

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

Influencia de las hormonas tiroideas en la liberación de hormona del crecimiento

Por los Dres.:

MIRTHA PRIETO,* JULIO GONZALEZ* y RICARDO GÜEL**
y la Téc. CELESTE ARRANZ***

Prieto, M. y otros. *Influencia de las hormonas tiroideas en la liberación de hormona del crecimiento*. Rev Cub Ped 50: 3, 1978.

Se presenta el resultado del estudio de los niveles de hormona del crecimiento en 10 niños hipotiroideos, de uno y otro sexos, en edades comprendidas entre 4 y 11 años. Se encontró que los pacientes hipotiroideos sin tratamiento tenían disminución en la respuesta de la hormona del crecimiento, durante la prueba de sensibilidad a la insulina, y que se normalizaba cuando la prueba se realizaba después de haberle administrado la dosis sustitutiva de hormonas tiroideas. Se comentan los resultados alcanzados y se comparan con los obtenidos por otros autores. Se enfatiza en la importancia del tiroides en el mantenimiento de niveles efectivos de hormonas del crecimiento en el niño.

INTRODUCCION

Las alteraciones del crecimiento en pacientes hipotiroideos son bien conocidas, además, recientemente, las hormonas tiroideas se han relacionado con la síntesis de hormona del crecimiento. Tanto en humanos, como en animales, las hormonas tiroideas pueden influir en la respuesta secretora de hormona del crecimiento mediante distintos estímu-

los.¹⁻³ Los mecanismos por los cuales las hormonas tiroideas ejercen esta influencia no están bien esclarecidos. Datos experimentales obtenidos por distintos autores sugieren que las hormonas tiroideas influyen en la síntesis y secreción de hormona del crecimiento.^{4 5}

Está bien establecido, por Roth,⁶ que una rápida caída en los niveles de glucosa sanguínea es un potente estímulo para la secreción de GH en individuos normales. Este hecho es de gran utilidad para estudiar la capacidad secretora de los pacientes hipotiroideos en respuesta a la hipoglicemia aguda inducida por insulina.

El propósito de este trabajo es presentar los datos concernientes al efecto del tratamiento sobre la respuesta de

* Especialista de I grado en endocrinología del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM), en el hospital pediátrico docente "Pedro Borrás Astorga", Vedado, Ciudad de La Habana (4).

** Especialista de I grado, Jefe del departamento de endocrinología infantil del IEEM en el hospital infantil docente "Pedro Borrás Astorga".

*** Técnico de laboratorio de radioquímica, IEEM.

la hormona del crecimiento en pacientes portadores de hipotiroidismo congénito.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 10 niños con hipotiroidismo congénito (atireosis) (7 hembras y 3 varones), en edades comprendidas entre 4 y 11 años, en el departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM). A cada niño se le realizó prueba de sensibilidad a la insulina en estado eutiroideo (con tratamiento a base de tiroides desecado, en las dosis recomendada en nuestro departamento). Posteriormente se les suspendió el tratamiento durante 2 meses y se repitió la prueba. Además, se realizó la prueba a un grupo control normal, con igual distribución respecto a la edad y sexo.

Se consideran niños normales aquellos cuyo peso y talla corresponden a su edad cronológica y no tienen afección alguna.

Grupo I: grupo control.

Grupo II: hipotiroidismo congénito con tratamiento.

Grupo III: hipotiroidismo congénito sin tratamiento.

Prueba de sensibilidad a la insulina

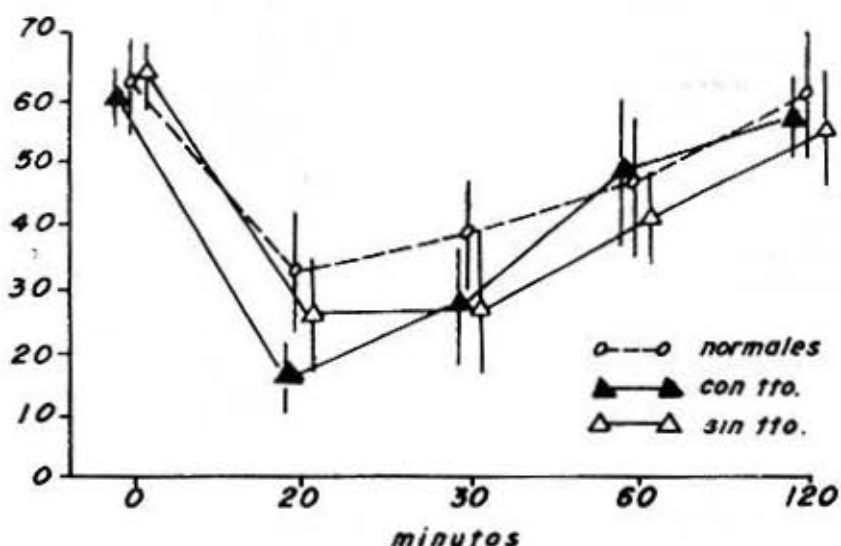
Después de un ayuno de 12 a 14 horas se inyectó insulina simple 4 U/m² de superficie corporal, y se tomaron muestras de sangre para la determinación de glicemia y GH a los 0, 20, 30, 60 y 120 minutos. Se determinó glicemia por el método de glucosa-oxidasa automatizado (AC-60);²⁰ y la GH por el método de doble anticuerpo de Hales y Randle.²¹ Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó la "t" de Student, con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

En todos nuestros pacientes (grupos II y III) los niveles plasmáticos de glucosa fueron normales durante la prueba; no se encontraron diferencias entre ellos y el grupo control (cuadro y gráfico 1).

Gráfico 1
HIPOTIROIDISMO CONGENITO
GLICEMIA

\bar{x} mg %



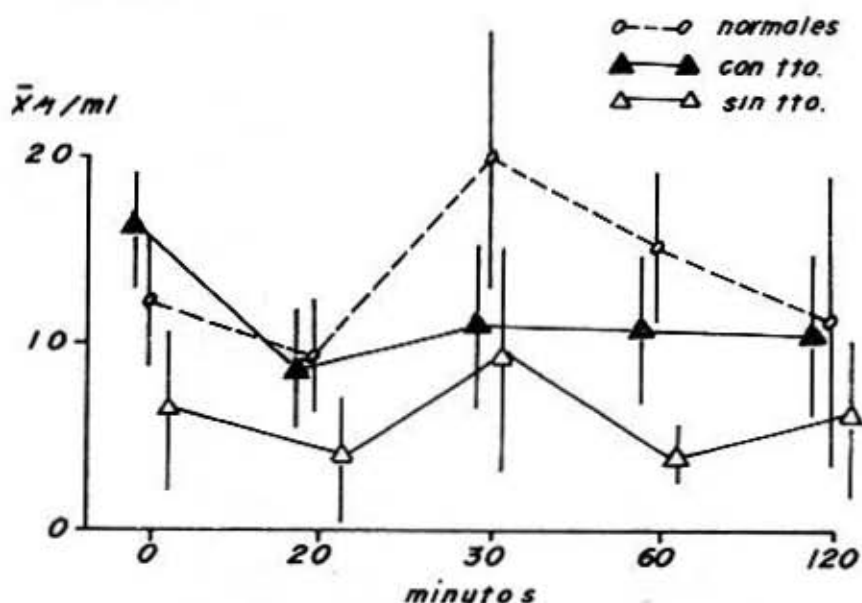
CUADRO
LIBERACION DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN HIPOTIROIDISMO CONGENITO

Grupos glicemia (mg%) GH (μ U/ml)	TIEMPO EN MINUTOS				
	0'	20'	30'	60'	120'
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$
I Normales					
Glicemia	63,2 \pm 7,0	32,6 \pm 9,0	38,8 \pm 8,5	46,0 \pm 11,9	60,2 \pm 9,9
GH	12,0 \pm 4,1	9,6 \pm 3,9	20,1 \pm 8,3	15,7 \pm 4,9	11,7 \pm 9,6
II Hipot. con trat.					
Glicemia	60,9 \pm 3,7	16,2 \pm 5,4	28,7 \pm 8,9	49,7 \pm 11,2	58,5 \pm 6,3
GH**	15,9 \pm 3,6	9,7 \pm 3,6	11,2 \pm 5,7	11,0 \pm 5,3	10,2 \pm 5,6
III Hipot. sin trat.					
Glicemia	64,9 \pm 5,2	26,3 \pm 9,1	29,9 \pm 12,1	42,6 \pm 6,5	57,6 \pm 9,7
GH*	7,6 \pm 5,3	4,4 \pm 3,7	9,1 \pm 7,3	4,5 \pm 1,9	6,3 \pm 5,1

* $P < 0,05$ (— I y III).

** $P < 0,05$ (— II y III) (excepto a los 30 minutos).

Gráfico 2
HIPOTIROIDISMO CONGENITO
GH (LIBERACION)



En los sujetos normales (grupo I) la respuesta de la GH a la hipoglicemia insulínica fue mayor que en los hipotiroideos sin tratamiento (grupo III) ($P < 0,05$) (cuadro y gráfico 2). No hubo diferencias en la respuesta entre los controles y los hipotiroideos cuando estuvieron bajo tratamiento (grupo II).

Los pacientes con tratamiento (grupo II) tenían cifras basales de GH mayores que los no tratados (grupo III). El aumento en respuesta a la inyección de insulina fue mayor en el grupo II y se encontraron diferencias significativas a los 0, 20, 60 y 120 minutos ($P < 0,05$) (gráfico 2 y cuadro).

Lo anterior sugiere una mejor respuesta de la secreción de GH durante el tratamiento. El aumento de secreción de GH es paralelo a la mejoría clínica.¹⁹

No se pudo establecer correlación entre los niveles pico de GH plasmática y la caída absoluta de la glucosa sanguínea.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Se ha informado en distintos trabajos la variabilidad de la respuesta de la GH a la hipoglicemia insulínica en el desarrollo del hipotiroidismo.^{5,9,14,15,22} Nuestros resultados muestran que los pacientes con hipotiroidismo congénito sin tratamiento, no responden normalmente a la estimulación potente de la hipoglicemia aguda, y que esta respuesta mejora con el tratamiento. Otros autores han encontrado resultados similares.^{4,7,8,10,11,13,15,17,19}

Diversas hipótesis se han planteado para explicar este hecho. La causa de la respuesta disminuida pudiera ser la disfunción de la célula somatotrófica o, de los centros hipotalámicos. Estudios realizados por Schooley,¹ Gleem,² Solomon³ y otros, en animales, han demostrado que la tiroidectomía provoca una disminución del crecimiento somático y la degranulación de las células acidófi-

las hipofisarias, y han correlacionado esto último con la disminución de la concentración plasmática de hormona del crecimiento.^{10,11-16,18} El almacenamiento de la hormona del crecimiento está representado en los gránulos de las células acidófilas. La administración sustitutiva de tiroxina restituye el crecimiento, la granulación de las células acidófilas y el contenido hipofisario de GH. De todo esto puede inferirse que el estado hipotiroideo afecta directamente la capacidad de las células somatotrópicas para producir hormona del crecimiento.¹⁰ Es también posible que la sobreactividad de las células tirotrópicas en el mixedema primario, interfiera en la secreción normal de otras hormonas tróficas.^{10,11,19}

Otras hipótesis relacionan la acción de la tiroxina con los receptores adrenérgicos hipotalámicos. La tiroxina actuaría indirectamente sobre la secreción de GH por su efecto sobre los receptores adrenérgicos, los cuales se ha sugerido que influyen en la secreción de GH.

Brauman y Corvilain¹⁰ refieren que en los animales, la tiroidectomía se acompaña de una depleción del material secretorio en la eminencia media del cerebro, donde se cree pueda estar el sitio de secreción de los factores liberadores.¹⁰ Según Katz,¹² el factor libera-

dor hipotalámico de GH se encuentra disminuido en los déficits de tiroides.

Estas modificaciones celulares en el desarrollo del hipotiroidismo primitivo del niño, explican sin duda las anomalías de secreción de la GH y su carácter reversible.

Una última hipótesis ha sido expuesta por Mc Gillivray⁹ y otros:²¹ la reducida sensibilidad del tejido periférico a GH.

Este planteamiento tiene menos fundamento, ya que se han encontrado niveles disminuidos de GH en estos pacientes.

De nuestros resultados podemos deducir que la liberación de hormona del crecimiento está en estrecha relación con los niveles de tiroxina circulante o con alguna de las acciones metabólicas de las hormonas tiroideas, y que, además, la hormona tiroidea es esencial para la utilización eficiente de la GH por el tejido periférico.⁹

Hay suficientes experiencias clínicas y de laboratorio que indican que la hormona tiroidea por sí sola no es capaz de garantizar el crecimiento lineal, aun cuando su presencia es esencial para que éste se efectúe; de ello se concluye, que ambas hormonas: de crecimiento y tiroideas, deben estar presentes en cantidades adecuadas para el proceso de crecimiento normal.^{9,10,19,22,24}

SUMMARY

Prieto, M. et al. *The influence of thyroid hormones on growth hormone release.* Rev Cub Ped 50: 3, 1978.

The results of the study of growth hormone levels in 10 hypothyroid children of both sexes and between 4 and 11 years old are presented. During the insulin sensitivity test it was found that hypothyroid patients without treatment had a decreased growth hormone response; the response was normal when the test was performed following the administration of a substitutive dose of thyroid hormones. Results are commented and compared to those obtained by other authors. The significance of the thyroid gland in maintaining efficient growth hormone levels in the child is emphasized.

RESUME

Prieto, M. et al. *Influence des hormones thyroïdiennes dans la libération d'hormone de croissance.* Rev Cub Ped 50: 3, 1978.

Dans ce travail on présente le résultat de l'étude des niveaux d'hormone de croissance chez 10 enfants hypothyroïdiens des deux sexes, âgés entre 4 et 11 ans. Les patients hypothyroïdiens sans traitement présentaient diminution dans la réponse de l'hormone de croissance, pendant le test de sensibilité à l'insuline, et elle devenait normale lorsque le test était réalisé après l'administration de la dose substitutive d'hormones thyroïdiennes. Les résultats obtenus sont commentés et comparés aux obtenus par d'autres auteurs. Les auteurs mettent l'accent sur l'importance de la thyroïde pour maintenir des niveaux effectifs d'hormones de croissance chez l'enfant.

RESUME

Прието, М. и др. Влияние гормонов щитовидной железы на высвобождение гормона роста. *Rev Cub Ped* 50: 3, 1978.

Представляются результаты исследования уровней гормона роста у 10 детей, страдающих чрезмерным развитием щитовидной железы эти пациенты включают оба пола и все они в возрасте, колеблющемся от 4 до 11 лет. Было обнаружено, что пациенты, страдавшие чрезмерным развитием щитовидной железы и не лечившихся, имели понижение в ответе гормона роста во время анализа на чувствительность на инсулин и, что он нормализовался когда — анализ проводился после административации заменяемых доз тиреоидного гормона. Обсуждаются полученные результаты и они сопоставляются с результатами, полученными другими авторами. Специально подчеркивается важность тиреоидов в поддержке уровней гормональных эффектов при росте ребенка.

BIBLIOGRAFIA

1. Schooley, R. A. et al. Reexamination of the discrepancy between acidophil number and growth hormone concentration in the anterior pituitary gland following thyroidectomy. *Endocrinology* 79: 1053, 1966.
2. Citado por Peake, G. T. et al. Alterations of radioimmunoassayable growth hormone and prolactin during hypothyroidism. *Endocrinology* 92: 487, 1973.
3. Solomon, J.; Greep, R. O. The effect of alterations in thyroid function on the pituitary growth hormone content and acidophil cytology. *Endocrinology* 65: 158, 1959.
4. Lombardi, G. et al. Studio della funzione somatropa e corticotropa con metodi radioimmunologici nell'ipotiroidismo primitivo. *Folia Endocrinol* 26: 460-75, 1973.
5. Neri, V. et al. Growth hormone responses to hypoglycaemia and arginine test in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Folia Endocrinol* 26: 102-9, 1973.
6. Fink, C. W. Thyrotropin deficiency in a child resulting in secondary growth hormone deficiency. *Pediatrics* 40: 881, 1967.
7. Minozzi, M. et al. Somatotrophic and corticotrophic function in primary hypothyroidism before and after thyroxine treatment. *Acta Endocrinol* 74: 483-91, 1973.
8. Citado por Brauman, H.; Corvilain, J. Growth hormone response to hypoglycemia in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 301-04, 1968.
9. Mac Gillivray, M. H. et al. Plasma growth hormone response and growth retardation of hypothyroidism. *Am J Dis Child* 115: 273-76, 1968.
10. Brauman, H.; Corvilain, J. Comparative study of growth hormone response to hypoglycemia in normal subjects and in patients with primary myxedema or hyperthyroidism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 1162, 1973.
11. Job, J. C. et al. L'hormone de croissance hypophysaire dans le plasma des enfant hypothyroïdiens. *Arch Fr Pediatr* XXVII: No. 1, pag. 7-8, 1970.
12. Loerning, W. E. K.; Venk, A. I. The association of growth hormone deficiency and

pituitary myxoedema. *Helv Paediatr Acta* 25: 114, 1970.

13. David, M. et al. Hormone de croissance plasmatique et hypothyroïdie chez l'Enfant Influence du traitement sur la réponse à la stimulation thérapeutique No. 2: 147 Fivies 1971.
14. Ponté, C. et al. Dosage de l'hormone de croissance au cours de l'hypothyroïdie primitive congénitale de l'enfant. *Pediatric* XXV: No. 8, 1970.
15. Iwatsubo, H. et al. Human growth hormone secretion in primary hypothyroidism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 1751, 1967.
16. Katz, A. D. et al. Growth and growth hormone III. Growth hormone release in children with primary hypothyroidism and thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 346, 1969.
17. Schedemic, H. et al. Growth hormone (GH) levels in hypothyroid children and preliminary results with a new growth hormone provocation test. *Acta Paediatr Scand* 58: 198, 1969.
18. Freychet, P. Appréciation de la sécrétion de l'hormone de croissance par la perfusion intra-veineuse d'arginine dans huit cas d'hypothyroïdie primaire dosage de l'hormone thyroïdienne hypophysaire et de l'insuline plasmatique au cours de la même épreuve. *Ann Endocrinol (Paris)* 31: 60-79, 1970.
19. Paneva, L.; Demitrov, V. Congenital primary hypothyroidism in children serum GH variations before and after the replacement therapy. *Endocrinology* 3: 221-228, Tomo 13, 1975.
20. González, R. Estudio metodológico de la determinación de la glicemia por el analizador automático AC.60. *Cuad Endocrinol Metab* (en prensa).
21. Hales, C. N.; Randle, P. J. Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem J* 88: 137, 1963.
22. Shah, J. H.; Gerchio, G. M. Hypoinsulinemia of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 137: 657-61, 1973.
23. Zir, L. M. et al. The relationship of human growth hormone and plasma tyrosine during sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 34: 1, 1972.
24. Bergenstal, D. M.; Lipsett, M. B. Metabolic effects of human growth hormone of other species in man. *J Clin Endocrinol Metab* 20: 1427, 1960.

Recibido: setiembre 29, 1977.

Aprobado: diciembre 26, 1977.