

Wpływ IGF-I oraz IGFBP-3 na gęstość mineralną kości u kobiet w wieku pomenopauzalnym

Influence of IGF-I and IGFBP-3 on bone mineral density in postmenopausal women

Elżbieta Skowrońska-Jóźwiak¹, Andrzej Lewiński²

¹Regionalny Ośrodek Menopauzy i Osteoporozy Szpitala Klinicznego Nr 3 im. Seweryna Sterlinga Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński

²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński

Przegląd Menopauzalny 2006; 3: 175–177

Streszczenie

Cel pracy: Stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostowego-I (IGFI) w surowicy obniża się z wiekiem, postulowany jest jego udział w rozwoju osteoporozy pomenopauzalnej, jakkolwiek doniesienia na ten temat nie są wyjaśnione. IGFBP-3 jest białkiem wiążącym IGF-I, służy jako metaboliczny rezerwuuar IGF-I i przedłuża jego czas półtrwania.

Celem pracy było określenie wpływu zmian stężenia IGF-I oraz IGFBP-3 na gęstość mineralną kości (BMD) u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Materiał i metody: Do badania włączono 62 kobiety po menopauzie, średni wiek wynosił 69,8±8,3 lat. U każdej chorej wykonano badanie densytometryczne, postępując się techniką DEXA (DPX, Lunar, USA), określając BMD (g/cm³) w szyjce kości udowej. IGF-I i jego białko wiążące oznaczono radioimmunologicznie (IGF-I Biosource Europe SA, Belgium; IGFBP-3 Immunotech, France).

Wyniki: Zarówno stężenie IGF-I, jak i IGFBP-3 było istotnie niższe w surowicach kobiet z osteoporozą i wykazywało dodatnią korelację z BMD szyjki kości udowej, (odpowiednio $r=0,48$, $p<0,001$ oraz $r=0,43$, $p<0,001$).

Wnioski: Nasze obserwacje wskazują, że niskie stężenie IGF-I i jego białka wiążącego może być odpowiedzialne za obniżanie gęstości mineralnej kości, prowadzące do rozwoju osteoporozy.

Słowa kluczowe: insulinopodobny czynnik wzrostowy-I (IGF-I), gęstość mineralna kości, postmenopauza

Summary

Aim of study: Serum concentration of insulin-like growth factor-I (IGF-I) decreases with age but the link between IGF-I and postmenopausal osteoporosis remains controversial. IGFBP-3 is IGF-I binding protein, which prolongs the half-life of IGF-I and serves as metabolic reservoir of IGF-I. The goal of this study was to determine the effect of IGF-I and IGFBP-3 on bone mineral density in postmenopausal women.

Materials and methods: The study included sixty-two (62) postmenopausal women, mean age 69.8±8.3 years. All the women were examined in order to exclude any other risk factors of osteoporosis.

Results: Bone mineral density (BMD) was measured in the femoral neck, using dual-energy X-ray absorptiometry (DPX, Lunar, USA). The obtained results were evaluated vs. WHO criteria of osteoporosis. IGF-I and IGFBP-3 were measured by RIA (IGF-I Biosource Europe S.A., Belgium; IGFBP-3 Immunotech, France). Serum concentrations of IGF-I and IGFBP-3 were significantly lower in the group of osteoporotic women and correlated positively with BMD of the femoral neck, respectively ($r=0.48$, $p<0.001$ and $r=0.43$, $p<0.001$).

Conclusions: Our study indicates that low concentrations of IGF-I and of its binding protein (IGFBP-3) in postmenopausal women may be responsible for the loss of bone mineral density, thus leading to osteoporosis development.

Key words: insulin-like growth factor-I (IGF-I), bone mineral density, postmenopause

Adres do korespondencji:

dr n. med. **Elżbieta Skowrońska-Jóźwiak**, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Cel pracy

IGF-1 pośredniczy w działaniu hormonu wzrostu (GH). Jest produkowany w wątrobie. Wpływa pobudzająco na proces tworzenia kości oraz aktywność osteoblastów i odkładanie minerału kostnego zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [1]. Stężenie IGF-1 w surowicy obniża się z wiekiem, ale związek pomiędzy obniżonym stężeniem IGF-1 a rozwojem osteoporozy pomenopauzalnej nie jest wyjaśniony [2]. IGFBP-3 jest białkiem wiążącym IGF-1, służy jako metaboliczny rezerwuuar IGF-1 i przedłuża jego czas półtrwania [1].

Celem pracy była ocena stężenia IGF-1, IGFBP-3 oraz gęstości mineralnej kości (BMD) u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Materiał i metody

Do badania włączono 62 kobiety po menopauzie, bez złamań w wywiadzie, w wieku średnio 69,8±8,2 lat (X±SEM), średnie BMI wynosiło 23,6±4,2 kg/m² (X±SEM), bez niedoborów żywieniowych. Wszystkie pacjentki przebadano w celu wykluczenia innych czynników roz-

woju osteoporozy. Pacjentki nie przyjmowały hormonalnej terapii zastępczej. U każdej wykonano badanie densytometryczne, postępując się techniką DEXA (DPX, Lunar, USA), określając BMD (g/cm²) w odcinku bliższym kości udowej.

IGF-1 i jego białko wiążące – IGFBP-3 – oznaczono radioimmunologicznie (IGF-1 Biosource Europe SA, Belgium; IGFBP-3 Immunotech, France).

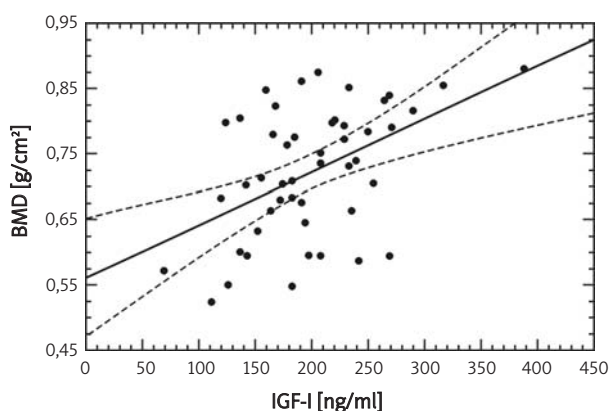
Wyniki

W badanej grupie pacjentek średnie stężenie IGF-1 w surowicy wynosiło 200,4±8,9 ng/ml (X±SEM) i wykazywało dodatnią korelację z BMD szyjki kości udowej (r=0,48, p<0,001) (ryc. 1).

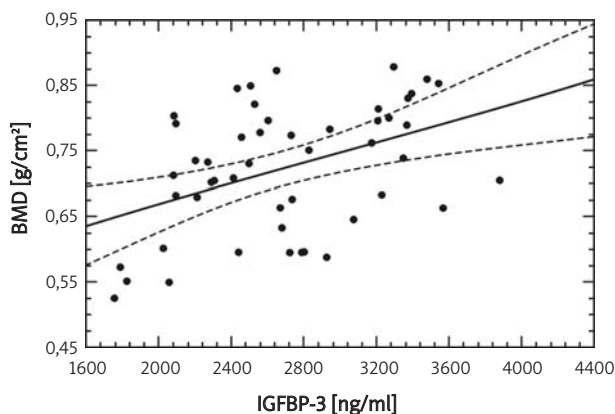
Średnie stężenie IGFBP-3 w surowicy wynosiło 2724,5±71,6 ng/ml (X±SEM) i wykazywało dodatnią korelację z wartościami BMD szyjki kości udowej (r=0,43, p<0,001) (ryc. 2).

Wyniki

Istnieje wiele danych, sugerujących związek pomiędzy rozwojem osteoporozy a obniżeniem stężenia hormonu wzrostu (GH) i insulinopodobnych czynników wzrostowych. Klinicznie, niedobór tych czynników stwierdza się w przebiegu somatotropinowej niedoczynności przysadki, co prowadzi do niskorostości i przedwczesnego rozwoju osteoporozy [3, 4]. Przeciwnie – u chorych z akromegalią BMD jest prawidłowe lub podwyższone (o ile akromegalii nie towarzyszy hipogonadyzm) [5]. W dotychczasowym piśmiennictwie istnieją kontrowersje co do oceny zależności pomiędzy IGF-1 a obniżoną wartością BMD. Stwierdzano zarówno istnienie związku pomiędzy tymi parametrami, jak i jego brak [6–9]. W naszej pracy wykazaliśmy, że stężenie IGF-1, jak i IGFBP-3 było istotnie niższe w surowicy kobiet z osteoporozą. Przyczyna obniżonego stężenia IGF-1 może wiązać się z procesem starzenia, bowiem u osób starszych wykazano obniżone stężenie zarówno hormonu wzrostu, jak i IGF-1 oraz jego białek wiążących (poza IGFBP-4) [8, 9]. Nie jest jednak do końca jasne, czy stężenie IGF-1 w surowicy odzwierciedla stężenie tkankowe tego peptydu [10]. Ponadto na wielkość stężenia IGF-1 w surowicy ma wpływ odżywianie, a zwłaszcza zawartość białka w diecie [1]. Zaobserwowano, że stany niedożywienia, dieta niskobiałkowa powoduje obniżenie produkcji IGF-1 w wątrobie, sprzyjając jednocześnie rozwojowi osteoporozy [1, 10]. W podobnym mechanizmie obniżone stężenie IGF-1 uczestniczy w patogenezie osteoporozy u pacjentek z *anorexia nervosa* [11, 12]. Niektórzy autorzy uważają to zjawisko za kluczowe, ważniejsze niż niedobór estrogenów w tej grupie chorych [13]. Niektórzy autorzy postulują istnienie korelacji pomiędzy stężeniem IGF-1 a BMI [10, 13], czego nie potwierdziliśmy w naszych



Ryc. 1. Korelacja pomiędzy stężeniem IGF-1 w surowicy a BMD



Ryc. 2. Korelacja pomiędzy stężeniem IGFBP-3 w surowicy a BMD

badaniach. Może to wynikać z analizy grupy o prawidłowym BMI. Jednocześnie nie stwierdziliśmy u badanych przez nas pacjentek niedoborów żywieniowych. Wczesniejsze obserwacje naszego zespołu wskazują na udział IGF-I w patogenezie osteoporozy w przebiegu chorób wątroby [14], dlatego do obecnego badania włączono pacjentki bez patologii tego narządu.

W piśmiennictwie istnieją interesujące dane na temat leczenia pacjentów rekombinowanym IGF-I: u pacjentów z defektem receptora dla GH (zespół Larona) [15], z osteoporozą w przebiegu *anorexia nervosa* [13].

Ponieważ u kobiet po menopauzie wykazano – niezależny od obniżenia BMD – związek pomiędzy niskim stężeniem IGF-I w surowicy a zwiększonym ryzykiem złamań [16], można oczekiwać wykorzystania IGF-I we wczesnej diagnostyce osteoporozy i ocenie stopnia ryzyka złamań lub w terapii – bezpośrednio lub za pośrednictwem GH.

9. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, et al. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4257-62.
10. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Postmenopausal osteoporosis is more related to hormonal aberrations than to lifestyle factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 387.
11. Rosen CJ, Glowacki J, Craig W. Sex steroids, the insulin-like growth factor regulatory system, and aging: implications for the management of older postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 1998; 2: 39-44.
12. Golden NH. Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa. *Adolesc Med* 2003; 14: 97-108.
13. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, et al. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2883-91.
14. Skowrońska-Józwiak E, Białkowska J, Jabłkowski M, et al. Wpływ IGF-I oraz IGFBP-3 na gęstość mineralną kości u kobiet z przewlekłymi chorobami wątroby. *Terapia* 2002; 6: 35-6.
15. Zucchini S, Scarano E, Baldazzi L, et al. Final height in a patient with Laron syndrome after long-term therapy with rhIGF-I and short-term therapy with LHRH-analogue and oxandrolone during puberty. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 274-9.
16. Gamero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 898.

Wniosek

Nasze obserwacje wskazują, niskie stężenie IGF-I i jego białka wiążącego może być odpowiedzialne za obniżanie gęstości mineralnej kości, co może prowadzić do rozwoju osteoporozy.

Piśmiennictwo

1. Rosen CJ. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins: clinical implications. *Clin Chem* 1999; 45: 1384-90.
2. Ponzer S, Tidermark J, Brismar K, et al. Nutritional status, insulin-like growth factor-1 and quality of life in elderly women with hip fractures. *Clin Nutr* 1999; 18: 241-6.
3. van der Lely AJ. Justified and unjustified use of growth hormone. *Postgrad Med J* 2004; 80: 577-80.
4. Doga M, Bonadonna S, Gola M, et al. GH deficiency in the adult and bone. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 Suppl. 8, 18-23.
5. Biermasz NR, Hamdy NA, Pereira AM, et al. Long-term maintenance of the anabolic effects of GH on the skeleton in successfully treated patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 53-60.
6. Johansson AG, Lindh E, Blum WF, et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 44-48.
7. Kassem M, Brixen K, Blum W, et al. No evidence for reduced spontaneous or growth-hormone-stimulated serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II or IGF binding protein 3 in women with spinal osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 1994; 131:150-55.
8. Kim JG, Shin CS, Choi YM, et al. The relationship among circulating insulin-like growth factor components, biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women under the age of 60. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 301-7

Sprostowanie

W numerze 2/2006 *Przeglądu Menopauzalnego* w artykule *Ocena hemostazy płytkowej oraz stanu śródbłonna u kobiet po menopauzie obciążonych czynnikami ryzyka choroby wieńcowej serca – wpływ terapii hormonalnej oraz profilaktyki przeciwzakrzepowej* autorstwa Grzegorza Stachowiaka, Jolanty Niewiarowskiej, Magdaleny Wiktorskiej, Izabeli Papiewskiej-Pająk, Izabeli Sacewicz oraz Tomasza Pertyńskiego zamieszczono błędną informację odnośnie kierownika Katedry i Zakładu Biofizyki Molekularnej i Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kierownikiem Katedry i Zakładu jest prof. dr hab. Czesław S. Cierniewski.