

Importancia clínica de los factores de crecimiento parecidos a la insulina

Lidia I. Leal-Guadarrama,* Mónica del Carmen Ochoa-Rojas,* José D. Méndez**,**

Recepción versión modificada: 30 de abril de 2002

aceptación: 14 de agosto de 2002

Resumen

Objetivo: Hacer una revisión sobre el papel fisiológico de los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGFs) y su impacto en el área clínica.

Materiales: Se realizó una búsqueda de la literatura en la base de datos MEDLINE e INDEX MEDICUS de los años 1995 al 2000, se seleccionaron los artículos de mayor importancia. También se incluyó material de años anteriores por tratarse de información relevante.

Resultados: Los IGFs son polipéptidos cuya estructura es similar a la de la proinsulina y están implicados en el desarrollo y crecimiento celulares. Los efectos biológicos de los IGFs se producen cuando éstos se unen a sus receptores. La mayor parte de los IGFs circulan en el plasma unidos a proteínas específicas llamadas IGFbps las cuales modulan los efectos de los IGFs. El desequilibrio en la producción de IGFs y/o de sus proteínas fijadoras está asociado a varias condiciones patológicas.

Conclusiones: Diversos estudios han demostrado que la administración de IGFs podría ser un tratamiento promisorio para algunas enfermedades relacionadas con el crecimiento, y para aquellas como diabetes mellitus, hiperinsulinismo y algunas cardiopatías.

Palabras clave: Factores de crecimiento parecidos a la insulina, proteínas fijadoras de IGFs, receptores de IGFs, hormona de crecimiento, diabetes mellitus, síndrome de Laron.

Summary

Objective: To review the physiologic role of IGFs and impact in the clinical area.

Materials: We carried out a search in MEDLINE and INDEX MEDICUS from 1995 to 2000 and relevant articles were selected.

Results: IGFs are polypeptides involved in cellular development and growth. Their structure is similar to proinsulin. The biological effects of IGFs are produced when they bind their receptors. The majority of circulating IGFs are bound to specific proteins called IGFbps that modulate the effects of IGFs. Imbalance in IGF-IGFBP production is associated with several pathological conditions.

Conclusions: Several studies have demonstrated that administration of IGFs may be a promissory treatment for certain diseases related not only to growth, but also to diabetes mellitus, hyperinsulinism, and some cardiopathies.

Key words: Insulin-like growth factors, IGF binding proteins, IGF receptors, growth hormone, diabetes mellitus, Laron syndrome.

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas,

**División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Odontología. UNAM

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Lidia I. Leal-Guadarrama. 4º Piso Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS. Tel. 56-27-69-00 ext. 1400

Introducción

Los factores de crecimiento parecidos a la insulina se conocieron y estudiaron en función de su habilidad para estimular la sulfatación de cartílago, actividad que también presenta la hormona de crecimiento (GH) conocida como somatotropina. A principios de los años 70 dichos factores de sulfatación fueron nombrados somatomedinas, indicando que eran mediadores de los efectos de la somatotropina. Las somatomedinas se incluyeron en la lista de los factores de crecimiento junto con el factor de crecimiento plaquetario, de fibroblasto y epidérmico.

En los años 70 se identificaron varias somatomedinas, entre ellas la somatomedina A o SMA, la somatomedina C o SMC, la somatomedina B y la MSA (Multiplication Stimulating Activity) que es la única que no se ha aislado en la especie humana.¹

Se observó que las somatomedinas ejercían un efecto similar a la insulina pues también tenían la capacidad de inducir la incorporación de la glucosa a las células. Sin embargo el efecto no se eliminaba al adicionar anticuerpos contra la insulina por lo que el nombre de somatomedinas cambió al de factores no supresibles con actividad similar a la de la insulina. (nonsuppressible insulin-like activity o NSILA), su secuencia fue determinada en 1978 por Rinderknecht y Humbel.^{2,3}

Se observó que había un 48% de homología con la molécula de la proinsulina humana. Así que su nombre cambió nuevamente y en la actualidad se les conoce como factores de crecimiento parecidos a la insulina (insulin-like growth factors, IGFs). Debido al cambio de nomenclatura, la antes conocida como somatomedina A ahora se llama IGF-II y la somatomedina C se conoce como IGF-I.

La pregunta que surgió fue si los IGFs se unían al receptor de la insulina dado que su estructura era muy similar a la de la proinsulina. Se encontró que aunque el receptor de la insulina unía levemente a los IGFs, éstos cuentan con receptores especiales.⁴

El advenimiento de la biología molecular ha permitido clonar los IGFs y sus receptores con lo cual se han aclarado ciertos mecanismos de acción; sin embargo, aún quedan muchas preguntas por contestar.

En esta revisión se describen algunos aspectos del papel que desempeñan los IGFs, el mecanismo de acción, las patologías que se desencadenan por el desequilibrio en sus niveles fisiológicos, así como de su manejo terapéutico.

Estructura molecular

Los IGFs son polipéptidos con peso molecular aproximado de 7550 Da. El IGF-I está constituido por 70 aminoácidos y el IGF-II por 67 aminoácidos.^{2,3}

Su estructura molecular contiene un dominio B y uno A análogos a los dominios de la proinsulina. Además poseen un dominio C que es más pequeño que el dominio C de la proinsulina. El dominio C para IGF-I es de 12 aminoácidos, mientras que para IGF-II es de 8. Un dominio D adicional se extiende a partir del carboxilo terminal del dominio A.^{5,6}

El gen codificador de IGF-I se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y está conformado por 6 exones (regiones que se traducen en una secuencia de aminoácidos). El que codifica al IGF-II está localizado en el brazo corto del cromosoma 11, cerca del gen de la preproinsulina.⁷

Biosíntesis

El hígado es la principal fuente de IGFs pero sus mayores concentraciones se encuentran en la sangre. Ambos IGFs también se forman en menores cantidades en el riñón y otros tejidos.

El IGF-I ha sido encontrado en varios fluidos biológicos de diferentes especies, por ejemplo, en la rata se ha detectado IGF-I en suero, leche, fluido amniótico y bilis; también ha sido detectado en bilis de adulto humano. En algunos experimentos se ha encontrado que la concentración de IGF-I en la bilis es más alta en las ratas neonatas que en las adultas. Se cree que el IGF-I en la bilis debe tener un papel importante en el crecimiento del tracto gastrointestinal. Sin embargo, la presencia o la ausencia de IGFs y de IGFbps en la bilis aún no ha sido claramente definida.⁸

La biosíntesis de los IGFs depende fundamentalmente de los niveles de GH, de insulina y de prolactina, también una adecuada nutrición estimula su producción. En cambio los estrógenos y el cortisol antagonizan su formación.

Acciones fisiológicas

Los IGFs son factores de crecimiento que ejercen sus efectos biológicos en varios tipos de células, actúan por mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos.⁹

Entre las actividades generales de los IGFs están:

1. Ser agentes mitógenos (que promueven la mitosis o división celular), por tanto favorecen la diferenciación y replicación celular.^{10,11}
2. Activación de la incorporación de timidina a DNA lo cual favorece la síntesis del mismo.
3. Incorporación de prolina en la colágena y sulfato en los proteoglicanos con lo cual se estimula el crecimiento del cartílago.¹²

4. Acción de tipo insulínica sobre el metabolismo glucídico, lipídico y proteínico de tejido conjuntivo, adiposo y fibroso.¹ En el músculo estimulan el transporte de aminoácidos y la incorporación de glucosa en el glucógeno.¹²
5. Estimulación de la síntesis proteínica y hormonal.

Actividad específica del IGF-I

El IGF-I tiene una gran variedad de actividades metabólicas en células y tejidos donde exista el receptor para el IGF-I.¹³ Las acciones biológicas que se presentan a continuación son específicas del IGF-I:

1. Participa en la regulación del desarrollo perinatal. La síntesis del IGF-I se ha observado en varias especies en el estado embrionario.^{8,10}
2. Tiene una función importante en el control de la secreción de la hormona del crecimiento al inhibir su liberación. Cuando baja la concentración de IGF-I se estimula la secreción de la GH.⁷
3. Protege a muchas células de la apoptosis. Como resultado es posible que células cancerosas productoras de IGF-I sean resistentes a la apoptosis inducida por quimioterapia. Se ha demostrado que la formación de aductos de DNA formados por los agentes anticancerígenos doxorubicina y paclitaxel disminuyen al administrar IGF-I. Este fenómeno puede deberse a la inhibición de la apoptosis o a una proliferación celular inducida por el IGF-I.¹⁴
4. Tiene un papel específico en el funcionamiento cardíaco pues promueve el crecimiento del músculo cardíaco, aumenta la contractilidad y el volumen cardíaco.¹⁵
5. Aumenta el consumo de sodio y favorece el transporte de sodio en los túbulos renales.¹³

Receptores de los IGFs

Receptor tipo 1

Los efectos biológicos de los IGFs dependen de la unión a glicoproteínas de membrana que funcionan como sus receptores.

Hay dos receptores que reconocen específicamente a los IGFs. Estos receptores están presentes en todos los tipos de células. El receptor del IGF-I o receptor tipo 1 está localizado principalmente en fibroblastos, condrocitos, osteoblastos y células renales.⁹ En el riñón normal, los receptores de IGF-I están localizados en el glomérulo y en algunos segmentos del túbulo distal y proximal así como en los ductos colectores.¹³

Se calcula que el receptor de IGF-I tiene un peso molecular de 300 KDa.¹⁶ Dicho receptor se parece al receptor de la insulina en que ambos están estructurados en dos cadenas alfa y dos cadenas beta; además ambos contienen dominios ricos en cisteína en la subunidad alfa y dominios tirosina cinasa homólogos en las subunidades beta. La subunidad alfa tiene 706 aminoácidos y la subunidad beta tiene 626 aminoácidos. El receptor maduro está compuesto por dos subunidades alfa extracelulares y 2 subunidades beta transmembranales. Ambas subunidades se unen por puentes disulfuro para formar un holoreceptor (alfa-beta)₂.⁶

La especificidad de unión la confiere la región rica en cisteína del dominio extracelular alfa, mientras que la actividad de tirosina cinasa reside en el dominio citoplasmático beta. El receptor tipo 1 une a IGF-I e IGF-II con afinidad similar y a la insulina la une débilmente cuando ésta se encuentra en altas concentraciones.¹⁶ El receptor tipo I presenta una afinidad de unión en el siguiente orden: IGF-I>IGF-II>Insulina.⁹

La activación del receptor IGF-I ocurre después de la unión con el ligando e involucra la autofosforilación de la subunidad beta del receptor. La fosforilación ocurre inicialmente en los residuos de tirosina 1131, 1135 y 1136, también se puede dar en residuos de serina y treonina. La autofosforilación de la subunidad beta produce la actividad tirosina cinasa. Varias proteínas más son fosforiladas después de la estimulación con IGF-I.⁶

La autofosforilación produce la iniciación de por lo menos dos cascadas de señalización. La primera es la activación de la cinasa PI-3 y la formación de fosfatidilinositol-3 fosfato (PIP3) que puede servir como marcador de crecimiento celular. La segunda vía involucra a las proteínas cinasas activadoras de la mitosis (MAPK por sus siglas en inglés).

Receptor tipo 2

El receptor del IGF-II o receptor tipo 2 es el mismo que el receptor de manosa 6-fosfato y su peso molecular es de 250 KDa.¹⁶ Este receptor es una proteína transmembranal de una sola cadena. El sitio de unión para los IGFs es diferente que aquel en el que se une la manosa-6 fosfato. No contiene dominios tirosina cinasa como el receptor tipo 1; probablemente se encuentra unido a una proteína G.⁴ El receptor tipo 2 une a IGF-II mejor que a IGF-I y no une a la insulina. Las diferencias en cuanto a la unión de sustratos radica principalmente en las diferencias de las subunidades alfa.⁶

Tanto el IGF-I como el IGF-II se unen al receptor de la insulina, pero solamente con el 1% de la afinidad que presenta la insulina.^{9,16}

Regulación de receptores

El receptor tipo 1 es regulado a la baja por las concentraciones de IGFs e insulina, es decir el aumento de IGFs o de insulina produce una disminución en el número de receptores y viceversa.

Sin embargo, el receptor tipo 2 no es regulado de la misma manera. Un aumento en la concentración de insulina incrementa la afinidad del receptor tipo 2 por el IGF-II, pero el número de receptores no se altera.¹⁶

Proteínas fijadoras de IGFs (IGFBPs)

Los niveles de IGF-I en el suero son de 40 nmol/L, pero menos de 1% del IGF-I en el suero está presente en forma libre. Más de 99% está unido a proteínas fijadoras de IGFs específicas¹³ conocidas en inglés como insulin-like growth factors binding proteins (IGFBPs). Los IGFs pueden estar presentes en el suero humano en altas concentraciones (arriba de 1 µg/mL) sin causar hipoglucemia debido a la unión con las proteínas vectoras. En otras palabras, los IGFs están presentes en el suero en exceso por lo que éste probablemente sirve como reserva de IGFs en el organismo.⁵

Las IGFBPs modulan la interacción de IGFs con sus receptores y por tanto controlan indirectamente su acción biológica.⁴ Es decir, cuando los IGFs se encuentran unidos a alguna de las IGFBPs no interaccionan con los receptores. Por otro lado, la unión de IGF-I con IGFBPs aumenta la vida media en la circulación de 10-30 minutos a 12 horas y reduce la biodisponibilidad a los sitios de unión del receptor presente en los tejidos.^{13,17}

Existen 6 tipos diferentes de IGFBPs: IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-6 cuyos pesos moleculares van de 22.8 a 31.3 KDa. De las 6 diferentes IGFBPs que se han identificado, solamente 4 han sido detectadas en la sangre humana: IGFBP-1, 2, 3 y 4.¹⁸

Las proteínas ligadoras tipo 1,3,4 y 5 unen a IGF-I e IGF-II con igual afinidad, mientras que IGFBP-2 y 6 tienen mayor afinidad por IGF-II que por IGF-I. Dicha interacción IGF-IGFBP está regulada por una gran variedad de modificaciones post-traduccionales, incluyendo fosforilación, glucosilación y proteólisis.⁶

Las regiones más conservadas en las moléculas de IGFBPs son la región hidrofóbica rica en cisteína, la región amino terminal, la región carboxi terminal y la alineación de 18 cisteínas en dichas regiones. Se ha observado que en las proteínas fijadoras, la fenilalanina es un aminoácido muy importante para la asociación con los IGFs al igual que los residuos adyacentes de leucina.¹⁹ La fosforilación de IGFBP-1,2 y 3 en los residuos de serina afianza la afinidad hacia IGFs. La cadena beta de la molécula de IGF-I parece jugar también un papel muy importante en la unión a los IGFBPs.⁶

La mayor parte del IGF sérico (75%) circula como un complejo ternario de 150 KDa conformado por IGFBP-3, una subunidad ácido-lábil (ALS) y el IGF-I o IGF-II. ALS es una glicoproteína de 88 KDa que contiene varios dominios ricos en leucina que se sabe facilitan las interacciones proteína-proteína.⁴ El complejo ternario funciona como una reserva de IGF circulante, mientras los IGFs se encuentren asociados al complejo ternario, el factor no podrá abandonar el compartimento vascular.^{6,20}

El otro 25% restante de IGFs se unen a las otras cinco IGFBPs formando complejos binarios de 50 KDa.¹⁰ Así como el complejo ternario con IGFBP-3 y ALS funciona como una reserva, se ha observado que la unión de IGFs a la IGFBP-1 sirve para que haya una liberación rápida de IGFs cuando sea requerido.²⁰

Las IGFBPs se originan en el hígado al igual que los IGFs 5 y han sido encontradas en varios fluidos biológicos como sangre, leche, líquido amniótico y cerebrovascular.⁸ Las células del tejido conectivo sintetizan cuatro de las IGFBPs (IGFBP-2 a 5).²¹ Se ha demostrado que la síntesis de IGFBP-3 por parte de los fibroblastos humanos es regulada por cambios en el cAMP intracelular, mientras que la concentración de IGFs regulan la producción de IGFBP-4 y 5 en las mismas células mediante mecanismos post-transcripcionales.²² Por otra parte se ha visto que la IGFBP-3 es la única que también se produce en las células de Kupffer no parenquimatosas.²³

La presencia de IGFBPs en el sistema reproductor femenino ha sido establecida en las células de la granulosa, en el líquido folicular y en el endometrio, y se ha postulado que están involucradas en la regulación de la maduración celular, en la proliferación del endometrio y en el crecimiento de la placenta. También se han encontrado IGFBPs en el plasma seminal; sin embargo, su origen no ha sido totalmente dilucidado puesto que no se sabe si las IGFBPs son producidas por la próstata, las vesículas seminales, los túbulos seminíferos, las células de Leydig, las células de Sertoli o las células germinales.²⁴

La síntesis de IGFBP-3 depende de la GH y del IGF-I. En cambio, las concentraciones de IGFBP-1 e IGFBP-2 tienen una relación inversa con la de GH.²⁵ Además, los niveles de IGFBP-1 cambian rápidamente en respuesta a modificaciones en los niveles de insulina, aumentan en insulinopenia; mientras que los niveles de IGFBP-3 no se alteran.²⁰ Algunas serina proteasas también regulan los niveles de IGFBPs.²¹

Altos niveles de proteasa de IGFBP-3 se han observado en el suero de mujeres con embarazos normales, con embarazos múltiples y en el suero de adultos con diabetes mellitus no insulino-dependiente. Se cree que las proteasas de IGFBP-3 incrementan la biodisponibilidad de IGF de una manera lenta.²⁰ Se ha observado que la terapia de insulina a niños diabéticos insulino-dependientes disminuye la actividad de la proteasa de IGFBP-3. El efecto de la insulina sobre dicha proteasa puede

deberse a que la insulina disminuye su actividad o incrementa la producción de IGFBP-3 o ambas.²⁶

Aún existe controversia en cuanto al tipo de modulación que puedan ejercer las IGFBPs sobre los IGFs puesto que pueden tanto inhibir como potenciar sus efectos. A continuación se describirán ambos tipos de acciones de las IGFBPs.

Acción estimuladora

Anteriormente se pensaba que si los IGFs están unidos a las IGFBPs no puede haber interacción con los receptores. Esto hace pensar que las IGFBPs tienen una acción inhibitoria; sin embargo se ha visto que casi todas las formas de IGFBPs tienen la propiedad general de adherirse a las superficies celulares. La asociación de IGFBPs con proteínas de la superficie celular o matriz extracelular (ECM) da como resultado un aumento en la concentración local de IGFs en la vecindad del receptor. La asociación con la superficie celular o con la ECM baja la afinidad de las IGFBPs por los IGFs y ocurre la proteólisis del complejo IGFBP-IGF. Esto hace que se libere IGF y se una a su receptor, estimulando las actividades mitogénicas y metabólicas. Por ejemplo, la IGFBP-5 se adhiere fuertemente a la matriz extracelular del fibroblasto, y cuando se une a dicho ECM, se potencia el efecto de IGF-I.⁴

Acción inhibitoria

Varios experimentos muestran que las IGFBPs inhiben de cierta manera la acción de los IGFs. Por ejemplo, cuando se adiciona IGFBP-1, 2, 3 y 4 en exceso, la actividad de IGF-I disminuye respecto a la estimulación de la síntesis de DNA. Además la IGFBP-1 inhibe el transporte de glucosa lo cual previene la habilidad del IGF-I de inducir hipoglucemia.

Otras observaciones sugieren que la fosforilación de IGFBP-1 en sus residuos de serina 101, 119 y 169 produce una respuesta inhibitoria. La IGFBP-2 parece inhibir particularmente las acciones de IGF-II, sin embargo en ciertos tipos celulares parece ser un modesto estimulador del IGF-I. La IGFBP-4 no parece unirse a las superficies celulares por lo que su principal acción parece ser inhibitoria; tal vez proteja a las células de la sobreestimulación por IGFs. La IGFBP-5 también tiene una función principalmente inhibitoria.⁴

Cambios en los niveles del sistema IGF-IGFBP durante el desarrollo

Las concentraciones plasmáticas de los IGFs pueden medirse mediante radiocompetición o radioinmunología.

Se ha observado que los valores varían con la edad y condición fisiológica; por ejemplo, la actividad biológica disminuye al final del embarazo, está más baja en el neonato que en su madre e incluso es inferior en neonatos prematuros. Puede aumentar hasta el 4^o o 5^o día de vida, y después disminuir nuevamente. Se eleva a partir del segundo año de vida, alcanza los valores máximos hacia la pubertad y decrece en adultos mayores.¹

Niveles fetales

Los cambios en el sistema de IGFs que ocurren en la circulación materna y fetal durante el embarazo sugieren un papel funcional de este sistema en los cambios en el tejido materno y en el crecimiento y desarrollo fetal.¹⁰

El nivel de mRNA para IGF-I es más bajo en el hígado del feto que en el del adulto. En el feto los niveles más altos de IGF-I se observan durante los días cercanos al nacimiento. El IGF-I juega un papel importante en el crecimiento postnatal.

El IGF-II predomina en las cavidades extraembrionarias en el feto humano en desarrollo.

La presencia de IGFBPs y de formas de IGFBP-3 de bajo peso molecular en las cavidades extraembrionarias humanas derivan de la relación de la madre con el feto.¹⁰

En cuanto a las IGFBPs, se ha encontrado que la IGFBP-1 y 2 son especialmente abundantes en el feto y decrecen después del nacimiento.

Adolescencia

La expresión de IGF-I es muy abundante en el sistema nervioso especialmente durante el desarrollo temprano, y se ha observado que los niveles de IGF-I aumentan dramáticamente durante la pubertad lo cual sugiere que esta hormona tiene un papel importante en el desarrollo durante esa etapa.²⁷

Por otro lado, los niveles de IGF-II no sufren variación al llegar a la adolescencia. Se ha sugerido que los niveles de IGF-I están modulados por la GH, mientras que la producción de IGF-II no depende de ella. Esto puede explicar que los niveles de IGF-I aumenten en gran medida en la pubertad, mientras los niveles de IGF-II permanecen casi inalterados.²⁸ Los niveles de ALS (la subunidad ácido-débil que forma un complejo ternario con la IGFBP-3 y las IGFs) también aumentan en la pubertad.²³

El nivel de IGFBP-1 disminuye con el desarrollo pubertal, mientras que las concentraciones de IGFBP-2 no se alteran durante el mismo periodo.^{7,23}

El nivel de IGFBP-3 aumenta con la edad en los niños de ambos sexos, pero la elevación es aún más pronunciada en las niñas. La concentración de IGFBP-3 alcanza

los valores más altos en la pubertad.^{7,23} Los cambios en los niveles de IGFBP-4, 5 y 6 durante la pubertad aún no se conocen.

Estados patológicos y su terapéutica

Deficiencia de hormona de crecimiento (GH)

La deficiencia de GH o de su receptor causa un severo retardo del crecimiento.²⁹ Sin embargo, se ha visto que la GH tiene poca influencia en la estatura, pues los neonatos con deficiencia de dicha hormona presentan longitud normal al nacimiento.⁷

Las concentraciones reducidas de GH y de IGF-I se asocian con una masa y una fuerza muscular disminuidas y también con una síntesis de proteínas más lenta. Se ha planteado la hipótesis de que la GH y el IGF-I tienen un efecto anabólico en los adultos porque estimulan la síntesis de proteínas musculares y por tanto pueden contrarrestar la pérdida muscular bajo ciertas condiciones como una intervención quirúrgica, una falla renal, una distrofia muscular, administración de glucocorticoides y la infección de HIV.³⁰

La biosíntesis de IGFs depende de la presencia de GH, por tanto la deficiencia de esta hormona conduce a bajos niveles de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3; mientras que la administración de GH lleva a la elevación de IGF-I e IGFBP-3,²³ pero no de IGF-II.³¹ Así, bajos niveles de IGF-I e IGF-II, aunados a concentraciones disminuidas de IGFBP-3 pueden ayudar a la detección de deficiencia de GH.^{7,32}

Se ha sugerido que la IGFBP-3 sería un buen parámetro para discriminar entre niños con deficiencia de GH y niños de baja estatura con niveles normales de GH. Sin embargo, aún hay cierta controversia al respecto puesto que se ha observado algunos casos en los que se asocian cantidades excesivas de IGFBP-3 con pobre crecimiento a pesar de que los niveles de IGF-I sean normales o altos.²³

El crecimiento no sólo depende de la GH, la presencia de IGFs también influye. Ciertos experimentos realizados en ratas incapaces de producir IGF-I muestran que éstas nacen con un 35% de retardo de crecimiento y presentan atraso para alcanzar la pubertad. Al inyectarles GH no se observa crecimiento debido a que carecen de IGF-I.²⁹ El siguiente experimento revela el papel fundamental que desempeñan los IGFs en el crecimiento. Se han realizado estudios en ratas a las cuales se les ha extirpado la hipófisis y también en ratas en las que se ha inducido diabetes con estreptozotocina; en ambos casos las ratas son deficientes de GH. Al administrar IGF-I a ambos grupos se estimula la ganancia de peso y se produce crecimiento.³³ Este experimento demuestra que el IGF-I puede favorecer el crecimiento independientemente de la GH.³⁴

Síndrome de Laron

En el síndrome de Laron se presenta baja estatura al nacimiento y marcado retraso del crecimiento. Los pacientes que sufren este síndrome carecen de receptores para GH y esto provoca que no puedan producir suficiente IGF-I; sus niveles plasmáticos de hormona de crecimiento son elevados y los de IGF-I son insignificantes.⁷

Estudios realizados en pacientes con síndrome de Laron han revelado que al administrar IGF-I se estimula el crecimiento (8 cm en el primer año y 4-5 cm en los siguientes). Sin embargo, una sobredosis produce efectos adversos como hipoglucemia, edema, hiperandrogenismo, e hinchazón de tejido suave, así como un desproporcionado crecimiento del hígado, riñón y timo.³⁵

Se ha sugerido que la administración de IGF-I podría ser un tratamiento útil para la estatura corta, particularmente en el síndrome de Laron y tal vez hasta en pigmeos africanos para quienes no hay ningún tratamiento hasta el momento.⁷

Pigmeos

Los pigmeos tienen una estatura que no excede de los 145 cm. Tienen concentraciones normales de GH e IGF-II, y niveles bajos de IGF-I. La inhabilidad congénita de los niños pigmeos para producir IGF-I evita el crecimiento repentino característico al llegar a la adolescencia; esto sugiere que el IGF-I es esencial para alcanzar el pico de crecimiento normal.⁵

Los pigmeos no responden a la administración de GH exógena. Presumiblemente la administración de IGF-I podría favorecer el crecimiento en niños pigmeos, pero esta terapia aún no se ha reportado.⁵

Desarrollos neoplásicos

Los IGFs son importantes reguladores del crecimiento de células normales y por extrapolación deben estar involucrados en el crecimiento maligno de ciertas células.⁶

Se ha observado que en algunas neoplasias como carcinoma de ovario, tumores del sistema nervioso central y cáncer de tiroides las células expresan IGF-I. Además en otros casos como el insulinoma, el tumor pancreático, el carcinoma hepatocelular, el tumor fibroso maligno, el tumor extrapancreático, tumor de Wilms, el rabdomiosarcoma y el carcinoma adrenocortical hay sobreproducción de IGF-II que ocasiona hipoglucemia. Específicamente en pacientes con hipoglucemia no asociada con tumores de los islotes se ha observado un aumento de IGF-II de 20 veces y de IGF-I 4 veces.^{36,37} Esto puede deberse a que el mRNA para IGF-I es expresado tanto en tejidos normales como en can-

cerosos, pero el mRNA para IGF-II solamente es expresado en tejido canceroso.³⁸ Los receptores de IGF-I y las IGF-BPs también alcanzan altos niveles en la mayoría de los cánceres.⁶

El aumento desproporcionado del IGF-II en neoplasias también puede ser explicado por el hecho de que el IGF-II es un gen de impronta, conocidos en inglés como "imprinting genes". Estos genes son expresados únicamente a partir de un alelo, ya sea el materno o el paterno. En el desarrollo de ciertos tumores, el proceso de impronta se pierde y entonces ocurre la expresión bialélica del IGF-II lo cual lleva a la sobreexpresión de este factor de crecimiento. Este proceso aún no ha sido completamente dilucidado y continúa en investigación.³⁹

En el caso del tumor fibroso maligno, después de removerlo regresan a la normalidad los niveles séricos de IGF-II y cesan los ataques de hipoglucemia.⁴⁰

Se tiene la hipótesis de que al bajar los niveles de IGF-I se reduciría el riesgo de desarrollar cáncer de mama en grupos de alto riesgo, frenar el avance del cáncer en etapas tempranas, disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar la probabilidad de sobrevivencia.⁴¹ Por tanto, la inhibición de la acción de IGF-I puede ser útil como adyuvante en la quimioterapia citotóxica de cáncer; al respecto ya se han hecho estudios en células de cáncer de mama.¹⁴

Actualmente están bajo investigación una nueva generación de agentes potencialmente terapéuticos:⁴⁰

- Varios antagonistas del receptor para GH se han probado en modelos animales. Se ha observado que el agente MZ-5-156 disminuye en 23% las concentraciones de IGF-I. El pegvisomant también reduce las concentraciones de IGF-I en un 75-80% en estudios realizados sobre ratones. El MZ-4-71 tiene la habilidad para disminuir la producción de IGF-II por parte del tumor. El mecanismo aún es desconocido, pero se sabe que tiene una acción directa a nivel celular.
- Los antiestrógenos, el tamoxifen y el agente ICI 182,780 aumentan la producción de IGF-BPs por parte del tumor. Este incremento parece inhibir la proliferación celular estimulada por el IGF-I; sin embargo hay que recordar que no todas las IGF-BPs presentan una acción inhibitoria.
- El anticuerpo que bloquea el receptor de IGF-I, el α IR3, inhibe las acciones estimuladoras del IGF-I y algunas del IGF-II. Estos agentes pueden ser más útiles en aquellos tumores que sobreexpresen el receptor de IGF-I

Diabetes mellitus

En la diabetes hay una disminución de la producción hepática de IGF-I lo cual genera una hipersecreción de

GH. El incremento de la GH en circulación estimula el aumento en la producción de IGF-I en tejidos no hepáticos, como el riñón. Se cree que esto puede contribuir a la enfermedad del riñón diabético, en la que se observa un crecimiento anormal del órgano.⁴²

En el cuadro I se muestran varios cambios en los niveles del sistema de IGFs en pacientes diabéticos y se comparan con pacientes obesos no diabéticos.^{6,43-46} Sin embargo, aún hay cierta controversia en cuanto a los niveles de IGF-BP-1 observados en los pacientes diabéticos tal vez por diferencias en los métodos de detección empleados por cada investigador.⁴⁷

Se ha observado que los bajos niveles de IGF-I están relacionados con el deficiente control glucémico de la diabetes. Aún no se conoce el mecanismo por el cual la hiperglucemia suprime los niveles de IGF-I.⁴⁸ En otros estudios se ha detectado que los pacientes diabéticos con retinopatía u otras complicaciones crónicas presentan niveles más altos de IGF-I que los que no tienen complicaciones crónicas.^{47,49}

Bajo condiciones fisiológicas normales, el IGF-I que está en el suero es excluido de la ultrafiltración glomerular gracias a su asociación con complejos de proteína de alto peso molecular. Pero cuando existe glomerulopatía en diabetes se produce una ultrafiltración glomerular de los IGFs asociados a las IGF-BPs. La ultrafiltración glomerular de IGF-I es causada por la pérdida de integridad de la barrera de ultrafiltración glomerular, aumenta la absorción de sodio en las células tubulares distales, contribuye a la retención de sodio y a la formación de edema en la nefropatía diabética.¹³

Se ha demostrado que en sujetos con diabetes mellitus insulino-dependiente, la administración de bajas dosis subcutáneas de rhIGF-I (IGF-I recombinante humano) lleva a una reducción dosis-dependiente en los niveles de insulina requeridos para alcanzar la euglucemia.^{32,50-52} Una inyección intravenosa de 100 mg/Kg de IGF-I causa hipoglucemia⁵³⁻⁵⁵ y es equivalente a 0.15 unidades /kg de insulina. Sin embargo, el IGF-I es mucho menos potente que la insulina para reducir los niveles de ácidos grasos libres. Igualmente, el IGF-I baja los niveles de colesterol, potasio y mejora la función renal. El IGF-II también produce hipoglucemia, pero en menor grado que el IGF-I.⁵

Otro factor que podría contribuir al desarrollo de nefropatía diabética es la sobreexpresión de transportadores de glucosa tipo 2 y 5. A este respecto, se ha informado que la administración de rhIGF-I tiende a normalizar los niveles de los transportadores de glucosa GLUT-2, GLUT-5⁵⁶ y el sistema de IGFs.⁴⁶

Hiperinsulinismo

El hiperinsulinismo resulta de un defecto en el acoplamiento glucosa-insulina en las células beta pancreáticas.

Los elevados niveles de insulina inhiben la producción de moléculas como cetonas, las cuales protegen al cerebro durante un estrés de hipoglucemia, por tanto el hiperinsulinismo puede llevar a un daño permanente del cerebro.⁵⁷

Los IGFs disminuyen la secreción de insulina in vitro e in vivo.⁵⁸ Se ha demostrado que el IGF-I humano recombinante (rhIGF-I) inhibe la sobresecreción de insulina en niños con hiperinsulinismo, de ahí se postula que el tratamiento con rhIGF-I puede beneficiar a niños con hiperinsulinismo (HI) y con hipoglucemia.^{57,59}

La elevación de glucosa sérica durante la terapia con rhIGF-I en adultos normales es una evidencia indirecta de la supresión de insulina por el rhIGF-I y/o del incremento de la sensibilidad a la insulina. La infusión de rhIGF-I a niños con insensibilidad del receptor de la GH también produce un incremento de los niveles de glucosa en suero.⁵⁷

El mecanismo por el cual el IGF-I inhibe la secreción de insulina aún no es claro. Se ha sugerido que en las células beta, el rhIGF-I se une a su receptor e inhibe la secreción de insulina estimulada por glucosa. Sin embargo, también se cree que la unión del IGF-I a su receptor aumenta el consumo de glucosa por la célula a través de una sobre expresión genética de los transportadores de glucosa de la superficie celular, por tanto es posible que el rhIGF-I inhiba indirectamente la secreción de insulina disminuyendo las concentraciones de glucosa en el medio.⁵⁷

Otras condiciones

La concentración sistémica de IGFs es requerida para el crecimiento normal y para el desarrollo, pero el IGF sintetizado localmente es importante tanto en embriogénesis como en la regulación del crecimiento. La deficiencia de IGFs está relacionada con desórdenes como osteoporosis,⁶⁰ osteoartritis, aterosclerosis, nefropatía y retinopatía diabética. Los IGFs se involucran en la respuesta al daño en tales desórdenes, después del cual generalmente hay un aumento en la síntesis de IGFs en varios tipos de células del tejido conectivo.²¹

Las IGFBPs (3, 4 y 5) que son sintetizadas por las células del tejido conectivo pueden regular la distribución pericelular de IGFs y la cantidad que está disponible para unirse a los receptores de la superficie celular. Mediante un adecuado mecanismo de regulación, estas células deben modular el efecto del IGF-I en la mediación del crecimiento de las células del tejido conectivo durante el crecimiento normal, el desarrollo en la niñez y en procesos fisiopatológicos como la osteopenia y la aterosclerosis.²¹

En segundo lugar, se ha visto que en animales con hipotiroidismo los valores séricos de IGF-I disminuyen lo cual sugiere que hay una relación entre el decremento del IGF-1 en circulación y la hormona T3.⁹

Por otro lado en los humanos el IGF-I incrementa la función cardiaca después de un infarto al miocardio estimulando la contractilidad cardiaca y promoviendo la reconstrucción del tejido.¹⁵

Finalmente, se ha reportado que la administración de IGF-I tiene efectos positivos en la reparación de heridas y recuperación de la función renal.⁴

Malnutrición y obesidad

Un resultado característico de la malnutrición es la elevación de la GH sérica lo cual sugiere que en dicha condición existe resistencia a la acción de esta hormona. Una dieta deficiente en proteínas también causa un rápido decremento en la concentración de IGF-I, lo cual implica que los cambios en la concentración sérica de IGF-I reflejan cambios en el metabolismo de proteínas.

Un decremento en los niveles séricos de IGF-I en la dieta por falta de energía o de proteínas, se relaciona con niveles reducidos de mRNA para IGF-I en el hígado, sugiriendo que la regulación nutricional de la expresión del gen para IGF-I se lleva a cabo a nivel pretraduccional.⁹

La insulina potencia el efecto estimulador de la GH y de los aminoácidos en la producción hepática de IGF-I. No se sabe aún si el control por parte de los aminoácidos y de la insulina sobre la síntesis de IGF-I se ejerce en el mismo punto. Se cree que la insulina actúa a nivel transcripcional, mientras que los aminoácidos actúan a nivel postranscripcional.

La insulina también puede regular la concentración sérica de IGF-I a través de cambios en la unión de GH en el hígado lo cual puede dañar la producción de IGF-I hepático.

Los bajos niveles séricos de IGF-I en individuos malnutridos pueden ser normalizados por una adecuada rehabilitación nutricia. Una dieta rica en aminoácidos esenciales aumenta la concentración de IGF-I en suero más que una dieta rica en aminoácidos no esenciales.

El hecho de que la concentración de IGF-I en suero se altere en respuesta a cambios en la dieta sugiere que la concentración de IGF-I puede servir como índice del estado nutricional.

Las personas obesas tienen una depuración plasmática acelerada de GH, lo cual lleva a una reducción en las concentraciones plasmáticas de dicha hormona.⁹ La obesidad también se asocia con niveles elevados de IGFs.⁷ El crecimiento normal de niños obesos se relaciona con niveles normales de IGF-1 y con niveles aumentados de IGFBP-3.⁶¹

Los niveles de IGF-II e IGFBP-3 son mayores en niños obesos, mientras que los niveles de IGFBP-1 e IGFBP-2 son más bajos. Se cree que las bajas concentraciones de IGFBP-2 se deben a los altos valores de

insulina, puesto que la insulina regula negativamente al IGFBP-2. El aumento en los niveles de IGFBP-3 puede deberse a un efecto directo de la insulina y/o a la regulación positiva de los IGFs hacia la IGFBP-3.⁶² En el cuadro I se comparan los niveles del sistema de IGFs de pacientes obesos no diabéticos con los niveles de pacientes diabéticos.

Si se compara a los pacientes con un peso normal con aquellos que presentan sobrepeso, se observa que los pacientes obesos parecen más resistentes a la restricción de calorías que lleva al decremento de las concentraciones séricas de IGF-I. Los pacientes obesos por tanto, son menos dependientes del consumo de energía para mantener las concentraciones séricas normales de IGF-I, siempre que el consumo de proteínas sea el adecuado. Esto es debido a que las personas obesas son capaces, durante una restricción energética, de utilizar sus reservas de grasa como fuente de energía para la síntesis normal de proteínas y así mantener las concentraciones normales de IGF-I en suero.⁹

IGFBPs

Las concentraciones séricas de IGFBP-3 en humanos son relativamente constantes a lo largo del día, y esto es importante para la estabilidad en la concentración de IGF-I en suero. En contraste, la concentración de IGFBP-1 en suero es suprimida rápidamente por el consumo de nutrientes, esta inhibición es causada principalmente por un incremento en las concentraciones de insulina y de glucosa. La insulina debe estimular selectivamente el transporte de IGFBP-1 hacia el espacio extravascular.⁹

Las modificaciones en la dieta cambian la abundancia de los IGFs del suero en humanos y en animales. Una restricción en la dieta disminuye la concentración sérica de IGFBP-3 y al mismo tiempo incrementa las concentraciones séricas de IGFBP-1 e IGFBP-2.

Ya que los IGFs son responsables del transporte de IGF-I en circulación, los cambios inducidos por los nutrientes en las concentraciones de IGFs pueden alterar la depuración de IGF-I circulante. La depuración plasmática de IGF-I es acelerada en situaciones caracterizadas por una disminución o una ausencia de IGFBP-3 en suero.

Conclusiones y perspectivas

Originalmente se consideraba que la función de los IGFs circulantes consistía en mediar los efectos de la GH; con el descubrimiento de que la GH también actúa directamente, la función de los IGFs ha entrado en discusión. Recientemente, una nueva hipótesis indica que los IGFs circulantes actúan para restringir el sistema somatotrópico; más estudios son requeridos para comprobar esta hipótesis.⁶³

El desequilibrio en los niveles de los IGFs no sólo ha sido relacionado con las patologías del crecimiento sino también con el desarrollo de complicaciones en otras enfermedades como la diabetes mellitus, osteoporosis, osteoartritis y algunas neoplasias.

A pesar de que aún existen algunas incógnitas, es claro que los IGFs juegan un papel muy importante en la fisiología celular, por lo que se están realizando un gran número de estudios relacionados con su utilidad clínica. En la actualidad los IGFs representan una nueva alternativa para el tratamiento de enfermedades como el hiperinsulinismo, el síndrome de Laron y algunas cardiopatías.

Por otra parte, es bien conocido el hecho de que en la liberación de insulina están involucradas varias moléculas como la glucosa,⁶⁴ la L-arginina⁶⁵ y las poliaminas.^{66,67} Nosotros hemos observado que la L-arginina causa un aumento en la concentración de putrescina en el páncreas de ratas diabéticas y hemos propuesto que las poliaminas pueden ser utilizadas en los procesos de recuperación de la función pancreática.⁶⁸

Cuadro I. Niveles plasmáticos del sistema IGF en pacientes diabéticos y obesos no diabéticos

	IGF-I libre	IGF-II libre	IGFBP1	IGFBP 2	IGFBP 3
Obesidad	↑	↑	↓	↓	↑
Diabetes tipo 1	↓	↑	N	↓	↑
Diabetes tipo 2	↓	↓	↑	↑	N

↓ niveles bajos, ↑ niveles altos, N - niveles normales

También se han reportado propiedades antiaterogénicas de la L-arginina,⁶⁹ así como su efecto en la regulación de la hiperglucemia y dislipidemia en ratas diabéticas.⁷⁰ Sin embargo, no se conoce el efecto de estas sustancias, particularmente de la L-arginina sobre el metabolismo de los IGFs. Por esta razón actualmente en nuestro laboratorio se realizan estudios sobre el efecto de la L-arginina sobre los niveles de IGFs en daño renal y reparación en diabetes.

Referencias

1. **Job JC, Pierson M.** Endocrinología pediátrica y crecimiento. España: Editorial Científico-Médica. 1983.
2. **Rinderknecht E, Humbel RE.** The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978;253(8):2769-2776.
3. **Rinderknecht E, Humbel RE.** Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 1978;89(2):283-286.
4. **Jones JI, Clemmons DR.** Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16(1):3-25.
5. **Froesch ER, Schmid CH, Schwander J, Zapf J.** Actions of insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1995;47:443-67.
6. **Werner H, Adamo M, Roberts CT, Leroith D.** Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor action. *Vitam Horm* 1994;48:1-39.
7. **Styne D.** Growth. In: *Basic and clinical endocrinology*. 5th ed. Greenspan FS, Strewler GJ, editors. Appleton & Lange. USA: 1997. p. 157-181.
8. **Kong W, Philipps AF, Dvorak B, Anderson GG, Lake M, Koldovsky O.** Presence of insulin-like growth factor I but absence of the binding proteins in the bile of rats. *Am J Physiol* 1995;268(1 Pt 2):R266-R271.
9. **Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE.** Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994;15(1):80-95.
10. **Nonoshita LD, Wathen NC, Dsupin BA, Chard T, Giudice LC.** Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and proteolyzed IGFBP-3 in embryonic cavities in early human pregnancy: their potential relevance to maternal-embryonic and fetal interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1249-1255.
11. **Calvo EL, Bernatchez G, Pelletier G, Iovanna JL, Morisset J.** Downregulation of IGF-I mRNA expression during postnatal pancreatic development and overexpression after subtotal pancreatectomy and acute pancreatitis in the rat pancreas. *J Mol Endocrinol* 1997;18(3):233-42.
12. **Jubiz W.** *Endocrinología clínica*. 3a. ed. Manual Moderno. México: 1996. p. 13.
13. **Wang SN, Lapage J, Hirschberg R.** Glomerular ultrafiltration of IGF-I may contribute to increased renal sodium retention in diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med* 1999;134(2):154-60.
14. **Gooch JL, Van Den Berg CL, Yee D.** Insulin-like growth factor 1 rescues breast cancer cells from chemotherapy-induced cell death-proliferative and anti-apoptotic effects. *Breast Cancer Res Treatment* 1999;56(1):1-10.
15. **Ren J, Samson WK, Sowers JR.** Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999. 31(11):2049-61.
16. **Rechler MM, Nissley SP.** The nature and regulation of the receptors for insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1985;47:425-42.
17. **Gourmelen M, Perin L, Le Bouc Y.** IGFs and their binding proteins. *Nucl Med Biol* 1994;21(3):297-302.
18. **Smith WJ, Jeong Nam T, Underwood LE, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR.** Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3 and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(5):1294-1298.
19. **Magee BA, Shooter GK, Wallace JC, Francis GL.** Insulin-like growth factor 1 and its binding proteins: a study of the binding interface using B-domain analogues. *Biochemistry* 1999; 38(48):15863-70.
20. **Giudice LC.** Editorial: IGF binding protein-3 protease regulation: how sweet it is! *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(8):2279-2281.
21. **Clemmons D.** Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:19-24.
22. **Camacho-Hubner C, Busby W, McCusker R, Wright G, Clemmons D.** Identification of the forms of insulin-like growth factor-binding proteins produced by human fibroblasts and the mechanisms that regulate their secretion. *J Biol Chem* 1992;267(17):11949-11956.
23. **Juul A, Dalgaard P, Blum WG, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, Muller J, Skakkebaek NE.** Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(8):2534-2542.
24. **Rosenfeld R, Pham H, Oh Y, Lamson G, C Giudice L.** Identification of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGF-BP-2) and a low molecular weight IGF-BP in human seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(2):551-553.
25. **Nogami H, Watanabe T, Kobayashi S.** IGF-I and IGF-binding protein gene expressions in spontaneous dwarf rat. *Am J Physiol* 1994;267(Endocrinol Metab 30):E396-E401.
26. **Bereket A, Lang CH, Blethe S, Fan J, Rost RA, Wilson TA.** Insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis in children with insulin-dependent diabetes mellitus: a possible role for insulin in the regulation of IGFBP-3 protease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(8):2282-2287.
27. **Huang YS, Rousseau K, Le Belle N, Vidal B, Burzawa-Gerard E, Marchelidon J, Dufour S.** Insulin-like growth factor-1 stimulates gonadotrophin production from eel pituitary cells: a possible metabolic signal for induction of puberty. *J Endocrinol* 1998;159(1):43-52.
28. **Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman Ch J, Brown RC, Nagashima RJ, Hintz RL, Rosenfeld RG.** Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(1):268-271.
29. **Liu JL, LeRoith D.** Insulin-like growth factor 1 is essential for postnatal growth in response to growth hormone. *Endocrinology* 1999;149(11):5178-84.
30. **Welle S.** Growth hormone and insulin-like growth factor-1 as anabolic agents. *Curr Opin Clin Nutr Metabolic Care* 1998;1(3):257-62.
31. **Mandel S, Moreland E, Nichols V, Hanna CH, Lafranchi S.** Changes in insulin-like growth factor 1 (IGF-I), IGF binding protein -3, growth hormone (GH)-binding protein, erythrocyte IGF-I receptors, and growth rate during GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):190-194.
32. **Span JP, Pieters GF, Sweep CG, Swinkels LM, Smals AG.** Plasma IGF-I is a useful marker of growth hormone deficiency in adults. *J Endocrinol Invest* 1999. 22(6):446-50.
33. **Boulware SD, Tamborlane WV, Matthews LS, Sherwin RS.** Diverse effects of insulin-like growth factor I on glucose, lipid, and amino acid metabolism. *Am J Physiol* 1992;262(Endocrinol Metab 25):E130-E133.
34. **Zapf J.** Growth promotion by insulin-like growth factor 1 in hypophysectomized and diabetic rats. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140(1-2):143-9.
35. **Laron Z.** The essential role of IGF-I: lessons from the long-term study and treatment of children and adults with Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4397-404.
36. **Mizuta Y, Isomoto H, Futuki Y, Ehara N, Takeshima F, Omagari K, Murase K, Yakata Y, Senjyu M, Masuda J, Ikuno N, Haraguchi M, Iwasaki K, Shimokawa I, Kohno S.** Acinar cell carcinoma of the pancreas associated with hypoglycemia: involvement of "big" insulin-like growth factor-II. *JGastroenterol* 1998;33(5):761-5.
37. **Frystyk J, Skjaerbaek C, Zapf J, Orskov H.** Increased levels of circulating free insulin-like growth factors in patients with non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998;41(5):589-94.
38. **Michell NP, Langman MJ, Eggo MC.** Insulin-like growth factors and their binding proteins in human colonocytes: preferential degradation of insulin-like growth factor binding protein 2 in colonic cancers. *Br J Cancer* 1997;76(1):60-6.
39. **Khandwala H, McCutcheon I, Flyvbjerg A, Friend K.** The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000;21(3):215-244.
40. **Fukusawa Y, Takada A, Sato H, Koizumi M, Tanaka A, Sato T.** Solitary fibrous tumor of the pleura causing recurrent hypoglycemia by secretion of insulin-like growth factor 2. *Pathol Inter* 1998;48(1):47-52.
41. **Vadgama JV, Wu Y, Datta G, Khan H, Chhilar R.** Plasma insulin-like growth factor-1 and serum IGF-binding protein 3 can be associated with the progression of breast cancer, and predict the risk of recurrence and the probability of survival in African-American and Hispanic women. *Oncology* 1999;57(4):330-40.
42. **Flyvbjerg A.** Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2000;43:1205-1223.
43. **Frystyk J, Skjaerbaek C, Vestbo E, Fisker S, Orskov H.** Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabet/Metabol Res Rev* 1999;15(5):314-322.
44. **Horney MJ, Shirley DW, Kurtz DT, Rosenzweig SA.** Elevated glucose increases mesangial cell sensitivity to insulin-like growth factor I. *Am J Physiol* 1998;274(6 Pt 2):F1045-53.
45. **Brown DL, Kane CD, Chernausek SD, Greenhalgh DG.** Differential expression and localization of insulin-like growth factors I and II in cutaneous wounds of diabetic and nondiabetic mice. *Am J Pathol* 1997;151(3):715-24.
46. **Bach M, Chin E, Bondy C.** The effects of subcutaneous insulin-like growth factor-I infusion in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(4):1040-1045.
47. **Janssen J, Jacobs ML, Derx FH, Weber RF, Lely AJ, Lamberts SW.** Free and total insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 and their relationships to the presence of diabetic retinopathy and glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9): 2809-2815.
48. **Dills D, Allen C, Palta M, Zaccaro D, Klein R, D'Alessio D.** Insulin-like growth factor I is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2139-2143.
49. **Landau D, Chin E, Bondy C, Domene H, Roberts CH, Gronbaek H, Flyvbjerg A, Leroith D.** Expression of insulin-like growth factor binding proteins in the rat kidney: effects of long-term diabetes. *Endocrinology* 1995;136(5):1835-1842.

50. **Acerini CL, Harris DA, Matyka KA, Watts AP, Umpleby AM, Russell-Jones DL, Dunger DB.** Effects of low-dose recombinant human insulin-like growth factor -1 on insulin sensitivity, growth hormone and glucagon levels in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabol Clin Exp* 1998; 47(12):1491-9.
51. **Tomas F, Knowles S, Owens P, Burgoyne J, Chandler C, Ballard J.** Conjoint IGF-I and insulin infusion shows diverse interactive effects in diabetic rats. *Diabetes* 1996;45:170-177.
52. **Carroll P, Umpleby M, Ward G, Imuere S, Alexander E, Dunger D, Sönksen P, Russell-Jones D.** rhIGF-I administration reduces insulin requirements, decreases growth hormone secretion, and improves the lipid profile in adults with IDDM. *Diabetes* 1997;46:1453-1458.
53. **Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA.** Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Inter* 1998;63(2):107-111.
54. **Cheetham TD, Holly JM, Baxter RC, Meadows K, Jones J, Taylor AM, Dunger DB.** The effects of recombinant human IGF-I administration on concentrations of acid labile subunit, IGF binding protein-3, IGF-I, IGF-II and proteolysis of IGF binding protein-3 in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol* 1998;157(1):81-7.
55. **Moses A, Young S, Morrow L, O'Brien M, Clemmons D.** Recombinant human insulin-like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type II diabetes. *Diabetes* 1996;45:91-100.
56. **Asada T, Ogawa T, Iwai M, Shimomura K, Kobayashi M.** Recombinant insulin-like growth factor I normalizes expression of renal glucose transporters in diabetic rats. *Am J Physiol* 1997;273(Renal Physiol 42):F27-F37.
57. **Levitt K L, Ferry R, Stanley C, Collett-Solberg P, Baker L, Cohen P.** Suppression of insulin oversecretion by subcutaneous recombinant human insulin-like growth factor I in children with congenital hyperinsulinism due to defective b-cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3117-3124.
58. **Zhang Q, Berggren PO, Larsson O, Hall K, Tally M.** Insulin-like growth factor II inhibits glucose-induced insulin exocytosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;243(1):117-21.
59. **Katz LE, Ferry RJ JR, Stanley CA, Collett-Solberg PF, Baker L, Cohen P.** Suppression of insulin oversecretion by subcutaneous recombinant human insulin-like growth factor 1 in children with congenital hyperinsulinism due to defective beta-cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3117-24.
60. **Boonen S, Mohan S, Dequeker J, Aerssens J, Vanderschueren D, Verbeke G, Broos P, Bouillon R, Baylink DJ.** Down-regulation of the serum stimulatory components of the insulin-like growth factor (IGF) system (IGF-I, IGF-II, IGF binding protein 3 and IGFBP-5) in age-related (type II) femoral neck osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14(12):2150-8.
61. **Park MJ, Kim HS, Kang JH, Kim DH, Chung CY.** Serum levels of insulin-like growth factor (IGF-I), free IGF-I, IGF binding protein (IGFBP-1, IGFBP-3) and insulin in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(2):139-144.
62. **Radetti G, Bozzola M, Pasquino B, Paganini C, Aglioloro A, Livieri C, Barreca A.** Growth hormone bioactivity, insulin-like growth factors and IGF binding proteins in obese children. *Metabolism* 1998;47(12):1490-1493.
63. **Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu J, Butler A.** The somatomedin hypothesis:2001. *Endocr Rev* 2001;22(1):53-74.
64. **Nogowsky L, Nowak KW.** Arginine, administered in various ways, as a stimulator of insulin secretion in the rabbit. *Horm Metab Res* 1986;18:730-733.
65. **Lockwood DH, Lipsky JJ, Meronk F, East LE.** Actions of polyamines on lipid and glucose metabolism of fat cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;44:600-607.
66. **Hougard DM, Nielsen JH, Larson LI.** Localization and biosynthesis of polyamines in insulin-producing cells. *Biochem J* 1986;238:43-47.
67. **Sjöholm A.** Effects of secretagogues on insulin biosynthesis and secretion in polyamine-depleted pancreatic β -cells. *Am J Physiol* 1988;270 (Cell Physiol 39):C1105-C1110.
68. **Méndez JD, Arreola MA.** Effect of L-arginine on pancreatic arginase activity and polyamines in alloxan treated rats. *Biochem Int* 1992;28:569-575.
69. **Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME.** Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992;90:1168-1172.
70. **Méndez JD, Balderas F.** Regulation of hyperglycemia and dyslipidemia by exogenous L-arginine in diabetic rats. *Biochimie* 2001;83:453-458.

