

Regulación del crecimiento: axis GH/IGFs e hipótesis neuroendocrina¹

A.M. PASCUAL-LEONE

*Instituto de Bioquímica (C. mixto CSIC-UCM).- Facultad de
Farmacia.- Universidad Complutense.- Madrid*

RESUMEN

La regulación del crecimiento, tanto en etapas fetales como postnatales, es absolutamente dependiente del balance energético. El crecimiento es un complejo proceso dinámico que permite a un niño retrasarlo, cuando las circunstancias le son adversas, o relanzarlo, con velocidad acelerada cuando cesan; todo ello a fin de alcanzar la curva patrón de crecimiento característico de su especie. Ello supone la existencia de un control central, cerebral, del crecimiento. El primer nivel para el control del balance energético es el control del apetito. Hoy comenzamos a conocer el control cerebral del apetito. En el hipotálamo existen rutas orexigénicas y anorexigénica que controlan la apertura o cierre del apetito respectivamente. La substancia mas fisiológica orexigénica es el neuropéptido Y (NPY), secretada en el núcleo arcuato, y la anorexigénica es la leptina secretada en el tejido adiposo. El apetito se regula según un sutil mecanismo entre dichas substancias en los núcleos hipotalámicos. Actualmente se desconocen las rutas moleculares por las cuales actúan. La leptina, que parece ser el sensor cerebral del balance energético, está también implicada en el crecimiento fetal cuando el control del apetito no es necesario. El NPY y la leptina son regulados en roedores por la insulina. En humano, la leptina es regulada además por otros metabolitos; entre los cuales los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) parecen ser un buen candidato, ya que son secretados en el cerebro, implicados en el crecimiento del cartílago, y además disminuyen con la subnutrición, pero, sin embargo, sus receptores aumentan en el cerebro en estados subnutridos. Desconocemos muchas cosas en

¹Conferencia impartida en la Real Academia de Farmacia el 18 de Mayo de 2000

el momento actual, pero la hipótesis neuroendocrina de Tanner, elaborada para explicar el control cerebral del crecimiento, en 1963, parece confirmarse, por los conocimientos que tenemos hoy, en el control neural del apetito.

Palabras clave: Regulación del crecimiento.- Axis GH/IGFs e hipótesis neuroendocrina.

SUMMARY

Regulation of growth: GH/IGFs axis and hypothesis of tanner

Regulation of growth, both in fetal and neonatal stages, is absolutely dependent on the energy balance. Growth is a complex process which permits both its retardation in adverse circumstances and the accelerated catch up to reach standard values when the conditions favor it. This precise regulation indicates the presence of a central control at the brain level. The first step in the control of the energetic balance is the control of appetite, which understanding is starting nowadays. Orexigenic and anorexigenic pathways produced at the hypothalamus regulate the switch on or off respectively of the sensation of appetite. Neuropeptide Y (NPY) secreted by the arcuate nucleus is the orexigenic compound most interesting whereas leptin, secreted by the adipose tissue, is the physiological anorexigenic endogenous substance. Both regulate appetite in a subtle manner involving complex molecular mechanisms yet to unravel. There is ample evidence that leptin, which is the brain sensor for the energetic balance, is also involved in the fetal growth when control of appetite is not necessary. Both NPY and leptin are regulated by insulin in rodents. In humans, leptin seems to be regulated by other metabolites; in particular, insulin-like growth factors (IGFs) are excellent candidates for leptin regulation since they are secreted within the brain, regulate somatic growth at the cartilage and their circulating levels decrease in conditions of undernutrition while the brain IGFs receptors increase. Although much research is needed in this area, the neuroendocrine hypothesis of Tanner, elaborated in 1963 to delineate the brain regulation of growth, stands today as the most plausible explanation for the control of appetite and its role in mammal growth.

Key words: Regulation of Growth.- GH/IGFs axis and neuroendocrine hypothesis.

1.- INTRODUCCIÓN

En periodo embriológico, el programa genético es primordial para el crecimiento, pero, aún entonces, determinados factores, llamados ambientales, son capaces de influir y modularlo de forma decisiva. Los

factores ambientales inciden en el programa genético endocrino alterando la secreción de hormonas que regulan el crecimiento. Entre dichas hormonas las más importantes en periodo fetal son la insulina, las hormonas tiroideas y los factores de crecimiento similares a la insulina, y las tres disminuyen con la subnutrición (1,2,3). El estudio de las alteraciones adquiridas del desarrollo (Tabla 1) muestra que en los modelos experimentales establecidos *in vivo* para dicho estudio, desequilibrios hormonales y subnutrición, la alteración del metabolismo glucídico, con merma de nutrientes, es un denominador común en ambas situaciones. Todas las causas de retraso intrauterino descritas en clínica (Tabla 2), parecen ser consecuencia de merma de nutrientes al feto: daño en la placenta, disminución de flujo placentario o desequilibrios hormonales que alteran el metabolismo glucídico. Pero, además, las causas que se describen como provocadoras de retraso de crecimiento en vida postnatal son también (Tabla 3) o bien consecuencia de un retraso intrauterino por desequilibrios hormonales que repercuten en el metabolismo o bien claramente malnutrición.

TABLA 1

Las alteraciones adquiridas del desarrollo se estudian en modelos animales. En dichas alteraciones siempre existe una gran alteración del metabolismo glucídico.

ALTERACIONES ADQUIRIDAS DEL DESARROLLO

A) Desequilibrios hormonales.

- A.1) Específicos:
Interacción de hormonas con genoma.
- Diferenciación sexual.
- Activación de enzimas gastrointestinales.

A.2) Alteración del metabolismo glucídico: Reducción de nutrientes.

B) Malnutrición

- B.1) Reducción de substratos energéticos
B.2) Alteración metabolismo glucídico: reducción de nutrientes.

Así pues, debemos concluir que tanto en etapa fetal como postnatal, la falta de nutrientes es el factor ambiental más importante regulador del crecimiento. Dicho de otro modo, el crecimiento es un proceso programado genéticamente, pero dependiente y regulado por el balance energético.

TABLA 2

Factores que provocan retardo de crecimiento fetal y que tienen como denominador común la falta de nutrientes.

- Malnutrición materna
- Reducción de flujo placentario
- Reducción tamaño placenta
- Administración corticoides y T₄ (desequilibrios graves del metabolismo glucídico)
- Ablación pancreática (disminución de insulina, alteración metabolismo glucídico)

TABLA 3

Alteraciones primarias del crecimiento posnatal

- Malnutrición
- Enfermedades celíacas (mala absorción)
- Deficiencia de GH
- Hipotiroidismo
- Exceso de corticoides
- Retraso intrauterino

1.2.- Características del crecimiento en los mamíferos

El crecimiento se puede definir como un proceso regulado por una cambiante alta velocidad que se extiende desde la infancia a la edad adulta. Además el crecimiento se produce según un complejo sistema por el cual el niño que crece vuelve a su pauta de crecimiento cuando por alguna circunstancia adversa ha habido un retraso. El retraso de crecimiento a una determinada edad se pone de manifiesto gracias a que el crecimiento está "canalizado" (4). La canalización se puede definir como la tendencia a guardar una estricta y predicha pauta de crecimiento. En términos clínicos, la canalización significa que el individuo crece según un esquema característico de cada especie, con desviaciones individuales en cada edad,

es decir, cada persona crece con unas curvas paralelas a las preestablecidas para su especie. Antes de la pubertad, las curvas individuales se apartan muy poco de la curva percentil preestablecida. Después de la pubertad, los cambios individuales son más amplios. En humano puede apreciarse un crecimiento acelerado hasta los tres años, un estancamiento posterior, y una aceleración en la pubertad. El hecho de existir en los mamíferos esos esquemas, predichos y establecidos en cada especie, es lo que permite apreciar que un niño tiene a una determinada edad un retardo. Estos retrasos del crecimiento se producen por circunstancias adversas: un desequilibrio hormonal, una infección, y siempre en estados de malnutrición provocados por diversas causas.

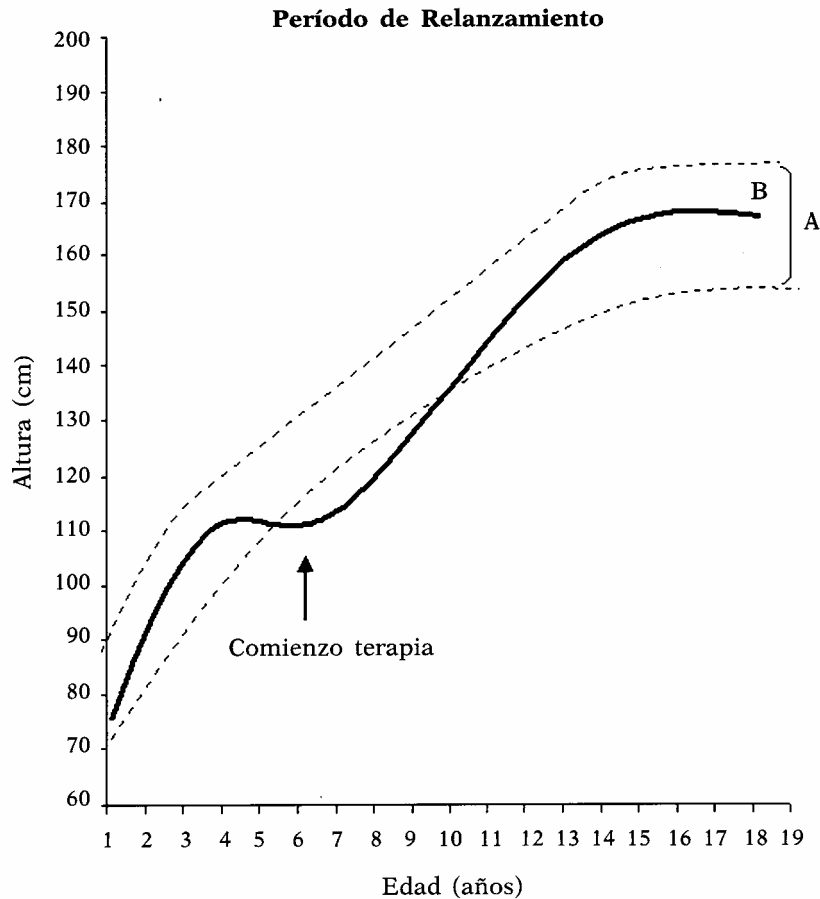
En el crecimiento se deben considerar dos vertientes: la estatura y el peso. Sin embargo ambas están enormemente relacionadas. Hay datos clínicos que muestran que niños retrasados en su estatura por malnutrición no consiguen crecer, en talla, hasta que no recuperan el 80% de su peso. Así pues, el crecimiento es un proceso dinámico y sometido a una gran elasticidad. La elasticidad del crecimiento se aprecia ya en periodo fetal. Un feto deja de crecer cuando las circunstancias le son adversas, y luego relanza el crecimiento cuando las circunstancias varían. Dicha elasticidad se aprecia sobre todo en la capacidad de relanzar el proceso de crecimiento, con velocidad acelerada, cuando las circunstancias adversas cesan, el fenómeno se denomina por los anglosajones "catch-up" (4,5).

2.- "CATCH-UP GROWTH" O RELANZAMIENTO DEL CRECIMIENTO.

La capacidad de reemprender el crecimiento, después de una etapa de retardo producida por causas patológicas, fundamentalmente por merma de nutrientes, "catch-up", nosotros lo denominaremos relanzamiento. La capacidad de relanzamiento (Figura 1) consiste en acelerar el crecimiento, con velocidad incrementada, cuando la terapéutica correspondiente suprime la causa que provocaba el retardo. Esta capacidad de relanzamiento no puede ser confundida con un crecimiento compensatorio, ya que éste se realiza para suplir una falta de masa actual, por ejemplo, la mutilación de un órgano, mientras que el relanzamiento a que nos referimos consiste en que se provoca frente a un retardo potencial, que se produciría si se sigue creciendo con la velocidad disminuída. La clínica proporciona datos que

permiten establecer las circunstancias en las cuales la recuperación se efectúa peor (Tabla 4). Observando el crecimiento, puede establecerse que en los animales con largo periodo de retardo, o bien con disminución muy drástica del crecimiento, o cuando este retardo se produce en animales muy inmaduros, el relanzamiento de crecimiento se efectúa peor, y existen diferencias por el sexo; los machos recuperan peor su crecimiento que las hembras. Este fenómeno, esta capacidad de relanzar el crecimiento, que es conocido por la clínica desde hace tiempo, no fue sin embargo abordada con método científico, de forma rigurosa, hasta 1963 por Tanner (6). Anteriormente hubo un precedente en 1957 por Weiss (7). Weiss se preguntó qué regía el crecimiento a nivel de tejidos, e imaginó la existencia de sustancias que inhibían y regulaban su crecimiento, les llamó inhibidores. Sin embargo, fue Tanner, en 1963, el que observó rigurosamente el fenómeno, estableciendo lo que se ha dado en llamar "hipótesis neuroendocrina" de Tanner (6). Observó el hecho de que el relanzamiento del crecimiento se produce de un modo global y armónico en

Figura 1.- A: Franja predicha de crecimiento en el hombre. B: Línea de crecimiento retardada a los tres años y relanzada a los 6, después de comenzada la terapéutica.



to
 dos los tejidos del organismo, y ello supone un control central del crecimiento. La existencia de un tamaño-diana, "target-size", característico de cada especie, o curva patrón de crecimiento, "time tally", supone que dicha curva, característica de cada especie, está plasmada en algún lugar del cerebro. Tanner, ante estas consideraciones, imagina que la pauta de crecimiento característica de cada especie se cumple mientras llega al cerebro, procedente de la periferia, una substancia para la cual existen receptores cerebrales, y que señala la situación exterior; nivel de nutrientes, peso corporal adecuado para crecer, etc. Tanner llama a dicha substancia inhibidor, tomando la nomenclatura establecida por Weiss (7). Imagina que, mientras los receptores cerebrales de dicha substancia están saturados en el

cerebro, el individuo crece normalmente, y cuando la concentración del inhibidor desciende y comienzan a encontrarse receptores no saturados, se detiene el crecimiento porque éstos están comunicando al cerebro que la situación no es buena en la periferia. Todo ello está representado en la figura 2. La hipótesis neuroendocrina de Tanner es muy sugestiva, y muy creativa, sólo que en 1963 (6) no se conocía ninguna sustancia que pudiera ser el tal inhibidor. Durante años, se buscó, sin encontrar, la tal sustancia que llegara al cerebro y rigiera el crecimiento normal, o bien indicara que éste debía retardarse. Se intentó, sin ningún éxito, ver si dicho "inhibidor" podía ser la hormona de crecimiento o la insulina, ambas implicadas en el crecimiento. Por ello, Barón et al. en 1994 (8) elaboraron su hipótesis "crecimiento de la placa ósea". Dicha hipótesis se basa en el hecho de que los huesos largos tienen una jerarquización rígida de placas celulares constituida por: zona germinal, zona proliferativa, zona hipertrófica y zona calcificada. Los condrocitos de los bordes de la zona germinal son los que proliferan, y posteriormente se hipertrofian, y al final se calcificarán, y el hueso crece. Pero, si existe alguna causa que impide la proliferación de los condrocitos en la capa externa de la zona germinal, éstos se acumulan, y es el acúmulo de dichos condrocitos lo que avisa al hueso de que debe relanzar el crecimiento cuando cesa la causa que lo retardaba. Como postuló Willians, en 1975 (9), indudablemente existe una autorregulación del crecimiento a nivel de tejidos, pero ello no excluye, ni explica, el hecho de que, en un relanzamiento del crecimiento, el organismo reponga armónicamente todos los tejidos, porque para ello tiene que existir un control central global, que orqueste y organice el crecimiento.

TABLA 4

Circunstancias que entorpecen la posibilidad de recuperación del crecimiento provocado por malnutrición

- 1) Severo déficit proteico
- 2) Grado de enanismo
- 3) Excesivo largo periodo
- 4) Periodo de malnutrición más pronto, más daño
- 5) Animales que maduran tarde recuperan antes
- 6) Machos menos que hembras

Figura 2.- “Hipótesis neuroendocrina” de Tanner. Esquema sintetizado a partir de Nature 199: 845-850 1963. Curva patrón característica de cada especie. M1 y M2 desajustes por falta de inhibidor (ver texto)

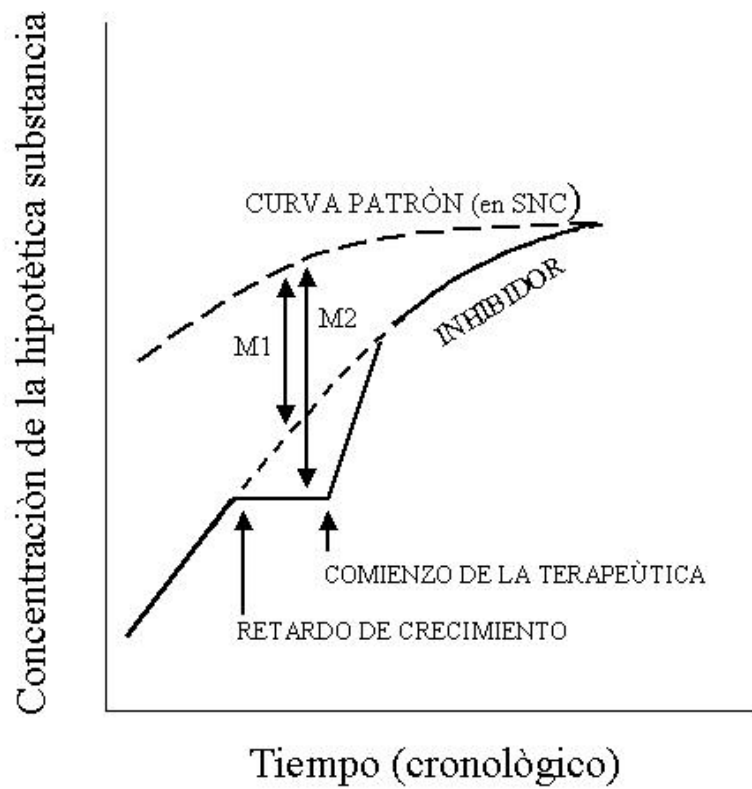


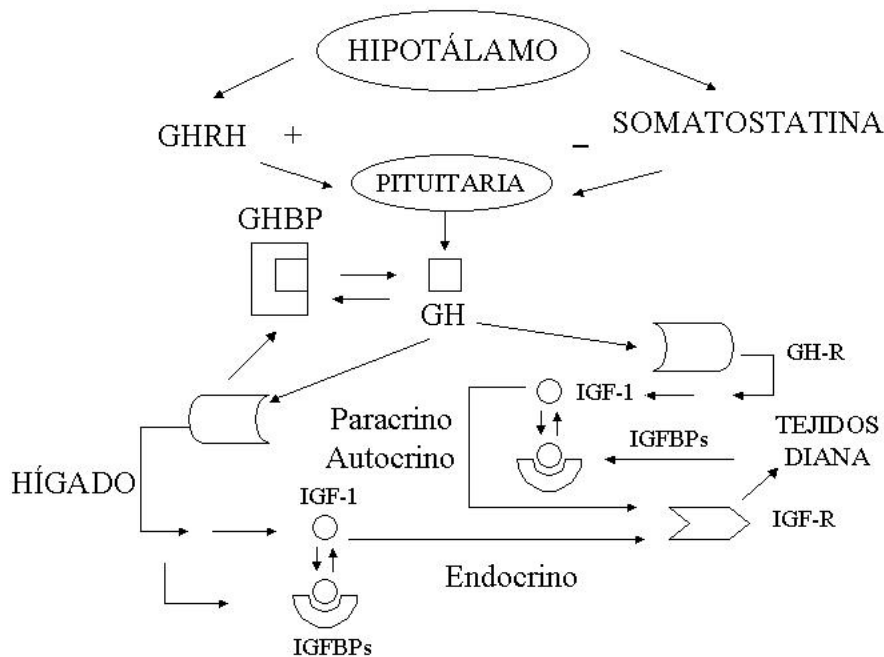
TABLA 5

Substancias orexigénicas	Substancias anorexigénicas
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropéptido Y (NPY) • Galanina (GAL) • Péptidos opiáceos (β-endorfinas, dimorfina, POMC gene) • Melanina – concentrating hormone (MCH) • Glutamato y γ-aminobutírico (GABA) • Hipocretina (orexinas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leptina • CHR • Neurotensina (NT) • Similar a glucagón (GLP-1) • Melanocortina (α MSH, POMC gene) • Cart (cocaína y anfetaminas)

3.- AXIS SOMATOTROPO

Posteriormente a la hipótesis neuroendocrina postulada por Tanner (6), y quizá estimulado por ella, se estableció el llamado axis somatotropo, el cual aclara cómo se realiza el crecimiento de los huesos. La figura 3 muestra el hipotálamo estimulando en la hipófisis la GH por el factor hipotalámico (GHRH) estimulador de GH en la pituitaria e inhibiendo dicha hormona por el factor hipotalámico inhibidor, somatostatina, y cómo la hormona de crecimiento (GH) estimula a su vez, en hígado, los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), y éstos son los que en último término están regulando el crecimiento del cartílago óseo. Además, los IGFs tienen siempre una correlación positiva, con coeficiente de correlación muy alto con el peso del cuerpo, y, por otra parte, los IGFs circulantes están absolutamente disminuidos en estado de subnutrición. Luego volvemos a encontrar la gran importancia del balance energético en el crecimiento, puesto que los IGFs, que disminuyen con la subnutrición, varían paralelamente al peso del cuerpo, y además son los efectores del crecimiento del cartílago óseo (4). Sin embargo todo ello no aporta gran conocimiento al posible control cerebral del crecimiento. Más recientemente (10), se han hecho aportaciones acerca del control cerebral del balance energético debido al estudio del control central del apetito.

Figura 3.- Axis GH/IGFs GH: Hormona de crecimiento. GHRH: Hormona hipotálamica que estimula secreción de GH (+). GHBP: Proteína transportadora en sangre de GH. IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina. GH-R: Receptor de GH. IGFBPs: Proteínas transportadoras de IGFs.



4.- CONTROL CEREBRAL DEL APETITO

El primer escalón para el control del balance energético es el control del apetito. Los primeros experimentos que se realizaron trataban de localizar las zonas cerebrales relacionadas con el control del crecimiento. Trataban de ratificar la teoría neuroendocrina de Tanner. Se hicieron lesiones en animales, en el núcleo dorsomedial del hipotálamo, y también se irradió toda la cabeza, o se implantaron glucocorticoides en el núcleo dorsomedial de ratas. En todos los casos, se concluyó que estos animales

manipulados presentaban un crecimiento disminuido al 50% con respecto a la curva patrón de crecimiento de los animales no manipulados de su misma especie. Cuando dichos animales lesionados se malnutrían, detenían su crecimiento, y, si se sobrealimentaban, relanzaban dicho crecimiento, pero sólo hasta la curva patrón disminuída en un 50% con respecto a los animales normales. Luego la talla máxima a alcanzar por los animales lesionados, su "tamaño diana" correspondiente a su especie, estaba definitivamente disminuido por efecto de las lesiones con respecto a un animal normal. Con este tipo de experimentación se han detectado los lugares hipotalámicos directamente implicados en el control del apetito. Se han detectado núcleos hipotalámicos: el dorsomedial (DMN), el ventromedial (VMN), el supraquiásmico (SCN) y el núcleo arcuato (ARC); todos ellos implicados en el control del apetito. Son los lugares anatómicos desde donde se controla el apetito. Produciendo lesiones en el núcleo ventromedial, se produce hiperfagia y obesidad, por eso se le llamó "centro de la saciedad". Sin embargo, en el hipotálamo lateral (LH), situado en la zona dorsal y lateral al núcleo ventromedial, que se extiende desde el tegumento mesencefálico a la zona lateral del área preóptica, las lesiones producen falta de apetito, y se le llamó "centro del hambre". De todos los núcleos hipotalámicos mencionados, el núcleo arcuato es el que presenta células con caracteres más secretores, y es donde se secretan muchos péptidos. Los axones de las neuronas del núcleo arcuato llegan a los núcleos ventromediales o paraventriculares transportando las secreciones producidas en el núcleo arcuato (10). Estas secreciones son orexigénicas o anorexigénicas, provocan respectivamente apertura o cierre del apetito. Hoy sabemos que embebidas entre las redes neuronales hipotalámicas existen redes orexigénicas y anorexigénicas que controlan el apetito. La lista conocida de dichas sustancias está representada en la tabla 5. De todas las sustancias orexigénicas, la más conocida y la que tiene una acción más fisiológica es el neuropéptido Y (NPY). Es un péptido de 36 aminoácidos que se produce en el núcleo arcuato, también en el bulbo raquídeo y en el dorsomedial, pero fundamentalmente en el arcuato, siendo conducida posteriormente la secreción hasta el núcleo paraventricular. En lugares muy próximos dentro del núcleo arcuato se producen tanto las sustancias orexigénicas como las anorexigénicas como la α -melanocortina (α -MSH). Además, el núcleo arcuato está situado en la base del hipotálamo, y por tanto puede estar

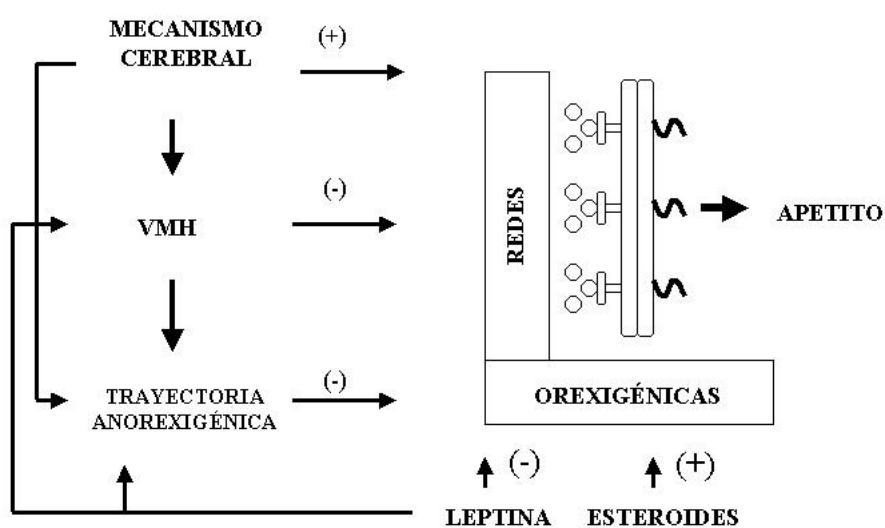
interconectado fácilmente con sustancias de la periferia a través del líquido cefalorraquídeo. El NPY se ha comprobado que actúa dosis-respuesta, y además es capaz de provocar la apertura del apetito en una rata, saciada, que acaba de comer. Actúa activando norepinefrina, o GABA (γ -aminobutírico) (11). En ratones transgénicos que no expresan NPY se ha podido estudiar que disminuye su peso en un 40%, pero dichos ratones siguen comiendo porque segregan galanina. Así que las sustancias orexigénicas se complementan y actúan sinérgicamente, por ello existe una lista tan amplia de ellas. Su gran número muestra, además, la importancia biológica que tiene el control del apetito. La relación entre las sustancias orexigénicas y anorexigénicas se ha estudiado fundamentalmente en roedores. Se ha analizado el hecho de que los roedores comen por la noche. Se sabe que la serotonina inhibe el NPY, y la serotonina disminuye por la noche, las neuronas que la producen están estimuladas por vía noradrenérgica; igual que sucede en la glándula pineal. Por ello por la noche disminuye la serotonina y aumenta el neuropéptido Y (NPY). En los roedores la apertura del apetito se produce según un complejo sistema de aumento de NPY, luego de galanina, y posteriormente de β -endorfina, y finalmente las tres sustancias orexigénicas desencadenan la sensación de hambre (12).

Entre las anorexigénicas la leptina es la más activa en su acción, pero no está secretada en el cerebro. La leptina es un péptido pequeño, está secretada en los adipocitos del tejido adiposo (13). Es el producto del gen "ob" de los adipocitos. En los obesos se descubrió, y se vió que tienen una gran cantidad de leptina, porque tienen mucho tejido adiposo, pero, sin embargo, en los obesos no actúa restringiendo el apetito porque presentan resistencia a la leptina. Se ha visto experimentalmente que la leptina inhibe la secreción del neuropéptido Y, y los animales dejan de comer. Tanto las sustancias orexigénicas como las anorexigénicas, producidas en el núcleo arcuato, actúan fijándose a receptores específicos sumamente extendidos en el cerebro, aunque no se conocen las rutas bioquímicas post-receptor. Estas sustancias son verdaderos traductores del apetito, envían señales que en los mamíferos superiores se integran en neuronas superiores, probablemente de la corteza cerebral, y ello decide la conducta de comer o no comer. Contrariamente a lo que sucede en roedores cuya conducta esta regida directamente por la falta de luz. Actualmente sabemos los lugares anatómicos hipotalámicos de control del apetito, conocemos las sustancias

anorexigénicas y orexigénicas que envían señales (Tabla 5), pero desconocemos la ruta bioquímica molecular post-receptor. También se sabe que la leptina ejerce su acción disminuyendo la secreción del neuropéptido Y (NPY) en el núcleo ventromedial fundamentalmente, pero no se sabe el mecanismo molecular. Así que el control neuronal del apetito (Fig.4) comprende dos grandes redes, orexigénicas y anorexigénicas, conectadas entre ellas de forma sutil, sus secreciones son originadas fundamentalmente en el núcleo arcuato. Este núcleo está además conectado con sustancias que vienen de la periferia, como la leptina del tejido adiposo, que restringe el apetito, o los esteroides adrenales o gonadales que aumentan el apetito. Todo este control del apetito, aún con las grandes lagunas de conocimiento que presenta en este momento, tiene mucha semejanza con la hipótesis neuroendocrina de Tanner. Los sitios anatómicos cerebrales a donde llegan las sustancias "inhibidoras" son los núcleos hipotalámicos reseñados anteriormente, la sustancia "inhibidora" periférica es fundamentalmente la leptina, o también los esteroides gonadales, aunque actúan abriendo el apetito, ya que ambos grupos de sustancias estarían reflejando el estado periférico propicio o no al crecimiento. De tal modo, que la leptina, que procede del tejido adiposo, se secreta más cuanto más adipocitos se poseen, reflejando la condición buena o mala, propicia o no, al crecimiento según el estado de la periferia.

Figura 4.- VMH: Núcleo ventromedial del hipotálamo. Según Kalra et al. E. Review (1999).

CIRCUITO NEURAL DE CONTROL DEL APETITO



4.1.- Insulina en cerebro

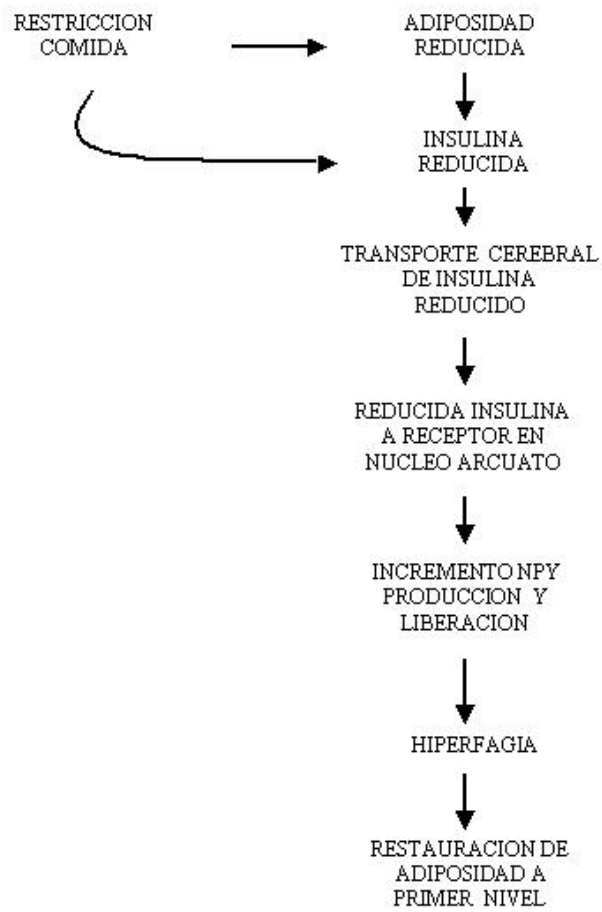
Si como hemos dicho el neuropéptido Y (NPY) es la sustancia orexigénica más fisiológica que abre el apetito, la siguiente pregunta es qué regula su secreción.

Durante años se ha investigado acerca de si el cerebro secretaba insulina. Hoy se cree que en el cerebro existe insulina (14). Por autorradiografía, inmunocitoquímica, o hibridación "in situ" con oligonucleidos se han encontrado receptores de insulina, fundamentalmente en hipocampo, núcleo arcuato, y bulbos olfativos. También se han encontrado los receptores de IGF-I, fundamentalmente, en hipocampo. Se cree, sin embargo, que la insulina no se secreta en el cerebro, sino que proviene de la insulina del páncreas, llegando al cerebro por vía líquido cefalorraquídeo, mientras que el IGF-I y el -II son secretados en cerebro. Se

ha visto que el aumento de la insulina circulante, y por consiguiente de la insulina cerebral, produce disminución del neuropéptido cerebral NPY, y por tanto, pérdida de apetito, mientras que la disminución de insulina provoca hipersecreción del NPY, y abre el apetito. La secreción del NPY regulado por la insulina se resume en la Tabla 6. La restricción de la comida produciría adiposidad reducida, y por adaptación al ayuno disminución de la insulina circulante, y por consiguiente disminución del transporte cerebral de insulina, y ello provoca reducción de la saturación del receptor cerebral de insulina en el núcleo arcuato, lo cual provoca entonces una hipersecreción en dicho núcleo de NPY con lo cual se produce hiperfagia en el animal que restaura la adiposidad y recomienza el ciclo. A su vez, la reducida adiposidad provoca disminución de leptina cuando la insulina disminuye, mientras que al aumentar la adiposidad aumentaría la leptina; absolutamente de forma inversa a la secreción de NPY. Además hay que considerar el hecho de que el balance energético se mantiene por un equilibrio entre la energía que producen los alimentos y la energía gastada, fundamentalmente, es un balance entre la ingesta y la termogénesis. La insulina cerebral parece, también, regular la termogénesis. Perros, en los cuales se denerva el páncreas, no producen el aumento de calor que se experimenta después de las comidas. Se cree que la insulina en cerebro está implicada en redes noradrenérgicas de los neurotransmisores cerebrales. Parece que la termogénesis se regula en los núcleos ventromedial y paraventricular, y los axones de dichos núcleos terminan en ganglios sinápticos. La insulina activaría la termogénesis vía NPY. El aumento de insulina inhibiría la secreción de NPY, y ello produciría un aumento de norepinefrina (NE) que activaría la termogénesis.

TABLA 6

Ciclo mediante el cual la insulina periférica disminuye y reduce su llegada al cerebro, estimulando en núcleo arcuato la secreción de neuropéptido Y (NPY). Según Schwartz M.W. et al. Endocrin. Review 13, n° 3 p.p. 387 (1992)



5.- POSIBLE PAPEL DE LA LEPTINA EN EL CRECIMIENTO

Hemos dicho que el crecimiento comprende dos vertientes: estatura y peso. Los datos clínicos, como se ha mencionado ya, dan cuenta de la gran relación entre ambas vertientes de crecimiento, puesto que niños retrasados solamente crecen después de haber aumentado su peso en un 80%. Además, la leptina aumenta paralelamente a los adipocitos, es decir, paralelamente a la masa de tejido adiposo, dicho de otro modo, según el peso del individuo. Pero para que la leptina pueda ser considerada la hipotética substancia periférica imaginada por Tanner; para que pueda ser considerada como el sensor del balance energético a nivel de cerebro, habrá que demostrar que también actúa en situaciones en que se crece sin necesidad de abrir el apetito, como es el caso del feto. Es decir, habrá que demostrar que la leptina está implicada en el crecimiento global al margen del control del hambre.

En etapas fetales, hay una gran proliferación celular y un incremento enorme del crecimiento, pero la alimentación se hace por el flujo placentario de la madre, el feto no tiene apetito. Además, a pesar de toda la gran cantidad de hormonas que regulan el crecimiento fetal (15,16,17), no está claro qué hormonas son decisivas en el aumento de crecimiento fetal, ni tampoco en el aumento de peso de la madre gestante, de una forma específica. En los últimos años se ha clonado el gen "ob" de los adipocitos, el que programa la producción de leptina. Se ha visto que existe una correlación positiva, con coeficiente de correlación muy alto, entre el peso del recién nacido y la leptina del feto. También se ha visto que dicha correlación es alta entre la leptina del feto y el peso de la placenta. Sin embargo, ni el peso al nacimiento ni el peso de la placenta se correlacionan positivamente con la leptina materna. La leptina materna está muy aumentada en la madre gestante, y se correlaciona positivamente con el peso de ella (18). Se ha visto que la placenta secreta mucha leptina, parece que es una hormona placentaria más (19). Así pues, comenzamos a ver que la leptina parece estar implicada en el crecimiento fetal cuando éste no es dependiente del apetito (19). En roedores, se ha mostrado (18,20) que el gen "ob" se expresa más en ratas que reciben insulina. En roedores, la leptina parece regulada por la insulina (21,22), sin embargo no sucede lo mismo en humano. En humano, deben existir otros metabolitos que regulan la leptina

(23). Un buen candidato podrían ser los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs). Éstos péptidos disminuyen con la subnutrición, están implicados en el crecimiento del cartílago, y son secretados en el cerebro. En circulación periférica no parecen aumentar cuando se relanza el crecimiento, pero sabemos muy poco de lo que ocurre en el cerebro. Recientemente, en un modelo de subnutrición que estudiamos en mi grupo, dentro de un proyecto de investigación de la Comunidad de Madrid, en el cual intentamos reproducir una situación de malnutrición en ratas, parecida a la anorexia nerviosa humana, y que es realizado en colaboración con el Dr. García Segura del Instituto Cajal del CSIC (24), hemos encontrado en dichos animales subnutridos aumentada la expresión del mRNA del receptor del IGF-I en cerebro. Son unos primeros datos que sugieren un posible papel de estos péptidos regulando el balance energético en el cerebro. Estos resultados parecen completar otros, existentes en la literatura científica, que muestran que el IGF-II implantado en el núcleo arcuato provoca una sensación de saciedad, más grande que la que produce la insulina.

6.- CONCLUSIONES FINALES.

Estamos pues, comenzando a entender el control cerebral del balance energético, el cual, a su vez, regula el crecimiento. Existen sin duda, en el momento actual, grandes lagunas de conocimiento. No conocemos las rutas moleculares que se producen en el cerebro post-receptor de sustancias orexigénicas y anorexigénicas. Tampoco sabemos donde se sitúan en el cerebro los centros superiores que integran las señales que vienen de los núcleos hipotalámicos y deciden la conducta de comer. Tampoco conocemos el sitio exacto, ni el mecanismo molecular por el cual la leptina o los esteroides adrenales o gonadales regulan la secreción del neuropéptido Y; aunque parece ser en el núcleo paraventricular. Así pues, estamos comenzando el conocimiento de cómo se controla el balance energético a nivel central, y ello nos llevará, sin duda, en el futuro a poder prevenir el retardo de crecimiento intrauterino que es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus en edad adulta. Por otra parte, estos conocimientos conducirán a poder controlar la obesidad patológica la cual es un factor de riesgo de muchas enfermedades, y muy difícil de combatir actualmente. Sin embargo, estos estudios permiten ya

poner de relieve el complicado equilibrio que rige el balance energético a nivel cerebral, y su importancia como rector del crecimiento. Todo ello destaca, sin duda, el papel fundamental de la nutrición en momentos de desarrollo, y debería ser una razón científica que llevara a la Sociedad actual a combatir el hambre en el Tercer Mundo como labor humanitaria prioritaria.

ABREVIATURAS

GHRH: Hormona hipotalámica estimuladora de la hormona de crecimiento.

GH	Hormona de crecimiento.
IGFs	Factores de crecimiento similares a la insulina.
DMN	Núcleo hipotalámico dorsomedial.
VMN	Núcleo hipotalámico ventromedial.
ARC	Núcleo arcuato hipotalámico.
LH	Núcleo hipotalámico lateral.
SCN	Núcleo hipotalámico supraquiásmico.
α -MSH	Melanocortina.
POMC	Proopiomelanocortina.
NPY	Neuropeptido Y.
GABA	γ -aminobutírico.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas las instituciones: Comunidad de Madrid (CAM), Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT), Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) que ininterrumpidamente desde 1970 han subvencionado nuestro trabajo. También quiero destacar el estímulo que han representado para mí, todos estos años, las colaboraciones con los miembros de mi grupo de trabajo cuyos nombres aparecen en la bibliografía.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) PASCUAL-LEONE A.M., GOYA L., ALÁEZ C., RIVERO F., ESCRIVÁ F., ALVAREZ C., MARTÍN M.A. (1994) Regulation of endocrine factors by nutrients during the fetal period in mammals. *Current Trends in Exp. Endocrinol* 2, 105.
- (2) RIVERO F., GOYA L., ALÁEZ C., PASCUAL-LEONE A.M. (1995) Effects of undernutrition and diabetes on serum and liver mRNA expression of IGFs and their binding proteins during rat development. *Journal of Endocrinology* 145, 427-440.
- (3) GOYA L., RIVERO F., MARTÍN M.A., ARAHUETES R., HERNÁNDEZ E.R., PASCUAL-LEONE A.M. (1996) Effects of refeeding of undernourished and insulin treatment of diabetic neonatal rats on IGF and IGFBP. *Am. Physiol.* 271 (Endocrinol.Metabol 34) E223-231.
- (4) BOERSMA B., MAARTEN WIT J. (1997) Catch-up Growth. *Endocrine Reviews* 18(5), 646-661.
- (5) WILSON P.N., OSBOURN D.F. (1960) Compensatory growth after undernutrition in mammals and birds. *Biol Rev* 35:324-363.
- (6) TANNER J.M. (1963) Regulation of growth in the size in mammals. *Nature*, 199:845-850.
- (7) WEISS P., KAVANAU J.L. (1957) A model of growth and growth control in mathematical terms. *J. Gen Physiol* 41, 1-47.
- (8) BARON J., KLEIN K.O., COLLI M.J., YANOVSKI J.A., NOVOSAD J.A., BACHER J.D., CUTLER G.B.JR. (1994) Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology* 135, 1367-1371.
- (9) WILLIAMS J.P.G., HUGHES P.C.R. (1975) Catch-up growth in rats undernourished for different periods during the suckling period. *Growth* 39, 179-193.
- (10) KALRA S.P., DUBE M.G., PU S., XU B., HORVATH T.L., KALRA P.S. (1999) Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews* 20(1): 68-100.
- (11) KALRA S.P., KALRA P.S. (1996) Is neuropeptide Y a naturally occurring appetite transducer?. *Curr Opin Endocrinol Diab* 3:157-163.

- (12) XU B., KALRA P.S., KALRA S.P. (1996) Food restriction abolishes the daily rhythm in gene expression of hypothalamic neuropeptide Y (NPY), galanin (GAL) and β -endorphin (POMC) and adipocyte leptin but not in leptin secretions. Program of the 80th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans (Abstract P3-246), p 437.
- (13) BRADFORD S.H., PAGLIA D., KWAN A.Y.M., DEITEL M. (1995) Increased *obese* mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nature Medicine* 1(9) 953.
- (14) SCHWARTZ M.W., FIGLEWICZ D.P., BASKIN D.G., WOODS S.C., PORTE D. JR. (1992) Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Reviews*, 13(3) n°3 387.
- (15) PASCUAL-LEONE A.M. (1986) Hormonas placentarias. Factores endocrinos en el desarrollo prenatal y neonatal.p.251 In: "Bioquímica Perinatal". Fundación Ramón Areces.Editor: Emilio Herrera.
- (16) PASCUAL-LEONE A.M. (1988) Hormonas placentarias. p.109. In: "Bioquímica perinatal" (aspectos básicos y patológicos). Fundación Ramón Areces. Editor: Emilio Herrera.
- (17) PASCUAL-LEONE A.M. (1988) Características endocrinas fetales. Anormalidades congénitas. In: "Bioquímica perinatal (aspectos básicos y patológicos)". Fundación Ramón Areces. Editor: Emilio Herrera.
- (18) HASSINK S., DE LANCEY E., SHESLOW D., SMITH-KIRWIN S., O'CONNOR D., CONSIDINE R., OPENTANOVA I., DOSTAL K., FUNANAGE V. (1997) Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal developmen?. *Pediatrics* 100(1):1-6.
- (19) LEPERCQ J., CAUZAC M., LAHLOU N., TIMSIT J., GIRARD J., AUWERX J., HAUGUEL-DE MOUZON S. (1998) Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy. *Diabetes* 47:847-850.
- (20) SCHUBRING C., KIESS W., ENGLARO P., RASCHER W., DOTSCH J., HANITSCH S., ATTANASIO A., BLUM W.F. (1997) Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J.Clin.Endocrinol.and Metab.* 82(1):1480-1483.

- (21) SALADIN R., DEVOS P., GUERRE-MILLO M., LETURQUE A., GIRAD J., STAELS B., AUWERX J. (1995) Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Nature* 377, 52.
- (22) SIVAN E., LIN W.M., HOMKO C.J., REECE E.A., BODEN G. (1997) Leptin is present in human cord blood. *Diabetes* 46:917-919.
- (23) KOLCZYNSKI J., NYCE M., CONSIDINE R., BODEN G., NOLAN J., HENRY R., MUDALIAR S., OLEFSKY J., CARO J. (1996) Acute and chronic effect of insulin of leptin production in humans. Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45:699-701.
- (24) SHOWEN J.A., RAMOS S., GOYA L., MARTÍN M.A., GARCÍA-SEGURA L.M., PASCUAL-LEONE A.M. Alterations of brain IGF/IGFBPs system in undernourished neonatal rats. (En prensa) *Journal of Endocrinology*.