

Consideraciones sobre crecimiento, somatomedina y nutrición

*Julio Tirapegui**, *Sandra Eri Fukushima***, *Gustavo Grimaldi***

RESUMEN. La acción de la hormona de crecimiento en promover el crecimiento del esqueleto parece ser regulada por las somatomedinas, las cuales actúan promoviendo el crecimiento del cartílago. Las somatomedinas poseen también acciones similares a las presentadas por la insulina en tejidos extraesqueléticos y actividad mitogénica. Concentraciones plasmáticas de somatomedinas fueron encontradas ser dependiente de las concentraciones plasmáticas de hormonas y del estado nutricional y sus niveles se encuentran reducidos en la desnutrición. Las acciones de las somatomedinas parecen ser reguladas en los tejidos por los inhibidores de la somatomedina, factores que pueden actuar limitando el crecimiento en condiciones de deficiencia hormonal o nutricional. La concentración plasmática de la somatomedina acompaña las variaciones agudas del balance nitrogenado y la energía y proteína de la dieta son factores importantes en la síntesis y actividad de la somatomedina C en las células del cartílago. Los valores plasmáticos de la somatomedina C representan un parámetro sensible en la detección de la deficiencia proteico-calórica y en la recuperación nutricional de humanos y animales de laboratorio.

SUMMARY. Growth, somatomedin and nutrition: a review. The skeletal growth-promoting action of growth hormone appear to be mediated by circulating somatomedins or insulin-like growth factor(s) (IGF), which act directly to promote the proliferation of growing cartilage. The actions of IGF(s) include also insulin-like activity in extraskelatal tissues and mitogenic activity. Serum concentrations of IGF(s) were found to be dependent on hormonal levels and nutritional status and are reduced by malnutrition or dietary restrictions. The actions of somatomedins may be modulated at the tissue level by somatomedins inhibitor, factor that may act to limit growth in conditions of hormonal and/or nutrition deficiency. Plasma concentration of somatomedins are a good marker of acute directional change in nitrogen balance and dietary energy and protein appears to be particularly important for both generation of somatomedins, and their action on growing cartilage. Measurement of somatomedin concentration shows promise as a means for monitoring the response of malnourished children and rats to nutrition repletion.

INTRODUCCION

El crecimiento de los mamíferos requiere que la utilización de los nutrientes sea dirigido para los depósitos de reserva, multiplicación celular y crecimiento esquelético. Esos procesos necesitan de combustibles metabólicos como sustrato junto con la presencia de factores reguladores sistémicos y locales, los cuales canalizarán la utilización de los nutrientes para el crecimiento (1, 2, 3).

La inhibición del crecimiento corporal como consecuencia de un reducido crecimiento óseo es observado en niños de países en desarrollo. Este fenómeno es frecuentemente acompañado por alteraciones de la relación peso/talla y peso/edad (4, 5). La desnutrición calórica-proteica y las enfermedades infecciosas son los dos factores ambientales más importantes que perjudican el crecimiento corporal. Las

repercusiones de las carencias nutricionales dependen del momento del desarrollo en que éstas ocurren, debido a que las necesidades del individuo y animales de laboratorio varían de acuerdo con la edad (6, 7, 8). Además, la duración e intensidad de la restricción energética son factores que determinarán si las alteraciones serán o no permanentes.

Junto con los factores nutricionales, el crecimiento normal depende también, de la regulación coordinada de factores hormonales (9, 10, 11, 12). Evidencias acumuladas en los últimos años sugieren que muchas de las influencias hormonales que afectan el crecimiento son reguladas por la familia de la somatomedina (13, 14, 15, 16, 17).

Esta revisión tiene como objetivo evaluar el papel de la somatomedina C y del estado nutricional en la regulación del crecimiento óseo y muscular y consecuentemente el crecimiento corporal.

* Profesor Doctor. Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de São Paulo. Brasil

** Estudiantes de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de São Paulo. Brasil.

Conceptos históricos

El mecanismo de acción de las hormonas relacionadas con el crecimiento es bastante complejo. Una de las principales áreas de controversia era si la hormona de crecimiento actuaba directamente en las células o por el contrario de manera indirecta estimulando la producción de un factor de crecimiento (9, 10, 14).

En 1957, Salmón y Daughaday (13) examinaron el mecanismo de acción de la hormona de crecimiento. Esos autores estudiaron la acción de esta hormona sobre el cartílago de ratas, ya que el crecimiento del esqueleto implica la proliferación celular de este tejido. Observaron también en estudios realizados en ratas hipofisectomizadas que la administración de hormona de crecimiento causaba un rápido aumento en la capacidad de captación de sulfato radiactivo por el cartílago "in vivo".

Inicialmente, la incorporación de sulfato radiactivo en el cartílago fué usado como índice para medir el crecimiento de ese tejido. No obstante se demostró que este efecto no ocurría cuando las células del cartílago de ratas hipofisectomizadas fueron incubadas "in vitro" en conjunto con hormona de crecimiento. En estos experimentos, la incorporación de sulfato radiactivo ocurrió solamente cuando fué adicionado al cultivo de células del cartílago, suero de ratas normales o hipofisectomizadas que habían sido tratadas previamente con la hormona de crecimiento. Estos autores sugirieron que la hormona de crecimiento estimularía el crecimiento esquelético a través de un factor de sulfatación.

En una serie de estudios, otros autores (18, 19) confirmaron la presencia del factor de sulfatación en el suero humano y su dependencia de la hormona de crecimiento. Se encontró que este factor era estable y conservaba la actividad después de ebullición. Como no era permeable a membranas de diálisis se postuló que era de gran tamaño. Este factor actuaría en el cartílago estimulando la proliferación celular, síntesis de proteína y de proteoglicano, síntesis de DNA y RNA (20). Además fueron comprobados acciones anabólicas en varios otros tejidos (15).

Con base a estos estudios se reconoció que la denominación "*factor de sulfatación*" era muy restricta, ya que se comprobó que este factor no actuaba solamente en el tejido oseó, sino en múltiples tejidos.

Tipos de somatomedinas

El factor de sulfatación, en 1979 fué denominado somatomedina (21), siendo descrito actualmente dos tipos de somatomedinas que están relacionadas con el crecimiento somático: la somatomedina C o IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), que estimula principalmente la captación de sulfato

por el cartílago y la somatomedina A o IGF-2, que regularía el crecimiento durante la gestación (15, 16, 17, 22, 23).

Estructuralmente, las somatomedinas C y A poseen una cadena polipeptídica con pesos moleculares de 7,6 y 7,7 daltons respectivamente. También presentan estructura semejante a la pro-insulina (22, 23, 24), que equivale a 43% para somatomedina C y 41% para somatomedina A. La secuencia de aminoácidos entre somatomedina C y A es 62%.

Esta estructura primaria semejante entre somatomedinas e insulina permite la interacción entre sus receptores en las células de los tejidos. La insulina puede unirse a los receptores de somatomedina en una proporción de 1% y las somatomedinas A y C pueden unirse a los receptores de insulina en una proporción de 2%. A pesar de esta interacción entre receptores, la somatomedina C no estimula tan eficientemente como la insulina algunas funciones metabólicas (22, 23).

No hay duda que el hígado produce y secreta somatomedinas en respuesta a la hormona de crecimiento. Sin embargo, la somatomedina interviene por un mecanismo de "feedback" en la liberación de la hormona de crecimiento (9, 10).

La liberación de la hormona de crecimiento es determinada por un equilibrio dinámico de péptidos hipotalámicos con estímulos inhibitorios y estimulatorios que son la somatostatina y la hormona de liberación de la hormona de crecimiento respectivamente (*GHRH - Growth hormone - releasing hormone*). La somatomedina desempeña un importante papel en el mecanismo de regulación de este proceso. En concentraciones altas la somatomedina C suprime la secreción de la hormona de crecimiento en dos niveles: en el hipotálamo estimula la liberación de la somatostatina que inhibe la secreción de la hormona de crecimiento y en la hipófisis inhibe la síntesis de la hormona de crecimiento en respuesta a la hormona de liberación de la hormona de crecimiento (GHRH) (Figura 1).

Se ha demostrado, que en la rata, la somatomedina C disminuye después de hepatectomía parcial (25), retornando a niveles normales después de la regeneración hepática. Estos hechos, así como trabajos de varios autores (15, 23, 26) sugieren que la somatomedina C se sintetiza en el hígado. D'Ercole et al (27) determinaron la somatomedina C de varios tejidos, después de la administración de hormona de crecimiento en ratas hipofisectomizadas. La somatomedina C fué determinada en riñón, hígado, pulmón, corazón y testículo lo que refuerza el concepto de que la hormona puede actuar a través de un mecanismo parácrino o autócrino, siendo producidos en múltiples sitios y actuando próximo a estos.

CONSIDERACIONES SOBRE CRECIMIENTO, SOMATOMEDINA Y NUTRICION

TABLA 1
EFECTOS DE LA SOMATOMEDINA C EN DIFERENTES TEJIDOS

Tejido	Efectos
Cartílago	Aumento de la captación de sulfato Aumento de la síntesis de DNA y RNA Aumento de la síntesis proteica Aumento de la síntesis de colágeno
Músculo	Aumento de la síntesis proteica Aumento de la captación y transporte de aminoácidos Aumento de la captación de glucosa
Adiposo	Aumento de la síntesis de DNA Aumento de la oxidación de glucosa Aumento de la lipogénesis Aumento de la síntesis de lípidos
Cultivo de células	Aumento de la replicación

Trabajos de varios autores sugieren que las somatomedinas de origen hepático y liberadas en la circulación son responsables por las acciones endocrinas de estas hormonas. La síntesis y liberación de somatmedina C por otros tejidos extrahepáticos están relacionadas con los efectos parácrinos y autócrinos de la somatomedina C (23, 28, 29).

La somatomedina C parece ser la principal somatome-dina en humanos y ratas en crecimiento. Su vida media pueda ser medida en horas y se encuentran en la sangre formando complejos con proteínas transportadoras o IGF-binding proteins (IGF-BP) (15, 31).

Existen 2 transportadores de somatomedina C en suero de humanos, una con peso molecular de 150 KDa, dependiente de hormona de crecimiento que predomina en suero de adulto y la otra con peso molecular de 30-40 KDa, no es dependiente de hormona de crecimiento y predomina en plasma de feto (23, 28). El transportador de mayor peso molecular fué denominado IGF-BP-3 y su concentración plasmática varía con la edad, gestación, estado nutricional y somatomedina C (31). El de menor peso molecular fué denominado IGF-BP-1, presentando mayores concentraciones plasmáticas durante el día y bajas concentraciones en la noche. Otros autores encontrarán que la concentración plasmática de IGF-BP-1 es inversamente proporcional a la concentración de hormona de crecimiento, presentando valores alto en la deficiencia de hormona de crecimiento y bajo en acromegalia (32, 33).

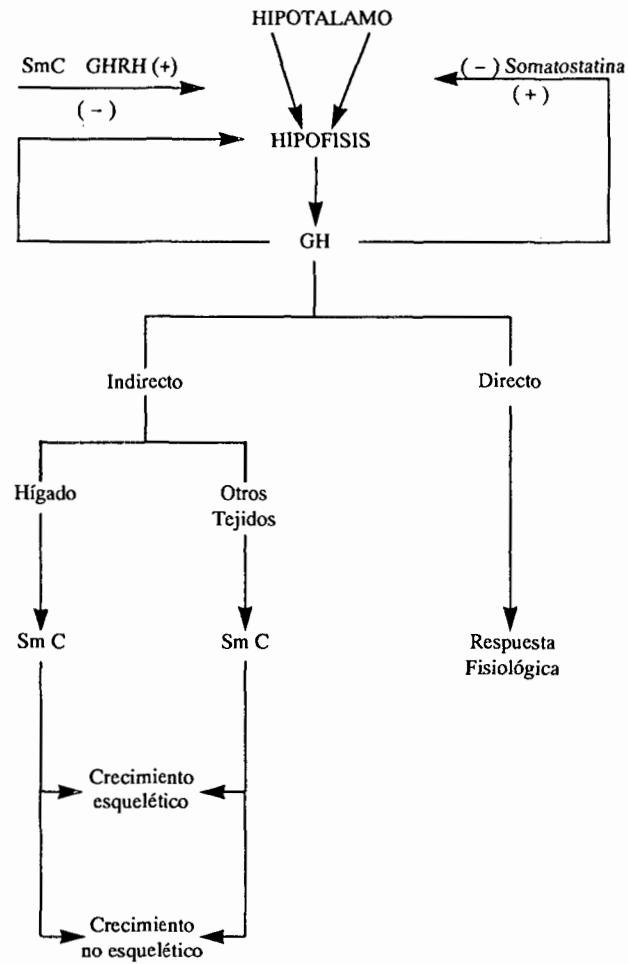
La función fisiológica de los BPs aún no está completamente clara. Una de las funciones que les han sido atribuida es proteger a las somatomedinas de la degradación y prolongar su vida media, restringiendo el acceso a los sitios de degradación (33).

Otras funciones han sido atribuidas a los BPs, la mayoría de éstas son especulativas y esperan confirmación. Dentro de estas funciones podemos señalar que IGFBP-3, que transporta el 90% de la somatomedina C plasmática, sería el mayor reservorio de somatomedina C y su liberación de este complejo, es rápidamente disponible en situaciones de reparación de tejidos. De esta forma la somatomedina C libre estimula el crecimiento del tejido y consecuentemente repara el daño tisular. Los BPs también tendrían una función de regular la acción de la somatomedina C, liberando la somatomedina de receptores de las células vecinas. Esta acción a nivel de receptor puede ser de estimular o inhibir la acción de la somatomedina C (34, 35, 36, 37) a nivel celular. El significado real de estas funciones no está claro, sin embargo, establecen la posibilidad de que las BP regulen la acción parácrina o autócrina de la somatomedina en tejidos extrahepáticos, debido a su capacidad de unirse a los receptores celulares.

Acción de la somatomedina en los tejidos

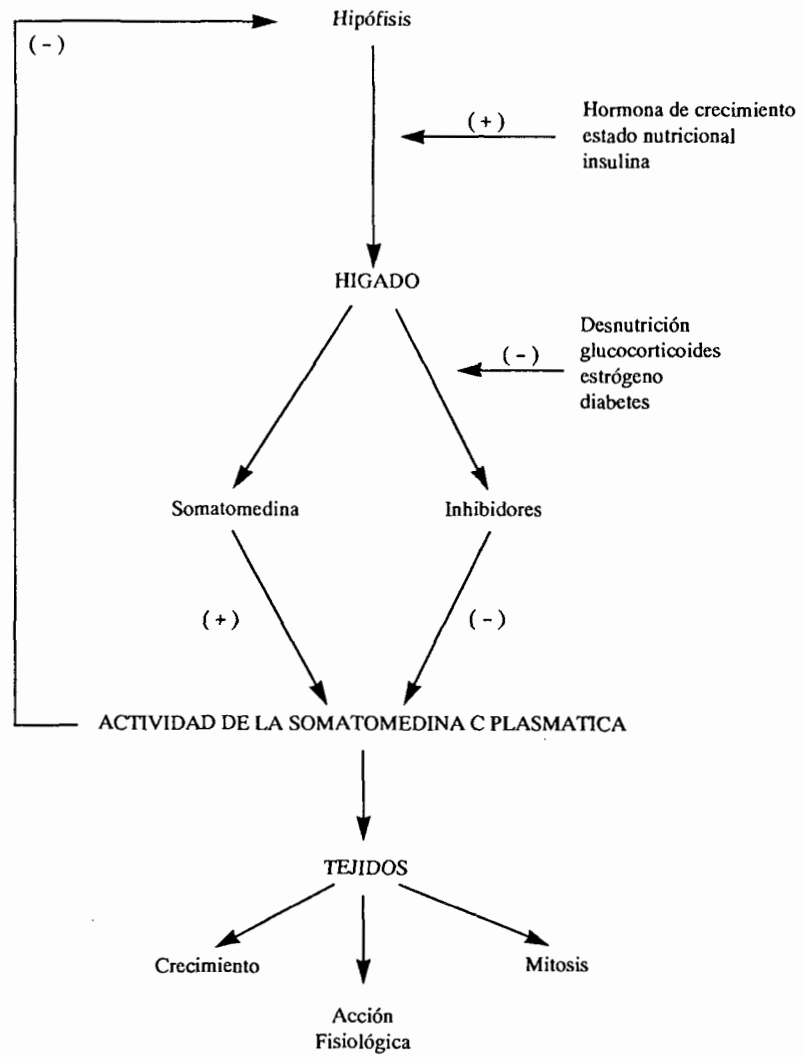
No hay duda de los efectos de la somatomedina C en la regulación del crecimiento esquelético. Sin embargo, la acción de esta hormona en otros tejidos no está totalmente clara. En muchos aspectos, los efectos de la somatomedina

FIGURA 1
REGULACION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO



Sm C = Somatomedina C
GHRH = Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento

FIGURA 2
REGULACION DE LA ACTIVIDAD DE LA SOMATOMEDINA C "IN VIVO"



TIRAPEGUI et al

C son semejantes a los de la insulina (22). En el músculo, la somatomedina C estimula el transporte de aminoácidos y glucosa, así como la síntesis de glicógeno y proteínas (15, 23, 38; 39). En el tejido adiposo, estimula el transporte y facilita la oxidación de glucosa y la síntesis de lípidos (23). En cultivo de tejidos, la somatomedina C estimula la multiplicación celular (40).

La similitud estructural entre somatomedina C e insulina podría ser el probable fundamento de sus propiedades biológicas anabólicas. Los efectos metabólicos son regulados por la interacción con los receptores de la insulina o con los receptores específicos de la somatomedina (15, 17, 22, 13). En las Tablas 1 y 2 se presentan los principales efectos de la somatomedina C e insulina respectivamente y en la Figura 2 la regulación de la actividad de la somatomedina C "in vivo".

La acción de la somatomedina C en cartílago es antogonizada por los denominados inhibidores de somatomedina. Estos factores, sintetizados por el hígado, se encuentran en suero de ratas diabéticas, hipofisectomizadas o en ayuno, también en el suero de humanos desnutridos (41, 42, 43).

Existen evidencias que los inhibidores de somatomedina en modelos experimentales de ayuno y posterior realimentación responden más rápidamente que la somatomedina C a alteraciones nutricionales (44). Las ratas en ayuno tuvieron un aumento rápido de la concentración de los inhibidores de somatomedina, sin embargo, los valores de somatomedina C plasmática disminuyeron gradualmente. Esas alteraciones en las concentraciones en respuesta a factores nutricionales reflejan una liberación alterada de esos compuestos por el hígado.

TABLA 2
EFECTOS DE LA INSULINA EN DIFERENTES TEJIDOS

Tejido	Efectos
Músculo	Aumento de la síntesis proteica Aumento de la captación y transporte de aminoácidos Aumento de la captación de glucosa Disminución del catabolismo de proteína
Adiposo	Aumento de la síntesis de glicerol Aumento de la síntesis de ácidos grasos Aumento de la oxidación de glucosa
Hígado	Aumento de la síntesis proteica Aumento de la síntesis de glicógeno Aumento de la oxidación de glucosa Aumento de la síntesis de ácidos grasos Disminución de la gluconeogénesis Disminución de la glucogenólisis

Se ha demostrado que estos inhibidores son péptidos de peso molecular 20.000 a 30.000 que inhiben las acciones de la somatomedina C y de la insulina en células de cartílago, de tejido adiposo y muscular. Esa interacción que parece ser del tipo no competitivo aún no está completamente clara en relación a su papel fisiológico. Posiblemente estaría comprometida en algún mecanismo adicional, aún desconocido, que limitaría el crecimiento esquelético, conservando los nutrientes para funciones más prioritarias en condiciones de deficiencia nutricional y hormonal (43).

Regulación hormonal y nutricional de la somatomedina C.

Además de esos inhibidores, algunos autores han verificado que los factores hormonales también controlan la acción de la somatomedina C. Así por ejemplo, se ha comprobado que la administración de estreptozotocina a ratas, induce una deficiencia de insulina y que la actividad de la somatomedina C sufre una disminución rápida, alcanzando, después de un día, valores similares a los observados en ratas hipofisectomizadas (42, 45, 46). Esta disminución parece ser debida, en parte a la presencia de una cantidad de inhibidores de somatomedina C. Se observó también que la

CONSIDERACIONES SOBRE CRECIMIENTO, SOMATOMEDINA Y NUTRICION

disminución de la actividad de la somatomedina C fué seguida de una disminución del crecimiento del cartílago, alcanzando valores similares a los observados después de dos días de administración de estreptozotocina. Esos estudios sugieren que, a pesar de la gran cantidad de nutrientes circulantes (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos), la falta de insulina provoca una disminución de la actividad del cartílago y detención del crecimiento. La posterior administración de insulina disminuyó la actividad de los inhibidores de somatomedina y el crecimiento de los animales fué restablecido (46). En ratas en ayuno se comprobó que la administración de T3 aumentó la concentración de somatomedina C plasmática a niveles normales, sugiriendo que esta hormona participa en la regulación de la somatomedina C durante la restricción completa de alimentos (47). En relación a las hormonas sexuales, resultados de varios autores sugieren que la castración está asociada a disminución de la somatomedina C plasmática y menor retención de nitrógeno (23, 48).

Unterman y Phillips (41) demostraron que, la administración de glucocorticoides a ratas, aumentó la concentración de inhibidores de la somatomedina C circulante con la consecuente reducción del crecimiento de los animales.

En relación a los efectos inhibitorios de los glucocorticoides en cartílago de la epífisis de la tibia, hay poca discordancia. Sin embargo, en la literatura científica, existen divergencias en cuanto al mecanismo de acción. Según algunos autores (42, 43, 44), la presencia de inhibidores de la somatomedina C en el suero sería la causa de los efectos inhibitorios observados en animales en ayuno, diabéticos, hipofisectomizados o tratados con glucocorticoides. Vassilopoulos-Sellin et al (43) observaron que la inhibición de la incorporación de sulfato en proteoglicano, de leucina marcada en la proteína y de uridina marcada en RNA se traducía en una reducción en el crecimiento del cartílago. Tirapegui et al (49) observaron que ratas tratadas con corticosterona presentaron los menores valores de actividad de somatomedina C en el cartílago y los menores valores plasmáticos de la somatomedina C en relación al grupo control. Esta disminución fué correlacionada en el tejido óseo con los valores de síntesis proteica, contenidos de RNA y la actividad de RNA que constituye la fase de traducción en el mecanismo de síntesis proteica.

La ingestión de energía y de proteína en cantidades adecuadas es un factor de gran importancia en la regulación de los niveles de somatomedina C plasmática y consecuentemente, del crecimiento muscular y tejido óseo en animales y humanos en desarrollo (Figura 3).

La proteína de la dieta es necesaria tanto para mantener la actividad de la somatomedina C como para estimular el crecimiento del cartílago (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56). Esos

autores demostraron que dietas con 12 a 15% de proteínas presentaron los mayores valores de somatomedina C plasmática en humanos y animales de laboratorio. La suplementación con aminoácidos esenciales aumentó significativamente la concentración plasmática de somatomedina C en modelos experimentales de ayuno y realimentación (57).

Otros autores (58) han demostrado en ratas, que la deficiencia de lisina compromete la utilización de proteínas para fines anabólicos, originando una disminución de la velocidad de crecimiento y reducción de los niveles plasmáticos de somatomedina C. Resultados similares fueron obtenidos por Schalch y Cree (59) en ratas en crecimiento sometidas a restricción calórica moderada y deficiencia de lípidos en la dieta. Yang et al (60) demostraron que la reducción moderada en la ingesta de carbohidratos y calorías en ratas estaba asociada a una disminución significativa de la concentración de somatomedina C en el plasma. También fué observado por estos autores, una correlación significativa entre los niveles plasmático de somatomedina C y el retardo del crecimiento de los animales, avalados por el menor peso y tamaño corporal.

Con relación a minerales, trabajos de varios autores (61, 62, 63, 64) han demostrado en ratas, que la deficiencia de zinc, potasio, y magnesio en la dieta provoca una disminución de la concentración plasmática de somatomedina C y del crecimiento del tejido óseo y del peso corporal.

Cara et al (65) observaron en adolescentes, que los niveles plasmáticos de somatomedina C y la velocidad de crecimiento en altura se correlacionan solamente en el comienzo de este período hasta el cese del crecimiento de la epífisis, que ocurre bajo la acción de las hormonas sexuales. Es probable que la elevada concentración de somatomedina C en esta fase refleje la elevada estimulación del crecimiento óseo cortical, muscular y del tejido adiposo que continúan después de la disminución de la velocidad del crecimiento lineal.

En niños desnutridos, la concentración de somatomedina C plasmática es menor e inversamente proporcional a la concentración de la hormona de crecimiento (66).

En relación a desnutrición en humanos, Soliman et al (67) estudiaron las concentraciones de insulina, hormona de crecimiento, somatomedina C, cortisol y albúmina antes y después de recuperación nutricional en niños desnutridos y niños normales pero con bajo peso en relación a la edad. En los niños desnutridos, las concentraciones de somatomedina C estaban reducidas y las de hormona de crecimiento y cortisol aumentadas. Después de la recuperación nutricional, estos valores retornaron a niveles normales. Estos resultados sugieren, que la concentración elevada de hormona de creci-

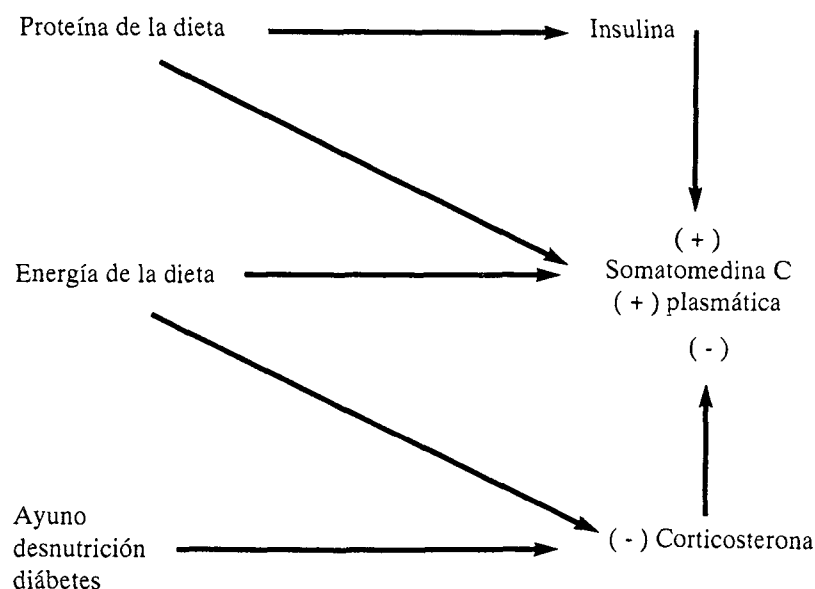
miento en la presencia de baja concentración de somatomedina C es un mecanismo de adaptación, cuya finalidad es entregar ácidos grasos provenientes del tejido adiposo, dado que la disminución de las concentraciones de somatomedina C e insulina inhiben la lipogénesis. Este proceso es responsable por el aporte de ácidos grasos que serán utilizados por el cerebro y tejidos periféricos. El intenso catabolismo de proteínas musculares en niños desnutridos (debido a la concentración aumentada de cortisol) es responsable por la entrega adecuada de aminoácidos para el hígado. Estos aminoácidos irán para la neoglucogénesis y síntesis proteica hepática, evitando así la aparición de hipoglicemia e hipoalbuminemia en niños con desnutrición proteico-calórica.

A pesar de saberse que la somatomedina C estimula el crecimiento del cartílago, poco se sabe sobre el mecanismo de acción "in vivo". Algunos autores han estudiado la acción de la somatomedina C en la síntesis proteica en músculo y tejido óseo; sin embargo, los resultados obtenidos no han sido concluyentes (15, 20). Estos estudios sugieren que la somatomedina C actuaría en ambos tejidos, de manera similar a la de la insulina. Debido a la similitud de los receptores de la somatomedina C y de la insulina, la acción de la somatomedina C en el músculo "in vivo" podría sugerir una acción vía receptor de insulina (22, 23, 28). Sin embargo, esto es poco probable pues no explicaría la dificultad de inducir crecimiento muscular después de la detención del crecimiento óseo en el adolescente.

En relación al mecanismo de acción "in vivo", Bates et al (68) no obtuvieron correlación entre síntesis proteica en el cartílago y la insulina en un estudio con ratas previamente tratadas con estreptozotocina por 3 días y posteriormente tratadas con insulina. Esos estudios sugieren que la síntesis proteica en el cartílago no es controlada por la insulina y sí por la somatomedina C. Tirapegui et al (49) en un estudio realizado en ratas sometidas a grados variables de restricción calórica de 25% a 75%, observó que la síntesis proteica en el cartílago de la epífisis de la tibia estaba positivamente correlacionada con la concentración de somatomedina C e incorporación de sulfato en el proteoglicano. Los menores valores de la síntesis proteica, actividad de RNA y contenido de RNA fueron observados en las ratas sometidas a restricción de 75% en relación al grupo control. Yahnya et al (54, 56) también observaron concentración disminuida de la síntesis proteica, actividad de RNA y contenido de RNA en el cartílago de la epífisis de la tibia. Según estos autores, el análisis de la correlación parcial de las diferentes variables estudiadas sugieren que la somatomedina C ósea regula específicamente los mecanismos de síntesis de proteínas y de proteoglicano del cartílago. En el músculo, por otro lado, la síntesis proteica sería regulada principalmente por la acción de la insulina.

Recientemente Thissen y Underwood (69) verificaron en ratas alimentadas con caseína al 5% una reducción de 54% de la concentración plasmática de la somatomedina C. En el

FIGURA 3
FACTORES QUE INFLUENCIAN LA CONCENTRACION DE
SOMATOMEDINA C PLASMATICA



CONSIDERACIONES SOBRE CRECIMIENTO, SOMATOMEDINA Y NUTRICION

hígado el mRNA estaba disminuído en 35% en relación al grupo control. La cantidad de polisomas presentó una reducción de 30%, valor similar a los observados con el mRNA. Estos resultados sugieren que dietas hipoprotéicas disminuyen la eficiencia de la transcripción en el mecanismo de la síntesis proteica en el hígado. Otros autores observaron este mismo fenómeno en ratas sometidas a restricción energética (70). La alimentación de estos animales aumentó la concentración de mRNA a niveles normales. Estos resultados sugieren que tanto la proteína, como la energía de la dieta controlan la síntesis de somatomedina a nivel del mRNA.

Clemmon y Underwood (28) analizaron a nivel celular la acción de la somatomedina C, hormona de crecimiento y IGFBP en situaciones de deficiencia alimentaria. Las principales conclusiones fueron las siguientes: 1) Durante el ayuno, los receptores de la hormona de crecimiento estaban disminuidos y la acción de esta hormona estaba perjudicada, 2) en la restricción proteica, los receptores de la hormona de crecimiento no estaban disminuídos, pero había una resistencia post-receptor a la acción de esta hormona, disminuyendo la síntesis de somatomedina y del mRNA a nivel celular, 3) la restricción alimentaria también disminuye la síntesis de IGF-1 y de IGF-BP-3, la principal proteína transportadora de somatomedina C y consecuentemente disminuyó la concentración plasmática de somatomedina C y 4) la restricción proteica causó resistencia en algunos tejidos a los efectos anabólicos de la somatomedina C.

Una variedad de metodos han sido propuesto (71) para evaluar la respuesta de pacientes desnutridos sometidos a recuperación nutricional. Estos métodos varían desde medidas antropométricas, balance nitrogenado y parámetros plasmáticos.

Estudios recientes han señalado que la concentración de somatomedina C representa un parámetro bastante sensible en la detección de la deficiencia proteico-calórico en ratas (72), pacientes hospitalizados (73, 74, 75, 76) y niños (77) y que sus valores se correlacionan significativamente con los obtenidos en determinaciones de balance nitrogenado. Así por ejemplo, estos valores de somatomedina C aumentan rápidamente con la recuperación en humanos desnutridos. Más aún, este aumento es mayor en relación a los observados con otros parámetros bioquímicos usados corrientemente por otros autores (ejs.: albumina, transferrina y proteína transportadora de retinol).

CONCLUSION

Se puede concluir que muchos son los factores que regulan el crecimiento. La somatomedina C, hormona anabólica con acción endocrina, paracrina y autocrina cumple un papel fundamental en el crecimiento óseo y consecuentemente en el crecimiento corporal. Su concentración plasmática es regulada por factores nutricionales, hormonales y otros factores con acción estimuladora (IGF-BPS) o inhibitorias (IGF-BPS o inhibidores de somatomedina C) cuya función fisiológica aún no está claramente determinada. A nivel celular la acción de la somatomedina C es regulada por el número y por la interacción con los receptores de las células alvos. Su concentración plasmática constituye además un parámetro sensible del estado nutricional, proporcionando un acompañamiento eficaz en la evolución de la recuperación nutricional de niños y pacientes desnutridos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fué realizado con apoyo financiero del CNPq y FAPESP. Los autores también agradecen al Dr. Alejandro Díaz de la Escuela Paulista de Medicina (São Paulo-Brasil) por la revisión crítica de este manuscrito y a la Sra. Isabel Cristina Bossi Alves por el eficiente trabajo secretarial.

REFERENCIAS

1. Millward, D. J.; Bates, P. C.; Coyer, P.; Cox, M.; Dalal, S.; Jepson, M.; Pell, J. The effect of dietary energy and protein on growth as studied in animal models. In: Energy and protein needs during infancy. S. J. Fomon & W. C. Heird (Eds.). London, Academic Press, 127-156, 1986
2. Millward, D. J. The nutritional regulation of muscle growth and protein turnover. *Aguacultura.*, 79:1-28, 1989
3. Millward, D.J. The endocrine response dietary protein: the anabolic drive on growth. En: Milk protein in human nutrition. C. A. Barth e E. Schlimme (Eds.). Steinkopff Verlag Darmstadt, 49-61, 1989
4. Martorel, R. Child growth retardation: a discussion of its cases and its relationship to health. En: Nutritional adaptation in man. K. Blaxter & J. C. Waterlow (Eds.). London, John Libbey, 13-29, 1985
5. Martorel, R.; Mendoza, F.; Castillo, F. Poverty and stature in children. In: Linear growth retardation in less development countries. J. C. Waterlow (Ed.). Nestlé Nutrition Workshop Series, 14, 57-73, 1988
6. Ashworth, A.; Millward, D. J. Catch-up growth in children. *Nutr. Rev.*, 44:157-163, 1986

7. Tirapegui, J. & de Angelis, R. C. Marginal protein deficiency in pregnant rat. Changes in offspring body composition. *Arq. Gastroenterol.*, 22:83-87, 1985
8. Tirapegui, J. & de Angelis, R. C. Effects of protein deficiency and rehabilitation on growth and tissues composition in growth rat. *Arq. Gastroenterol.*, 22:141-147, 1985
9. Ross, R. J. M. & Buchanan, C. R. Growth hormone secretion: its regulation and the influence of nutritional factors. *Nutr. Res. Rev.*, 3:143-162, 1990
10. Pell, J. M & Bates, P. C. The nutritional regulation of growth hormone action. *Nutr. Res. Rev.*, 3:163-192, 1990
11. Burch, W. M. & Van Wiljk, J. J. Triiodothyronine stimulates cartilage growth and maturation by different mechanisms. *Am. J. Physiol.*, 252:E176-E182, 1987
12. Jepson, M. M.; Bates, P. C.; Millward, D. J. The role of insulin and thyroid hormones in the regulation of muscle protein in the rat. *Brit. J. Nutr.*, 59:397-415, 1988.
13. Salmon, W. D. & Daughaday, W. H. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J. Lab. Clin. Med.*, 49:825-836, 1957
14. Van Wyk, J. J.; Underwood, L. E.; Hintz, R. L.; Voina, S. J.; Weaver, R. P. The somatomedins: a family of insulin-like hormones under growth hormone control. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 30:259-318, 1974
15. Zapf, J. & Froesch, E. R. Insulin-like growth factor/somatomedins: structure, secretion, biological actions and physiological role. *Homone Res.*, 24:121-130, 1986
16. Goldstein, S.; Unterman, T. G.; Phillips, L. S. Nutrition and somatomedin. XV. Growth plate, growth factor and biologically active somatomedins in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Ann. Nutr. Metab.*, 31:367-377, 1987
17. Clemmons, D. R. Structural and functional analysis of insulin-like growth factors. *Brit. Med. Bull.*, 45:465-480, 1989
18. Almqvist, S. & Rune, I. Studies on sulphation factor (SF) activity of human serum: the variation of serum SF with age. *Acta Endocrinol.*, 36:566-568, 1961
19. Almqvist, S. & Falkheden, T. Studies on sulphation factor (SF) activity of human serum: rate of decrease of serum SF after hypophysectomy. *Acta Endocrinol.*, 37:315-321, 1961
20. Salmon, W. R. Jr. & Duvall, M. R. A serum fraction with sulphation factor activity stimulates "in vitro" incorporation of leucine and sulfate into protein-polysaccharide complexes, uridine into RNA, and thymidine into DNA of costal cartilage from hypophysectomized rats. *Endocrinology*, 86: 721-727, 1970
21. Daughaday, W. H.; Hall, K.; Raben, M. S.; Salmon, W. D.; Van den Brande, J. L.; Van Wyk, J. J. Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature*, 253:107-108, 1972
22. Froesch, E. R. & Zapf, J. Insulin-like growth factors and insulin: comparative aspects. *Diabetologia*, 28:485-493, 1985
23. Phillips, L. S.; Harp, J. B.; Goldstein, S.; Klein, J.; Pao, C. I. Regulation and action of insulin-like growth factors at the cellular level. *Proc. Nutr. Soc.*, 49:451-458, 1990
24. Rinderknecht, E.; Humbel, R. E. The amino acid sequence of insulin-like growth factor-1 and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.*, 253:2769-2776, 1978
25. Uthne, K. & Uthne, T. Influence of liver resection and regeneration on somatomedin (*sulphation factor*) activity in sera from normal and hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol.*, 71:255-264, 1972
26. Schwander, J. C.; Hauri, C.; Zapf, J.; Froesch, E. R. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: dependence on growth hormone status. *Endocrinology*, 113:297-305, 1983
27. D'Ercole, A. J.; Stiles, A. D.; Underwood, L. E. Tissue concentration of somatomedin C: Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:935-939, 1984
28. Clemmons, D. R. & Underwood, L. E. Nutritional regulation of IGF-1 and IGF binding proteins. *Ann. Rev. Nutr.*, 11:393-412, 1991
29. Schlechter, N. L.; Russell, S. M.; Spencer, E. M. Nicoll, C. S. Evidence suggesting that the direct growth-promoting effect of growth hormone on cartilage "in vivo" is mediated by local production of somatomedin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83: 7932-7934, 1986
30. Blum, W. F.; Jenne, E. W.; Reppin, F.; Kietzmann, K.; Ranke, M. B.; Bierish, J. R. Insulin-like growth factor I (IGF-1)-binding protein complex is a better nitrogen than free IGF-1. *Endocrinol.*, 125:766-772, 1989
31. Baxter, R. C. & Martin, J. L. Binding proteins for the insulin-like growth factors: structure, regulation and functions. *Prog. Growth Fact. Res.*, 1:49-68, 1989
32. De Mellow, J. S. M. & Baxter, R. C. Growth hormone dependent insulin-like growth factor binding protein both inhibits and potentiates IGF-1 stimulated DNA synthesis in skin fibroblast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 156:199-204, 1988
33. Holly, J. M. P. & Wass, J. A. H. Insulin-like growth factors: autocrine, paracrine or endocrine. New perspective of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments. *J. Endocrinol.*, 122:611-618, 1989
34. Ooi, G. T. & Herington, A. C. Review: the biological and structural characterization of specific serum binding proteins for the insulin-like growth factors. *J. Endocrinol.*, 118:7-18, 1988
35. Mohan, S.; Bautista, C. M.; Wergedal, J.; Baylink, D. J. Isolation of an inhibitory insulin-like growth factor (IGF) binding protein from bone cell-conditioned medium: A potential local regulator of IGF action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:8338-8342, 1990
36. Loveridge, N.; Farquharson, C.; Scheven, A. A. B. Endogenous mediators of growth. *Proc. Nutr. Soc.*, 49:443 - 450, 1990.
37. Umezawa, T.; Ohsawa, Y.; Miura, Y.; Kato, H.; Nouguchi, T. Effect of protein deprivation on insulin-like growth factor-binding proteins in rats. *Brit. J. Nutr.*, 66:105-116, 1991.
38. Tirapegui, J. O.; Yahya, Z. A. H.; Bates, P. C.; Millward, D. J. Influencia da somatomedina plasmática e muscular na síntese pré-téica de cartilagem de ratos desnutridos. *Rev. Chil. Nutr.*, 16: 173, 1988.
39. Dimiatis, G.; Parry-Billings, M.; Dunger, D.; Bevan, S. Colquhoun, A.; Taylor, A.; Calder, P.; Krause, U.; Wegener, G.; Newsholme, E. A. Effects of "in-vivo" administration of insulin-like growth factor-1 on the rate of glucose utilization in the soleus muscle of the rat. *J. Endocrinol.*, 133:37-43, 1992.

CONSIDERACIONES SOBRE CRECIMIENTO, SOMATOMEDINA Y NUTRICION

40. Canalis, E.; Mc Carty, T.; Centrella, M. Isolation and characterization of insulin-like growth factor-1 (*somatomedin C*) from cultures and fetal rat calvarie. *Endocrinology*, 122:22-27, 1988.
41. Unterman, T.G.; Phillips, L. S. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61: 618-626, 1985.
42. Phillips, L. S.; Fusco, A. C.; Unterman, T. G. Nutrition and somatomedin. XIV. Altered levels of somatomedins and somatomedin inhibitors in rats with streptozotocin-induced diabetes *Metabolism*, 34: 765-770, 1985.
43. Vassilopoulou-Sellin, R.; Foster, P.L.; Oyediji, C. O.; Samaan, N. Cartilage sulfation inhibitor from rat liver: partial characterization of properties and biologic action. *Metabolism*, 37:38-45, 1988.
44. Goldstein, S. & Phillips. Nutrition and somatomedin: nutritionally regulated release of somatomedins and somatomedin inhibitors from perfused livers in rats. *Metabolism*, 38: 745-752, 1989.
45. Gagliardi, A. R. T.; Goldstein, S.; Phillips, S. Nutrition and somatomedin XXI. Insulin-like growth factor-1 and somatomedin inhibitor streptozotocin-diabetic rats: Relation to Ketogenesis and gluconeogenesis. *Metabolism*, 39: 75-80, 1990.
46. Taylor, A. M.; Sharma, A. K.; Avasthy, N.; Duguid, I. G. M.; Blanchard, D. S.; Thomas, P. K.; Dandona, P. Inhibition of somatomedin-like activity by serum from streptozotocin-diabetic rats: prevention by insulin treatment and correlation with skeletal growth. *Endocrinology*, 121: 1360-1365, 1987.
47. Ikeda, T.; Fjiyama, K.; Hosimo, T.; Takeuchi, T.; Mashiba, H.; Ominaga, M. Possible role of thyroid hormone in decreased somatomedin-C levels in diabetic and starved rats. *Ann. Nutr. Metab.*, 34: 8-12, 1990.
48. Taylor, J. A.; Salter, D. N.; Close, W. H.; Laswai, G. H.; Hudson, A. Effect of feeding level and sex on nitrogen retention and serum insulin-like growth factor-1 in growing pigs. *Proc. Nutr. Soc.*, 50: 62A, 1991.
49. Tirapegui, J.; Yhya, Z. A. H.; Bate, P.C.; Millward, D.J. Effect of corticosterone and energy restriction on IGF-1 levels, cartilage matrix synthesis on bone growth in the rat. *Proc. Nutr. Soc.* 46: 94A, 1987.
50. Fliesen, T.; Maiter, D.; Gerard, G.; Underwood, L. E.; Maes, M.; Ketelslegers, J. M. Reduction of serum insulin-like growth factor-1 by protein restriction is age dependent. *Pediatr. Res.*, 26, 26: 415-419, 1989.
51. Underwood, L. E.; Clemmons, D. R.; Maes, M.; D'Ercole, A. J.; Ketelsleger, J.M. Regulation of somatomedin C/insulin-like growth factor-1 by nutrients. *Hormone Res.*, 24: 166-176, 1986.
52. Yahya, Z. A. H.; Tirapegui, J. O.; Bates, P. C.; Millward, D. J. Dietary and hormonal influences on plasma IGF-1 levels in the rat. *J. Endocrinol.*, 115 (Suppl.): 71, 1987.
53. Pell, J. M.; Bates, P. C. Differential actions of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on tissue protein metabolism in dwarf mice. *Endocrinology*, 130: 1942-1950, 1992.
54. Yahya, Z. A. H.; Bate, P. C.; Tirapegui, J. O.; Morell, D.; Buchanan, C.; Millward, D. J. IGF-1 concentration in protein deficient rat plasma and tissue in relation to proteoglycan synthesis rate. *Biochem. Soc. Trans.* 16: 624-625, 1988.
55. Yahya, Z.A. H.; Bates, P.C.; Tirapegui, J. O.; Millward, D. J. Influence of dietary protein energy and corticosterone on the hormonal stimulation of muscle and bone growth. *Biochem. Soc. Trans.*, 17: 738-739, 1989.
56. Yahya, Z. A. H.; Bates, P. C.; Millward, D. J. Responses to protein deficiency of plasma and tissue insulin-like growth factor-1 levels and proteoglycan synthesis rates in rat skeletal muscle and bone. *J. Endocrinol.*, 127: 497-503, 1990.
57. Clemmons, D. R.; Seek, M. M.; Underwood, L. S. Supplemental essential amino acids augment the somatomedin-C/insulin-like growth factor I response to refeeding after fasting. *Metabolism*, 34: 391-395, 1985.
58. Cree, T. C. & Schalch, D. S. Protein utilization in growth: Effect of lysine deficiency on serum growth hormone, somatomedins, insulin, total thyroxine (T4) and triiodothyronine, free T4 index, and total corticosterone. *Endocrinology*, 117: 667-673, 1985.
59. Schalch, D. S. & Cree, T. C. Protein utilization in growth: effect of calorie deficiency on serum growth hormone, somatomedins, total thyroxine (T4) and triiodothyronine, free T4 index, and total corticosterone. *Endocrinology*, 117:2307-2312 1985.
60. Yang, H.; Cree, T. C.; Schalch, D. S. Effect of a carbohydrate-restricted, calorie-reduced diet on the growth of young rats and on serum growth hormone, somatomedins total thyroxine and triiodothyronine, free T4 index, and total corticosterone. *Metabolism*, 36:794-798, 1987.
61. Cossack, Z.T. Somatomedin C and zinc status in rats as affected by Zn. protein and food intake. *Brit. J.Nutr.*, 56:163-169, 1986.
62. Bolze, M. S.; Reeves, R. D.; Lindbeck, F. E.; Elders, M. J. Influence of Zn on growth, Somatomedin, and glycosaminoglycan metabolism in rats. *Am. J.Physiol.*, 252:E21-E26, 1987.
63. Dorup, I.; Flyvbjerg, A.; Everts, M. E.; Clausen, T. Role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies. *Brit. J. Nutr.*, 66: 505-521, 1991.
64. Flyvbjerg, A.; Dorup, I.; Everts, M. E.; Orskov, H. Evidence that potassium deficiency induces growth retardation through reduced circulating levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1. *Metabolism*, 40: 769-775, 1991.
65. Cara, J. F.; Rosenfield, R. L.; Furlanetto, R.W.A. longitudinal study of a relationship of plasma somatomedin C concentration to the pubertal growth spurt. *A. J. D. C.*, 141: 562-564, 1987.
66. Smith, I. F.; Latham, M. C.; Azubuikwe, J. A.; Butler, W. R.; Phillips, L. S.; Pond, W. G.; Enwonwu, C. O. Blood plasma levels of cortisol, insulin, growth hormone and somatomedin in children with marasmus, kwashiorkor, and intermediate forms of protein-energy malnutrition. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 167: 607-611, 1981.
67. Soliman, A. T.; Hassan, A. I.; Aref, M. K.; Hintz, R. L.; Rosenfeld, R.G.; Rogol, A.D. Serum insulin-like growth factors I and II concentration and hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatr. Res.*, 20: 1122-1130, 1986.
68. Bates, P. C.; Donachie, P. A.; Yahya, Z.A.M.; Millward, D. J. Insulin, IGF-1 and effects of muscles and bone protein synthesis. *J. Endocrinol.*, 115:69(Suppl.), 1987.

69. Thissen, J. P.; Underwood, L. E. Translational status of the insulin-like growth factor-I mRNAs in liver of protein restricted rats. *J. Endocrinol.*, 132: 141-147, 1992.
70. Straus, D. S. & Takemoto, C. D. Effect of dietary protein deprivation on insulin-like growth factor (IGF) I and II. IGF binding protein-2 and serum albumin gene expression in rat. *Endocrinology*, 127: 1849-1860, 1990.
71. Gibson, R. S. *Principles of Nutritional Assessment*. New York, Oxford University Press, 1990.
72. Unterman, T. G.; Vazquez, R. M.; Slas, A. J.; Martyn, P. A.; Phillips, L. S. Nutrition and somatomedin. XIII. Usefulness of somatomedin-C in nutritional assessment. *Am. J. Med.*, 78: 228-234, 1985.
73. Clemmons, D.R.; Underwood, L.E.; Dickerson, R. N.; brown, R. O.; Hak, L. J.; MAc PHEE, R. D.; Heizer, W. D. Use of plasma of somatomedin-C/insulin-like growth factor I measurements to monitor the response to nutritional repletion in malnourished patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 41: 191-198, 1985.
74. Donahue, S. P. & Phillips, L. S. Response of IGF-1 to nutritional support in malnourished patients: a possible indicator of short-term changes in nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.*, 50: 962-969, 1989.
75. Jacob, V. L.; Carpentier, J. E.; Salzano, S.; Naylor, V.; Wild, G.; Brown, C. B.; Hahas, A. M. IGF-1, a marker of undernutrition in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 52: 39-44, 1990.
76. Caufriez, A.; Reding, P.; Urbain, D.; Golstein, J.; Copinshi, G. Insulin-like growth factor I: a good indicator of functional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. *J. Endocrinol. Invest.*, 14: 317-321, 1991.
77. Lopez-Jaramillo, P.; Lopez de Garcia, A.; Prevot, C.; Felix, C.; Sosa, C.; Romero, R.; Grijalva, Y.; Rappaport, R. Effect of social class and nutrient intake on height and plasma insulin-like growth factor in Andean Equatorian children. *Eur. J. Clin Nutr.*, 46: 137-142, 1992.

Recibido: 23-05-1991

Aceptado: 28-01-1993