

Médica Sur

Volumen
Volume **11**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2004**

Artículo:

Papel fisiológico del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y sus proteínas transportadoras durante el embarazo

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Papel fisiológico del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y sus proteínas transportadoras durante el embarazo

Eulises Díaz Díaz,* Raúl Pichardo-Bahena,** Fernando Larrea Gallo,* Ali Halhali Baghdad*

Resumen

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y sus proteínas transportadoras (IGFBPs), desempeñan un papel importante en la regulación del crecimiento fetal. Estos factores proteínicos son producidos virtualmente por todos los órganos fetales desde el desarrollo temprano y son potentes estimuladores de la división y la diferenciación celular. Esta revisión está encaminada a discutir algunos aspectos generales del papel fisiológico del IGF-I y sus IGFBPs durante el embarazo, la regulación de las acciones biológicas del IGF-I por sus IGFBPs y las alteraciones de estos factores durante el retraso del crecimiento intrauterino y la preeclampsia.

Palabras clave: IGF-I, IGFBPs, GH placentaria, hPL, crecimiento fetal.

Introducción

Durante la gestación se establece una interrelación morfológica y fisiológica entre la madre y el feto en desarrollo. Esta interrelación es finamente regulada por factores hormonales que regulan el metabolismo materno, el funcionamiento óptimo de la placenta y garantizan el crecimiento adecuado del feto en desarrollo. Entre estos factores hormonales podemos citar al IGF-I y sus IGFBPs. Estos factores proteínicos son producidos virtualmente por todos los órganos fetales desde etapas muy tempranas del desarrollo y son potentes estimuladores de la división y la diferenciación celular. El IGF-I es el factor de crecimiento que mejor se correlaciona con el peso del feto en desarrollo a lo largo de la gestación; observándose alteraciones en sus concentraciones circulantes en condiciones en las cuales el crecimiento fetal se ve comprometido. Esta revi-

Abstract

Insulin-like growth factor I (IGF-I) and its binding proteins (IGFBPs), have a very important role in the regulation of fetal growth. These protein factors are produced virtually by all fetal organs since early development and are powerful stimulators of cellular division and differentiation. The objective of this review is discuss about the physiological role of IGF-I and its IGFBPs during pregnancy, the regulation of the biological actions of IGF-I by its IGFBPs, and the alterations of this factors during the intrauterine growth retardation and preeclampsia.

Key words: IGF-I, IGFBPs, placental GH, hPL, fetal growth.

sión está encaminada a discutir algunos aspectos generales del papel fisiológico del IGF-I y sus IGFBPs durante el embarazo, la regulación de las acciones biológicas del IGF-I por sus IGFBPs y las alteraciones de estos factores durante el retraso del crecimiento intrauterino y la preeclampsia.

IGF-I e IGFBPs

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I, del inglés Insulin-Like Growth Factor-I), así como sus 6 proteínas transportadoras conocidas como IGFBPs (del inglés Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins) son proteínas de secreción, por lo que comparten los mismos mecanismos de biosíntesis y secreción de otras proteínas tales como albúmina, enzimas pancreáticas e insulina.

Regulación de la expresión génica de IGF-I y sus IGFBPs

El gen que codifica para IGF-I se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 12.¹ Los genes que codifican para IGFBP-1 y para IGFBP-3 están localiza-

* Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ). México, D.F.

** Departamento de Anatomía Patológica. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

dos en el brazo corto del cromosoma 7, ambos están asociados con el gen HOX A; los que codifican para IGFBP-2 y para IGFBP-5 están localizados en el brazo largo del cromosoma 2, asociados con el gen HOX D, el que codifica para IGFBP-4 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17, asociado con el gen HOX B y el que codifica para IGFBP-6 en el cromosoma 12 asociado con el gen HOX C.²

El IGF-I es una hormona de naturaleza peptídica de bajo peso molecular, que es expresada por todos los tejidos adultos y fetales desde las primeras etapas de la vida. El gen del IGF-I abarca más de 45 kb del ADN genómico y está conformado por 6 exones y 5 intrones y posee al menos dos sitios promotores.³ Se han descrito varios transcriptos (ARNm) del gen producido por cortes y empalmes alternativos de los diferentes exones que lo conforman^{3,4} (*Figura 1*). Debido a que las tallas moleculares reportadas por los diferentes autores no siempre coinciden, se han utilizado intervalos para su detección que van desde 0.9-1.2, 1.5-1.9, 4.7 y 7-7.5 kb. Todos estos transcriptos producen, al final del proceso de maduración, un único producto proteínico de 7.6 kDa con estructura muy similar a la de la proinsulina. Al igual que la proinsulina, el IGF-I está formado por una cadena polipeptídica simple y posee tres puentes disulfuros intracatenario. Tanto el IGF-I como la proinsulina poseen regiones hidrofóbicas idén-

ticas, asimismo, las cadenas A y B del IGF-I son muy similares a las de la insulina.⁵

La expresión del IGF-I y de sus IGFBPs es regulada por factores hormonales tales como la hormona del crecimiento (GH) los esteroides sexuales, las hormonas tiroideas y la insulina. Los factores nutricionales como el consumo de proteínas, energía y micronutrientos como el zinc (Zn) son también importantes reguladores de su síntesis.^{6,7}

El IGF-I puede tener acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas.^{8,9} La presencia de dos sitios promotores en el gen del IGF-I garantiza la expresión diferencial que ocurre entre el hígado y el resto de los tejidos. Se han descrito dos tipos fundamentales de transcriptos (ARNm) del IGF-I, identificados uno en el tejido hepático y el otro en el resto de tejidos, los cuales codifican para el mismo péptido maduro. Estos ARNm contienen diferentes regiones 5' no traducible debido al uso de diferentes sitios de iniciación en el exón 1 o en el exón 2. Los transcriptos a partir del exón 2 son producidos por el hígado, son regulados fundamentalmente por la GH, la ingesta de proteínas y energía, así como los micronutrientos tales como el Zn. Su producto proteínico está destinado a cumplir las funciones endocrinas del IGF-I. Los transcriptos producidos a partir del exón 1 se encuentran en todos los tejidos extrahepáticos y su regulación no es por GH; en su

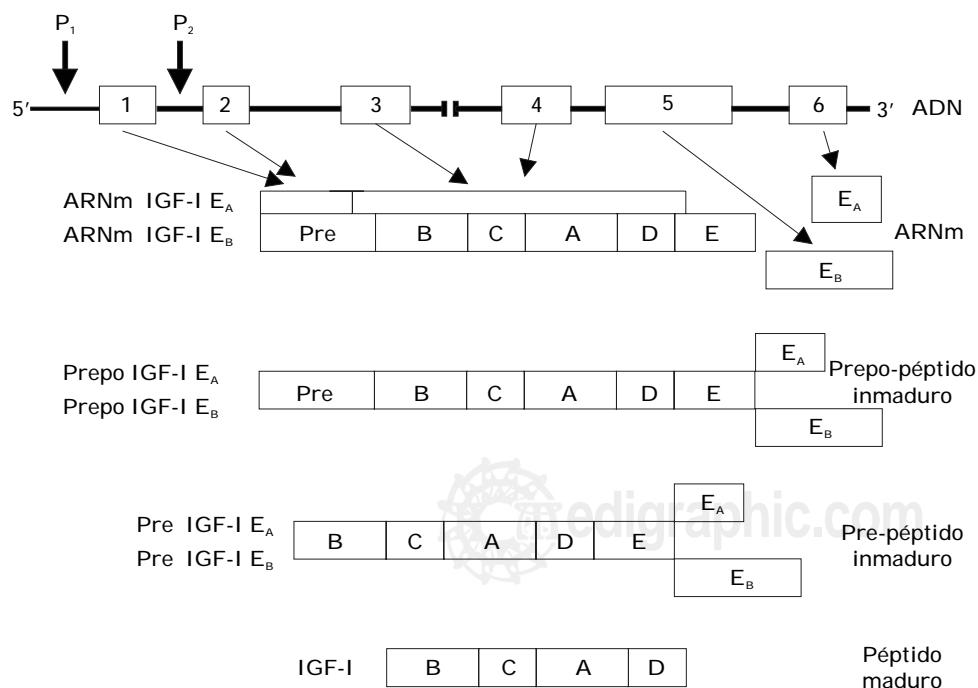


Figura 1. Representación esquemática del procesamiento del gen IGF-I. Se muestra la distribución de los exones y los intrones, los dos sitios promotores (P_1 y P_2), la región del péptido señal (Pre), los dominios A-E y la forma final de IGF-I maduro contenido los dominios A-D [Adaptado de Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors* 1991; 5(1): 3-18].

lugar otras hormonas tales como los estrógenos sexuales y las hormonas tiroideas son las reguladoras fundamentales. El IGF-I producido en los tejidos extrahepáticos desempeña funciones autocrina-paracrinas¹⁰ (*Figura 1*).

Durante la vida posnatal, el hígado representa la fuente de mayor producción de IGF-I y de sus IGFBPs, y su síntesis está regulada por el estado nutricio y la GH, quien promueve la transcripción del gen del IGF-I^{4,11} y de algunas de sus IGFBPs, fundamentalmente de la IGFBP-3.² Los factores nutricios como el aporte energético, proteínico y de Zn están también involucrados en la regulación de la síntesis del IGF-I y de sus IGFBPs, así como del crecimiento.^{6,7,12} El Zn es considerado como un factor de crecimiento, lo cual ha sido ampliamente comprobado, ya que la administración de este nutriente a niños desnutridos estimula el crecimiento y se asocia con un incremento en los niveles de IGF-I.¹³ En experimentación animal, se ha demostrado que el Zn aumenta la expresión de IGF-I y modifica la producción de sus IGFBPs.¹⁴ También se ha visto que la supplementación con IGF-I no es eficiente para garantizar el crecimiento en condiciones de deficiencia de Zn.¹⁵

Síntesis y regulación de IGF-I durante el embarazo

Como hemos mencionado, la síntesis del IGF-I y de sus IGFBPs es regulada por factores hormonales como la GH, las hormonas tiroideas, la insulina y por factores nutricionales como el consumo de proteínas, energía y micronutrientos como el Zn.^{6,7}

Durante el embarazo, la producción hipofisiaria de GH está disminuida, mientras que la concentración de IGF-I aumenta a lo largo del embarazo, alcanzándose las mayores concentraciones al final del embarazo. Este aumento se asocia al incremento en la síntesis de GH placentaria cuya estructura es muy similar a la hipofisiaria pero es codificada por un gen diferente.¹⁶⁻¹⁸ La GH placentaria es secretada a la circulación materna, donde ejerce un efecto importante en la estimulación de la producción hepática de IGF-I en la madre. En el compartimiento fetal la GH placentaria no presenta efectos ya que no es capaz de cruzar la barrera placentaria. En el compartimiento materno, el IGF-I estimula los procesos anabólicos, lo que resulta en el aumento del tejido graso y del glucógeno hepático.¹⁶⁻¹⁸ La secreción de GH placentaria a la circulación materna es menor en mujeres embarazadas con retraso del crecimiento intrauterino. Lo anterior resulta en una menor producción hepática de IGF-I y por tanto en la dis-

minución de los procesos anabólicos, lo que garantiza una mayor disponibilidad de nutrientes en la circulación materna para ser transportados hacia el feto en crecimiento bajo condiciones desfavorables. Sin embargo, este mecanismo compensatorio no es suficiente para garantizar el adecuado crecimiento fetal, lo que sugiere la participación de otros factores.

Otro factor hormonal involucrado en la regulación de la síntesis del IGF-I durante el embarazo es el lactógeno placentario humano (hPL).¹⁸ El lactógeno placentario humano, la hormona proteínica más abundantemente producida por la placenta pasa a la circulación materna y fetal, donde desempeña diversos papeles. En la circulación materna, el hPL presenta un efecto anti-insulínico, lo que induce a la acumulación de nutrientes en la circulación materna, los cuales pueden ser transportados preferentemente hacia el feto a través de la placenta.¹⁷ En la circulación fetal, el hPL estimula la síntesis de IGF-I y de glucógeno hepático, además de estimular el crecimiento fetal al unirse a receptores tipo lactogénicos.¹⁸

Síntesis de IGF-I durante la vida posnatal

En los primeros días posteriores al nacimiento, las concentraciones de IGF-I disminuyen con respecto a las concentraciones encontradas en la circulación fetal al final del embarazo. En los días posteriores al parto, las concentraciones circulantes de IGF-I aumentan y siguen incrementándose a lo largo de toda la niñez, alcanzando niveles máximos en la pubertad, lo que coincide con el incremento de los esteroides sexuales. A partir de los 25 años de edad y hasta los 60, las concentraciones séricas de IGF-I se mantienen constantes, observándose una disminución en dichas concentraciones a partir de los 60 años de edad.¹⁹

Transporte de IGF-I en la circulación

Después de ser sintetizado, el IGF-I es liberado a la circulación donde es transportado por sus IGFBPs. Solamente el 1% del IGF-I circula en forma libre ya que el 75% circula unido a la IGFBP-3, formando un complejo macromolecular que no puede atravesar el endotelio vascular, aumentando su vida media de 10 minutos cuando está libre a 15 horas cuando está unido a la IGFBP-3. El otro 24% se encuentra unido al resto de las IGFBPs, fundamentalmente a la IGFBP-1 e IGFBP-2 que son de menor tamaño y sí son capaces de atravesar el endotelio vascular.²

Funciones biológicas del IGF-I

El IGF-I es capaz de estimular el crecimiento del cartílago, la síntesis de ARN, de ADN y de proteínas; así como de estimular procesos anabólicos. Durante el embarazo, estimula la división celular y el crecimiento de los tejidos maternos, a la vez que estimulan los procesos anabólicos que dan como resultado el incremento del tejido graso, de las reservas de glucógeno hepático, así como el desarrollo de las glándulas mamarias entre otras modificaciones. En esencia el IGF-I tiene efectos similares a los de la insulina sobre el músculo y la placenta al estimular el transporte de aminoácidos y glucosa, así como inhibir la lipólisis en el tejido adiposo. Por otra parte, el IGF-I juega un papel importante en el crecimiento como lo demuestra la estrecha correlación entre las concentraciones circulantes de este factor y la velocidad de crecimiento de los niños.²⁰

Regulación de la actividad biológica del IGF-I por sus IGFBPs

Es bien conocido que los efectos del IGF-I son modulados por sus IGFBPs.² Para que el IGF-I pueda ejercer su efecto anabólico y estimular el crecimiento y maduración

fetal, es necesario que éste pase del torrente sanguíneo hacia el espacio extravascular y se ponga en contacto con su receptor específico sobre la superficie de sus células blanco. Para que esto ocurra son necesarios dos procesos: que el IGF-I se libere de la IGFBP-3, la que es considerada el reservorio biológico de IGF-I en la circulación, que por su tamaño no puede atravesar el endotelio vascular, esto se logra a través de la degradación enzimática de la IGFBP-3, produciendo una disminución entre 20-30 veces de su afinidad por el IGF-I, lo que se traduce en mayor concentración de IGF-I libre²¹ (*Figura 2*). Durante el embarazo se produce un incremento en la proteólisis de la mayoría de las proteínas transportadoras del IGF-I, fundamentalmente de la IGFBP-3. Se ha observado que el nivel de proteólisis de la IGFBP-3 es más marcado en mujeres con embarazo múltiple o en condiciones de insuficiencia útero-placentaria, donde la demanda fetal de IGF-1 es mayor.²² Este fenómeno de proteólisis ha sido ampliamente descrito en el suero materno,^{23,24} pero parece también producirse en alguna medida en el suero proveniente de fetos con retraso en el crecimiento intrauterino, sin embargo, la regulación del ensamblaje de la IGFBP-3 con su subunidad sensible a condiciones ácidas, parece ser la forma fundamental de regular la concentración de IGFBP-3 en la circulación fetal.²⁵

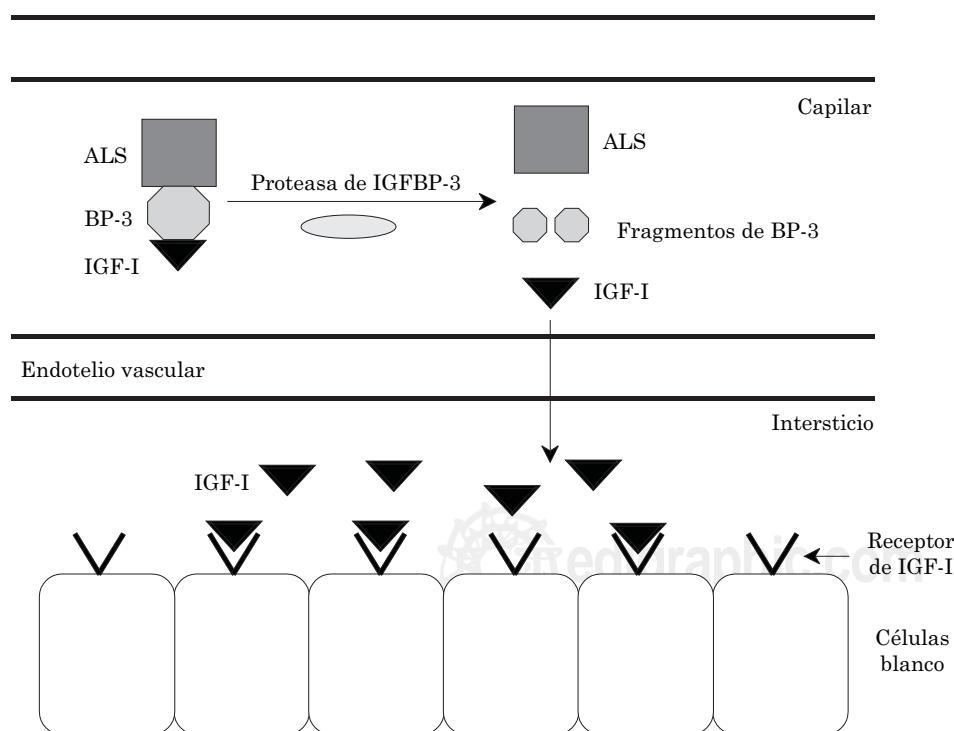


Figura 2. Representación esquemática del mecanismo de regulación de la actividad biológica del IGF-I por la IGFBP-3. Se muestra el transporte de IGF-I, la degradación enzimática de la IGFBP-3 y la liberación del IGF-I, quien atraviesa el endotelio vascular y se pone en contacto con su receptor específico. ALS (acid-labile subunit), BP-3 (binding protein-3), IGF-I (insulin-like growth factor I), ALS+BP-3+IGF-I (complejo ternario: forma en que circula el 75% del IGF-I).

Otro mecanismo para modular la actividad biológica del IGF-I, es su transporte desde el torrente sanguíneo hasta el espacio intersticial por proteínas transportadoras de bajo peso molecular como las IGFBP-1, 2 y 4, las cuales son capaces de atravesar el endotelio vascular^{26,27} (*Figura 3*) y ponerse en contacto con la superficie de las células blanco como lo hace la IGFBP-1 a través de su receptor de tipo $\alpha\beta 1$ -integrina, lo que genera por un lado la acumulación de IGF-I sobre la superficie de las células blanco, a la vez que se producen cambios conformacionales en la molécula de IGFBP-1 que induce una disminución de la afinidad por el IGF-I, liberándose éste, pudiendo interaccionar con su receptor específico y ejercer su efecto estimulador sobre el crecimiento²⁸ (*Figura 3*). Por otro lado, se ha descrito que la unión de la IGFBP-1 a su receptor de tipo $\alpha\beta 1$ -integrina estimula el crecimiento de manera similar a la ejercida por el IGF-I.^{29,30} Existen varios reportes del efecto potenciador de la IGFBP-1 sobre las funciones del IGF-I.^{31,32} No obstante, otros reportes también han demostrado un efecto inhibitorio de la IGFBP-1 sobre la respuesta celular a IGF-I *in vitro*.³³⁻³⁵

Relación entre IGF-I, IGFBPs y el retraso del crecimiento fetal

Durante el embarazo, el IGF-I y sus IGFBPs son importantes para el crecimiento y diferenciación tanto de

los tejidos maternos como fetales. Desde etapas muy tempranas del desarrollo, tanto la placenta como el resto de los tejidos fetales producen estos péptidos y expresan sus receptores específicos.^{9,36-40} Las concentraciones de IGF-I tanto fetal^{41,42} como maternas,⁴³ aumentan a lo largo del embarazo y al final del embarazo su concentración correlaciona positivamente con el peso al nacer.^{42,44,45}

Los recién nacidos que han sufrido de retraso del crecimiento intrauterino, como ocurre bajo condiciones nutricionales desfavorables, presentan menores concentraciones circulantes de IGF-I e IGFBP-3 y mayores concentraciones de IGFBP-1 que los recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional.⁴⁶ De manera similar, estudios recientes han descrito una menor concentración de IGF-I tanto en la circulación materna como del cordón umbilical,⁴⁷⁻⁴⁹ así como alteraciones en las concentraciones circulantes de la IGFBP-1 y de la IGFBP-3 durante el embarazo complicado con preeclampsia, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo que se caracteriza por la presencia de retraso del crecimiento intrauterino.⁴⁸⁻⁵⁰

La IGFBP-1 es la proteína transportadora predominante en el fluido amniótico³⁷ y una de las más abundantes en el plasma fetal.^{38,51} La IGFBP-1 se incrementa a lo largo del embarazo en la circulación materna⁵² y fetal^{45,53} y al final del embarazo su concentración se asocia negativamente con el peso al nacer, lo que sugiere un

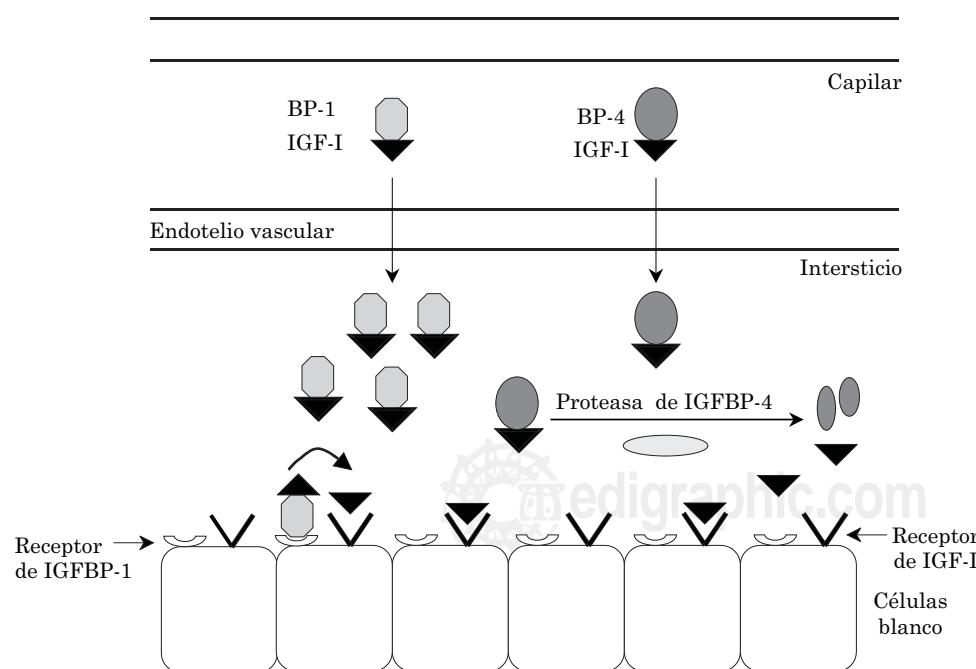


Figura 3. Representación esquemática del transporte de IGF-I por proteínas transportadoras de bajo peso molecular. La IGFBP-1 interacciona con su receptor específico y pierde afinidad por el IGF-I. La IGFBP-4 sufre un ataque proteolítico y pierde afinidad por el IGF-I. A través de ambos mecanismos se facilita la interacción del IGF-I con su receptor específico.

papel inhibitorio sobre el crecimiento fetal y un modulador local de la acción del IGF-I. El grado de fosforilación de la IGFBP-1 afecta la afinidad por el IGF-I, siendo las más fosforiladas las de mayor afinidad. Durante la vida posnatal, la IGFBP-1 se sintetiza y se mantiene en circulación como una única isoforma altamente fosforilada. Durante el embarazo, la IGFBP-1 de origen decidual y hepático se sintetiza también como una isoforma única altamente fosforilada. Sin embargo, en la circulación materna, fetal y el líquido amniótico la IGFBP-1 sufre cambios ya que se encuentra como una mezcla de isoformas altamente fosforiladas, de menor grado de fosforilación y desfosforiladas.⁵⁴ Las isoformas que presentan menor grado de fosforilación tienen menor afinidad por el IGF-I y potencian los efectos biológicos del IGF-I, mientras que las isoformas altamente fosforiladas de la IGFBP-1 inhiben la actividad biológica del IGF-I.^{55,56}

En 1998, Iwashita y col.⁵⁷ demostraron que los recién nacidos con bajo peso al nacer poseen igual cantidad de la forma no fosforilada de la IGFBP-1 que los recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional, pero la cantidad de la forma altamente fosforilada era mayor por lo que la relación isoforma no fosforilada/IGFBP-1 total era menor en los recién nacidos con bajo peso al nacer para la edad gestacional, lo que sugiere que no solamente la cantidad total de IGFBP-1 sino que la proporción de isoformas con diferentes grados de fosforilación son importantes para la regulación del crecimiento fetal.

Conclusión

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, es el factor de crecimiento que mejor correlaciona con el crecimiento fetal a lo largo de toda la gestación. Esta relación estrecha entre el IGF-I y el crecimiento fetal se debe al papel que este factor hormonal desempeña en la modulación del metabolismo materno, en la estimulación del crecimiento y diferenciación de la placenta y en la estimulación del transporte de nutrientes a través de la misma, lo que a su vez garantiza el adecuado crecimiento del feto en desarrollo. No solamente las concentraciones de IGF-I son importantes para modular el crecimiento placentario y fetal, sino también sus proteínas transportadoras las que modulan las acciones biológicas del IGF-I. El retraso del crecimiento intrauterino asociado a la desnutrición proteica-energética y la preeclampsia, son dos condiciones patológicas en las cuales se produce un retraso del cre-

cimiento intrauterino asociado con alteraciones en las concentraciones circulantes del IGF-I y de sus IGFBPs.

Referencias

1. Rotwein P, Pollock KM, Didier DK, Krivi GG. Organization and sequence of the human insulin-like growth factor I gene. Alternative RNA processing produces two insulin-like growth factor I precursor peptides. *J Biol Chem* 1986; 261: 4828-4832.
2. Jones JI, Clemons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.
3. Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors* 1991; 5: 3-18.
4. 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.
5. Rinderknecht E, Hembel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253: 2769-2776.
6. Ketelslegers JM, Maiter D, Maes M, Underwood LE, Thissen JP. Nutritional regulation of insulin-like growth factor-I. *Metabolism* 1995; 44: 50-57.
7. Tovar AR, Halhali A, Torres N. Effect of nutritional rehabilitation of undernourished rats on serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding proteins. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 99-106.
8. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 935-939.
9. Fant M, Munro H, Moses AC. An autocrine/paracrine role for insulin-like growth factors in the regulation of human placental growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 499-505.
10. LeRoith D, Roberts CT Jr. Insulin-like growth factor I (IGF-I): a molecular basis for endocrine versus local action? *Mol Cell Endocrinol* 1991; 77: 57-61.
11. Emler CA, Schalch DS. Nutritionally-induced changes in hepatic insulin-like growth factor I (IGF-I) gene expression in rats. *Endocrinology* 1987; 120: 832-834.
12. Clegg MS, Keen CL, Donovan SM. Zinc deficiency-induced anorexia influences the distribution of serum insulin-like growth factor-binding proteins in the rat. *Metabolism* 1995; 44: 1495-1501.
13. Ninh NX, Thissen JP, Collette L, Gerard G, Khoi HH, Ketelslegers JM. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) in growth-retarded Vietnamese children. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 514-519.
14. Lee WH, Gaylord TD, Bowsher RR, Hlaing M, Moorehead H, Liechty EA. Nutritional regulation of circulating insulin-like growth factors (IGFs) and their binding proteins in the ovine fetus. *Endocr J* 1997; 44: 163-173.
15. Cha MC, Rojhani A. Failure of IGF-I infusion to promote growth in Zn deficient hypophysectomized rats. *J Trace Elem Med Biol* 1998; 12: 141-147.
16. Alsat E, Guibourdenche J, Couturier A, Evain-Brion D. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140: 121-127.

Papel fisiológico del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

17. Greenspan FS, Gardner DG. Endocrinología del embarazo, in *Endocrinología Básica y Clínica*. 5^a Edición, Manual Moderno. México, D.F. 2003; 639-660.
18. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 343-356.
19. Tirapegui J, Fukushima SE, Grimaldi G. Growth, somatomedin and nutrition. *Arch Latinoam Nutr* 1993; 43: 94-104.
20. Clemons DR, Busby WH, Arai T, Nam TJ, Clarke JB, Jones JI, Ankrapp DK. Role of insulin-like growth factor binding proteins in the control of IGF actions. *Prog Growth Factor Res* 1995; 6: 357-366.
21. Binoux M, Lalou C, Lassarre C, Blat C, Hossenlopp P. Limited proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3): a physiological mechanism in the regulation of IGF bioavailability. *Adv Exp Med Biol* 1993; 343: 293-300.
22. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Franken F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29: 219-225.
23. Hossenlopp P, Segovia B, Lassarre C, Roghani M, Bredon M, Binoux M. Evidence of enzymatic degradation of insulin-like growth factor-binding proteins in the 150K complex during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 797-805.
24. Giudice LC, Farrell EM, Pham H, Lamson G, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding proteins in maternal serum throughout gestation and in the puerperium: effects of a pregnancy-associated serum protease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 806-816.
25. Bang P, Stangenberg M, Westgren M, Rosenfeld RG. Decreased ternary complex formation and predominance of a 29 kDa IGFBP-3 fragment in human fetal serum. *Growth Regul* 1994; 4: 68-76.
26. Bar RS, Boes M, Clemons DR, Busby WH, Sandra A, Dake BL, Booth BA. Insulin differentially alters transcapillary movement of intravascular IGFBP-1, IGFBP-2 and endothelial cell IGF-binding proteins in the rat heart. *Endocrinology* 1990; 127: 497-499.
27. Bar RS, Clemons DR, Boes M, Busby WH, Booth BA, Dake BL, Sandra A. Transcapillary permeability and subendothelial distribution of endothelial and amniotic fluid insulin-like growth factor binding proteins in the rat heart. *Endocrinology* 1990; 127: 1078-1086.
28. Jones JI, Gockerman A, Busby WH, Jr., Wright G, Clemons DR. Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the alpha 5 beta 1 integrin by means of its Arg-Gly-Asp sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10553-10557.
29. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
30. Jones JI, Doerr ME, Clemons DR. Cell migration: interactions among integrins, IGFs and IGFBPs. *Prog Growth Factor Res* 1995; 6: 319-327.
31. Elgin RG, Busby WH Jr., Clemons DR. An insulin-like growth factor (IGF) binding protein enhances the biologic response to IGF-I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3254-3258.
32. Busby WH, Hossenlopp P, Binoux M, Clemons DR. Purified preparations of the amniotic fluid-derived insulin-like growth factor-binding protein contain multimeric forms that are biologically active. *Endocrinology* 1989; 125: 773-777.
33. Rutanen EM, Pekonen F, Makinen T. Soluble 34K binding protein inhibits the binding of insulin-like growth factor I to its cell receptors in human secretory phase endometrium: evidence for autocrine/paracrine regulation of growth factor action. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 173-180.
34. Liu L, Brinkman A, Blat C, Harel L. IGFBP-1, an insulin like growth factor binding protein, is a cell growth inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 174: 673-679.
35. Lewitt MS, Denyer GS, Cooney GJ, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein-1 modulates blood glucose levels. *Endocrinology* 1991; 129: 2254-2256.
36. Marshall RN, Underwood LE, Voina SJ, Foushee DB, Van Wyk JJ. Characterization of the insulin and somatomedin-C receptors in human placental cell membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 283-292.
37. Drop SL, Kortleve DJ, Guyda HJ. Isolation of a somatomedin-binding protein from preterm amniotic fluid. Development of a radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 899-907.
38. Drop SL, Kortleve DJ, Guyda HJ, Posner BI. Immunoassay of a somatomedin-binding protein from human amniotic fluid: levels in fetal, neonatal, and adult sera. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 908-915.
39. Han VK, Lund PK, Lee DC, D'Ercole AJ. Expression of somatomedin/insulin-like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus: identification, characterization, and tissue distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 422-429.
40. Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2680-2693.
41. Gluckman PD, Johnson-Barrett JJ, Butler JH, Edgar BW, Gunn TR. Studies of insulin-like growth factor -I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 405-413.
42. Ashton IK, Zapf J, Einschenk I, MacKenzie IZ. Insulin-like growth factors (IGF) 1 and 2 in human foetal plasma and relationship to gestational age and foetal size during midpregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 558-563.
43. Hall K, Enberg G, Hellem E, Lundin G, Ottosson-Seeberger A, Sara V, Trygstad O, Ofverholm U. Somatomedin levels in pregnancy: longitudinal study in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 587-594.
44. Hall K, Hansson U, Lundin G, Luthman M, Persson B, Povo G, Stangenberg M, Ofverholm U. Serum levels of somatomedins and somatomedin-binding protein in pregnant women with type I or gestational diabetes and their infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1300-1306.
45. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 89-97.
46. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1548-1555.
47. Halhali A, Bourges H, Carrillo A, Garabedian M. Lower circulating insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in preeclampsia. *Rev Invest Clin* 1995; 47: 259-266.

48. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1828-1833.
49. Diaz E, Halhali A, Luna C, Diaz L, Avila E, Larrea F. Newborn birth weight correlates with placental zinc, umbilical insulin-like growth factor I, and leptin levels in preeclampsia. *Arch Med Res* 2002; 33: 40-47.
50. Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 751-757.
51. Wang HS, Chard T. Chromatographic characterization of insulin-like growth factor-binding proteins in human pregnancy serum. *J Endocrinol* 1992; 133: 149-159.
52. Howell RJ, Perry LA, Choglay NS, Bohn H, Chard T. Placental protein 12 (PP12): a new test for the prediction of the small-for-gestational-age infant. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 1141-1144.
53. Wang HS, Lim J, English J, Irvine L, Chard T. The concentration of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J Endocrinol* 1991; 129: 459-464.
54. Westwood M, Gibson JM, Davies AJ, Young RJ, White A. The phosphorylation pattern of insulin-like growth factor-binding protein-1 in normal plasma is different from that in amniotic fluid and changes during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1735-1741.
55. Jones JI, D'Ercole AJ, Camacho-Hubner C, Clemons DR. Phosphorylation of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 1 in cell culture and *in vivo*: effects on affinity for IGF-I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7481-7485.
56. Yu J, Iwashita M, Kudo Y, Takeda Y. Phosphorylated insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 (IGFBP-1) inhibits while non-phosphorylated IGFBP-1 stimulates IGF-I-induced amino acid uptake by cultured trophoblast cells. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8: 65-70.
57. Iwashita M, Sakai K, Kudo Y, Takeda Y. Phosphoisoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in appropriate-for-gestational-age and small for-gestational-age fetuses. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8: 487-493.

Correspondencia:
Eulises Díaz Díaz
Departamento de Biología de la
Reproducción, Instituto Nacional
de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”,
Vasco de Quiroga 15,
Col. Sección XVI,
Delegación Tlalpan,
14050, México, D.F.

