

Puesta al día: pruebas de laboratorio en Endocrinología y Nutrición

INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND THEIR BINDING PROTEINS

Insulin-like growth factors (IGFs) are peptides which are structurally related to insulin and which stimulate growth, enhance the action of insulin, and regulate cell proliferation. Although IGF expression is ubiquitous, most circulating IGF is produced in the liver. One of the main functions of circulating IGF-I is to exercise inhibitory feedback on growth hormone (GH) secretion, in both the pituitary gland and hypothalamus. In plasma and biological fluids, IGFs mainly circulate together with insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs), which modulate their half-life and interaction with the receptor and possibly exert direct actions on cell proliferation. These proteins, together with IGFs and their receptors, are currently included under the term IGF system, which is of great importance in the growth and differentiation of both normal and malignant cells. Determination of the distinct components of the IGF system is highly useful in the diagnosis and monitoring of treatment in patients with alterations in the IGF-GH axis. The present article reviews the preanalytical and laboratory features that should be known for correct interpretation of results.

Key words: Insulin-like growth factors. IGF-1. IGF-II. Insulin-like growth factor binding proteins. IGFBP-3. Acid-labile subunit. Laboratory methods. Preanalytical conditions.

Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte

MARÍA LUISA GRANADA YBERN

Servicio de Bioquímica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, de *insulin-like growth factors*) son unos péptidos estructuralmente relacionados con la insulina, que tienen acción estimuladora del crecimiento, potencian la acción de la insulina y regulan la proliferación celular. Aunque la expresión de IGF es ubicua, la mayor parte del IGF circulante es de origen hepático. Parece ser que una de las principales funciones del IGF-I circulante es el retrocontrol inhibitorio de la secreción de somatotropina, tanto hipofisaria como hipotalámica. En el plasma y en los fluidos biológicos, las IGF circulan unidas en su mayor parte a proteínas transportadoras de alta afinidad, las *insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBP) que modulan su vida media, su interacción con el receptor y posiblemente desempeñen acciones directas en la proliferación celular. A estas proteínas, junto a los propios IGF y sus receptores, se les engloba actualmente en el llamado sistema IGF, que tiene una gran trascendencia en el crecimiento y la diferenciación de células normales y malignas. La determinación de los diferentes componentes del sistema IGF tiene gran utilidad en el diagnóstico y la monitorización del tratamiento en pacientes con alteraciones del eje GH-IGF. En este artículo se revisarán los aspectos preanalíticos y analíticos que deben conocerse para la correcta interpretación de los resultados.

Palabras clave: Factores de crecimiento similares a la insulina. IGF-I. IGF-II. Proteínas enlazantes de los factores de crecimiento similares a la insulina. IGFBP-3. Subunidad acidolábil. Métodos de laboratorio. Condiciones preanalíticas.

INTRODUCCIÓN

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, de *insulin-like growth factors*) son péptidos con una masa molecular de alrededor de 7,5 kDa que tienen una estructura homóloga a la proinsulina. Existen 2 tipos de IGF, el IGF-I o somatomedina C y el IGF-II. El IGF-I es el que mejor se correlaciona con el estado secretor de somatotropina (GH) en la vida posnatal, mientras que el IGF-II parece tener una mayor relevancia durante la vida fetal. Los IGF se sintetizan en el hígado y en múltiples tejidos por la acción de la GH y son los principales mediadores de las acciones de la GH. Tienen acción estimuladora del crecimiento, potencian la acción de la insulina y regulan la proliferación celular. Aunque la expresión de IGF-I es ubicua, el origen de la mayor parte del IGF circulante es hepático. Parece ser que una de las principales fun-

Correspondencia: Dra. M.L. Granada Ybern.
Servicio de Bioquímica. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.

Manuscrito recibido el 14-7-2005 y aceptado para su publicación el 17-8-2005.

ciones del IGF-I circulante es un retrocontrol inhibitorio de la secreción de GH, tanto hipofisaria como hipotalámica. En los fluidos biológicos, las IGF circulan unidas en su mayor parte a proteínas transportadoras que modulan su vida media y su interacción con el receptor y posiblemente desempeñen acciones directas en la proliferación celular. Las proteínas de transporte de los IGF, *insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBP)¹ forman una gran familia de la que se han descrito 6 formas principales numeradas como IGFBP-1 a 6. Además de estas IGFBP se han descrito otras proteínas estructuralmente relacionadas denominadas IGFBPp, que presentan menor afinidad para los IGF y proteasas titulares de las IGFBP, que fragmentan estas proteínas alterando su unión con las IGF². Estas proteínas, junto a los propios IGF y sus receptores, se engloban actualmente en el llamado sistema IGF, que tiene una gran trascendencia en el crecimiento y la diferenciación de células normales y malignas.

La determinación en plasma de los diferentes componentes del sistema IGF, en especial del IGF-1, es de gran utilidad en el diagnóstico bioquímico y la monitorización del tratamiento de las alteraciones del eje somatotropo.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL IGF-1 Y SUS PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

Las concentraciones plasmáticas de IGF-I presentan grandes variaciones en las diferentes etapas del desarrollo humano. En el recién nacido y en los primeros años de vida las concentraciones son muy bajas y aumentan progresivamente durante la infancia, aunque el rango de normalidad es relativamente amplio. El aumento más importante se produce durante la pubertad, de forma paralela al aumento en la secreción de GH, y se alcanzan concentraciones máximas al final del crecimiento, con concentraciones más elevadas en el sexo femenino^{3,4}. La cronología de la evolución de las concentraciones de IGF-I presenta diferencias entre los dos sexos debido a las diferencias madurativas: así el aumento durante la pubertad es función del estadio puberal y, por tanto, es más precoz en las niñas. Después de la adolescencia la secreción de GH disminuye aproximadamente un 14% cada década de la vida, lo que se acompaña de una disminución paralela de las concentraciones plasmáticas de IGF-1. En la vida adulta también existen diferencias en relación con el sexo, aunque menos marcadas, y las concentraciones son más bajas en las mujeres respecto a los varones de la misma edad⁵⁻⁷.

La evolución de las concentraciones de IGFBP-3 presenta patrones similares a los del IGF-I, aunque la magnitud de las variaciones es menos importante. De ese modo, durante la pubertad el IGF-I aumenta proporcionalmente más que la IGFBP-3, por lo que au-

menta significativamente la relación molar IGF-I/IGFBP-3 coincidiendo con la máxima velocidad de crecimiento⁸. Además, durante la pubertad no varían prácticamente ni IGF-II ni IGFBP-2, pero disminuyen progresivamente las concentraciones de IGFBP-1, por lo que hay un aumento de la fracción libre de IGF-I⁹.

La determinación de los IGF y sus proteínas transportadoras en el laboratorio clínico se realiza mediante inmunoanálisis. Los resultados obtenidos al medir un mismo parámetro con diferentes inmunoanálisis puede variar ampliamente debido a diferencias en la estandarización, los anticuerpos utilizados, los métodos utilizados para eliminar interferencias (p. ej., distintos métodos de extracción de las proteínas transportadoras en el caso de la determinación de IGF) o la presencia de formas moleculares que han sufrido modificaciones postraslacionales (p. ej., fosforilación, glucosilación o proteólisis en el caso de algunas IGFBP). Así pues, para poder valorar las concentraciones del IGF y péptidos relacionados, es necesario conocer los rangos de referencia obtenidos con el mismo método analítico en una población sana y estratificarlos en función de la edad, el sexo y el estadio puberal. Sin embargo, para facilitar la interpretación clínica de los resultados, es conveniente expresarlos en puntuaciones de desviación estándar (SDS, Standard Deviation Score)¹⁰. De este modo, el rango de referencia que incluye el 95% de la población normal se encuentra entre “-2 SDS y +2SDS”. Los resultados > 2 SDS son elevados y los < -2 SDS, bajos. La transformación de concentraciones en puntuaciones SDS es un cálculo sencillo una vez se tiene bien establecida la población de referencia. Debido a que las concentraciones de IGF-1 no siguen una distribución normal o gaussiana, en primer lugar es necesario aplicar una transformación logarítmica para normalizarla (también se puede realizar transformaciones cuadráticas o exponenciales, con idénticos resultados). En este punto, la fórmula a aplicar es: $SDS\ IGF-1 = (\ln\ IGF-1\ paciente - \ln\ IGF-1\ media\ en\ controles) / desviación\ estándar\ de\ la\ distribución\ de\ IGF-1\ en\ controles$. Existen también modelos matemáticos para obtener el cálculo de SDS, que aplican una ecuación polinómica, obtenida a partir de los valores en la población de referencia, que tiene en cuenta la edad, el sexo y el estadio puberal^{11,12}.

FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA DE TIPO I (IGF-I)

La IGF-1 circula en su mayor parte unida a IGFBP-3 y otra proteína llamada subunidad acidolábil (PM 88 kDa) con las que forma un complejo ternario. Las 3 proteínas del complejo ternario son de producción fundamentalmente hepática y están reguladas por la GH, por lo que la medida de su concentración plasmática es un reflejo del estado de secreción de GH. En los déficit de GH se hallan disminuidos, mientras que

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774759>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774759>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)