

## Alteraciones de la hormona de crecimiento en la obesidad infantil

Por los Dres.:

REGINO PIÑEIRO LAMAS,\* JULIO GONZALEZ HERNANDEZ,\*\*  
RICARDO GUEL GONZALEZ.\*\*\* ROBERTO GONZALEZ SUAREZ.\*\*\*  
OSCAR MATEO DE ACOSTA,\*\*\*\*\* Colaboración:  
CELESTE ARRANZ CALZADO\*\*\*\*\*

Piñeiro, R. et al. *Alteraciones de la hormona de crecimiento en la obesidad infantil*. Rev Cub Ped 49: 2, 1977.

Se presentan los resultados obtenidos en el test de sensibilidad a la insulina EV en 8 niños con obesidad intensa (4 varones y 4 hembras). Al comparar estos resultados con los obtenidos en un grupo control de niños normales, se encontró que en todos los obesos había una disminución en la liberación hipofisaria de hormona de crecimiento, en respuesta a la hipoglicemia inducida por insulina. Se comparan nuestros resultados con los obtenidos por otros autores.

En los últimos años la hormona de crecimiento (GH) ha reclamado el interés de numerosos investigadores. Con la introducción del radioinmunoensayo, el reconocimiento de la somatomedina, la somatostatina y los factores u hormonas liberadoras hipotalámicas, se ampliaron los conocimientos que hasta entonces se tenían de la hormona de crecimiento, pero, al mismo tiempo, se comprobó que sus mecanismos de control son mucho más complejos de lo que hasta hace poco se pensaba. A Roth<sup>1</sup> se le concede

la primacía en el reconocimiento de que en la obesidad, la liberación de GH, en respuesta a diferentes estímulos, es inferior a la considerada como normal.

Posteriormente, se ha demostrado que en el obeso (tanto el niño como el adulto) existe una disminución reaccional de la liberación hipofisaria de GH.<sup>2-4</sup> El objetivo de nuestro trabajo es presentar la respuesta de la GH a la hipoglicemia inducida por insulina en un grupo de niños obesos.

### MATERIAL Y METODO

Se estudió la liberación de GH en 8 niños obesos (4 hembras y 4 varones) entre 10 y 14 años de edad, procedentes de la consulta de obesidad del departamento de endocrinología infantil del IEEM.

Se seleccionaron pacientes con obesidad intensa (sobrepeso mayor del 40%

\* Residente de 3er. año de endocrinología.

\*\* Especialista de primer grado en endocrinología; IEEM.

\*\*\* Especialista de primer grado en endocrinología. Jefe del departamento de endocrinología infantil; IEEM.

\*\*\*\* Bioquímico del IEEM.

\*\*\*\*\* Director del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D. Vedado, Habana 4.

\*\*\*\*\* Técnico de radioinmunoensayo; IEEM.

de peso ideal en relación con la talla), que no tuvieran afecciones genéticas, endocrinas, metabólicas o de otro tipo, como causa de su obesidad o asociada con la misma. A cada paciente se le realizó prueba de sensibilidad a la insulina mediante la administración de 4 U de insulina regular por m<sup>2</sup> de superficie corporal, por vía endovenosa, y se tomaron muestras de sangre a los 0, 20, 30 y 60 minutos. En cada muestra se determinaron la glicemia por el método de glucosa-oxidasa en el analizador AC-60 (Pye Unicam) y la GH por radioinmunoensayo mediante el método de doble anticuerpo.<sup>11</sup> Los resultados se compararon con los obtenidos en 8 niños normales controles, con igual distribución para el sexo y la edad. El método estadístico utilizado fue la *T de Student* (nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ ).

#### RESULTADOS

Se encontró que en ambos grupos los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas fueron similares ( $P > 0.05$ ). A los 20 minutos de administrada la insulina, la glicemia descendió a un 50% o más de los niveles basales sólo en 2 niños obesos y en todos los controles; estas diferencias observadas son estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ). A los 30 y 60 minutos, los valores de glicemia no difieren entre el grupo normal y el de obesos ( $P > 0.05$ ) (cuadro I) (gráfico 1).

Se comprobó que entre ambos grupos no había diferencias significativas ( $P > 0.05$ ) en los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento en ayunas. Sin embargo, en el resto de las muestras los niveles eran más elevados en los controles en relación con los obesos ( $P < 0.05$ ) (cuadro II) (gráfico 2).

#### COMENTARIOS

Roth<sup>1</sup> fue el primer investigador en señalar que en el adulto obeso la secreción reaccional de GH estaba disminuida. Este hecho fue corroborado posteriormente —en niños obesos— por

Croughs y colaboradores.<sup>2</sup> El fallo en la liberación hipofisaria de GH puede ponerse en evidencia por diferentes estímulos:

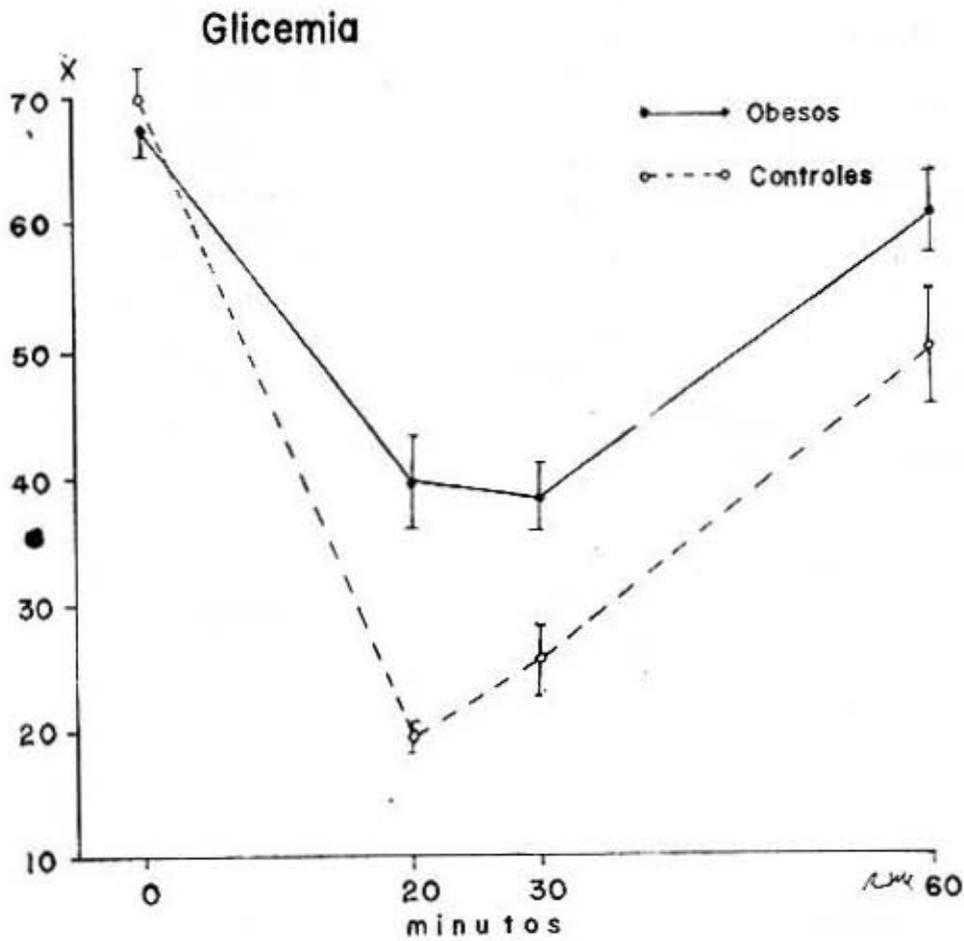
1. Hipoglicemia posinsulínica.<sup>2,3,7</sup>
2. Test de arginina.<sup>2,6,10</sup>
3. Ejercicio muscular.<sup>1</sup>
4. Ayuno prolongado (más de 48 horas).<sup>1</sup>
5. Sobrecarga de glucosa (en la fase tardía).<sup>1,10</sup>
6. Además, se ha utilizado la L-dopa,<sup>12</sup> glucagón,<sup>13</sup> propranolol,<sup>14</sup> y el estudio de las oscilaciones de los niveles séricos durante el sueño.<sup>15</sup>

El primer paso en el proceso de la secreción de GH radica en los núcleos ventromediales del hipotálamo con la producción de un decapeptido, "el factor y hormona liberadora de GH", que a través de la circulación portal llega a las células eosinófilas de la adenohipófisis, donde va a promover la síntesis de hormona de crecimiento.<sup>15</sup> La liberación y quizás también la secreción de la GH, va a estar, además, bajo el control de otro polipéptido sintetizado también en el hipotálamo: el factor u hormona inhibidora de la secreción de GH o somatostatina.<sup>16</sup> Hoy se sabe que para que la hormona de crecimiento ejerza sus efectos periféricos, es necesario la conversión o producción de cierta sustancia, la somatomedina, la cual sinergiza o facilita la acción hormonal y, además, parece tener una importante función en su control. Aun no se conoce bien el mecanismo intrínseco del control de la GH, pero se cree pueda deberse a un doble "retrocontrol o servomecanismo negativo" de la somatomedina y la GH con el hipotálamo. La secreción y liberación de GH pueden aumentar abruptamente en respuesta a diferentes situaciones, lo cual ha hecho que hoy se le considere como una de nuestras hormonas de stress. Los mecanismos que bloquean esta respuesta en el obeso no están bien aclarados aún.

CUADRO I  
GLICEMIAS

Valores	Obesos (N = 8)				Controles (N = 8)			
	AY	20'	30'	60'	AY	20'	30'	60'
$\bar{x}$	67,5	39,8	38,7	60,5	70,0	19,6	26,7	50,0
DS	11,7	17,1	13,2	15,4	12,5	6,8	14,0	27,7
ESM <sub>i</sub>	4,0	6,1	4,7	5,5	4,4	2,0	5,0	9,8

Gráfico 1.

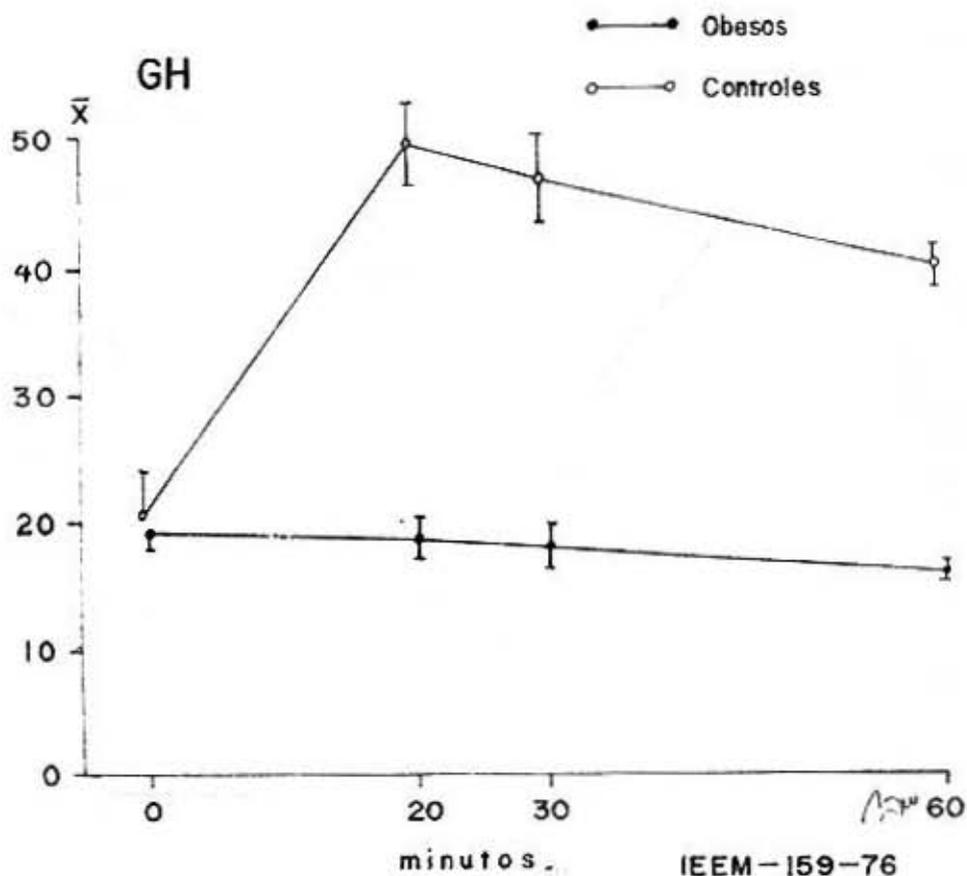


IEEM-160-76

**CUADRO II**  
**HORMONA DE CRECIMIENTO**

Valores	Obesos (N = 8)				Controles (N = 8)			
	AY	30'	30'	60'	AY	20'	30'	60'
$\bar{x}$	18,9	18,3	16,7	12,5	21,5	49,5	44,3	40,1
DS	7,8	7,0	8,4	5,1	17,6	22,1	20,0	10,0
ESM	2,4	2,5	2,6	1,7	6,2	6,2	7,1	3,5

Gráfico 2.



Entre las distintas acciones de la hormona de crecimiento está la diabetogénica, por la resistencia que provoca a la acción de la insulina; resistencia que puede ser consecuencia del efecto lipolítico de la GH.<sup>1, 2, 3</sup> Es conocido que en el obeso los procesos de movilización lipídica están muy entorpecidos, y existe tendencia a depositar más que a movilizar grasa.<sup>4</sup> Esto pudiera estar en relación con una disminución en la lipólisis que promueve la GH, como consecuencia de un fallo en la secreción o liberación de esta hormona.<sup>5</sup> Schwarz y colaboradores<sup>6</sup> han encontrado niveles muy bajos de GH tras el ayuno prolongado en pacientes obesos, lo que explica la escasa cetosis que presentan estos pacientes cuando se someten a un régimen de ayuno prolongado.<sup>7</sup> La respuesta deficiente de la GH a la hipoglicemia provocada y otros stress en estos pacientes, no implica, necesariamente, una alteración en el ritmo de secreción nictameral;<sup>8</sup> sin embargo, Sim y Horton<sup>9</sup> han demostrado que en el adulto obeso existe una disminución de la secreción diurna de GH. Este efecto pudiera estar presente también en el niño, aunque no ha sido confirmado.

En nuestro estudio comprobamos una falta de respuesta de la GH a la hipoglicemia insulínica en todos los pacientes obesos, a pesar de que sus niveles basales no eran significativamente menores que los del grupo control. Esta respuesta hormonal deficiente pudiera ser consecuencia del hiperinsulinismo mantenido que presentan estos pacientes. El potente efecto movilizador de grasa que posee la GH, así como su marcada

acción antinsulínica, han hecho plantear a varios autores que un defecto intrínseco en su producción o liberación hipofisaria pudiera ser un factor causal de la obesidad;<sup>10</sup> no obstante, consideramos, al igual que otros,<sup>11, 12</sup> a este fallo en la respuesta hormonal como consecuencia y no causa de la obesidad. Existe una serie de hechos favorecedores de esto último. De haber una deficiencia intrínseca en la secreción o liberación hipofisaria de GH, esto se manifestaría, además de la obesidad, por un fallo en el ritmo o velocidad del crecimiento, así como en otras manifestaciones clínicas. Es conocido que la obesidad infantil se acompaña de niveles elevados de insulina plasmática;<sup>13, 14</sup> por ello consideramos que la respuesta de la GH a la hipoglicemia en el niño obeso puede estar en dependencia del hiperinsulinismo que ellos presentan. Es posible que los niveles elevados y mantenidos de insulina y la falta de oscilaciones en la glicemia plasmática, sensibilicen a los receptores hipotalámicos y eleven su umbral de estimulación, aun cuando éstos mantengan una liberación hormonal de base suficiente para suplir los requerimientos hormonales. Esto haría necesario en el obeso una dosis de insulina mayor que la utilizada habitualmente para provocar una hipoglicemia en el niño normal. Otro factor que debe tenerse en cuenta es la presencia en el obeso de niveles elevados de ácidos grasos libres no esterificados,<sup>15</sup> con su conocido efecto inhibidor de la hormona de crecimiento.<sup>16</sup> Finalmente es de señalarse que estas anomalías en la secreción o liberación de la GH se normalizan al desaparecer la obesidad.

#### SUMMARY

Piñero, R. et al. *Growth hormone disorders in infantile obesity.* Rev Cub Ped 49: 2, 1977.

Results of intravenous-insulin sensitivity test in 8 children (5 males and 3 females) with severe obesity are presented. Their comparison with results obtained in a control group of normal children showed that all obese children had a decreased hypophyseal secretion of growth hormone in response to the insulin-induced hypoglycemia. Our results are compared with those reported by other authors.

## RESUME

Piñeyro, R. et al. *Altérations de l'hormone de croissance dans l'obésité infantile*. Rev Cub Ped 49: 2, 1977.

Les résultats obtenus au moyen du test de sensibilité à l'insuline EV chez 8 enfants ayant obésité intense (4 garçons et 4 filles) sont présentés. Lors de comparer ces résultats avec ceux obtenus chez un groupe témoin d'enfants normaux, on a trouvé que chez tous les obèses il y avait une diminution dans la libération hypophysaire d'hormone de croissance, comme réponse à l'hypoglycémie provoquée par insuline. Les résultats ont été comparés aux résultats obtenus par d'autres auteurs.

## РЕЗЮМЕ

Пиñейро Р., и др. *Изменения гормона роста у детей с ожирением*. Rev Cub Ped 49:2, 1977.

Представляются результаты, полученные при пробе чувствительности к инсулину, введенному внутривенно 8 детям с тяжелой формой ожирения (4 мальчика и 4 девочки). Сравнивая эти результаты с полученными в группе контрольных здоровых детей, было найдено, что у всех детей с ожирением наблюдалось уменьшение освобождения гипофизарного гормона роста в ответ на гипогликемию после введения инсулина. Было проведено сравнение наших результатов с результатами других авторов.

## BIBLIOGRAFIA

1. Roth, J. et al. Secretion of human growth hormone. Physiologic and experimental modification. *Metabolism* 12: 577, 1963.
2. Croughs, W. et al. Plasma growth hormone response to insulin induced hypoglycaemia. *Helv Paediatr Acta* 23: 464, 1968.
3. Carnalutti, M. et al. Influence of growth hormone on pathogenesis of obesity in children. *J Pediatr* 77: 285, 1970.
4. Glick, S. et al. The regulation of GH secretion. *Rec Prog Horm Res* 21: 241, 1965.
5. Cabezas-Cerrato, J. et al. Dinámica de la secreción de GH en la obesidad esencial de la mujer. *Rev Clin Esp* 131: 355, 1973.
6. Di Natale, B. et al. Arginine infusion in obese children. *Helv Paediatr Acta* 28: 331, 1973.
7. Beck, P. et al. Studies on insulin and growth hormone secretion in human obesity. *J Lab Clin Med* 64: 654, 1964.
8. Copinschi, G. et al. Effect of arginine on serum levels of insulin and growth hormone in obese subjects. *Metabolism* 16: 485, 1967.
9. Jaquet, Ph. et al. Variations du taux plasmatique de l'hormone somatotrope humaine au cours du test à l'arginine, dans les obésités et les maigreurs. *Ann Endocrinol* 31: 88, 1970.
10. Theodoridis, C. G. et al. Growth hormone response to oral glucose in children with simple obesity. *Lancet* 1: 1068, 1969.
11. Hales, C. N.; Randle, P. J. Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem J* 88: 137, 1963.
12. Weldon, V. V. The use of L-Dopa in the diagnosis of hypsomatotropicism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 42, 1943.
13. Avruskin, T. W. et al. The glucagon infusion test and growth hormone secretion. *J Pediatr* 86: 102, 1975.
14. Parra, A. et al. Influence of epinephrine-propranolol infusions on growth hormone release in normal and hypopituitary subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 30: 134, 1970.
15. Kerstin, H. et al. Human growth hormone. The history of a hormone. *Läkartidningen* 69: 3481, 1972.
16. Sonkasen, P. H. Clinical applications of growth hormone assays. *J R Coll Physicians Lond* 8: 220, 1974.
17. Duran, S. y otros. Alteraciones de la hormona de crecimiento en la obesidad. *Prog Patolog Clin* 20: 11, 1973.
18. Yañez-Polo, M. A. Estudio sobre la lipólisis y la lipogénesis en la obesidad y en la diabetes mellitus. *Rev Clin Esp* 123: 4, 1971.

19. Schwarz, F. et al. Serum growth hormone and energy supply in fasting obese patient. *Metabolism* 15: 194, 1966.
20. Hunter, W.; Rigal, W. M. The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in children and adolescents. *Endocrinol* 34: 147, 1966.
21. Sims, E. A.; Horton, F. S. Referido por Theodoridis, C. G. Growth hormone response to oral glucose in children with simple obesity. *Lancet* 1: 1068, 1969.
22. El-Kodary, A. Z. et al. Effect of weight loss on the growth hormone response to arginine infusion in obesity. *J Clin Endocrinol* 32: 42, 1971.
23. London, J. H. et al. Effect of weight reduction, tryptophan and diethylstilbestrol on growth hormone in obesity. *Metabolism* 18: 986, 1969.
24. Paulsen, E. et al. Plasma glucose free fatty acids and immuno-reactive insulin in sixty-six obese children. *Diabetes* 17: 261, 1969.
25. Piñero, R. y otros. Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en la obesidad infantil (en prensa).
26. Gordon, S. F. New concepts of the biochemistry and physiology of obesity. *Med Clin North Am* 48: 1285, 1946.

Recibido: Junio 30, 1976.

Aprobado: Octubre 13, 1976.