

PUNTO DE VISTA

Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y cirrosis hepática

M. Conchillo, J. Prieto y J. Quiroga

Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona

RESUMEN

El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) es una hormona polipeptídica segregada en múltiples tejidos por efecto de la hormona de crecimiento (GH). Es responsable de parte de las acciones de la GH y además tiene efecto hipoglucemiante y anabolizante. El 90% del IGF-I circulante es de origen hepático y ejerce efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos, estos últimos en múltiples tejidos. En la cirrosis hepática se produce una disminución progresiva de la producción hepática de IGF-I que llega a ser indetectable en la enfermedad avanzada. Algunas de las complicaciones de la cirrosis, fundamentalmente nutricionales y metabólicas (resistencia a insulina, desnutrición, osteopenia, hipogonadismo, alteraciones intestinales) podrían estar, al menos en parte, relacionadas con esta carencia de IGF-I dado que algunas acciones de IGF-I representan la imagen inversa de las complicaciones de la cirrosis. A pesar de ello, nunca se había propuesto tratamiento sustitutivo con IGF-I en la cirrosis. En una serie de estudios experimentales realizados en ratas cirróticas se demostró que el tratamiento con dosis bajas de IGF-I recombinante produce dos tipos de efectos en la cirrosis experimental: a) mejoría del hígado, dado que mejora la función hepatocelular, la hipertensión portal y la fibrosis hepática; y b) mejoría de las alteraciones extrahepáticas de la cirrosis dado que mejora la eficiencia del alimento ingerido, la masa muscular, la masa ósea, la función y estructura gonadales y la función y estructura intestinales con normalización de la malabsorción de azúcares y aminoácidos y la mejoría de la función intestinal de barrera manifestada por disminución de la endotoxemia y la translocación bacteriana. Posteriormente el primer ensayo clínico piloto, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en un número reducido de pacientes cirróticos demostró aumento de la albúmina sérica y mejoría del metabolismo energético por efecto del IGF-I. Se precisan ensayos clínicos adicionales para identificar la dosis adecuada de IGF-I, el tiempo y ritmo de administración y el subgrupo de pacientes cirróticos que obtendrán mayor beneficio de este tratamiento sustitutivo.

Palabras clave: Cirrosis. IGF-I.

Beca 01/0963 del Fondo de Investigaciones Sanitarias. CIBEREHD-ISCIII.

Recibido: 15-01-07.

Aceptado: 23-01-07.

Correspondencia: Jorge Quiroga. Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31080 Pamplona. e-mail: jquiroga@unav.es

ABSTRACT

Insulin-like growth factor I (IGF-I) is a polypeptide hormone secreted by multiple tissues in response to growth hormone (GH). It is partly responsible for GH activity, and also has glucose-lowering and anabolizing effects. Ninety percent of circulating IGF-I originates in the liver and has autocrine, paracrine, and endocrine effects, the latter on multiple tissues. Liver cirrhosis results in a progressive decline of hepatic IGF-I output, and this factor may become undetectable in advanced disease. Some cirrhosis complications, mainly those nutritional and metabolic in nature (insulin resistance, malnutrition, osteopenia, hypogonadism, intestinal disorders), may be at least partly related to this IGF-I deficiency, since some IGF-I effects represent a reverse image of cirrhosis complications. Despite this, IGF-I replacement therapy has been never suggested for cirrhosis. A number of experimental studies in cirrhotic rats showed that therapy using low-dose recombinant IGF-I exerts two types of effect on experimental cirrhosis: a) liver improvement driven by improved hepatocellular function, portal hypertension, and liver fibrosis; and b) cirrhosis-related extrahepatic disorder improvement driven by improved food efficiency, muscle mass, bone mass, gonadal function and structure, and intestinal function and structure, with a normalization of sugar and amino acid malabsorption, and improved intestinal barrier function, manifested by reduced endotoxemia and bacterial translocation. Subsequently, the first randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial in a small number of cirrhotic patients showed increased serum albumin and improved energy metabolism as a result of IGF-I use. Further clinical trials are needed to identify adequate IGF-I doses, administration duration and frequency, and the subgroup of cirrhotic patients who will benefit most from this replacement therapy.

Key words: Cirrhosis. IGF-I.

Conchillo M, Prieto J, Quiroga J. Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y cirrosis hepática. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 156-164.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado que se caracteriza por la existencia de necrosis, fibrosis y nódulos de regeneración que producen alteración de la arquitectura del órgano y reducción de la masa funcional hepática. Es el estadio final de un gran número de enfermedades hepáticas crónicas. La totalidad de las manifestaciones clínicas de la cirrosis dependen en última instancia de dos fenómenos: insuficiencia hepatocelular, debida a la reducción progresiva de la masa hepatocelular e hipertensión portal, debida inicialmente al aumento de la resistencia intrahepática al flujo portal producida por la distorsión de la arquitectura del hígado.

Durante periodos variables (años) la cirrosis está en una situación "compensada", denominación que se aplica a los pacientes que no han desarrollado complicaciones graves. En estadios avanzados aparecen las complicaciones que son las que determinan el empobrecimiento de la calidad de vida y en última instancia, el fallecimiento del paciente (cirrosis "descompensada").

Las complicaciones más frecuentes de la cirrosis avanzada son la ictericia y la coagulopatía por insuficiencia hepatocelular, la hemorragia digestiva por varices esofágicas, la ascitis, el síndrome hepato-renal, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía hepática y la desnutrición (1,2). La supervivencia de los pacientes que tienen una cirrosis compensada es relativamente alta. Un 90% de los pacientes está vivo a los 5 años del diagnóstico (3) y a los 10 años la mitad, con una mediana de supervivencia de 15 años (4). Sin embargo, si aparece una de las complicaciones, la supervivencia desciende significativamente, siendo del 30% a los 3 años (4). A pesar de que en los últimos 20 años se han desarrollado tratamientos farmacológicos que previenen parcialmente o controlan algunas de las complicaciones graves de la cirrosis, ninguno de ellos ha conseguido aumentar significativamente la supervivencia de estos pacientes modificando la historia natural de la enfermedad a excepción de los tratamientos etiológicos. Actualmente, la única medida eficaz para mejorar el pronóstico vital de la enfermedad avanzada es el trasplante hepático. Por tanto, se necesitan nuevas terapias capaces de modificar la historia natural de la enfermedad que eviten el trasplante o permitan retrasarlo para que se realice en las mejores condiciones. Estos tratamientos deberían mejorar la función hepatocelular y disminuir la presión portal a través de mecanismos antiinflamatorios, antifibrogénicos, antiapoptóticos y regenerativos.

FACTOR DE CRECIMIENTO SEMEJANTE A LA INSULINA (IGF-I)

IGF-I es un polipéptido con efectos endocrinos, paracrin y autocrinos, cuya estructura es semejante en un 50% a la de la insulina (5). Aunque se produce en múl-

tiples tejidos, más del 90% del IGF-I circulante es de síntesis hepática (6).

Su producción es estimulada por la hormona de crecimiento (GH) (7), segregada por las células somatotrofas de la hipófisis anterior. En los hepatocitos existen receptores para GH que al ser estimulados por la hormona, aumentan la transcripción del gen de IGF-I (8), que tras ser sintetizada, es liberada al plasma. El IGF-I inhibe la secreción de GH tanto directamente actuando sobre la pituitaria como indirectamente estimulando la secreción hipotalámica de somatostatina, que, a su vez, inhibe la liberación de GH (9). De este modo se establece un circuito de retroalimentación negativa GH-IGF-I.

IGF-I circula en la sangre unida a sus proteínas transportadoras (IGFBP) e interactúa con receptores específicos en los órganos diana tales como músculo, hueso, intestino y testículos entre otros muchos (6).

Se han identificado al menos siete proteínas transportadoras de IGF-I (IGFBP) (10,11). Tienen un papel muy importante en la biodisponibilidad de la IGF-I circulante y su síntesis está bajo control metabólico y hormonal. Sus funciones pueden resumirse en (8): a) actúan como transportadores proteicos en plasma y controlan el flujo de IGF-I desde el espacio vascular a los tejidos; b) prolongan la semivida de IGF-I y regulan su aclaramiento metabólico; c) proporcionan un medio de localización específico celular o tisular; y d) modulan directamente la interacción de IGF-I con su receptor y por lo tanto, indirectamente, controlan las acciones biológicas de IGF-I.

Además, al menos algunas de las IGFBP, pueden ejercer efectos biológicos directamente, sin precisar de la presencia ni de la vía de señalización de IGF-I (12,13) tales como la inducción de apoptosis e inhibición de la proliferación celular en algunos tumores en el caso de la IGFBP3.

El hepatocito es la mayor fuente de IGFBP1 y 3 (9), aunque las células de Kupffer también producen IGFBP3 (14).

La IGFBP3, formando un complejo estable ternario en asociación con una subunidad de ácido lábil (ALS) y con IGF-I, es la que liga más del 95% del IGF-I circulante (5) y su producción, al igual que la de ALS, depende de GH (8) y de IGF-I (15). El complejo ternario eleva la semivida de IGF-I hasta 15-20 horas (16), manteniendo un "pool" de IGF-I en el compartimento vascular. Tras la ruptura del complejo ternario producida por una proteasa, se libera IGF-I que puede entonces dejar la circulación y entrar en los tejidos diana con la ayuda de otras IGFBP (5).

IGF-I actúa en los tejidos uniéndose a un receptor específico situado en la membrana de las células. Este receptor es muy parecido al receptor de la insulina. Es un $\alpha_2 \beta_2$ heterotetrámero. Las subunidades alfa son dominios extracelulares con regiones ricas en cisteína que confieren la especificidad a los ligandos. Las subunidades beta son dominios citoplasmáticos donde reside la actividad tirosin kinasa. La fosforilación de la tirosina activa una cascada de señalización (17). El receptor de IGF-I une preferentemente IGF-I pero también IGF-II e insulina.

También IGF-I puede interactuar con otros receptores como el de la insulina o el de IGF-II pero con mucha menor afinidad (8). Mientras que la insulina tiene efectos endocrinos predominantemente sobre el hígado, tejido adiposo y músculo, IGF-I tiene efectos paracrinos, endocrinos y autocrinos en casi todos los órganos incluyendo el sistema inmune (9).

La concentración de IGF-I en suero depende de la secreción de GH, edad, sexo y estado nutricional (5,18-20).

Desde hace años se conoce la importancia del IGF-I en el desarrollo fetal y en la infancia y adolescencia al ser el principal responsable de muchos de los efectos de la GH. La expresión patológica más importante del déficit de IGF-I es el enanismo tipo Laron. En esta enfermedad la ausencia de receptores para GH hace que no se produzca IGF-I. La identificación precoz de estos pacientes permite el tratamiento eficaz con administración de rhIGF-I exógena (21,22).

En los últimos años se ha reconocido un papel importante del IGF-I en los adultos en múltiples órganos. Algunas de las acciones observadas se comentan a continuación.

En esencia, el IGF-I es un factor anabolizante o factor de crecimiento. En el metabolismo proteico reduce la proteólisis y estimula la síntesis proteica cuando la oferta de aminoácidos es adecuada (23). En el caso particular del músculo aumenta la masa muscular (24). La GH aumenta la captación de aminoácidos por el músculo por un efecto, al menos en parte, no mediado por IGF-I (25), por lo que el efecto de ambas sustancias es sinérgico en el aumento de masa muscular. IGF-I aumenta la utilización de la glucosa estimulando su captación periférica e inhibe la producción de glucosa hepática (5). Tiene, por tanto, un efecto anti-diabetogénico o hipoglucemiante similar al de la insulina. En este sentido su efecto es opuesto al de la GH que es hiperglucemiante. Probablemente, este efecto del IGF-I tiene como objetivo contrarrestar la acción de la GH sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y mantener una situación de euglucemia. En situación de resistencia a la insulina, además de estimular el uso de glucosa por parte de los tejidos periféricos, IGF-I reduce la resistencia insulínica y disminuye la secreción de la hormona actuando sobre las células beta del páncreas (5). También IGF-I inhibe la secreción de glucagón (26). El efecto del IGF-I sobre el metabolismo de las grasas es débil. En el hueso, IGF-I aumenta la síntesis de colágeno facilitando el transporte y la incorporación de l-prolina (27) y contribuye a mantener la masa ósea. Tiene efectos tróficos sobre los testículos (28) y tiende a aumentar la producción de testosterona, lo que a su vez puede contribuir a aumentar la masa ósea y muscular. Además, parece tener efectos tróficos sobre el intestino ya que en ratones transgénicos que sobreexpresan IGF-I están aumentadas tanto la longitud y la masa de intestino delgado, como la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas del yeyuno (29). Se ha comprobado también un efecto trófico sobre el sistema nervioso central, mostrando un aumento en el crecimiento neuronal, en el tamaño del cerebro y en el

área cortical de ratones transgénicos con sobreexpresión cerebral de IGF-I (30).

ALTERACIONES EN EL SISTEMA GH-IGF-I EN CIRRÓTICOS

La cirrosis hepática es un estado de deficiencia de IGF-I, que es más intensa conforme progresa la enfermedad, de acuerdo con la totalidad de los estudios publicados (31-35). En los pacientes cirróticos los niveles de IGF-I están disminuidos mientras que los de GH están aumentados (36). El déficit de IGF-I se debe a dos factores: la disminución de receptores para GH que se ha observado en el hígado cirrótico (37-39) y la progresiva reducción de la capacidad de síntesis hepática al disminuir la masa hepatocelular en estadios avanzados de la enfermedad. El incremento de GH se explica por la falta de retroalimentación negativa de su secreción al caer los niveles plasmáticos de IGF-I. La falta de respuesta del hígado a la GH se ha puesto de manifiesto con la infusión de GH exógena en pacientes cirróticos con enfermedad avanzada (Child-Pugh C), que eleva sólo un 10% los niveles de IGF-I, mientras que en sujetos sanos, cuyos niveles basales de IGF-I son muy superiores, la estimulación es del 20% (34). Existen también modificaciones de las IGFBP en la cirrosis, fundamentalmente un aumento de IGFBP1 y un descenso de IGFBP3, que pueden alterar la biodisponibilidad tisular de la hormona (35,40,41).

De acuerdo con lo expuesto previamente, algunas características del metabolismo intermediario y de la desnutrición en la cirrosis podrían estar justificadas, en parte, por un déficit de IGF-I. De hecho, los cirróticos con desnutrición presentan las características de un ayuno prolongado. La producción de glucosa por la vía de la gluconeogénesis hepática está aumentada, al igual que la proteólisis del músculo. Sin embargo, al contrario que en sujetos sanos en ayunas, los cirróticos tienen niveles de insulina y glucosa elevados, característicos de la resistencia a la insulina. No se conoce detalladamente la génesis de esa resistencia a la insulina. Se han invocado como responsables los niveles altos de GH, glucagón y catecolaminas y el déficit de IGF-I (42). Sin embargo, estudios posteriores sugieren que ni la GH ni el glucagón tienen influencia determinante con la resistencia a la insulina en los cirróticos (40). Schmuely y cols. (40) sugieren un papel importante de IGFBP1 en la modulación de la sensibilidad a la insulina. Los elevados niveles de IGFBP1 y los niveles descendidos de IGFBP3 pueden limitar la biodisponibilidad de IGF-I y consecuentemente, la resistencia a la insulina que se observa en los cirróticos podría ser el resultado de un descenso en la biodisponibilidad de IGF-I.

También se ha demostrado que los niveles bajos de IGF-I juegan un papel en la pérdida de masa ósea en pacientes cirróticos (43).

A pesar de que la cirrosis es una situación de deficiencia hormonal específica (IGF-I) nunca se ha planteado un tratamiento sustitutivo con administración de IGF-I exógena en esta enfermedad. Este hecho contrasta con la norma clínica de tratar las deficiencias hormonales con la sustancia exógena si esta se halla disponible. No es discutible que el hipotiroidismo, la insuficiencia suprarrenal o la diabetes deben ser tratadas con hormona tiroidea, glucocorticoides o insulina, respectivamente. La hipótesis de que el déficit de IGF-I podría participar fisiopatológicamente en la génesis de algunas complicaciones de la cirrosis llevó a plantear estudios experimentales para comprobarlo. A continuación se exponen datos experimentales que apoyan el uso de IGF-I como tratamiento hormonal sustitutivo en la cirrosis.

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE rhIGF-I EN LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

Existen resultados muy alentadores en ratas cirróticas tratadas con rhIGF-I y comparadas con ratas cirróticas tratadas con placebo. Tras administración subcutánea de dosis bajas de rhIGF-I (20 µg/kg/día) durante periodos cortos (14 ó 21 días) a ratas con cirrosis inducida por tetracloruro de carbono y fenobarbital, pudimos observar los efectos que se detallan a continuación:

1. Aumenta la ingesta, la eficiencia en la utilización del alimento ingerido, la incorporación de nitrógeno dietético al músculo y el balance de nitrógeno (44), incrementándose por todo ello la masa muscular. Todas las variables citadas estaban alteradas en las ratas cirróticas con respecto a animales control.

2. Normaliza la absorción intestinal de galactosa y restaura la atrofia de vellosidades asociada a la cirrosis (45-47). Es de destacar que los animales cirróticos no tratados presentan unas intensas alteraciones morfológicas de los *microvilli* intestinales y una marcada malabsorción de galactosa. Esos hallazgos se han comprobado tanto en vivo (46) como *in vitro* (45). El hecho de que la alteración funcional de la absorción sea paralela a la recuperación estructural de la mucosa intestinal, sugiere que el efecto trófico de IGF-I sobre la mucosa es esencial para la normalización de la absorción. Este efecto sobre los *microvilli* del yeyuno se ha observado tanto en cirrosis incipiente como en cirrosis avanzada donde la atrofia de los *microvilli* se ha normalizado tras la administración de rhIGF-I (47).

3. Normaliza la absorción intestinal de 4 aminoácidos diferentes en estudios realizados en vesículas aisladas del borde en cepillo de la mucosa intestinal de ratas tratadas y no tratadas (47,48). Del mismo modo que en los estudios de absorción de galactosa referidos previamente la alteración funcional se corrige en paralelo con la alteración morfológica. Sin embargo no mejora la moderada malabsorción de lípidos que presentan los animales cirróticos (49).

4. Mejora la osteopenia. Se comprobó un aumento de la densidad ósea sin modificación de la composición bio-

química del hueso. El efecto se debe, al menos en parte, a una disminución de la reabsorción ósea (50,51).

5. Revierte la atrofia testicular y las alteraciones histológicas testiculares que ocurren en la cirrosis; tales como la pérdida de la barrera hematotesticular, la reducción del diámetro de los túbulos, la pérdida de la línea germinal, la reducción de proliferación celular y la espermatogénesis tanto en estadios iniciales (52) como en la enfermedad avanzada (53). Además tiende a normalizar el funcionamiento del eje hipófiso-gonadal (53).

6. Restaura el tono somatoinérgico que está descendido en la cirrosis y favorece la inhibición de la secreción de GH (54).

7. Reduce la presión portal, endotoxemia, y traslocación bacteriana (55). Es de destacar que no hubo superposición de los valores de presión portal entre las ratas cirróticas tratadas con IGF-I y las no tratadas. La mejoría de la endotoxemia y la tanslocación bacteriana probablemente reflejan una mejoría de la función de barrera del intestino que impide la fuga de elementos intraluminales. Se observó la asociación de esta mejoría con disminución de la expresión de TNF α y aumento de la expresión de COX-2 en enterocitos por efecto del IGF-I. El descenso de la presión portal probablemente refleja la mejoría histológica del hígado con reducción de la fibrosis, aunque no pueden descartarse modificaciones en aspectos no estructurales.

8. Mejoría de la función hepática tanto de síntesis (aumento de los niveles de albúmina y de factores de coagulación) como de transporte (disminución de la bilirrubina) y una reducción de la fibrosis hepática (disminución de colágeno en tejido hepático y mejoría de un índice histológico de fibrosis) (56). Estos hallazgos son llamativos, ya que los hepatocitos de hígado sano tienen una expresión baja para los receptores de IGF-I (57) por lo que no debería esperarse un efecto del IGF-I exógeno en el tejido hepático. Sin embargo se ha observado intensa expresión de receptores para IGF-I en hepatocitos en regeneración (58), que también ocurre en la cirrosis, lo que podría explicar este efecto. El mecanismo íntimo de estas acciones se desconoce en detalle. Tras el tratamiento con rhIGF-I las ratas cirróticas muestran normalización de la función mitocondrial en el hígado (56), descenso en parámetros de estrés oxidativo y de los enzimas MPO e iNOS que se encuentran muy elevados en este tipo de cirrosis inducida por tetracloruro de carbono (59) y elevación de los enzimas antioxidantes SOD, catalasa y GSHPx (56). De estos hallazgos se puede concluir que IGF-I reduce la peroxidación lipídica e incrementa la actividad antioxidante en el hígado cirrótico con lo que protege al hígado del daño inducido por el tetracloruro de carbono. Además, los productos de peroxidación y los radicales libres son capaces de estimular la expresión de los genes del colágeno en los miofibroblastos (60), la actividad de la enzima prolil hidroxilasa (61) (enzima de la que depende la síntesis de colágeno) y activar las células estrelladas (62). Todas estas alteraciones revierten tras la administración de rhIGF-I a dosis bajas, demostrando los efectos antifibrogé-

nicos de IGF-I (63). Es interesante el estudio (64) que demuestra que ratones transgénicos que producen IGF-I bajo el control del promotor α SMA (α -actina del músculo liso que está expresado en las células estrelladas hepáticas), tras administración de tetracloruro de carbono, revierten el daño tisular y reducen los niveles de transaminasas. Estos efectos parecen estar mediados, al menos en parte, por la activación de HGF (factor de crecimiento de hepatocitario que estimula la regeneración tisular) y la inhibición de TGF β 1 (activador de las células estrelladas, inhibidor de la proliferación hepatocitaria y promotor de fibrogénesis).

Se han identificado varios genes cuya expresión está alterada en la cirrosis producida por tetracloruro de carbono. El tratamiento con rhIGF-I normaliza la expresión de la mitad de ellos (65). Uno de ellos es la serpina-2 que es un inhibidor de la proteasa serina y está considerada como el protector más importante de la mitocondria. Además rhIGF-I incrementa la actividad regenerativa, aumentando la expresión del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) y restaura parcialmente la expresión del gen del receptor de GH. Adicionalmente se ha descrito que estimula la producción del factor de crecimiento hepatocitario, un potente mitógeno y agente hepatoprotector (66).

En estudios realizados por otro grupo, se han demostrado los efectos hepatoprotectores de IGF-I en ratas con cirrosis experimental producida por ligadura del conducto biliar común. En los animales que recibieron rhIGF-I se observó una mejoría en los parámetros de función hepática, disminución del daño oxidativo y menor grado de fibrosis en el estudio histopatológico (67).

Además, realizando un clamp euglucémico con IGF-I en ratas cirróticas se observó un aumento en la síntesis de glucógeno por parte del músculo y una disminución en la producción endógena de glucosa, mejorando así la resistencia a la insulina (42).

Estos efectos hepatoprotectores de IGF-I podrían contribuir a la mejoría de la función hepática y de la fibrosis.

Globalmente, por tanto, la administración de rhIGF-I exógena a dosis bajas en ratas cirróticas mejora:

1. El hígado cirrótico a tenor de la mejoría observada en la fibrosis hepática, la función hepatocelular y la hipertensión portal. El aumento de función hepatocelular y la atenuación de la hipertensión portal son hechos capitales desde el punto de vista clínico, dado que son los determinantes de las manifestaciones clínicas de la cirrosis.

2. Las complicaciones extrahepáticas de la cirrosis: el estado nutricional, la osteopenia, la absorción de azúcares y aminoácidos, la función intestinal de barrera y la función y estructura gonadales. Probablemente esta mejoría depende tanto de efectos directos de IGF-I sobre órganos diana como de la mejoría de la función hepatocelular.

ADMINISTRACIÓN DE IGF-I EN SUJETOS NORMALES

En sujetos sanos se ha evaluado el efecto de IGF-I sobre el metabolismo, la función cardiovascular y la fun-

ción renal. La mayor parte de estos estudios se han realizado con administración aguda de dosis variables de rhIGF-I por vía intravenosa en infusión continua durante periodos de 2 a 8 horas o por vía subcutánea durante periodos máximos de 4 semanas. En ambos casos se utilizaron amplios rangos de dosis.

Los efectos metabólicos son dependientes de dosis y en gran medida, similares a los de la insulina.

En la tabla I se resumen los efectos de rhIGF-I al administrarlo a sujetos sanos:

Tabla I

<i>Función</i>	<i>Efectos de rhIGF-I</i>
Metabolismo de glucosa	↑ captación de glucosa ↓ producción hepática de glucosa ↑ sensibilidad a la insulina Hipoglucemia (especialmente administración i.v.)
Metabolismo de lípidos	↓ cetonas, ↓ triglicéridos y ↓ FFA
Metabolismo de proteínas	↑ síntesis de proteínas ↓ excreción de nitrógeno ↑ masa muscular Mejora la cicatrización
Función renal	↑ filtrado glomerular, ↑ flujo plasmático renal
Hormonas contrarreguladoras	↑ catecolaminas ↓ GH, ↓ glucagón

ADMINISTRACIÓN DE rhIGF-I A SERES HUMANOS EN SITUACIONES PATOLÓGICAS

rhIGF-I es un agente terapéutico debido a su gran variedad de efectos biológicos y sus acciones en diferentes tejidos. Por todos sus efectos se ha propuesto como terapia para osteoporosis (68,69) estados catabólicos como quemaduras (70), diabetes (71,72), obesidad, desórdenes neuromusculares (73,74), resistencia a la GH y resistencia a la insulina. Globalmente se podría concluir que el tratamiento con rhIGF-I ejerce un efecto hipoglucemiante por disminuir la resistencia periférica a la insulina que favorece el control de la diabetes, aumenta la síntesis proteica, retiene nitrógeno urinario, aumenta la masa ósea y muscular, incrementa la fuerza muscular y disminuye el catabolismo y la masa grasa. rhIGF-I se utilizó a dosis de entre 15 y 320 μ g/kg/día por vía subcutánea, con excelente tolerancia para las dosis inferiores a 80 μ g/kg/día. Las dosis de 160 y 320 μ g/kg/día se asociaron a la aparición de edema, molestias en articulación temporomandibular, cefalea, disnea, taquicardia, aumento de peso, ginecomastia, necrosis avascular, parálisis de Bell, aumento de presión intracraneal, y ocasionales episodios de hipoglucemia.

Cuando los niveles de IGF-I del paciente son muy bajos (enanismo tipo Laron) los efectos terapéuticos son mucho más intensos y los efectos secundarios nulos, lo que es congruente con los efectos esperables de una terapia hormonal sustitutiva en las que no se busca un efecto farmacológico sino fisiológico (sustitutivo).

IGF-I Y NEOPLASIA

Un problema teórico de la administración de IGF-I en la cirrosis sería el riesgo potencial de administrar un factor de crecimiento en una situación pre-neoplásica como es la cirrosis.

Existen comunicaciones en la literatura que sugieren un posible papel del IGF-I endógeno en el crecimiento tumoral, aunque no existen datos definitivos al respecto (75). Los datos principales son los siguientes:

1. Un estudio epidemiológico ha tratado de establecer una relación entre los niveles séricos de IGF-I y el cáncer de próstata (76). Los pacientes cuyas concentraciones plasmáticas de IGF-I correspondían al cuarto cuartil (294-500 ng/ml) presentaron un riesgo relativo de desarrollar cáncer de próstata 2,41 veces superior que aquellos cuya IGF-I correspondía al primer cuartil (99-185 ng/ml). Otros estudios lo han confirmado pero sin que haya llegado a poder establecerse una relación causal (77).

2. Los pacientes con acromegalia que están expuestos a niveles plasmáticos elevados de hormona de crecimiento, IGF-I e insulina durante años, presentan un aumento de riesgo de aparición de adenocarcinoma de colon (78).

3. Se ha observado una correlación positiva entre niveles de IGF-I en plasma y riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, pero no en postmenopáusicas. No hubo asociación entre las concentraciones de IGF-I y el riesgo de cáncer en el total de pacientes (79). También se relaciona al IGF-I como marcador de actividad tumoral este tipo de tumor (80).

4. Estudios epidemiológicos han sugerido que niveles altos de IGF-I se asocian a un incremento de riesgo de cáncer colorrectal, pulmón y próstata comparados con sujetos sanos con niveles de IGF-I más bajos (81).

5. Muchas líneas tumorales celulares presentan receptores para IGF-I, producen IGF-I y responden a la administración de IGF-I (82).

6. La inhibición de la unión de IGF-I a su receptor mediante anticuerpos inhibe el crecimiento de células tumorales en ratones atímicos. La aparición de glioblastoma en ratas se previene o trata mediante células inmunogénicas C6 que expresan mRNA antisentido para IGF-I (83).

7. No existen datos en la literatura que demuestren la transformación de una célula normal hacia la malignidad por efecto de la administración de IGF-I.

8. Hasta la fecha no se han publicado aparición de tumores en pacientes que hayan recibido IGF-I.

9. No se ha puesto en relación el IGF-I con el desarrollo de hepatocarcinoma.

Aunque estos estudios no establecen una relación de causa-efecto entre niveles de IGF-I y aparición de tumores, parece razonable que los tratamientos con esta hormona tengan finalidad sustitutiva sin que lleguen a elevar los niveles de IGF-I por encima del límite superior de la normalidad de modo persistente.

ADMINISTRACIÓN DE rhIGF-I EN PACIENTES CON CIRROSIS

Hasta el momento sólo se ha realizado un ensayo clínico administrando rhIGF-I de forma crónica en pacientes cirróticos (84). Se llevó a cabo un estudio piloto, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar los efectos de la administración de rhIGF-I en pacientes con cirrosis etílica o cirrosis biliar primaria durante cuatro meses. La dosis de tratamiento fue inicialmente de 20 µg/kg/día que fue elevándose semanalmente hasta alcanzar en el primer mes la dosis máxima de 50 µg/kg/día o 100 µg/kg/día.

La finalidad del estudio fue aplicar un tratamiento sustitutivo administrando exógenamente aquello que estos pacientes no pueden sintetizar. Para ser incluidos los pacientes debían presentar niveles muy bajos de IGF-I (por debajo de la media de IGF-I-2 DE).

Ocho pacientes con cirrosis etílica y uno con CBP recibieron rhIGF-I y siete pacientes con cirrosis etílica y dos con CBP recibieron placebo.

Los objetivos del estudio fueron evaluar los efectos de rhIGF-I en el sistema IGF-I/IGFBP, en la función hepática y en el estado nutricional.

El estudio evaluado críticamente tiene dos limitaciones principales: un número de pacientes bajo, al tratarse de un estudio piloto y una dosis de IGF-I que no logró plenamente el objetivo de sustitución dado que los pacientes no alcanzaron valores normales de IGF-I a lo largo del estudio.

El estudio mostró tres hallazgos principales en los pacientes tratados con rhIGF-I:

1. Un significativo aumento de los niveles de albúmina sérica que se correlaciona con los niveles del cociente IGF-I/IGFBP3, un índice de biodisponibilidad de IGF-I.

2. Una tendencia hacia el incremento del gasto energético basal (REE) que alcanza significación en el subgrupo de pacientes alcohólicos.

3. Los niveles de IGF-I total y los niveles del cociente IGF-I/IGFBP3 se elevaron en el grupo de pacientes tratados con rhIGF-I aunque la concentración de IGF-I alcanzó los valores normales a las 7 horas de la inyección, volviendo a caer por debajo de los límites de la normalidad a las 24 horas.

IGF-I fue más efectivo en aquellos pacientes cuyo deterioro nutricional era menor y tenían un índice de biodisponibilidad de la hormona mayor y presentaban una cirrosis alcohólica.

Otro hallazgo interesante del trabajo es la excelente tolerancia al tratamiento, sin haberse evidenciado efectos secundarios importantes.

CONSIDERACIONES FINALES

El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) puede considerarse como un marcador temprano de la reserva funcional o capacidad funcional hepatocelular (85,86). Un descenso acentuado ya se observa en esta-

dios precoces de la enfermedad cirrótica (estadio A de Child-Pugh). Antes de que otros parámetros de afectación de función hepática aparezcan (descenso de albúmina o alargamiento del tiempo de protrombina o la hiperbilirrubinemia) ya se encuentra muy descendido (85). Además, se ha demostrado en varios estudios que tras administrar GH a pacientes cirróticos la mayor capacidad de síntesis de IGF-I discrimina a aquellos pacientes que tendrán una mayor supervivencia (87). También se ha descrito que el descenso acentuado de IGF-I se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar un hepatocarcinoma (88) y un peor pronóstico en los pacientes que requieren cirugía hepática (89). Por todo ello, se considera que los niveles de IGF-I tienen valor pronóstico de supervivencia en pacientes cirróticos (85,90,91).

Los niveles de IGF-I son probablemente el resultado final de la actuación sinérgica de muchos factores. El primordial es la severidad de la enfermedad hepática con la consiguiente pérdida de hepatocitos y células hepáticas no parenquimatosas capaces de segregar IGF-I y sus proteínas transportadoras. Otros factores que influyen en los valores de IGF-I son el estado nutricional (92), el grado de hipertensión portal o el hiperestrogenismo, todos ellos en parte relacionados con el desarrollo de la enfermedad hepática (85).

La asociación del estadio funcional hepático (Child-Pugh) con la determinación de los niveles de IGF-I e IGFBP3 basales o tras la estimulación con GH (87) predice la severidad de la enfermedad con más exactitud que el estadio de Child-Pugh solo (93).

Aunque el único tratamiento eficaz en la cirrosis es el trasplante hepático, es importante investigar en aquellos tratamientos coadyuvantes que hagan que los pacientes cirróticos mejoren su supervivencia, bien por mejoría de su enfermedad o de las complicaciones de la misma, bien por llegar al momento del trasplante en las mejores condiciones posibles.

Los resultados expuestos hacen que sean necesarios nuevos estudios para confirmar los efectos beneficiosos que se han observado. Además deben dirigirse los estudios a determinar la dosis, el ritmo de administración y la duración del tratamiento con IGF-I. Es preciso investigar si el efecto beneficioso es influido por la etiología de la cirrosis o el estadio de la enfermedad lo que permitirá identificar los subgrupos de pacientes que más podrán beneficiarse de este tratamiento. Estos estudios suponen un primer paso para obtener tratamientos de la cirrosis que vayan más allá de la prevención o tratamiento de las complicaciones y que permitan modificar la historia natural de la enfermedad y retrasar o idealmente evitar el trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quiroga J, Beloqui O, Castilla A. Cirrhosis. En: Prieto J, Rodés J, Shafritz DA, editores. *Hepatobiliary diseases*. Berlin: Springer-Verlag; 1992. p. 323-415.
2. Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Guptan RC. Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: A comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 777-83.
3. Bruguera Cortada M, Rodés Teixidor J. Cirrosis hepática compensada. En: Bruguera Cortada M, Miño Fugarolas G, Pons Romero F, Moreno Otero R, editores. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas*. Asociación Española para el Estudio del Hígado; 1997. p. 45-50.
4. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-8.
5. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997; 336: 633-40.
6. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68-91.
7. Baxter RC. The somatomedins: insulin-like growth factors. *Adv Clin Biochem* 1986; 25: 49-115.
8. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.
9. Blomsma MC, de Knecht RJ, Dullaart RPF, Jansen PLM. Insulin-like growth factor-1 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 1133-8.
10. Zapf J, Waldvogel M, Froesch ER. Binding of non-suppressible insulin-like activity to human serum: Evidence for a carrier protein. *Arch Biochem Biophys* 1975; 168: 638-45.
11. Schmid C. Insulin-like growth factors. *Cell Biol Inter* 1995; 19: 445-57.
12. Rosenzweig SA. What's new in the IGF-binding proteins? *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 329-36.
13. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2002; 23: 824-54.
14. Scharf JG, Ramadori G, Bräulke T, Hartmann H. Synthesis of insulin-like growth factor binding proteins and of the acid-labile subunit in primary cultures of rat hepatocytes, of Kupffer cells, and in cocultures: regulation by insulin, insulin-like growth factor and growth hormone. *Hepatology* 1996; 23: 818-27.
15. Bale LK, Conover CA. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-3 messenger ribonucleic acid expression by insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1992; 131: 608-14.
16. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 1997; 18 (6): 801-31.
17. Werner H, Woloschak M, Stannard B, Shen-Orr Z, Roberts Jr CT, Le Roith D. The insulin-like growth factor I receptor: molecular biology, heterogeneity and regulation. In: LeRoith D, editor. *Insulin-like growth factors: Molecular and cellular aspects*. CRC Press, Boca Raton; 1991. p. 17-47.
18. Yu H, Mistry J, Nicari MJ, Khosravi MJ, Diamandis A, Van Doorn J, et al. Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 166-72.
19. Hall K, Hilding A, Thoren M. Determinants of circulating insulin-like growth factor-I. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 48-57.
20. Rasmussen MH, Frystyk J, Andersen T, Breum L, Christiansen JS, Hilsted J. The impact of obesity, fat distribution, and energy restriction on insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-binding protein-3, insulin, and growth hormone. *Metabolism* 1994; 43: 315-9.
21. Laron Z, Klinger B. Comparison of the growth promoting effects of the insulin-like growth factor I and growth hormone in the early years of life. *Acta Paediatr* 2000; 89: 38-41.
22. Laron Z, Anin S, Klipper-Aurbach Y, Klinger B. Effects of insulin-like growth factor on linear growth, head circumference, and body fat in patients with Laron-type dwarfism. *Lancet* 1992; 339: 1258-61.
23. Russell-Jones DL, Umpleby AM, Hennessy TR, Bowes SB, Shojaei-Moradie F. Use of leucine clamp to demonstrate that IGF-I actively stimulates protein synthesis in normal humans (editorial). *Am J Physiol* 1994; 267: 591-8.
24. Thoren M, Wivall-Helleryd I, Blum W, Hall K. Effects of repeated subcutaneous administration of recombinant human insulin-like

- growth factor I in adults with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 33-40.
25. Welle S, Thornton C, Statt M, McHenry B. Growth hormone increases muscle mass and strength but does not rejuvenate myofibrillar protein synthesis in healthy subjects over 60 years old. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3239-43.
 26. 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: E130-3.
 27. Kudo Y, Iwashita M, Iguchi T, Takedu Y. The regulation of L-proline transport by insulin-like growth factor-I in human osteoblasts-like SaOS-2 cells. *Pflugers Arch* 1996; 432: 419-25.
 28. Laron Z, Klinger B. Effect of insuline-like growth factor treatment on serum androgens and testicular and penile size in males with Laron syndrome (primary growth hormone resistance). *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 176-80.
 29. Ohneda K, Ulshen MH, Fuller CR, D'Ercole AJ, Lund PK. Enhanced growth of small bowel in transgenic mice expressing human insulin-like growth factor I. *Gastroenterology* 1997; 112: 444-54.
 30. Gutierrez-Ospina G, Calikoglu AS, Ye P, D'Ercole AJ. In vivo effects of insulin-like growth factor I on the development of sensory pathways: analysis of the primary somatic sensory cortex (S1) of transgenic mice. *Endocrinology* 1996; 137: 5484-92.
 31. Caufriez A, Reding P, Urbain D, Goldstein J, Copinschi G. Insulin-like growth factor: A good indicator of functional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 317-21.
 32. Cuneo RC, Hickman PE, Wallace JD, Teh BT, Ward G, Veldhuis JD, et al. Altered endogenous growth hormone secretory Kinetic and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 265-75.
 33. Donaghy A, Ross R, Wicks C, Hughes SC, Holly J, Gimson A, et al. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis: A pilot study of efficacy and safety. *Gastroenterology* 1997; 113: 1617-22.
 34. Assy N, Hochberg Z, Amit T, Shen-Orr Z, Enat R, Baruch Y. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 796-802.
 35. Scharf JG, Schmitz F, Frystyk J, Skjaerbaek C, Moesus H, Blum WF, et al. Insulin-like growth factor-I serum concentrations and patterns of insulin-like growth factor binding proteins in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1996; 25: 689-99.
 36. Schmueli E, Stewart M, Alberti G, Record C. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and insulin resistance in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 322-8.
 37. Chang TC, Lin JJ, Yu SC, Chang TJ. Absence of growth hormone receptor in hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver. *Hepatology* 1990; 11: 123-6.
 38. Donaghy AJ, Delhanty PJD, Ho KK, Williams R, Baxter RC. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 36: 751-8.
 39. Shen XY, Holt RIG, Miell JP, Justice S, Portmann B, Postel-Vinay MC, et al. Cirrhotic liver expresses low levels of the full-length and truncated growth hormone receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (7): 2532-8.
 40. Shmueli E, Miell JP, Stewart M, Alberti KGMM, Record CO. High insulin-like growth factor binding protein 1 levels in cirrhosis; Link with insulin resistance. *Hepatology* 1996; 24: 127-33.
 41. Donaghy A, Ross R, Gimson A, Hughes SC, Holly J, Williams R. Growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 21: 680-8.
 42. Petersen KF, Jacob R, West AB, Sherwin RS, Schulman GI. Effects of insulin-like growth factor I on glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol* 1997; 273: E1189-93.
 43. Gallego-Rojo FJ, González-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernández-Pérez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-9.
 44. Picardi A, Costa de Oliveira A, Muguerra B, Tosar A, Quiroga J. Low doses of insulin-like growth factor I improve nitrogen retention and food efficiency in rats with early cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 191-202.
 45. Castilla-Cortázar I, Prieto J, Urdaneta E, Pascual M, Nuñez M, Zudaire E, et al. Impaired intestinal sugar transport in cirrhotic rats: Correction by low doses of insulin-like growth factor I. *Gastroenterology* 1997; 113: 1180-7.
 46. Castilla-Cortázar I, Picardi A, Tosar A, Ainzua J, Urdaneta E, García M, et al. Effect of insulin-like growth factor I on in vivo intestinal absorption of D-galactosa in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1999; 276: G637-G42.
 47. Castilla-Cortázar I, Pascual M, Urdaneta E, Pardo J, Puche JE, Vivas B, et al. Jejunal microvilli atrophy and reduced nutrient transport in rats with advanced liver cirrhosis: improvement by Insulin-like growth factor I. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 12-20.
 48. Pascual M, Castilla-Cortázar I, Urdaneta E, Quiroga J, García M, Picardi A, et al. Altered intestinal transport of amino acids in cirrhotic rats: the effect of insulin-like growth factor-I. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: 319-24.
 49. Pérez R, Castilla-Cortázar I, Núñez M, Pardo A, Mirpurdi E, García M, et al. IGF-I does not improve fat malabsorption in cirrhotic rats. *J Physiol Biochem* 2001; 57: 59-60.
 50. Cemborain A, Castilla-Cortázar I, García M, Quiroga J, Muguerra B, Picardi A, et al. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol* 1998; 28: 122-31.
 51. Cemborain A, Castilla-Cortázar I, García M, Muguerra B, Delgado G, Díaz-Sánchez M, et al. Effects of IGF-I treatment on osteopenia in rats with advanced liver cirrhosis. *J Physiol Biochem* 2000; 56: 91-9.
 52. Castilla-Cortázar I, Díez N, García-Fernández M, Puche JE, Díez-Caballero F, Quiroga J, et al. Hematotesticular barrier is altered from early stages of liver cirrhosis: effect of insulin-like growth factor I. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2529-34.
 53. Castilla-Cortázar I, García M, Quiroga J, Díez N, Díez Caballero F, Calvo A, et al. Insuline-like growth factor reverts testicular atrophy in rats with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 592-600.
 54. Castilla-Cortázar I, Aliaga-Montilla MA, Salvador J, García M, Delgado G, González-Barón S, et al. Insulin-like growth factor-I restores the reduced somatostatinergic tone controlling growth hormone secretion in cirrhotic rats. *Liver* 2001; 37: 215-9.
 55. Lorenzo-Zúñiga V, Rodríguez-Ortigosa CM, Bartolí R, Martínez-Chantar ML, Martínez-Peralta L, Pardo A, et al. Insulin-like growth factor I improves intestinal barrier function in cirrhotic rats. *Gut* 2006; 55: 1306-12.
 56. Castilla-Cortázar I, García M, Muguerra B, Quiroga J, Pérez R, Santidrián S, et al. Hepatoprotective effects of insulin-like growth factor I in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1682-91.
 57. Nissley P, Lopaczynski W. Insulin-like growth factor receptors. *Growth Factors* 1991; 5: 29-43.
 58. Caro JF, Poulos J, Ittoop O, Pories WJ, Flickinger EG, Sinha MK. Insulin-like growth factor-I binding in hepatocytes from human liver, human hepatoma, and normal, regenerating, and fetal rat liver. *J Clin Invest* 1988; 81: 976-81.
 59. García-Fernández M, Castilla-Cortázar I, Díaz-Sánchez M, Navarro I, Puche JE, Castilla A, et al. Antioxidant effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in rats with advanced liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 7.
 60. Bedossa P, Houglum K, Trautwein C, Holstege A, Chojkier M. Stimulation of collagen alpha 1 (I) gene expression is associated with lipid peroxidation in hepatocellular injury: a link to tissue fibrosis? *Hepatology* 1994; 19: 1262-71.
 61. Yamada S, Yamada M, Murawaki Y, Hirayama C. Increase in lipoperoxides and prolyl hydroxylase activity in rat liver following chronic ethanol feeding. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 1015-29.
 62. Mc Cullough AJ. In: Rector WG, editor. Complications of chronic liver disease. St. Louis: Mosby Year Book Inc; MO; 1992. p. 182-211.
 63. Muguerra B, Castilla-Cortázar I, García M, Quiroga J, Santidrián S, Prieto J. Antifibrogenic effect in vivo of low doses of insulin-like growth factor-I in cirrhotic rats. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536: 185-95.
 64. Sanz S, Pucilowska JB, Liu S, Rodríguez-Ortigosa CM, Lund PK, Brenner DA, et al. Expression of insulin-like growth factor I by activated hepatic stellate cells reduces fibrogenesis and enhances regen-

- eration after liver injury. *Gut* 2005; 54: 134-41.
65. Mirpuri E, García-Trevijano ER, Castilla-Cortázar I, Berasain C, Quiroga J, Rodríguez-Ortigosa C, et al. Altered liver gene expression in CCl4-cirrhotic rats is partially normalized by insulin-like growth factor-I. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 242-52.
 66. Skrtic S, Wallenius K, Gressner AM, Jansson JO. Insulin-like growth factor signaling pathways in rat hepatic stellate cells: importance for deoxyribonucleic acid synthesis and hepatocyte growth factor production. *Endocrinology* 1999; 140: 5729-35.
 67. Canturk NZ, Canturk Z, Ozden M, Dalcik H, Yardimoglu M, Tubulas F. Protective effect of IGF-I on experimental liver cirrhosis-induced common bile duct ligation. *Hepatogastroenterol* 2003; 50: 2061-6.
 68. Johansson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sorensen OH, Ljunghall S. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 44-8.
 69. Rubin CD, Reed B, Shkhaee K, Pak CY. Treating a patient with the Werner syndrome and osteoporosis using recombinant human insulin-like growth factor. *Ann Intern Med* 1994; 121: 665-8.
 70. Cioffi WG, Gore DC, Rue LW 3rd, Carrougher G, Guler HP, McManus WF, Pruitt BA Jr. Insulin-like growth factor-I lowers protein oxidation in patients with thermal injury. *Ann Surg* 1994; 220: 310-6.
 71. Carroll PV, Umpleby M, Ward GS, Imuere S, Alexander E, Dunger D, et al. rhIGF-I administration reduces insulin requirements, decrease growth hormone secretion, and improves the lipid profile in adults with IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1453-8.
 72. Moses AC, Young SC, Morrow LA, O'Brien M, Clemmons DR. Recombinant human insulin-like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 91-100.
 73. Lai EC, Felice KJ, Festoff BW, Gawell MJ, Gelinas DF, Kratz R, et al. Effect of recombinant human insulin-like growth factor-I on progression of ALS. A placebo-controlled study. The North America ALS/IGF-I Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1621-30.
 74. Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ, Gertner JM, Manzione D, Bier DM, Matthews DE, et al. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3715-23.
 75. Ibrahim YH, Yee D. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 261-9.
 76. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 536-66.
 77. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, Stampfer M, Trichopoulos D, Adami HO. Insulin-like growth factor I in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *BR-J-Cancer* 1997; 76 (9): 1115-8.
 78. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, et al. Acromegaly, clonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 17-22.
 79. Hankinson SE, Willet WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393-6.
 80. Vadgama JV, Wu Y, Datta G, Khan H, Chillar R. Plasma insulin-like growth and serum IGF-I 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: 330-40.
 81. Juul A. Determination of insulin-like growth factor-I in the monitoring of growth hormone treatment with respect to efficacy of treatment and side effects: Should potential risks of cardiovascular disease and cancer be considered? *Horm Res* 1999; 51 (Supl. 3): 141-8.
 82. Baserga R. The insulin-like growth factor I receptor: a key to tumor growth? *Cancer Res* 1995; 55: 249-52.
 83. Trojan J, Johnson TR, Rudin SD, Tykocinski ML, Ilan J. Treatment and prevention of rat glioblastoma by immunogenic C6 cells expressing antisense insulin-like growth factor-I RNA. *Science* 1993; 259: 94-7.
 84. Conchillo M, de Knecht RJ, Payeras M, Quiroga J, Sangro B, Herrero JI, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) replacement therapy increases albumin concentration in liver cirrhosis: Results of a pilot randomized controlled clinical trial. *J Hepatol* 2005; 43: 630-6.
 85. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, et al. Nutritional and prognostic significance of insulin-like growth factor I in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 1997; 13: 185-90.
 86. Caufriez A, Reding P, Urbain D, Goldstein J, Copinschi G. Insulin-like growth factor: A good indicator of functional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 317-21.
 87. Assy N, Hochberg Z, Enat R, Baruch Y. Prognostic value of generation of growth hormone-stimulated insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding protein-3 in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1317-21.
 88. Mazzioti G, Sorvillo F, Morisco F, Carbone A, Rotondi M, Stornaiuolo G, et al. Serum insulin-like growth factor I evaluation as a useful tool for predicting the risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 2002; 95: 2539-45.
 89. Inaba T, Saito H, Inoue T, Han I, Furukawa S, Matsuda T, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor I axis alterations contribute to disturbed protein metabolism in cirrhosis patients after hepatectomy. *J Hepatol* 1999; 31: 271-6.
 90. Min J, Yu H, Yan H, He L, Liu H, Zhao C. The growth hormone and insulin-like growth factors axis in liver failure patients. *Zhonghua Gan Zang Bing ZaZhi* 2001; 9 (Supl.): 76-8.
 91. Möller S, Becker U, Juul A, Skakkebaek NE, Christensen E. Prognostic value of insulinlike growth factor I and its binding protein in patients with alcohol-induced liver disease. EMALD group. *Hepatology* 1996; 23: 1073-8.
 92. Mendenhall CL, Chernauek SD, Ray MB, Gartside PS, Roselle GA, Grossman CJ, et al. The interactions of insulin-like growth factor I (IGF-I) with protein-calorie malnutrition in patients with alcoholic liver disease: V.A. Cooperative study on alcoholic hepatitis VI. *Alcohol Alcoholism* 1989; 24 (4): 319-29.
 93. Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II, IGFBP3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2740-3.