

Niveles Séricos de Hormona de Crecimiento e IGF-I, y Ejercicio Físico Submáximo en Gran Altura y a Nivel del Mar

ÁNGEL A. PÉREZ

Sección de Fisiología, Facultad de Medicina UNMSM.

RESUMEN

OBJETIVO: Estudiar los niveles de hormona de crecimiento (GH) y de factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I) en gran altura y a nivel del mar (NM), así como sus variaciones con el esfuerzo físico (EF). **MÉTODOS:** Se evaluó 50 soldados jóvenes de Cerro de Pasco (4340 msnm) y 40 de Lima (150 msnm). Cada grupo fue sometido a EF diferente (caminata de 1,5; 3; 4,5 y 6 km en altura y de 2; 4 y 6 km a NM). Se determinó glucosa, GH, IGF-I, insulina y glucagón pre y post-EF. **RESULTADOS:** No hubo diferencias significativas entre los niveles basales de GH obtenidos a NM y en altura (0,79 ng/mL contra 0,98 ng/mL, $p > 0,05$). En cambio, fueron mayores los niveles de IGF-I obtenidos a NM (299,38 ng/mL contra 63,71 ng/mL, $p < 0,01$). Sólo a NM se obtuvo una correlación significativa entre los niveles basales de GH e IGF-I ($r = 0,44$). Los niveles de GH aumentaron significativamente con el EF submáximo (0,79 a 5,54 ng/mL [$r = 0,51$] y 0,98 a 8,47 ng/mL [$r = 0,51$] en altura y a NM, respectivamente). No se observó variación significativa en los otros parámetros. **CONCLUSIÓN:** El EF submáximo, en gran altura y NM, sería el responsable de los altos niveles de GH observados en ayuno en el varón joven pero no favorecería mayores niveles de IGF-I y glucosa.

Palabras claves: Somatotropina; Factor I del Crecimiento Similar a la Insulina; Esfuerzo Físico; Altitud.

SERUM GROWTH HORMONE AND IGF-I LEVELS, AND SUBMAXIMAL EXERCISE AT HIGH ALTITUDES AND SEA LEVEL

SUMMARY

OBJETIVE: To assess serum growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-1) levels among high altitudes (HA) and sea level (SL) natives, and its variations with exercise. **METHODS:** 50 young men from Cerro de Pasco (4,340 m) and 40 individuals from Lima (150 m) were evaluated. Each subgroup underwent different-intensity exercise. Pre- and post-exercise hematocrit, hemoglobin, glucose, GH, IGF-1, insulin and glucagon levels were recorded. **RESULTS:** Baseline GH levels at SL showed no significant differences with those at HA (0,79 ng/mL vs. 0,98 ng/mL; $p > 0,05$), whereas baseline IGF-1 levels were higher at SL (299,38 ng/mL vs. 63,71 ng/mL; $p < 0,01$). Among SL natives, there were a significant correlation between baseline GH and IGF-1 ($r = 0,44$) levels. Submaximal exercise results in a significant rise of GH (0,79 to 5,54 ng/mL [$r = 0,51$] and 0,98 to 8,47 ng/mL [$r = 0,51$] at HA and SL, respectively) levels. On the other hand, exercise exert no significant variations on insulin, IGF-1, glucagon or glucose levels. **CONCLUSION:** Submaximal exercise at HA and SL could result in high fasting GH levels observed in young adults, but it would not increase IGF-1 and glucose levels.

Key words: Somatotropin; Insulin-like Growth Factor I; Exertion; Altitude.

Correspondencia:

Dr. Ángel A. Pérez Valverde
Departamento de Biología.
Universidad Nacional de San Agustín.
Apartado 23. Arequipa - Perú.
E-mail: aperez@perumix.com

INTRODUCCIÓN

El ejercicio afecta los patrones de secreción de la hormona de crecimiento (GH), lo cual probablemente juega cierto papel en el crecimiento y el entrenamiento. La GH inducida por el ejercicio parece ser importante en el crecimiento somático y en el efecto del entrenamiento físico sobre los músculos (¹⁻³). Se ha demostrado que hamsters en ejercicio crecen a una velocidad más rápida que los animales sedentarios, y además tienen mayores frecuencias y amplitudes de pulsos espontáneos de GH (⁴).

Sin embargo, en humanos aún no se conoce con precisión la duración o intensidad de ejercicio que suscitara un pulso de GH sustancial y reproducible. Hay razones para pensar que la respuesta de la GH a intensidades de trabajo crecientes no es lineal y que puede estar caracterizada por un umbral (¹). Aunque la magnitud de la respuesta de la GH está relacionada con la intensidad del ejercicio, en humanos hay gran variabilidad en la amplitud y duración de la respuesta (^{2,3}). Esta variabilidad podría explicarse por la existencia del umbral de liberación mencionado antes. Por tanto, algunos sujetos se ejercitarían por debajo del umbral, mientras que otros lo harían por encima.

Teniendo en cuenta que en la mayoría de estudios la tasa de trabajo utilizada es equivalente al 60-70% del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), corrientemente conocida como ejercicio submáximo o moderado (^{5,6}), lo que interesa estandarizar es el tiempo de duración del ejercicio necesario para producir un pulso de GH. El tiempo requerido para lograr una respuesta de la GH en un estudio previo estuvo entre 5 y 10 minutos (¹). Sin embargo, 10 minutos de un ejercicio submáximo a una tasa o ritmo de trabajo constante es un estímulo mínimo para una liberación consistente de GH en hombres adultos.

Se ha demostrado también que, para el mismo tipo y cantidad de trabajo, una serie de ejercicios submáximos cortos de 1 minuto produce una mayor respuesta de GH que un ejercicio constante de varios minutos (⁶). La importancia del patrón de ejercicios es resaltada por hallazgos recientes que muestran que la naturaleza pulsátil de la liberación de GH puede optimizar sus efectos totales sobre el crecimiento (^{2,6,7}). Además, los pulsos de GH en respuesta al ejercicio, a diferencia de los pulsos normales de GH, son acompañados por incrementos de otros mediadores de creci-

miento tisular (insulina, catecolaminas) (^{6,8-10}). Quizás este "medio" hormonal es tan importante para el crecimiento y entrenamiento como la elevación de los niveles de GH *per se*.

Asimismo, se ha estudiado los efectos del ejercicio y la administración de GH exógena (^{11,12}) sobre el crecimiento muscular; datos preliminares muestran que los incrementos más marcados en masa muscular ocurrieron con la combinación de ejercicio y GH (²) e independientemente del umbral de lactato. Igualmente, se ha mostrado que el entrenamiento indujo hipertrofia muscular con incremento de ARN mensajero de IGF-I en tejido muscular, aún en animales hipofisectomizados. Aparentemente, el crecimiento e hipertrofia observados en respuesta al ejercicio es modulado tanto por procesos GH-dependientes como GH-independientes. Estos estudios son también importantes debido a la mayor prevalencia de acromegalia, la menor incidencia de diabetes mellitus y la menor y/o casi nula respuesta a la GH durante el esfuerzo físico en la altura, lo que se traduce en menor talla (^{13,14}).

Los datos muestran que la respuesta de la GH ante el ejercicio probablemente tiene un mecanismo diferente al de otros estímulos fisiológicos conocidos. La hipoglicemia y/o rápidas disminuciones en la concentración de glucosa, por ejemplo, producen liberación de GH, pero durante el ejercicio los sujetos permanecen euglicémicos y las concentraciones de glucosa tienden a incrementarse (¹⁰). Experimentalmente, la insulina puede ser usada para estimular a la GH induciendo hipoglicemia, pero los datos muestran que la insulina se incrementa significativamente luego de cortos ejercicios de alta intensidad pero sin evidencia de hipoglicemia. Además, aunque tanto la insulina como la GH se incrementan simultáneamente después del ejercicio, sería difícil concluir de esas observaciones que la insulina, directamente o indirectamente, estimula los pulsos de GH inducidos por el ejercicio (^{11,15}).

Por otra parte, el esfuerzo físico ante la exposición a alturas determina cambios hormonales bien definidos. La exposición crónica a grandes alturas, tanto en humanos como en animales de experimentación, produce cambios morfológicos, fisiológicos y bioquímicos: modificaciones que se manifiestan en ciertas variables referidas al metabolismo intermedio, como mayores niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) (¹⁶) y menores glicemias (^{13,16-18}). Sutton y Garmendia, en 1977 (¹⁹), demostraron que

la glicemia basal es notablemente más baja en los nativos de altura y que el ejercicio submáximo (equivalente a 40-50% del $VO_{2máx}$ o a una frecuencia de 170 pulsaciones por minuto) provoca una elevación significativa de la glicemia sólo en nativos de nivel del mar expuestos agudamente a la altura. Los residentes de la altura no experimentan cambio alguno, manteniendo las concentraciones basales de insulina similares en todas las condiciones examinadas. Además, durante la realización del esfuerzo, tanto submáximo como máximo, se observa una tendencia a la disminución de las concentraciones de insulina, la cual fue significativa durante la exposición aguda a la altura.

Por otro lado, se ha reportado que los nativos de grandes alturas, en ayunas, tienen mayores concentraciones de GH que los costeños (^{14,17,18,20}). Sin embargo, González (²¹) y Franco (²²) reportaron que los niveles basales de GH en altura y a nivel del mar son similares.

En resumen, el esfuerzo submáximo provoca un incremento importante en los niveles de esta hormona en los sujetos de nivel del mar; pero, ante el mismo estímulo, los sujetos de nivel del mar expuestos durante 3 meses a la altura y los nativos de ella no muestran cambios en la concentración sérica de GH (¹⁹).

Creemos que, teniendo en cuenta que los niveles de ayuno, a diferencia de los basales, implican actividades físicas que no son controladas, el esfuerzo físico sería el estímulo responsable de las diferencias observadas en estudios anteriores. Además, creemos también que mayores concentraciones de GH favorecerían una mayor síntesis y/o secreción hepática de IGF-I, lo que a su vez llevaría a una mayor glicemia. Es para poner a prueba esta hipótesis que hemos realizado la presente investigación con un número mayor de personas y controlando el grado de esfuerzo físico.

Los objetivos planteados son los siguientes: 1) determinar los niveles basales circulantes de GH y de IGF-I en varones adultos jóvenes de Cerro de Pasco (gran altitud) y de Lima (nivel del mar), 2) determinar los niveles circulantes de GH y de IGF-I después del ejercicio físico submáximo en ambos grupos, 3) determinar la relación que existe entre los niveles circulantes de GH e IGF-I basales con el grado de ejercicio físico submáximo, 4) estudiar otros parámetros como insulina, glucagón, glucosa, hemoglobina y hematocrito, a nivel basal y luego del ejercicio físico submáximo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se evaluó un total de 90 varones del servicio militar voluntario, aparentemente sanos, de 16 a 23 años de edad, de similar actividad física y hábitos alimenticios, los cuales pertenecían a los siguientes grupos de estudio: 1) grupo de gran altitud, conformado por 50 soldados nativos residentes de Cerro de Pasco (4340 msnm); y 2) grupo de nivel del mar, conformado por 40 soldados del Fuerte Rimac, nativos y residentes de Lima (150 msnm).

De cada participante se obtuvieron los siguientes datos: edad, lugar de nacimiento, tiempo de residencia en la localidad de estudio, talla, peso y antecedentes clínicos, y se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) [peso (kg)/talla (m)²]. El estudio tuvo una duración de 1 año.

A los participantes en el estudio se les sometió a una prueba de esfuerzo físico submáximo consistente en caminatas de 1,5; 3; 4,5 y 6 km en Cerro de Pasco y 2; 4 y 6 km en Lima. Cada lugar tuvo su propio grupo control (0 km).

A cada participante se le tomó dos muestras de sangre de 5 mL de la vena del pliegue del codo, entre las 06:00 a 08:00 horas. La primera muestra se recolectó en condiciones basales absolutas y antes del ejercicio físico, mientras que la segunda se tomó inmediatamente después de finalizado el ejercicio físico. Cada muestra de sangre fue dividida en dos fracciones: la primera alícuota sirvió para los análisis hematológicos mientras que la segunda, una vez formado el coágulo, fue centrifugada, el suero separado, fraccionado y guardado a -20°C para determinaciones bioquímicas y hormonales.

Análisis de Laboratorio

El hematocrito y hemoglobina fueron analizados por los métodos estándares: microhematócrito y cianometahemoglobina, respectivamente. La glucosa fue analizada por el método de la ortotoluidina.

Hormona de crecimiento: Se analizó por el procedimiento RIA "DPC's Double Antibody hGH", donde la GH ¹²⁵I-rotulada compete con la GH en la muestra del paciente por sitios sobre el anticuerpo GH-específico (²³).

IGF-I: Se analizó por el método de IRMA, que incluye un simple paso de extracción, donde IGF-I es separado de su proteína de unión en el suero (²³).

Insulina: Se analizó por RIA "DPC's Coat-A-count" (^{125}I de fase sólida), diseñado para la medición cuantitativa de insulina en suero (23).

Glucagón: Se analizó con el "DPC's double Antibody Glucagón" o glucagón de doble anticuerpo (^{125}I secuencial), diseñado para la medición cuantitativa de glucagón en plasma con EDTA.

Análisis Estadístico

Los resultados fueron analizados con análisis de varianza ANOVA, prueba *t* de Student y de Scheefe, correlación y regresión, según era requerido, mediante los programas estadísticos Epi Info y STATA.

RESULTADOS

Los datos sobre las características somáticas de cada grupo de estudio, así como los parámetros basales de hematocrito, hemoglobina, glucosa, GH, IGF-I, insulina y glucagón, se hallan resumidos en la Tabla Nº 1. No existió diferencia significativa entre los habitantes de Cerro de Pasco y de Lima en cuanto a la talla ($p > 0,05$). El peso fue significativamente superior en los de Lima ($p < 0,01$), al igual que el IMC. El hematocrito y la he-

moglobina, como era de esperarse, fueron significativamente superiores en los habitantes de Cerro de Pasco ($p < 0,01$).

Los niveles de GH fueron similares entre los habitantes de Lima y de Cerro de Pasco ($p > 0,05$), los niveles de IGF-I fueron superiores en Lima, mientras que los de glucosa y glucagón fueron más elevados en Cerro de Pasco ($p < 0,01$).

Niveles de GH y de IGF-I en ejercicio submáximo

El análisis de la Tabla Nº 2 nos permite apreciar que los sujetos que recorrieron 1,5; 3; 4,5 y 6 km en Cerro de Pasco tuvieron un incremento neto significativo de los niveles de GH, evidenciado tanto por ANOVA ($p < 0,01$), coeficiente de correlación ($r = 0,5113$), como por porcentaje de incremento. Por otro lado, la prueba de especificidad de Scheefe nos señala que entre los datos tomados a 0 km y a 6 km hay una diferencia neta significativa ($p < 0,01$) en los niveles de GH, lo cual no ocurre con las demás distancias.

En la misma Tabla Nº 2 podemos apreciar que los sujetos que recorrieron 2, 4 y 6 km en Lima tuvieron un incremento neto significativo de los niveles de GH

Tabla Nº 1.- Características somáticas, hematológicas, hormonales y bioquímicas de los sujetos de Cerro de Pasco y de Lima (promedio \pm DE).

	Cerro de Pasco (4340 msnm)	Lima (150 msnm)	<i>t</i> Student
Edad (años)	18,24 \pm 0,13	18,78 \pm 0,25	NS
Talla (m)	1,66 \pm 0,05	1,65 \pm 0,05	NS
Peso (kg)	58,72 \pm 4,74	61,52 \pm 4,86	$p < 0,01$
IMC (kg/m ²)	21,43 \pm 0,18	22,61 \pm 0,27	$p < 0,01$
Hematocrito (%)	51,36 \pm 0,60	43,19 \pm 4,86	$p < 0,01$
Hemoglobina (g/dL)	17,27 \pm 0,26	14,40 \pm 0,27	$p < 0,01$
HC (ng/mL)	0,79 \pm 0,39	0,98 \pm 0,97	NS
IGF-I (ng/mL)	63,71 \pm 38,29	299,38 \pm 54,87	$p < 0,01$
Insulina (mIU/mL)	4,71 \pm 2,40	5,22 \pm 2,07	NS
Glucagón (pg/mL)	51,82 \pm 15,41	15,23 \pm 8,42	$p < 0,01$
Glucosa (mg/dL)	67,05 \pm 9,46	71,24 \pm 9,80	$p < 0,05$

Tabla N° 2.- Niveles séricos de HC pre y post-caminata en Cerro de Pasco y en Lima.

HC (ng/ml)									
Cerro de Pasco*					Lima†				
Recorrido	Pre	Post	% Incremento	t	Recorrido	Pre	Post	% Incremento	t
0 km	0,29 ± 0,26	0,50 ± 0,50	-	NS	0 km	0,83 ± 0,71	1,38 ± 1,05	-	NS
1,5 km	0,26 ± 0,30	5,00 ± 4,90	1145,4%	S	2 km	1,32 ± 1,15	5,1 ± 4,67	404,0%	S
3 km	1,08 ± 1,98	3,84 ± 2,33	494,9%	S	4 km	1,55 ± 1,84	11,90 ± 9,54	1136,9%	S
4,5 km	1,46 ± 3,14	7,78 ± 6,08	418,1%	S	6 km	0,21 ± 0,14	7,11 ± 7,48	923,8%	S
6 km	0,85 ± 1,63	11,53 ± 7,67	1433,3%	S					

* Scheeffe poscaminata (sólo para 0-6 km): $p < 0,01$; Coeficiente de correlación GH/Esfuerzo físico: $r = 0,5113$; Ecuación de regresión: $y = 1,50 + 1,26x$.

† Scheeffe poscaminata (sólo para 0-6 km): $p < 0,01$; Coeficiente de correlación GH/Esfuerzo físico: $r = 0,51$; Ecuación de regresión: $y = 1,69 + 1,88x$.

NS = No significativo; S = significativo.

(ANOVA $p < 0,01$; coeficiente de correlación $r = 0,51$), y la prueba de especificidad de Scheeffe nos señala que sólo entre 0 y 4 km existe una diferencia netamente significativa ($p < 0,01$).

En la Tabla N° 3 se aprecia que no hubo un cambio apreciable en los niveles de IGF-I luego del esfuerzo físico, tanto en Cerro de Pasco como en Lima.

No se encontró en los datos basales una correlación significativa entre los niveles de GH e IGF-I en Cerro de Pasco ($r = -0,24$), en cambio en Lima la correlación positiva fue significativa ($r = 0,44$) (datos no mostrados).

No se encontraron variaciones significativas entre los niveles de insulina, glucagón y glucosa luego del ejercicio, tanto en Cerro de Pasco como en Lima.

Tabla N° 3.- Niveles séricos de IGF-I pre y post-caminata en Cerro de Pasco y en Lima.

IGF-I (ng/mL)							
Cerro de Pasco				Lima			
Recorrido	Pre	Post	t	Recorrido	Pre	Post	t
0 km	70,20 ± 31,28	62,95 ± 34,56	NS	0 km	2,85,19 ± 9,06	293,63 ± 0,00	NS
1,5 km	86,74 ± 0,00	102,40 ± 0,00	NS	2 km	332,71 ± 0,00	274,03 ± 67,98	NS
3 km	71,80 ± 29,35	73,79 ± 30,06	NS	4 km	285,87 ± 67,98	266,99 ± 66,66	NS
4,5 km	39,29 ± 16,47	50,01 ± 13,45	NS	6 km	293,73 ± 59,73	279,45 ± 78,15	NS
6 km	70,57 ± 63,36	87,80 ± 61,27	NS				

NS = No significativo; S = significativo

DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes de nuestro estudio son los valores basales de IGF-I significativamente elevados en sujetos jóvenes (soldados relativamente entrenados) a nivel del mar (299,38 ng/mL) en comparación con sujetos de altura (63,71 ng/mL), así como el aumento significativo de niveles de GH tanto en altura como a nivel del mar producto del esfuerzo físico submáximo, siendo mayor en Lima y notándose un retardo de dicha elevación en la altura (que alcanza el máximo a los 6 km de caminata, a diferencia de Lima donde alcanza el máximo a los 4 km). Esta observación, en el contexto del diseño planteado, es de particular importancia, ya que los estudios previos^(16,19,20,22) que examinaron las concentraciones séricas y el comportamiento de estas hormonas no consideraron la variable IGF-I y esfuerzo físico.

Los hallazgos de valores de GH similares a nivel del mar y en altura concuerdan con trabajos anteriores como el de Gonzáles⁽¹⁶⁾: 1,35 ng/mL en Lima (n = 11) y 2,95 ng/mL en Cerro de Pasco (n = 13); y de Franco y col.⁽²²⁾: 1,19 ng/mL en Lima (n = 7) y 1,57 ng/mL en Cerro de Pasco (n = 10). Asimismo, reportamos como referencia el trabajo de Garmendia y Arévalo⁽²⁰⁾, que da un valor basal en 22 hombres normales de Lima de 0,59 ng/mL. Sin embargo, nuestros hallazgos difieren significativamente con estudios que muestran diferencias entre altura y nivel del mar, como el de Montjoy⁽²⁴⁾: 3,63 ng/mL en Cerro de Pasco (n = 21) y 1,65 ng/mL en Lima (n = 27); Sutton y Garmendia⁽¹⁹⁾: 9,6 ng/mL en Morococha (n = 8) y 1,2 ng/mL a nivel del mar (n = 8); y Gonzáles y col.⁽²¹⁾: 1,3 ng/mL para Lima (n = 38), 2,1 ng/mL para Huancayo (n = 32) y 3,5 ng/mL para Cerro de Pasco (n = 14). Esta diferencia se deba quizás a las muestras pequeñas usadas en esos estudios y a la falta de control del ejercicio previo, a raíz de lo cual creemos que se debe señalar si los valores basales son tomados en reposo o en ayuno, indicando lo último que no se ha controlado ningún ejercicio o actividad previa.

El hallazgo de la elevación de niveles de GH durante el ejercicio físico submáximo coincide con lo descrito por Sutton y Garmendia⁽¹⁹⁾, excepto que en nuestro estudio se elevan más a nivel del mar que en la altura. Esta diferencia podría deberse a que los sujetos de nivel del mar en el estudio de Sutton eran 8 australianos de raza blanca y entrenados físicamente, no así en nuestro estudio donde los sujetos evaluados eran mestizos y descendientes de nativos de altura.

En cuanto al IGF-I, en el Perú, sólo hemos encontrado el trabajo de Rodríguez y col.⁽²⁵⁾, que encuentra un valor basal de 27,93 nm/mL en 19 varones de 20 a 40 años de edad.

Nuestro estudio concuerda con Sutton y Garmendia⁽¹⁹⁾ y con Gonzáles⁽¹⁶⁾ en cuanto a que los valores de glucosa basal son menores en la altura que a nivel del mar; y coincide con Sutton y Garmendia⁽¹⁹⁾ en que los de glucagón basal son mayores en la altura. Sin embargo, difiere en cuanto a los niveles de insulina basal, que en nuestro estudio son similares estadísticamente en ambas zonas.

En cuanto a los demás hallazgos, relacionados sobre todo al comportamiento de GH e IGF-I y su interacción con los parámetros fundamentales estudiados, que se relacionan sobre todo con el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos, intentaremos plantear un cuadro explicativo razonable, ya que la información que existe al respecto es confusa, controversial y conflictiva.

La mayor elevación de los niveles de GH post-esfuerzo físico en varones a nivel del mar, así como sus mayores valores basales de IGF-I, explicaría su mayor IMC y peso ($p < 0,01$), por ser la GH causante del incremento relativo en la síntesis proteica corporal total. Pensamos, como Copeland⁽⁴⁾, que, en vista que la talla no varió significativamente ($p > 0,05$), es posible que la GH estimule el rápido recambio de proteínas en órganos tales como intestino e hígado, haciendo al músculo y hueso menos accesibles para los aminoácidos, necesarios para la síntesis de proteínas y por tanto para cierto tipo de crecimiento. En grandes alturas, el aumento de los niveles de GH poscaminata parece tener resultados diferentes que a nivel del mar, pues no todas las estructuras morfológicas parecen afectarse por igual durante el crecimiento⁽²⁶⁾. Así, se potencia el crecimiento de las dimensiones del tórax, mientras parece desfavorecerse la altura y el peso⁽¹³⁾. Igualmente el aumento relativo de los valores de GH en la altura, junto con la menor glicemia y mayor glucagón sérico, tendría que ver con la mayor resistencia física y con el comportamiento metabólico y endocrino, que es similar al de un atleta de nivel del mar sometido a una prueba de aliento⁽⁶⁾.

La falta de variabilidad de IGF-I, tanto a nivel del mar como en la altura, es consistente con el reporte de Thissen⁽²⁷⁾, quien dice que los cambios hormonales y

el patrón de consumo de combustible durante el ejercicio depende de la duración, tipo e intensidad del ejercicio, así como del nivel de entrenamiento físico del sujeto. Ejercicio moderado (50% del $VO_{2m\acute{a}x}$), realizado por 3h después de una noche de ayuno, no cambia el IGF-I sérico, pero incrementa el IGFBP-I en unas 4,9 veces (no se evaluó en este estudio).

Si bien nuestro estudio ha tenido como antecedentes otros trabajos (Sutton y Garmendia, Gonzáles, Franco, etc.), hemos ampliado la investigación a valorar IGF-I y utilizado muestras más numerosas, con lo cual queremos ir estructurando una visión más completa sobre la fisiología de los pobladores a nivel del mar y de altura.

Es importante mencionar que los sujetos de estudio, soldados del Ejército Peruano, son personas relativamente entrenadas, lo cual puede explicar los valores de GH e IGF-I basales encontrados en cada localidad, el grado de elevación de la GH luego del ejercicio, así como la falta de respuesta significativa de los otros parámetros (IGF-I, insulina, glucagón y glucosa). Sería conveniente continuar investigando con sujetos no entrenados o sedentarios de similar edad.

Igualmente, se debe continuar investigando la función del receptor/proteína de unión a la GH (GHBP), el cual es un importante determinante en la respuesta de GH, y que según varias comunicaciones se correlaciona inversamente con la secreción de GH de 24 horas (28-30). Basado en ello, se cree que se requiere esta relación recíproca y específica entre la secreción de GH y los niveles del receptor GHBP.

Además, la síntesis y secreción de GH también es regulada por la glucosa circulante (y por tanto por insulina y glucagón) e IGF-I, junto con otros factores como proteínas de unión o receptoras, neurotransmisores, esteroides gonadales, e incluso la restricción nutricional (27,28,31-35), los que propiciarían una acción compleja, aún no comprendida a cabalidad, sobre la GH.

Por ejemplo, los mayores valores de glicemia a nivel del mar, a pesar de los altos valores basales de IGF-I, que posee una fuerte acción hipoglicemiante, se explicarían porque existen también proteínas de unión al IGF (IGFBP-1) que protegerían a los tejidos contra dicha acción (28,36). De la misma forma es comprensible que altos valores de IGF-I vayan acompañados de altos va-

lores de insulina, ya que se requieren suficientes reservas de esta última para una normal producción de IGF-I (36), tal como sucede a nivel del mar, donde hemos encontrado valores mayores, aunque no significativamente, de insulina.

Teniendo en cuenta que GH e insulina son reguladores positivos de la síntesis de IGF-I (36,37), es tentador afirmar que los mayores valores relativos de insulina a nivel del mar, basales y post-ejercicio, y de GH post-ejercicio, serían los responsables de esos mayores valores de IGF-I. En la altura, los menores valores de IGF-I tendrían que ver con los menores valores de insulina y GH poscaminata, aunque se requiere mayor investigación al respecto. Queda por comprobar, por ejemplo, si en ello tiene que ver la nutrición, que es un importante regulador de la síntesis de IGF-I (38,5,27).

A su vez, los efectos anti-insulínicos en la altura, o diabetogénicos y lipolíticos de la GH (4,16,39), abonarían por los mayores valores basales relativos de insulina y glucosa a nivel del mar. Además, la administración crónica exógena de GH a animales hipofisectomizados eleva las concentraciones de glucosa en ayuno y altera la tolerancia a la glucosa a pesar de una mayor secreción de insulina, anulando la mayor sensibilidad a la insulina al decrecer la utilización de la glucosa e incrementar la producción de glucosa hepática (11).

Muchos investigadores postulan que debería existir una correlación positiva entre GH e IGF-I y entre insulina e IGF-I, debido a que en la periferie el IGF-I es producido en respuesta a la GH, o porque la GH e insulina son reguladores positivos de la síntesis de IGF-I (8,29,36,37,40). En nuestro trabajo hemos encontrado una relación entre GH e IGF-I a nivel del mar ($r = 0,44$), mas no en altura ($r = -0,24$), lo que se debería a una modificación de los patrones de secreción hormonal en la altura, tal como ocurre con otras hormonas como el glucagón, que se encontró basalmente aumentado en la altura ($p < 0,01$), o como la glucosa cuyos valores son menores en la altura a pesar de la disminución no significativa de los valores de insulina encontrados en nuestro trabajo.

En próximos estudios sería conveniente considerar el aspecto nutricional para tener una visión más completa de los mecanismos de acción de GH e IGF-I, y se debería considerar además a las proteínas receptoras o de unión a IGF-I y GH (IGFBP y GHBP, respectivamente).

CONCLUSIONES

Contrariamente a lo que pensábamos, el esfuerzo físico submáximo sería el responsable de los altos niveles de GH observados en ayuno en el varón joven de altura, pero no favorecería mayores niveles de IGF-I y glucosa. Sólo se observó un aumento de los valores de GH post-ejercicio con picos a los 4 km de caminata en Lima y a los 6 km en Cerro de Pasco. Estos resultados deberían ser considerados para su aplicación por los mandos respectivos del ejército.

AGRADECIMIENTO

El autor está sumamente agradecido a la Dra. Elydia Mujica de la Facultad de Medicina San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y al Dr. Jorge Franco V. del Instituto de Investigaciones de Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia por su asesoramiento y orientación, así como al General (r) Ejército Peruano, Julio Valverde Butrón, por la colaboración prestada. Así mismo a CONCYTEC por el soporte financiero que hizo posible la culminación del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Felsing EN, Brasel JA, Cooper DM.** Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75(1): 157-62.
- 2) **Guezennec CY.** Hormonal response and adaption to short-term exercise and training. *Bull Acad Natl Med* 1995; 179(7): 1449-57.
- 3) **Pyka G, Wiswell RA, Marcus R.** Age-depend effect of resistance exercise on growth hormone secretion in people. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75(2): 404-7.
- 4) **Copeland KC, Nair KS.** Acute growth hormone effects on amino acid and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 78: 1040-7.
- 5) **Rayson MP, Davies A, Bell DG, Rhodes James ES.** Heart rate and oxygen uptake relationship: a comparison of loaded marching and running in women. *Eur J Appl Physiol* 1995; 71(5): 405-8.
- 6) **Silverman HG, Mazzeo RS.** Hormonal responses to maximal and submaximal exercise in trained and untrained men of various ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51(1): B30-7.
- 7) **De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PM.** Body composition in adults growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75(3): 833-7.
- 8) **Hargreaves M, Proietto J.** Glucose kinetics during exercise in trained men. *Acta Physiol Scand* 1994; 150(2): 221-5.
- 9) **Hargreaves M, Mcconell G, Proietto J.** Influence of muscle glycogen on glycogenolysis and glucose uptake during exercise in humans. *J Appl Physiol* 1995; 78(1): 288-92.
- 10) **Wasserman DH.** Regulation of glucose fluxes during exercise in the postabsorptive state. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 191-218.
- 11) **Asakawa K, Hizuka N, Takano K, Horikawa R, Sukegawa Y, Toyoda C, and Shizume K.** Human growth hormone stimulates liver regeneration in rats. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 343-7.
- 12) **Campbell RM, Scanes CG.** Endocrine peptides "moonlighting" as immune modulators: roles for somatostatin and GH releasing factor. *J Endocrinol* 1995; 147: 383-96.
- 13) **Beall CM, Baker PT, Baker TS, Haas JD.** The effects of high altitude on adolescent growth in southern peruvian amerindians. Department of Anthropology. CWRU, Ohio. 1976.
- 14) **Guerra-García R, Vásquez C.** Mayor prevalencia de acromegalia en nativos de altura. VIII Jornadas Peruanas de Endocrinología. Cajamarca. 1979.
- 15) **Orskov H, Wolthers T, Grofte T, Flyvbjerg, Vilstrup H, Hamberg O.** Somatostatin-stimulated insulin-like growth factor binding protein-I release is abolished by hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 78(1): 138-40.
- 16) **Gonzáles G.** Niveles de ayuno de GH, 5HT, glicemia y AGNE en nativos de diferentes alturas. Tesis de Maestría en Ciencia. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1978.
- 17) **Sobrevilla L.** Cambios endocrinológicos en la vida en las grandes alturas. *Diálogo Médico* 1987; 3(1): 37-41.
- 18) **Sutton J, Young J, Lazaroni L, Hickie J, Garmendia F, Velásquez T.** The hormonal response to high altitude. *The Lancet* 1970; 2: 1194.
- 19) **Sutton J, Garmendia F.** Variaciones hormonales durante el esfuerzo físico en la altura. *Arch Biol Andina* 1977; 7(2): 83-92.
- 20) **Garmendia F, Arévalo C.** Concentración normal y patológicas de hormonas de crecimiento en sangre. VI Jornadas Peruanas de Endocrinología. Cajamarca. Abril 29-Mayo 2. 1975.
- 21) **Gonzáles GF, Coyotupa J, Kaneku L and Guerra-García R.** Relationship between blood serotonin and serum growth hormone in basal conditions in natives at low and high altitude. *IRCS Med Sci* 1981; 9: 263.
- 22) **Franco JO, Gonzáles G, Guerra-García R.** Niveles basales de GH en varones nativos-residentes de la altura (4340 m) y de nivel del mar (150 m). IIA-UPCH. Lima. 1992.
- 23) **Diagnostic Products Corporation.** RIA hormonas determination. EURO/DPC Ltd. United Kingdom.
- 24) **Montjoy CA.** Radioinmunoensayo de hormona de crecimiento. Evaluación clínica y estudio comparativo en sujetos normales de costa (150 m) bajo condiciones de ayuno y diferentes estímulos. Tesis de Bachiller en Medicina. UPCH. 1974.
- 25) **Rodríguez WG, Rodríguez RM, Ramírez DT.** La somatomedina-C en el monitoreo de la acromegalia. II Congreso Peruano de Endocrinología. Lima. Resumen de comunicación corta N° 28. 1987.
- 26) **Gonzáles G, Crespo-Retes Y, Guerra-García R.** Secular change in growth of native children and adolescents at high altitude. Puno, Perú (3800 meters). *Am J Phys Anthropol* 1982; 58: 191-5.
- 27) **Thissen JP, Ketelsigers JM, Underwood LE.** Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endoc Rev* 1994; 15(1): 80-101.

- 28) **Baumann G.** Growth hormone-binding proteins: state of the art. *J Endocrinol* 1994; 141: 1-6.
- 29) **HO PJ, Gesundheit N, Wong WL, Huang SH, Friberg RD, Barkan A.** Dynamic changes of growth hormone-binding protein concentrations in normal men and patients with acromegaly: effects of short-term fasting. *Metabolism* 1995; 44(5): 667-72.
- 30) **Martha PM Jr, Reiter EO, Davila N, Shaw MA, Holcombe JH, Baumann G.** Serum growth hormone (GH)-binding protein/receptor: an important determinant of GH responsiveness. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992;75(6): 1464-9.
- 31) **HO-PJ, Demott R, Barkan AL.** Regulation of pulsatile growth hormone secretion by fasting in normal subjects and patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75(3): 812-9.
- 32) **Martinelli CE, Moreira AC.** Relation between growth hormone and cortisol spontaneous secretion in children. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 117-21.
- 33) **Radulescu RT.** From insulin, retinoblastoma protein and the insulin receptor to a new model on growth factor specificity: the nucleocrine pathway. *J Endocrinol* 1995; 146: 365-8.
- 34) **Takore JH, Dinan TG.** Growth hormone secretion: The role of glucocorticoids. *Life Sci* 1994; 55(14): 1084-99.
- 35) **Timsit J, Savino W, Safieth B, Chanson P, Gagnerand MC, Bach JF, and Dardenne M.** Growth hormone and insulin-like-growth factor-I stimulate hormonal function and proliferation of thymic epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 183-8.
- 36) **Cohick WS, Clemmons DR.** The insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 131-53.
- 37) **Guyton.** *Tratado de Fisiología Médica.* 8va. ed. Ed. Interamericana. McGraw-Hill. 1992.
- 38) **Harel Z, Tannenbaum GS.** Dietary protein restriction impairs both spontaneous and growth hormone-releasing factor-stimulated growth-hormone release in the rat. *Endocrinology* 1993; 133(3): 1035-43.
- 39) **Davidson MB.** Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endoc Rev* 1987; 8(2): 115-31.
- 40) **Isaksson OGP, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J.** Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endoc Rev* 1987; 8(4): 426-38.