



EN ESTA EDICIÓN:

IGF-1 & IGFBP-3

Síndrome Metabólico

NotiLABIN

IGF-1 & IGFBP-3

Dra. Andrea Solano Monge
asolano@labinlab.com



El sistema de factores de crecimiento semejante a la insulina (IGF) se denomina de esta forma debido a que la insulina inhibe su síntesis y es su principal regulador. Está compuesto por: dos tipos de receptores estructural y funcionalmente diferentes; dos ligandos llamados factores de crecimiento semejante a la Insulina 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2) y seis proteínas de unión (IGFBP's), las cuales son las proteasas responsables de la liberación de los factores de crecimiento. Se producen en el hígado en respuesta a la hormona de crecimiento que se libera en la pituitaria y son responsables del crecimiento de tejidos somáticos, así como músculo esquelético y hueso.^{1,2} Los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 muestran un patrón común dependiente de la edad y desarrollo puberal; en el caso de la concentración sérica de IGF-1 es un indicador indirecto de pubertad precoz. Las concentraciones plasmáticas de IGFBP-3 varían de forma inversa con los niveles de hormona de crecimiento (GH) y de IGF-I. Mientras los niveles séricos de IGFBP-3 fluctúan durante el día con la ingesta, aumentando en el ayuno nocturno y disminuyendo inmediatamente en el período postprandial, las concentraciones de IGF-1 declinan rápidamente con el ayuno.^{3,4}

Estos factores de crecimiento han sido utilizados desde hace 50 años para el diagnóstico de defectos en el creci-

miento y desarrollo óseo; sin embargo en la última década se ha generado un nuevo interés ya que se han visto relacionados con diferentes tipos de cánceres, obesidad y cambios en la composición corporal.^{4,6}

La IGF-1 es un agente anabólico esencial para la síntesis proteica durante el desarrollo. Gomes de Souza Valez *et al.* realizaron un estudio en el 2009, donde se evalúan las concentraciones de IGF-1 en adultos mayores y su correlación con la autonomía de los individuos analizados. Se pudo observar que la hormona disminuye su liberación conforme se avanza en edad; sin embargo la dieta, cantidad de ejercicio diario y consumo de alcohol pueden acelerar este proceso.⁶

El estudio reveló que a pesar de la atrofia y el compromiso ultraestructural asociado a la edad, las fibras esqueléticas musculares de individuos de edad avanzada que realicen ejercicio, pueden regenerarse gracias al aumento en la concentración de IGF-1, teniendo un efecto en el aumento de producción de miosina. Por

el contrario, se evidenció que al disminuir la concentración de los factores, se aumenta la masa adipocítica. De esta manera si se aumentan los niveles de IGF-1, los adultos mayores podrían mejorar sus habilidades para desarrollar las actividades cotidianas y disminuir el riesgo a sufrir enfermedades o accidentes inmovilizantes.^{1,6} En la actualidad se ha tratado de comercializar el consumo de IGF-1 en presentación sublingual, obtenido de un extracto de las vellosidades de las astas de ciervo (Nature Sunshine, 2003). El Centro de Investigación Invermay de Otago, Nueva Zelandia, las Universidades de Canterbury y Otago, han encontrado que su uso optimiza el crecimiento celular, promueve funciones clave en el sistema inmunológico y se ha verificado la presencia de promotores para IGF-1 e IGF-2.¹

A pesar de los estudios que respaldan el funcionamiento de este producto, no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), y sólo se está comercializando como suplemento alimenticio.

El sistema IGF juega un papel muy importante en el desarrollo tumoral. Las concentraciones altas de IGF-1 pueden asociarse con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer, mientras las concentraciones altas IGFBP-3 se asocian en una disminución del riesgo.¹ Este metabolito es una proteína pro-apoptótica y anti angiogénica y se ha demostrado que una baja concentración de IGFBP-3 conlleva un alto riesgo de cáncer agresivo y metastásico.²

Por ser el IGFBP-3 un modulador de la vía de señalización IGF, Massoner *et al* (2009) analizaron la influencia de este metabolito en células proliferativas cancerosas de próstata. Como se esperaba, el IGFBP-3 inhibe la estimulación por IGF en la proliferación celular bloqueando los mediadores de señalización de la vía. Sin embargo, también se da un efecto independiente de la vía IGF, en células cancerosas de próstata a largo plazo. También se observó una inhibición por parte de las proteínas ligadoras en la adhesión de la célula tumoral a los componentes de la matriz extracelular en la presencia y ausencia de IGF. La misma inhibición fue observada con respecto a la motilidad celular, lo cual dificulta la invasión tumoral celular.²

Hankinson *et al* (1998) describieron la positiva relación entre la alta concentración circulante de IGF-1 con el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, ya que el estradiol mejora la acción de IGF-1 en las células del seno. Por ende su determinación en plasma es complemento para el diagnóstico en mujeres que poseen una herencia de cáncer significativa.⁵

Después de una extensiva investigación durante las últimas dos décadas en relación al IGF y el cáncer (páncreas, próstata, pulmón, colorrectal, y ovárico), ahora están disponibles terapias sistémicas que bloquean la vía IGF con aparente beneficio clínico para los pacientes con carcinomas o sarcomas. La relación cercana de los receptores de IGF al receptor de insulina afecta en el metabolismo con sobrevivencia tumoral por lo que anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas que bloquean el receptor IGF-1 permiten optimizar la evolución clínica del paciente.

En el sistema cardiovascular el sistema IGF se ha postulado como un importante mediador del riesgo cardiovascular y enfermedad metabólica. Por lo tanto, bajas concentraciones

de IGF-1 han logrado predecir mortalidad cardiovascular en pacientes de edad avanzada. También se ha observado que la alta concentración de IGF-1 favorece la producción de efectos dependientes de óxido nítrico, lo cual afecta directamente la presión sanguínea.²

Por otra parte, se ha relacionado a IGF-1 e IGFBP-3 con el síndrome metabólico, gracias a que el aumento de grasa corporal y disminución de masa muscular están asociados a la hiposecreción de hormona de crecimiento que influye directamente en la secreción de IGF-1 generando entre otros efectos resistencia a la insulina.¹

Con lo expuesto anteriormente, se puede deducir que el sistema IGF's influye de una manera importante en la homeostasis del organismo, ya sea por regulación o desregulación del mismo. Por ende su constante monitoreo es de vital importancia en pacientes que presenten fallas en el crecimiento, síndrome metabólico, problemas de circulación, pacientes de oncología, cardiopatas, adultos mayores con deficiencia en su autonomía y de esta forma se permite llevar un mejor control de la terapia y el riesgo a sufrir complicaciones. LABIN procesa estas determinaciones de forma automatizada en el equipo Immulite 2000 de la casa comercial Siemens Healthcare Diagnostics y mantiene un estricto

control de calidad para garantizar la confiabilidad de los resultados.

Referencias:

- 1: Gómes de Soula Valez R, et.al. **Correlación entre los niveles séricos de IGF-1 basal y autonomía funcional en ancianos.** 2009. Revista Internacional de Ciencias del Deporte, Volumen V, Año V. (14) 11-18.
- 2: Lam C, et.al. **Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and its Binding Protein-3: Metabolic and Genetic Correlates in the Community.** 2010. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Journal of the American Heart Association. (30) 1479-1484.
- 3: Massoner P, et.al. **Novel mechanism of IGF-binding protein-3 action on prostate cancer cells: inhibition of proliferation, adhesion, and motility.** 2009. Endocrine-Related Cancer (16) 795-808.
- 4: Matheny R, et.al. **Minireview: Mechano-Growth Factor: A putative Product of IGF-1 Gene Expression Involved in Tissue Repair and Regeneration.** 2010. Endocrinology (151)865-875.
- 5: Zvi Laron. **The GH-IGF-1 axis and longevity. The paradigm of IGF-1 deficiency.** 2008. Hormones 7(1) 24-27.
- 6: Maki R. **Small is beautiful: Insulin-Like Factors and their Role in Growth and their Role in Growth, Development, and Cancer.**2009. American Society of Clinical Oncology. Journal Of Clinical Oncology. 28 (33) 4985-4995.

Dra. Andrea Solano Monge es microbióloga química clínica graduada de la Universidad de Costa Rica y es regente suplente.



Actualizaciones en el Síndrome Metabólico

*Dra. Daniela Rodríguez Alfaro, Esp.
drodriguez@labinlab.com*

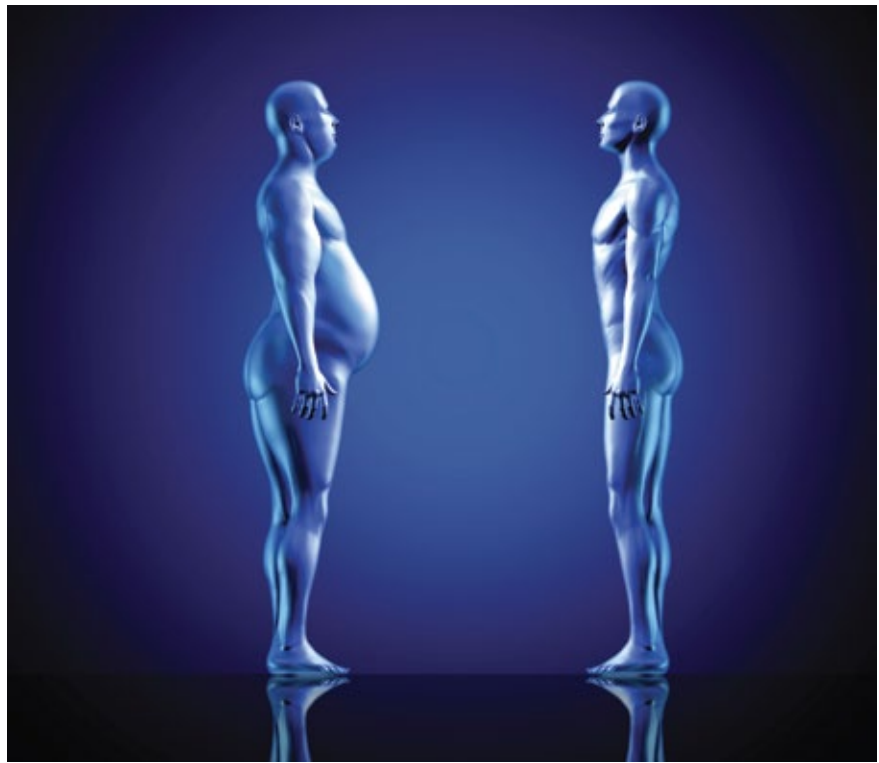
El Síndrome Metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo II y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV), se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo. Se le denomina Síndrome metabólico a la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo, que aumentan la posibilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus. La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación, constitu-

yen un diagnóstico de SM: 1. Incremento del perímetro de cintura (102 cm varones, 88 cm mujeres), 2. Elevación de los triglicéridos (150 mg/dL) o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos (TG), 3. Disminución del colesterol HDL (40 mg/dL en los varones, 50 mg/dL en mujeres) o tratamiento farmacológico para disminuir la concentración de HDL, 4. Elevación de la presión arterial (120 mmHg sistólica, 85 mmHg diastólica) o bien tratamiento medicamentoso de la HTA, 5. Elevación de la glicemia en ayunas (100 mg/dL) o tratamiento farmacológico de la hiperglicemia.¹

Fisiopatología del SM:

El tejido adiposo es un tejido endocrino activo. Cuando un individuo tiene un balance energético positivo sostenido en el tiempo, ese excedente calórico se almacena como triglicéridos (TG) en el tejido adiposo. La hipertrofia del tejido adiposo hace que los adipocitos tengan menor concentración de receptores de insulina por unidad de área de membrana plasmática, por tanto son menos sensibles a la insulina. Recordemos que en el interior de los adipocitos se encuentra la enzima lipasa adipolítica (LPL), encargada de hidrolizar los TG a glicerol y ácidos grasos libres, e inhibida por acción de la insulina. Los adipocitos grandes, al ser menos sensibles a la insulina, tienen una mayor actividad de lipasa y por tanto producen constantemente ácidos grasos libres (AGL), que son vertidos a la circulación. El exceso de AGL circulantes aumenta la producción hepática de glucosa y la acumulación de grasas a nivel muscular, estimulando la utilización de AG como fuente de energía en lugar de glucosa, por lo que se genera hiperglicemia. En respuesta a esto, el páncreas incrementa la secreción de insulina (hiperinsulinismo) que compensa la situación manteniendo una glicemia basal normal pero contribuyendo al origen de la resistencia a la insulina (RI).

En presencia de RI, el hiperflujo de AGL al hígado aumenta la síntesis de TG y de VLDL. En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad de LPL, por lo que no se aclaran los TG de las VLDL y se favorece la acumulación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y de LDL, cuya vida media se alarga, favoreciendo su exposición a la CETP (cholesteryl ester transfer protein). Los TG de las VLDL se intercambian con ésteres de colesterol en las HDL por acción de la CETP y la mayoría de dichos ésteres vuelve al hígado en forma de remanentes. Las HDL pequeñas son aclaradas de la circulación con mayor facilidad que sus homólogas, lo que resulta en disminución del HDL y de la apo AI (ambas anti-aterogénicas). Las LDL van a disminuir y también se vuelven pequeñas y densas, pero éstas son más aterogénicas, por su mayor capacidad de penetración en la íntima, buena adherencia a los glucosaminoglicanos, mayor susceptibilidad a la oxidación y su unión selectiva a los receptores de los macrófagos. Por



tanto, la aterosclerosis es la consecuencia patológica primaria del SM.² Por otro lado, la hipertensión causa engrosamiento, tanto de la íntima como de la capa media, contribuyendo a la arteriosclerosis. El músculo liso de las arterias de los hipertensos responde de forma supranormal a la tensión de la pared, causando hipertrofia e hiperplasia o aumentando la producción de colágeno y elastina. El estado inflamatorio asociado al SM también tiene importantes repercusiones en cuanto a la aterosclerosis. Se considera que muchos de los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con la inflamación crónica. Incluso, se ha propuesto la leucocitosis como marcador inespecífico de inflamación crónica, que favorecería estados protrombóticos y efectos vasculares nocivos, como incremento de radicales superóxido, aumento de la mieloperoxidasa y aceleración de la aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de LDL y HDL. La evidencia de que los valores de proteína C reactiva (PCR) son un predictor de arteriosclerosis potente también confirma esta relación. Este marcador de la respuesta inflamatoria se relaciona con otras citoquinas (IL-6, IL-1 y TNF- α), algunas de las cuales son producidas por adipocitos y se encuentran elevadas en individuos obesos.

Por otra parte, los adipocitos tienen la

capacidad de segregar diversos productos como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), el angiotensinógeno, los ácidos grasos no esterificados, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), la interleuquina 6, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la leptina, la resistina y la proteína 4 transportadora del retinol (RBP4). La leptina se produce en proporción a la masa de tejido adiposo y su principal efecto sobre la insulina es reducirla, pero no generando resistencia, sino afectando su producción pancreática. El aumento de la adiposidad propicia la disminución de las células beta del páncreas, lo cual favorece el desarrollo de pre-diabetes y DM. El TNF- α es producido también por el tejido adiposo e inhibe las enzimas involucradas en la captación de ácidos grasos, de glucosa y en la síntesis de TG, causando por tanto hiperglucemia e incremento en la concentración de ácidos grasos libres en sangre. Cuando se une a su receptor en hígado, se estimula la síntesis de colesterol y AG, y tanto en tejido adiposo como en hígado, causa resistencia a la insulina. La adiponectina se caracteriza por poseer efectos biológicos que se podrían llamar "protectores" o "antiaterogénicos", pero en la obesidad está disminuida su concentración, sea por disminución de su

producción o por una metabolización más rápida.³

Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular: El aumento del riesgo cardiovascular asociado al SM puede deberse a la suma de sus partes, ya que cada uno de sus componentes constituye un factor de riesgo independiente: Dislipemia: El perfil aterogénico, con aumento de VLDL, disminución de HDL y presencia de LDL con partículas pequeñas y densas, se relaciona con mayor probabilidad de eventos cardiovasculares. Obesidad: Es un factor de riesgo conocido para aterosclerosis, pero no todas las personas obesas presentan el mismo riesgo cardiovascular. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el verdadero factor pronóstico independiente de riesgo para la salud no es tanto el exceso de peso, sino la distribución de grasa corporal y su localización intraabdominal en exceso. Hipertensión: ha sido incluida como criterio diagnóstico en todas las definiciones de SM, desde que a este último se lo ha relacionado fuertemente con riesgo cardiovascular. Resistencia a la Insulina: Por todos los efectos ya mencionados que conducen a disfunción endotelial y estrés oxidativo. La combinación de estos cuatro elementos fundamentales del SM, sumados al estado protrombótico y proinflamatorio, pueden terminar en aterosclerosis, complicaciones de placa, y finalmente, eventos cardiovasculares.⁴

En nuestras 16 sucursales ponemos a su disposición la determinación del perfil lipídico, de la glicemia en ayunas, posprandial, poscarga y de la curva de glucosa, así como la determinación de insulina, PCR, IL-6 e IGF-1, los cuales son procesados en el equipo automatizado VITROS 250, Ortho Clinical Diagnostics y con el Inmulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, con participación en el Programa de Control de Calidad Externo del College of American Pathologist, Estados Unidos.

Referencias:

- 1: Crepaldi G. y Maggi S. (2006). El **síndrome metabólico: contexto histórico**. *Diabetes Voice*, 5 (edición especial), 8 -10.
- 2: Laclaustra M. et al. (2005). **Síndrome Metabólico: Retos y Esperanzas. Síndrome Metabólico: Concepto y Fisiopatología**. *Revista Española de Cardiología*, Suplemento (5), 3D- 10D.
- 3: Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. (2002). **Adipocitoquinas**. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 10 (3), 147 -150.
- 4: Carrillo R. et al. (2006). **Síndrome metabólico**. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM*, 49 (3), 98 - 104.

Dra. Daniela Rodríguez Alfaro es microbióloga química clínica con una especialidad en Química Clínica de la Universidad de Costa Rica y es dirigente del laboratorio de Lindora.



NotiLABIN

Ruth Coto Grijalba
rcoto@labinlab.com

FERIAS DE SALUD: Una opción para promover la prevención

Con el objetivo de promover entre las empresas y asociaciones solidarias del país una cultura de prevención, autocuidado y sensibilización en materia de salud, LABIN ofrece un completo servicio de cobertura de Ferias de la Salud y Jornadas Saludables en cualquier punto del país.

Velar por el bienestar del capital humano ayudará a resguardar no sólo la integridad física y psicológica de éstos, sino también la rentabilidad de la empresa. Según estudios de la Organización Mundial de la Salud, invertir en la recuperación de un trabajador es menos rentable para una empresa que gestionar un plan de protección y prevención de riesgos y puede reducir los costos por sustitución y ausentismo debido a padecimientos varios que pueden ser detectados y tratados a tiempo gracias a un chequeo general realizado con cierta regularidad. LABIN cuenta con personal capacitado y especializado para ferias de salud, nos trasladamos a su lugar de

trabajo de manera que se planea específicamente junto con las necesidades de su empresa, ajustándonos a sus condiciones y horarios de trabajo, el traslado de las muestras al laboratorio es controlado con el fin de asegurar y preservar el estado de las mismas, haciéndolas óptimas para el análisis específicamente con el médico y el departamento de salud ocupacional o asociación solidaria, las necesidades de la empresa..

Como si se atendiera en alguna de nuestras sucursales, la entrega de resultados se realiza antes de 24 horas después de realizadas las pruebas, disponibles incluso en la página web del laboratorio y se envían por correo electrónico. Confidencialidad y seguridad absoluta garantizada durante todo el proceso.

Si usted desea más información de los servicios ofrecidos para Ferias de Salud y Jornadas Saludables, y cómo LABIN puede colaborarle, contacte a Ruth Coto Grijalba al 2234-8111 / 8935-0707 o al correo electrónico: rcoto@labinlab.com

Ruth Coto: Colaboradora de Laboratorios LABIN a cargo del Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas.



Suscríbese a este boletín

enviándonos un correo a la dirección: correo@labinlab.com.

Además recibirá información de nuevas pruebas técnicas y servicios para sus pacientes.

Central: 2273-5400
Servicio a domicilio: 8925-0000

Alajuela • Heredia • San Pablo de Heredia • San Francisco de Heredia • Cariari
Lindora • Santa Ana • Guachipelín • San Miguel de Escazú • Sabana • San José
Guadalupe • La Paulina • Sabanita • José María Zeledón • Curridabat • Tres Ríos



LABIN
Innovación en laboratorios