

Hormona de crecimiento y factor de crecimiento insulinoide tipo 1: ¿Benefician o perjudican el envejecimiento?

Zvi Laron*

Unidad de Investigación de Endocrinología y Diabetes. Centro Médico Infantil Schneider, Petah Tikva. Centro Colaborador de la OMS para el Estudio de la Diabetes Juvenil. Sackler School of Medicine. Tel Aviv University. Tel Aviv. Israel.

En los últimos años se ha generado mucha confusión sobre si el tratamiento con la hormona de crecimiento (GH) en adultos es beneficioso (efecto rejuvenecedor) o perjudicial.

El papel fisiológico de la GH/factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) es múltiple y afecta a casi todos los tejidos del organismo. La IGF-1 es el efector de la GH como anabolizante de proteínas; la mayoría de su síntesis hepática depende de la IGF-1¹. Por otro lado, la GH hipofisaria está regulada por un equilibrio hipotalámico entre la GHRH y la somatostatina (la participación de la grelina está por confirmar).

Después del nacimiento, la secreción de GH y de IGF-1 aumenta hasta alcanzar su pico en la pubertad por interacción con las hormonas sexuales², reduciéndose posteriormente hasta los niveles más bajos en la edad avanzada del adulto^{3,4}. Sin embargo, los estímulos externos, como la hipoglucemia insulínica, producen un aumento de la GH sérica también en los ancianos⁵. No está claro cuál es el efecto del envejecimiento ni de la deficiencia de andrógenos sobre la neuroregulación de la GH/IGF-1⁶. Es postulable por la ley de la supervivencia que las necesidades fisiológicas acordes con la edad nos lleven en el adulto a un patrón óptimo de secreción hormonal (es decir, equilibrado) en consonancia con la ausencia de crecimiento, la reducción de actividad y el propio proceso de desgaste. Por tanto, es lógico pensar que se necesiten las mayores cantidades de GH/IGF-1 durante los períodos de crecimiento posnatal, en la pubertad y de máxima adquisición de masa ósea. Las necesidades se reducen duran-

te la edad adulta, siendo el estilo de vida progresivamente más estable y sedentario. Con el envejecimiento de todos los tejidos, que afecta a las células secretoras de hormonas (incluyendo las hormonas sexuales), la secreción de GH/IGF-1 se reduce aún más, produciendo signos y síntomas, como la reducción de la masa muscular, la pérdida de la elasticidad, el adelgazamiento de la piel y las arrugas, que recuerdan a la deficiencia de GH/IGF-1, además de la obesidad, la resistencia a la insulina, etc.⁷.

Diversas observaciones a corto plazo hicieron que Rudman et al⁸ sugiriesen que la administración de GH a los ancianos mejoraría su capacidad y calidad de vida. Sin embargo, la hipótesis era una cosa y la realidad otra diferente. Efectivamente, Carroll et al⁷ y Juul y Jorgensen⁹ establecieron en trabajos de revisión que la instauración del tratamiento con GH en los pacientes adultos con deficiencia de GH/IGF-1^{7,10}, debido a la disponibilidad ilimitada de la GH biosintética desde 1985, demostraba que el reloj fisiológico no toleraba bien la injerencia en un equilibrio hormonal ajustado a la vida del adulto. Así, se pudo observar la aparición de múltiples efectos adversos durante los tratamientos de sustitución en los adultos con deficiencia de GH (retención de líquidos, edema, síndrome del túnel carpiano e intolerancia a la glucosa). De aquí que se llegara a la conclusión que el tratamiento de estos pacientes debía hacerse con dosis que podrían considerarse como homeopáticas¹¹. Si los pacientes con deficiencia de GH/IGF-1 son tan sensibles al tratamiento, podemos imaginarnos cómo sería en el caso de ancianos sanos.

En vista de lo anterior, podríamos concluir postulando que el organismo del adulto está adaptado a necesidades muy bajas de GH/IGF-1, lo que fácilmente sería perturbado con su aplicación. Por tanto, «demasiado es perjudicial». Pero ¿«es bueno demasiado poco»? De hecho, cuanto menos se tenga más se vive. Ésta es una nueva y desconcertante observación.

Longevidad en los animales con deficiencia de GH. Los ratones enanos Ames (df/df) con una mutación en el factor de transcripción PROP-1 que produce una deficiencia de GH junto con la de LH, FSH, TSH y PRL¹² tienen una

* El autor de este editorial está internacionalmente considerado como una autoridad en la investigación y la aplicación clínica de la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1). Descubrió en humanos la resistencia primaria a GH, por lo que se conoce como síndrome de Laron en la bibliografía mundial. Frecuentemente galardonado, ha sido un gran impulsor del estudio interdisciplinar de la hormona de crecimiento, como queda reflejado en la GH Research Society (GRS). Especialista en pediatría endocrina, siempre mostró gran interés por la investigación de la biología del envejecimiento. Incorporado recientemente, es miembro del Consejo Editorial del Área Biológica de esta revista.
A. Ruiz-Torres, coeditor del Área Biológica.

esperanza de vida mayor que los animales de control¹³. El ratón Snell (dw/dw)¹⁴, cuyo defecto en el factor de transcripción Pit-1 conduce a la falta de secreción de GH, PRL y TSH, presenta también una esperanza de vida superior a la de los animales normales¹⁵. Coschigano et al¹⁶ han descrito una mayor longevidad (975 ± 106 días frente a 629 ± 72 días en machos y 1.031 ± 41 días frente a 749 ± 41 días en hembras) en los ratones *knock-out* para el receptor GH/BP (el ratón Laron)¹⁷. Recientemente, Holzenberger et al¹⁸ demostraron que los ratones heterocigotos con delección del gen IGF-I vivían más tiempo que los ratones control.

Por tanto, estos animales con deficiencia congénita de GH y/o IGF-1 debida a diversos defectos en el eje GH/IGF-1 viven más tiempo que los controles. Por otra parte, los ratones transgénicos de GH tienen una esperanza de vida reducida^{13,19}, lo mismo que las ratas tratadas con altas dosis de GH²⁰.

GH, IGF-1 y esperanza de vida en humanos. A pesar de posiciones aparentemente discrepantes, los resultados en humanos parecen ser similares. Merimee y Rimoin (citados por Merimee y Laron²¹) estudiaron en los años 60 pacientes Amish con deficiencia de GH no tratada con una talla entre 110 y 140 cm, encontrando que algunos habían alcanzado la edad de 78 años. Es más, hemos tenido la oportunidad de investigar a un grupo de pacientes con enanismo que vivía en la isla de Krk (Croacia) desde comienzos del siglo pasado, demostrando que la causa erradicaba en una mutación del gen *PROP-1*. Ninguno había recibido tratamiento con GH. En la actualidad, el más viejo entre los supervivientes tiene 70 años de edad, pero otros murieron en edades comprendidas entre los 83 y los 91 años²².

Desde los años 60 se ha podido tratar a todos los pacientes diagnosticados de deficiencia de GH debido a la disponibilidad de la GH humana para uso clínico, por lo que carecemos de observaciones sobre adultos deficientes no tratados. Un caso diferente es la deficiencia congénita de IGF-1, denominada síndrome de Laron o insensibilidad primaria a la GH, en donde las delecciones o mutaciones en el gen receptor de la GH bloquean la transmisión de la señal²³, causando la deficiencia congénita de IGF-1. Hasta la fecha, sólo se ha tratado a un número restringido de niños con esta enfermedad debido a la insuficiente disponibilidad de IGF-I para uso clínico. En un estudio de 2 cohortes de adultos con el síndrome de Laron, una en Israel²³ y la otra en Ecuador²⁴, se pudo observar que los pacientes no tratados pueden alcanzar edades superiores a los 70 años. No obstante, como todos los enfermos con deficiencia de GH/IGF-1, también éstos presentan signos precoces de envejecimiento, es decir, arrugas cutáneas, músculos subdesarrollados, tendencia a la obesidad, etc.²⁵.

Hay controversia sobre si la terapia de sustitución está indicada en ancianos con deficiencia de GH. La razón son

los efectos adversos que pueden producir incluso las dosis pequeñas. Estudios de terapia continuada de la deficiencia de GH aislada desde la infancia hasta la edad adulta avanzada podrían ayudar a responder algunas de las preguntas planteadas, pero sólo son unos pocos pacientes. La mayor parte de los enfermos con deficiencia aislada de GH, una vez que han alcanzado la altura final, no quieren continuar el tratamiento con inyecciones diarias de GH durante un tiempo tan largo.

En conclusión, las necesidades fisiológicas de los adultos se satisfacen con sólo pequeñas cantidades de GH y de IGF-1. Actualmente, los datos disponibles evidencian que el envejecimiento no puede ser revertido con la administración de GH, aunque en muchos aspectos recuerde a la deficiencia de GH/IGF-1. Por otra parte, las observaciones experimentales y clínicas no nos permiten asumir que los tratamientos con GH/IGF-1 prolonguen la vida de los adultos no deficientes, sino más bien lo contrario.

BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S, Kleinberg DL. Anterior pituitary. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editores. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2003. p. 177-280.
- Silbergeld A, Litwin A, Bruchis S, Varsano I, Laron Z. Insulin like growth factor I (IGF-I) in healthy children, adolescents and adults as determined by a radioimmunoassay specific for the synthetic 53-70 peptide region. *Clin Endocrinol*. 1986;25:67-74.
- Rudman D, Kutner MH, Rogers CM, Lubin MF, Flemming GA, Bain RP. Impaired growth hormone secretion in the adult population. *J Clin Invest*. 1981;67:1361.
- Iramanesh A, Lizzaralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:1081.
- Laron Z, Doron M, Amikam B. Plasma growth hormone in men and women over 70 years of age. En: Brunner D, Jokl E, editores. *Physical Activity and Aging Medicine and Sport*, vol. 4. Basel-New York: S. Karger; 1970. p. 126-31.
- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998;19:717-97.
- Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, and the members of Growth Hormone Research Society Scientific Committee. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:382-95.
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Laliha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*. 1990;323:1-6.
- Juul A, Jorgensen JOL, editors. *Growth hormone in adults*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 2000. p. 498.
- Jorgensen JOL, Christiansen JS, editores. *Growth hormone deficiency in adults*. Basel: Karger; 2005. p. 227.
- Growth Hormone Research Society (GRS) including Laron Z. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency: Statement of The GRS Workshop on Adult GHD. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:379-81.
- Schaible R, Gower JW. A new dwarf mouse. *Genetics*. 1961;46:896.
- Bartke A. Growth hormone and aging. *Endocrine*. 1988;8:103-8.
- Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'Connell SM, et al. Pituitary lineage determination by the prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature*. 1996;384:327-33.

15. Bartke A. Delayed aging in Ames dwarf mice. Relationships to endocrine function and body size. En: Hekimi S, editor. *Results and Problems in Cell Differentiation*, vol. 29. The Molecular Genetics of Aging. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. p. 181-202.
16. Coschigano KT, Clemmons D, Bellush LL, Kopchick JJ. Assessment of growth parameters and lifespan of GHR/GP gene-disrupted mice. *Endocrinology*. 2000;141:2608-13.
17. Zhou Y, Xu BC, Maheshwari HG, He L, Reed M, Lozykowski M, et al. Mammalian model for Laron syndrome produced by targeted disruption of the mouse growth hormone receptor/binding protein gene (the Laron mouse). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:13215-20.
18. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloen A, Evens PC, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*. 2003;421:182-6.
19. Bartke A. Can growth hormone (GH) accelerate aging? Evidence from GH-transgenic mice. *Neuroendocrinology*. 2003;78: 210-6.
20. Groesbeck DC, Parlow AF, Daughaday WG. Stimulation of supernormal growth in prepubertal adult plateaued and hypophysectomized female rats by large doses of rat growth hormone: Physiological effects and adverse consequences. *Endocrinology* 1987;120:1963-75.
21. Growth Hormone, IGF-I and Growth: New Views of Old Concepts. En: Merimee T, Laron Z, editores. *Modern Endocrinology and Diabetes*, vol. 4. Tel Aviv-London: Freund Publishing House; 1996. p. 266.
22. Krzisnik C, Kolacio Z, Battelino T, Brown M, Parks JS, Laron Z. The "Little People" of the Island of Krk-revisited. *J Endocrine Genet*. 1999;1: 9-19.
23. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity). The personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1031-44.
24. Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG, Francke U. Growth hormone receptor deficiency in Ecuador. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4436-43.
25. Laron Z. Consequences of not treating children with Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(Supl. 5):1243-48.