

IMPORTANCIA DEL IGF-I EN EL METABOLISMO ÓSEO

P. MEZQUITA RAYA Y M. MUÑOZ TORRES

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (*Insulin-like growth factor type I*, IGF-I) es un potente factor de crecimiento y diferenciación en diversos tejidos, especialmente en el hueso¹. En las dos últimas décadas, estudios *in vitro*, en modelos animales y en seres humanos, han confirmado que hay una marcada relación entre este factor y el metabolismo óseo. Así, se ha demostrado que el IGF-I estimula la replicación del osteoblasto, la síntesis proteica de la matriz ósea y la formación-activación del osteoclasto. Sin embargo, no se conoce al completo el mecanismo por el cual la IGF-I influye en el metabolismo óseo.

COMPONENTES DEL SISTEMA

En seres humanos, el gen del IGF-I se localiza en el cromosoma 12 y está formado por 6 exones y 5 intrones que incluyen más de 80 kb de ADN cromosómico². Este gen codifica un polipéptido de cadena simple formado por 70 aminoácidos estructurados en 4 dominios. Los dominios A, B y C son similares a la proinsulina y el dominio D es el que le confiere elevada afinidad por los dos tipos de receptores específicos para IGF. El receptor tipo I (IGF-IR) es similar en estructura y función al receptor insulínico, pero presenta mayor afinidad por IGF-I que por IGF-II e insulina³. El receptor tipo II es un receptor monomérico con mayor afinidad por IGF-II e incapacidad de unión a la insulina. La mayor parte de las acciones biológicas del IGF son mediadas por IGF-IR. Este receptor controla la proliferación celular por tres mecanismos distintos: incrementa la actividad mitogénica, estimula la diferenciación e inhibe la apoptosis celular⁴.

En el medio extracelular, IGF-I se une a una familia de proteínas transportadoras (*IGF-binding proteins*, IGFBP) de las que se han descrito seis tipos distintos (IGFBP 1 a 6)⁵. Estas proteínas presentan una estructura similar, con una homología en su secuencia mayor del 50%. Más del 75% del IGF-I circulante es transportado en un complejo formado por la IGFBP3, la IGFBP con mayor peso molecular, y una glucoproteína producida por el hígado denominada subunidad ácido-lábil⁶. Las otras IGFBP son de menor tamaño que la IGFBP3, se encuentran relativamente insaturadas y pueden atravesar la membrana capilar⁵. Una pequeña fracción del IGF-I sérico, inferior al 1%, circula en su forma libre y se han identificado otras proteínas transportadoras de IGF (*IGFBP-related proteins*) pero, actualmente, no se encuentran establecidas sus funciones en este complejo sistema.

Por último, se ha identificado un grupo de enzimas (IGFBP *proteases*) que rompen las IGFBP en fragmentos de menor peso molecular y liberan del complejo transportador al IGF-I⁸. Estas proteasas actúan en tejidos específicos, en el espacio extracelular o en el torrente circulatorio.

En resumen, el sistema del IGF está compuesto por los ligandos (IGF-I e IGF-II), receptores (IGFI-R e IGFIIR-R), proteínas de transporte (IGFBP-1 a 6) y las proteasas. Estos componentes modulan de forma órgano-específica la acción del IGF en cada tejido. Cualquiera de estos componentes es potencialmente importante para el diseño de terapias que incrementen o bloqueen la actividad biológica de la IGF-I.

REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DEL IGF-I

Más del 75% de la concentración sérica del IGF-I es producida por el hígado⁹. El esqueleto es la segunda fuente de IGF-I,

tanto por la síntesis *de novo* (por las células óseas) como por la liberación de IGF-I atrapado en la matriz proteica, que ocurre durante la fase de resorción. Los principales factores reguladores de la síntesis de IGF-I son la secreción de hormona de crecimiento (GH) y el estado nutricional⁹. En esta línea, la concentración sérica del IGF-I ha sido utilizada clínicamente como un marcador subrogado del estatus de GH en diversas enfermedades, como el déficit de GH (DGH) y la acromegalia, ya que refleja la secreción hipofisaria de GH. Además, diversos estados catabólicos (inmovilización prolongada, sepsis, desnutrición proteico-calórica, etc.) limitan la síntesis del IGF, habiéndose demostrado que un período de ayuno en voluntarios sanos es capaz de disminuir la concentración sérica del IGF-I al 50%¹⁰. Otra situación que se ha relacionado con una alteración de la síntesis y acción del IGF-I es el envejecimiento¹¹. Desde el nacimiento, el IGF-I aumenta de forma progresiva consiguiendo un pico máximo en la pubertad. Posteriormente, presenta una reducción progresiva relacionada con la edad que se debe a la disminución de los pulsos de GHRH y a descenso de la producción de esteroides sexuales. Además, las funciones de IGF-I en el tejido óseo pueden alterarse en otras situaciones patológicas como son las enfermedades tiroideas, las descompensaciones diabéticas, el tratamiento con glucocorticoides, etc., tanto por disminución de la síntesis como por aumento de la producción de factores inhibidores, entre los que destacan las IGFBP 1 y 4¹.

La síntesis del IGF-I por las células osteoblásticas está regulada por factores sistémicos y locales. Las principales hormonas que actúan sobre el tejido óseo tienen efectos significativos sobre la producción esquelética del IGF-I. Así, se ha demostrado que los efectos anabólicos de la PTH

Correspondencia: P. Mezquita Raya
Correo electrónico: pemeira@ssash.com

son mediados por un incremento de la producción local del IGF-I¹². Los glucocorticoides inducen una disminución transcripcional del IGF-I¹³ y el estradiol tiene un efecto contrario¹⁴. De igual forma, otros factores de crecimiento y citocinas, como la prostaglandina E y las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) 2 y 7, aumentan la producción local del IGF-I¹⁵.

EFFECTOS DEL IGF-I EN EL TEJIDO ÓSEO: ESTUDIOS *IN VITRO* Y MODELOS ANIMALES

El IGF-I es el factor de crecimiento más abundante en el tejido óseo, tanto en su producción como en su almacenamiento en la matriz proteica. Su papel en la función de las células de linaje osteoblástico está claramente establecido. Actúa de forma bimodal, en una primera fase es un mitógeno autocrino preosteoblástico que estimula la proliferación y diferenciación. Posteriormente se produce un segundo pico en el que estimula la acción del osteoblasto diferenciado, potenciando la formación y mineralización de la matriz y disminuyendo la degradación del colágeno¹⁶. En esta fase, parte del IGF-I producido queda atrapado en la matriz ósea¹⁷. Así como hay una evidencia consistente del efecto de la IGF-I en osteoblastos, la función del IGF-I en la osteoclastogénesis no ha sido aún esclarecida. Diversos estudios realizados muestran que el IGF-I estimula la formación de osteoclastos a partir de células precursoras mononucleares y la actividad de osteoclastos preexistentes^{18,19}. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el IGF-I actúa en osteoclastos de forma indirecta, por medio de factores producidos por el osteoblasto²⁰. Los estudios de manipulación genética realizados en animales muestran que la alteración en la producción del IGF-I o de su receptor se traduce en un descenso de la densidad mineral ósea (DMO). Asimismo, la sobreexpresión de IGF-I o la administración exógena producen un aumento de la masa ósea¹⁵. Este conjunto de evidencias señalan un papel anabólico en el hueso. Sin embargo, la mayoría de estos estudios mostraron incremento tanto en los índices de formación como de resorción ósea.

EFFECTOS DEL IGF-I EN EL TEJIDO ÓSEO: ESTUDIOS EN SERES HUMANOS

Existen diversas enfermedades en las que la producción del IGF-I está alterada y, por tanto, también su acción sobre el hueso. Estas enfermedades son la DGH, el déficit del receptor de GH o síndrome de Laron (DRGH) y la acromegalia. Como hemos mencionado anteriormente, la concentración sérica del IGF-I ha sido utilizada clínicamente como un marcador subrogado del estatus de GH en estas enfermedades.

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Diversos estudios muestran un descenso de la DMO en pacientes con DGH. Colao et al estudiaron a 101 pacientes DGH y 35 controles sanos en los que encontraron una disminución significativa de la masa ósea y alteraciones del remodelado óseo en pacientes con DGH intenso o muy intenso, independiente de otras alteraciones hormonales hipofisarias²¹. De igual forma, se han publicado diversos estudios que apoyan un aumento del riesgo de fractura en pacientes DGH. Wüster et al compararon los resultados del estudio KIMS, un amplio estudio de fármaco-vigilancia realizado en 2.084 pacientes con varios tipos de enfermedad hipofisaria, con el estudio EVOS, un estudio poblacional de la prevalencia de fractura vertebral realizado en 1.176 individuos. La prevalencia de fractura fue 2,66 veces superior en los pacientes con enfermedad hipofisaria y el incremento del riesgo de fractura se atribuyó más a DGH que a otras enfermedades hipofisarias o sus tratamientos sustitutivos²².

DÉFICIT DEL RECEPTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Es una enfermedad rara, autosómica recesiva, que determina un defecto del receptor de GH, caracterizada por las manifestaciones clínicas del DGH pero con niveles séricos de GH normales o elevados y deficiencia marcada del IGF e IGFBP²³. Esta enfermedad es un modelo de estudio de

las alteraciones que produce el déficit aislado del IGF-I. Bachrach et al estudiaron a 11 adultos diagnosticados de DRGH y 11 controles sanos. Los pacientes con DRGH presentaron descenso significativo de la masa ósea, reducción de la conectividad trabecular en el estudio histomorfométrico y aumento de marcadores de resorción²⁴.

ACROMEGALIA

Diversos estudios han mostrado un aumento de los marcadores de remodelado, tanto de formación como de resorción ósea²⁵⁻²⁷. Sin embargo, los resultados en relación a la masa ósea no han sido concluyentes. Mientras la DMO cortical está incrementada en la mayoría de los estudios, se han publicado resultados de DMO lumbar baja, normal o elevada. Estas diferencias se explican por el distinto grado de afectación de otros ejes hormonales hipofisarios en los pacientes acromegálicos. Así, los estudios que han considerado el estatus gonadal, muestran un aumento significativo de la DMO lumbar en los pacientes eugonadales y niveles normales o descendidos en pacientes hipogonadales^{26,27}.

Aparte de estas enfermedades en las que hay una alteración claramente establecida de la producción o acción del IGF-I, la concentración sérica del IGF-I se ha relacionado con la DMO en otras situaciones. Diversos estudios transversales apoyan la relación de la concentración sérica del IGF-I y la DMO en mujeres postmenopáusicas. Así, Langlois et al encontraron una asociación significativa en 425 mujeres (edad: 72 a 94 años) del estudio Framingham²⁸. De igual forma, Barret-Connor et al publicaron una relación similar en 455 mujeres (mayores de 54 años) del estudio Rancho Bernardo²⁹. Recientemente, se han publicado los resultados de dos estudios prospectivos, SOF y OFELY, que han reportado un incremento significativo del riesgo de fractura osteoporótica, independiente de la DMO, en mujeres con concentraciones bajas del IGF-I^{30,31}. Estos hallazgos han sido confirmados en nuestra población. En un estudio transversal realizado en 154 mujeres postmenopáusicas sanas atendidas en nuestra unidad, encontramos una disminución significativa de

la concentración sérica del IGF-I tanto en mujeres con criterios densitométricos de osteoporosis (95 ± 41 frente a 120 ± 42 ; $p < 0,001$) como en mujeres con fractura vertebral previa (91 ± 39 frente a 114 ± 44 ; $p = 0,003$). El nivel sérico del IGF-I se correlacionó significativamente con la DMO, en columna lumbar y cuello femoral, y con parámetros ultrasonográficos, en calcáneo. Además, la probabilidad de presentar fractura vertebral previa fue 3 veces superior en las mujeres con concentraciones séricas del IGF-I por debajo del percentil 75, independientemente de la edad, duración de la menopausia, índice de masa corporal y DMO³². En la misma línea, los estudios realizados en varones con osteoporosis idiopática muestran relación entre IGF-I y la DMO^{33,34}.

CONCLUSIÓN

El IGF-I es un potente factor de crecimiento que desempeña un papel crucial en la regulación del remodelado óseo. Recientemente se han realizado importantes avances en el conocimiento de su acción y regulación que sugieren que el IGF-I no solo es importante en el mantenimiento de la masa ósea, sino que también puede influir en aspectos cualitativos del tejido óseo. Estos hallazgos señalan que la determinación de los niveles séricos de IGF-I puede mejorar los métodos actuales de evaluación del riesgo de fractura, aparte del potencial del IGF-I como tratamiento anabólico óseo. Sin embargo, aunque estas líneas de evidencia sugieren un papel crucial de IGF-I en la fisiología esquelética, continúa sin dilucidarse como aplicar este conocimiento a pacientes con osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Qin X, Gysin R, Mohan S, Baylink D. Bone Growth factors. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic press, 2001; p. 405-31.
2. Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors* 1991;5:3-18.
3. LeRoith D, Werner H, Butner-Johnson D, Roberts CT. Molecular and cellular aspects of the IGF-I receptor. *Endocr Rev* 1995;16:143-53.
4. LeRoith D, Parrizas M, Blakesley VA. IGF-I receptor and apoptosis. *Endocrine* 1997;7:103-5.

5. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. IGF-BPs in serum and other biological fluids. *Endocr Rev* 1997;18:801-31.
6. Holman SR, Baxter RC. IGF-BP-3: factors affecting binary and ternary complex formation. *Growth Regul* 1996;6:42-7.
7. Oh Y. IGF-BPs and neoplastic models: new concepts for roles of IGF-BPs in regulation of cancer cell growth. *Endocrine* 1997;7:115-7.
8. Campbell PG, Novak TF, Yanoscik TB, McMaster JH. Involvement of the plasmin system in dissociation of IGF-BP complex. *Endocrinology* 1992;130:1401-2.
9. Rosen CJ. IGF-1 in osteoporosis. *Clin Lab Med* 2000;20:591-602.
10. Estivarez CE, Ziegler TR. Nutrition and the IGF system. *Endocrine* 1997;65-71.
11. Rosen CJ, Conover C. Growth insulin like growth factor-I axis in aging: a summary of an NIA sponsored symposium. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3919-22.
12. Watson P, Lazowski D, Han V, Fraher L, Steer B, Hodsman A. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast IGF-1 gene expression in ovariectomized rats. *Bone* 1995; 16:357-65.
13. Delany AM, Canalis E. Transcriptional repression of insulin-like growth factor I by glucocorticoids in rat bone cells. *Endocrinology* 1995;136:4776-81.
14. Ernst M, Rodan GA. Estradiol regulation of IGF-1 expression in osteoblastic cells: evidence for transcriptional control. *Mol Endocrinol* 1991;5:1081-9.
15. Rosen CJ. Insulin-like growth factor and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2001;8:277-82.
16. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988;122:254-60.
17. Wergedal JE, Mohan S, Lundy M, Baylink DJ. Skeletal growth factor and other growth factors known to be present in bone matrix stimulate proliferation and protein synthesis in human bone cells. *J Bone Miner Res* 1990;5:179-86.
18. Sloopweg MC, Most WW, van Beek E, Schot LP, Papapoulos SE, Lowik CW. Osteoclast formation together with interleukin-6 production in mouse long bones is increased by insulin-like growth factor-I. *J Endocrinol* 1992;132: 433-8.
19. Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N, Usmi N, Akashi S, Sato T, et al. Insulin-like growth factor-supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology* 1992;131: 1075-80.
20. Hill PA, Reynolds JJ, Meikle MC. Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and -II stimulation of osteoclast formation and function. *Endocrinology* 1995;136:124-31.
21. Colao A, DiSomma C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1919-1924, 1999.
22. Wüster C, Abs R, Bengtsson B, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hemberg-Stahl E, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2001;16:398-405.
23. Laron Z, Blum W, Chatelain P, Ranke M, Rosenfeld R, Savage M, Underwood L. Classification of growth hormone insensitivity syndrome. *J Pediatr* 1993;122:241-4.
24. Bachrach LK, Marcus R, Ott SM, Rossenblom AL, Vasconez O, Martínez V, et al. Bone mineral, histomorphometry, and body composition in adults with growth hormone receptor deficiency. *J Bone Miner Res* 1998;13: 415-21.
25. Kaji H, Sugimoto T, Nakaoka D, Okimura Y, Kaji H, Abe H, Chihara K. Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(2):175-81.
26. Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Giannatempo GM, Frusciantè V, Vilella M, et al. Skeletal involvement in female acromegalic subjects: the effects of GH excess in amenorrheal and menstruating patients. *J Bone Miner Res* 1997;12:1729-36.
27. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, Hipkin L, Vora JP. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(1):59-65.
28. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, Hannan MT, Harris T, Wilson PW, Kiel DP. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4257-62.
29. Barret-Connor E, Goodman-Gruen D. Gender differences in insulin-like growth factor and bone mineral density associations in old age: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1343-9.
30. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum IGF-I and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:898-9.
31. Bauer DC, Rosen C, Cauley J, Cummings Sr. Low serum IGF-1 but not IGF-BP-3 predicts hip and spine fracture: the study of osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res* 1998; 23(5):560.
32. Muñoz-Torres M, Mezquita-Raya P, López-Rodríguez F, Torres-Vela E, de Dios Luna J, Escobar-Jiménez F. The contribution of IGF-I to skeletal integrity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:759-66.
33. Ljunghall S, Johansson AG, Burnan P, Kampe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992;232:59-64.
34. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, McMahon D, Chan F, Shane E, et al. Insulin-Like Growth Factor-I in Men with Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 2799-805.