vez por una menor proliferación de las células musculares lisas, etapa primordial para el crecimiento de la placa arteriosclerótica. A su vez, la reducción menos grave del IGF-I y con inicio en la edad adulta, podría conllevar a la apoptosis de aquéllas células, provocando la ruptura de las placas ateroscleróticas preexistentes y los eventos cardiovasculares en la deficiencia de GH adquirida o moderada^{32,62,63}.

Consideraciones finales

La capacidad del eje GH/IGF-I en promover el crecimiento, proviene de una compleja interacción de las acciones metabólicas desempeñadas por el GH y por el IGF-I. Las acciones del GH y IGF-I son sinérgicas sobre el anabolismo proteico y la composición corporal con el incremento de la masa corporal libre de grasa y la reducción del porcentaje de grasa, y son antagónicas respecto de la sensibilidad insulínica, reducida a su vez por el GH y aumentada por el IGF-I, y sobre la lipólisis, aumentada por el GH y reducida por el IGF-I. El GH aumenta la oxidación lipídica y el efecto del IGF-I es tiempo

dependiente, disminuyéndola críticamente y aumentándola crónicamente, vía supresión insulínica. Mientras la acción sobre el crecimiento termina con el establecimiento de la estatura final, las acciones metabólicas y cardiovasculares continúan durante toda la vida, con implicaciones en el proceso de envejecimiento fisiológico y en varias situaciones clínicas como la deficiencia de GH, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y los estados hipercatabólicos. La terapia con GH mejora los aspectos metabólicos y la composición corporal en la deficiencia de GH de inicio en la infancia y en la adultez, y posiblemente en las condiciones ya citadas. Estudios adicionales se hacen necesarios para definir las dosis y la seguridad en esas otras indicaciones.

Mientras los estudios de desenlaces clínicos no estén muy extendidos, es importante tener cautela para que los efectos deseados lipolíticos y anabólicos de la terapia con el GH se puedan aplicar en la práctica clínica.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Carla R. P. Oliveira, por Universidade Federal de Sergipe.

Referencias

- Herrington J, Carter-Su C. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(6):252-7.
- Dupont J, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor I receptors: similarities and differences in signal transduction. *Horm Res.* 2001;55(Suppl.2):22-6.
- LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):302-10.
- Liu J, Coschigano KT, Robertson K, Lipsett M, Guo Y, Kopchick JJ, et al. Disruption of growth hormone receptor gene causes diminished pancreatic islet size and increased insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(3):E405-13.
- Guo Y, Lu Y, Houle D, Robertson K, Tang Z, Kopchick JJ, et al. Pancreatic islet-specific expression of an insulin-like growth factor-I transgene compensates islet cell growth in growth hormone receptor gene deficient mice. *Endocrinology.* 2005;146(6):2602-9.
- Yakar S, Liu J, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B, et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(13):7324-9.
- Yakar S, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V, et al. Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-I-deficient mice. *J Clin Invest.* 2004;113(1):96-105.
- Haluzik M, Yakar S, Gavrilova O, Setser J, Boisclair Y, LeRoith D. Insulin resistance in the liver-specific IGF-I gene-deleted mouse is abrogated by deletion of the acid-labile subunit of the IGF-binding protein-3 complex: relative roles of growth hormone and IGF-I in insulin resistance. *Diabetes.* 2003;52(10):2483-9.
- Møller N, Gjedsted J, Gormsen L, Fuglsang J, Djurhuus C. Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13(Suppl.A):S18-21.
- Beck JC, McGarry EE, Dyrenfurth I, Venning EH. Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. *Science.* 1957;125(3253):884-5.
- Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev.* 1987;8(2):115-31.
- Møller N. The role of growth hormone in the regulation of human fuel metabolism. In: Flyvbjerg A, Ørskov H, Alberti KGMM, editors. *Growth hormone and Insulin-like growth factors in human and experimental diabetes.* Chichester: John Wiley & Sons; 1993. p. 224-332.
- Ho KY, Veldhuis JD, Jonson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest.* 1988;81(4):968-75.
- Hohnston DC, Davis RR, Prescott RW. Regulation of growth hormone secretion in man: a review. *J R Soc Med.* 1985;78(4):319-27.
- Sakharova AA, Horowitz JF, Surya S, Goldenberg N, Harber MP, Symons K, et al. Role of growth hormone in regulating lipolysis, proteolysis, and hepatic glucose production during fasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2755-9.
- Edge JA, Harris DA, Phillips PE, Pal BR, Matthews DR, Dunger DB. Evidence for a role for insulin and growth hormone in overnight regulation of 3-hydroxybutyrate in normal and diabetic adolescent. *Diabetes Care.* 1993;16(7):1011-8.
- Hansen AP, Johansen K. Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetics. *Diabetologia.* 1970;6(1):27-33.
- Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell.* 1993;74(2):237-44.
- Fryburg DA, Louard RJ, Gerow KE, Gelfand RA, Barrett EJ. Growth hormone stimulates skeletal muscle protein synthesis and antagonizes insulin's antiproteolytic action in humans. *Diabetes.* 1992;41(4):424-9.
- Bratusch-Marrain PR, Smith D, DeFronzo RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(5):973-82.
- Nielsen S, Møller N, Christiansen JS, Jørgensen JO. Pharmacological antilipolysis restores insulin sensitivity during growth hormone exposure. *Diabetes.* 2001;50(10):2301-8.

22. Di Cola G, Cool MH, Accili D. Hypoglycemic effect of insulin-like growth factor-1 in mice lacking insulin receptors. *J Clin Invest* 1997;99(10):2538-44.
23. Scavo LM, Karas M, Murray M, Leroith D. Insulin-like growth factor-I stimulates both cell growth and lipogenesis during differentiation of human mesenchymal stem cells into adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3543-53.
24. Mauras N, Haymond MW. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? *Growth Horm IGF Res*. 2005;15(1):19-27.
25. Yuen KC, Dunger DB. Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-I on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(Suppl.A):A55-61.
26. Brummer RJ. Effects of growth hormone treatment on visceral adipose tissue. *Growth Horm IGF Res*. 1998;8(Suppl.B):19-23.
27. de A Barreto ES, Gill MS, De Freitas ME, Magalhães MM, Souza AH, Aguiar-Oliveira MH, et al. Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(5):559-64.
28. Barreto-Filho JA, Alcântara MR, Salvatori R, Barreto MA, Sousa AC, Bastos V, et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity and dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2018-23.
29. Gleeson H, Barreto ES, Salvatori R, Costa L, Oliveira CR, Pereira RM, et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):466-74.
30. Milani SLS. Caracterização clínica e laboratorial de crianças e adolescentes com insensibilidade parcial ao hormônio de crescimento ou ao IGF-I. [Tese]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP; 2009.
31. Gleeson HK, Souza AH, Gill MS, Wieringa GE, Barreto ES, Barreto-Filho JA, et al. Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(1):89-95.
32. Oliveira JL, Marques-Santos C, Barreto-Filho JA, Ximenes Filho R, de Oliveira Britto AV, Oliveira Souza AH, et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone deficiency due to a GHRH receptor mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2093-9.
33. Raben MS, Hollenberg CH. Effect of growth hormone on plasma fatty acids. *J. Clin. Invest.* 1959;38(3):484-8.
34. Hew FL, Koschmann M, Christopher M, Rantza C, Vaag A, Ward G, et al. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(2):555-64.
35. Gola M, Bonadonna S, Doga M, Giustina A. Clinical Review: Growth Hormone and Cardiovascular Risk Factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1864-70.
36. Pereira RM, Aguiar-Oliveira MH, Sagazio A, Oliveira CR, Oliveira FT, Campos VC, et al. Heterozygosity for a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene does not influence adult stature, but affects body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2353-7.
37. Bengtsson BA. The consequences of growth hormone deficiency in adults. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;128(Suppl.2):2-5.
38. Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism*. 1995;44(9):1126-9.
39. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):51-9.
40. Albert SG, Mooradian AD. Low-dose recombinant human growth hormone as adjuvant therapy to lifestyle modifications in the management of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):695-701.
41. Franco C, Brandberg J, Lonn L, Andersson B, Bengtsson BA, Johansson G. Growth hormone treatment reduces abdominal visceral fat in postmenopausal women with abdominal obesity: a 12-month placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1466-74.
42. Wilmore DW. The use of growth hormone in severely ill patients. *Adv Surg*. 1999;33:261-74.
43. Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Use of growth hormone and other anabolic agents in AIDS wasting. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(6 Suppl):S202-9.
44. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med*. 1999;341(11):785-92.
45. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med*. 2000;343(13):923-30.
46. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2001;139(5):636-42.
47. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179-88.
48. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):47-60.
49. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes*. 2004;53(Suppl. 1):152-8.
50. Stevenson AE, Evans BAJ, Gevers EF, Elford C, McLeod RWJ, Perry MJ, et al. Does adiposity status influence femoral cortical strength in rodent models of growth hormone deficiency? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(1):147-56.
51. Joaquin C, Aguilera E, Granada ML, Pastor MC, Salinas I, Alonso N, et al. Effects of GH treatment in GH deficiency adults on adiponectin, leptin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(4):483-90.
52. Jung CH, Lee WY, Rhee EJ, Kim SY, Oh KW, Yun EJ, et al. Serum ghrelin and leptin levels in adult growth hormone deficiency syndrome. *Arch Med Res*. 2006;37(5):612-8.
53. Gill MS, Toogood AA, Jones J, Clayton PE, Shalet SM. Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1288-95.
54. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, et al. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *J Pediatr*. 2006;149(3):324-9.
55. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Itoh E, Yasumoto K, Murakami Y, et al. Serum adiponectin levels in adult growth hormone deficiency and acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14(6):449-54.
56. Oliveira CR, Salvatori R, Meneguz-Moreno RA, Aguiar-Oliveira MH, Pereira RM, Valença EH, et al. Adipokine profile and urinary albumin excretion in isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):693-8.
57. Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(4):1120-6.
58. Kanety H, Hemi R, Ginsberg S, Pariente C, Yissachar E, Barhod E, et al. Total and high molecular weight adiponectin are elevated in patients with Laron syndrome despite marked obesity. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):837-44.
59. Capaldo B, Patti L, Oliviero U, Longobardi S, Pardo F, Vitale F, et al. Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1378-81.
60. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezely J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):453-7.
61. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100(17):1802-7.
62. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-I, IGF-IR, and IGF-I binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(3):435-44.
63. Oliveira JL, Aguiar-Oliveira MH, D'Oliveira A Jr, Pereira RM, Oliveira CR, Farias CT, et al. Congenital growth hormone (GH) deficiency and atherosclerosis: effects of GH replacement in GH-naïve adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4664-70.