

Acciones biológicas y factores determinantes de las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) en el caballo (Biological actions and determinant factors of the circulating concentrations of insulin-like growth factor type 1, IGF-1, in the horse)

Muñoz A^{1,2}, Riber C^{1,2}, Trigo P², Castejón FM²

¹Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba. España

²Centro de Medicina Deportiva Equina. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba, España

Autor para correspondencia: pv1mujua@uco.es (A. Muñoz). Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba. Campus Universitario de Rabanales, 14071 Córdoba. España.
Tel: +34-957-21-10-68; Fax: +34-957-21-10-93; E-mail: pv1mujua@uco.es

RESUMEN

El eje somatotrópico es esencial para el desarrollo somático del organismo, determinando el metabolismo celular. Aunque está constituido por diversas hormonas, los componentes esenciales son tres: la insulina, la hormona de crecimiento o GH y los factores de crecimiento similares a la insulina, tipos 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2). La cuantificación de la GH es complicada debido, en primer lugar, a su liberación episódica hacia la circulación sistémica y en segundo lugar, a su corta vida media en sangre, unos 20 min. Uno de los lugares de actuación de la GH es el hígado, donde induce la síntesis de IGF-1 e IGF-2. La cuantificación de estos factores, por tanto, se considera un marcador fiable de la función hipofisaria y de la actividad del eje somatotrópico. En la presente revisión bibliográfica, en primer lugar, se describen las principales acciones biológicas del IGF-1. En segundo lugar, se presentan los factores principales que afectan significativamente a sus concentraciones circulantes. Entre estos factores, destacan el tamaño corporal, raza, edad, sexo, momento de la extracción de la muestra, ritmos circadianos, dieta, privación de comida, ejercicio y entrenamiento. El efecto de estos factores debe ser conocido antes de llevar a cabo una aplicación clínica e investigadora del IGF-1 en el caballo.

Palabras clave: caballos | edad | factores de crecimiento | raza | sexo

ABSTRACT

The somatotrophic axis is pivotal for somatic development and cell metabolism. Although it is composed by several hormones, the most important components are three: insulin, growth hormone or GH and insulin-like growth factors type 1 and 2 (IGF-1 and IGF-2). The measurement of GH is difficult and inaccurate, because two main reasons: firstly, the GH hormone is released in an episodic way and secondly, its blood half-life is short, about 20 min. The GH hormone has significant actions on the liver, inducing the synthesis of IGF-1 and IGF-2. The measurement of these factors, therefore, is considered a reliable marker of the activity of the hypophysis and the somatotrophic axis. In the present review, firstly, we will describe the main biological actions of the IGF-1 and secondly, we will define the main factors that could significantly influence the circulating concentrations of IGF-1. Among these factors, the most important are body size, breed, age, gender, time of blood extraction, circadian rhythms, diet, food privation, exercise and training. The effect of these factors should be assessed prior to extended clinical and research use of IGF-1 in horses.

Key words: horse | age | growth factors | breed | gender

INTRODUCCIÓN AL EJE SOMATOTRÓPICO Y A LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

El eje somatotrópico responde a la disponibilidad de energía, al permitir la movilización energética y promover el crecimiento físico en periodos de energía adicional. Es un componente esencial en la comunicación química entre procesos metabólicos e ingesta de nutrientes (LeRoith et al., 2001; Yakar et al., 2002). El eje integra numerosas hormonas, como hormonas tiroideas, glucocorticoides, leptina, hormonas esteroideas sexuales y proteasas. No obstante, los integrantes fundamentales del eje son la hormona del crecimiento (GH) o somatotropina (ST), la insulina (INS) y los factores de crecimiento similares a la INS, tipos 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2, '*insulin-like growth factors*') (Yakar et al., 2002).

La GH es una proteína sintetizada en la hipófisis anterior, secretada de forma pulsátil (Steward et al., 1993; DePew et al., 1994). A nivel sanguíneo, la GH se encuentra unida a una proteína transportadora. Esta proteína tiene una vida plasmática muy corta, unos 20 min (Graaf-Roelfsema et al., 2007). Esta circunstancia, junto con su liberación episódica, hace incorrecta la interpretación de las concentraciones de GH provenientes de una única muestra sanguínea.

Uno de los sitios principales de acción de la GH es el hígado, donde induce la síntesis de IGF-1, aunque la mayoría de las células son capaces de producir este factor de crecimiento. El IGF-1 muestra una unión prolongada con sus proteínas transportadoras en el torrente sanguíneo, unas 20 hrs (Graaf-Roelfsema et al., 2007). Por tanto, los efectos somatogénicos de la hormona GH se encuentran mediados por el IGF-1. Por este motivo, el IGF-1 se ha convertido en un marcador diagnóstico de función hipofisaria (Rasat et al., 1996), con numerosas utilidades en medicina veterinaria. Así, el IGF-1 representa una ayuda para la selección del ganado según su tasa

de crecimiento y para la valoración de la eficacia nutricional de diversas dietas (Luxford et al., 1997), es un procedimiento de control del crecimiento y desarrollo en animales de producción (Owens et al., 1999) y en équidos, se puede utilizar para valorar de forma indirecta el uso dopante de la hormona GH (Noble y Sillence, 2000; Riber et al., 2009).

La presente revisión se ha estructurado en dos partes. En primer lugar, se describirán las diversas acciones biológicas del IGF-1, independientemente de la especie animal. En segundo lugar, se analizará la influencia de diversos factores que condicionan las concentraciones circulantes de IGF-1 en el caballo.

TABLA 1. Resumen de los principales efectos biológicos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)

TEJIDO	EFFECTOS BIOLÓGICOS
Hueso	Proliferación de células pre-osteoblásticas Estimulación de la síntesis de colágeno tipo I Reducción de la degradación del colágeno al inhibir la actividad colagenasa osteoblástica Mejora de las condiciones para la mineralización ósea (acidificación del medio entre las células osteogénicas y la matriz ósea)
Cartílago	Inducción de la expresión y síntesis de colágeno tipos I y II y proteoglucanos Estabilización de los condrocitos Supresión de la degradación de los componentes de la matriz del cartílago Protección de los condrocitos de los efectos negativos de las interleukinas
Músculo	Efecto anabólico Estimulación del crecimiento y recuperación muscular
Tendón y ligamento	Incremento de la síntesis de colágeno y proliferación celular Mejora del metabolismo intrínseco
Tejido nervioso	Inducción del crecimiento de las células nerviosas Mejora de la viabilidad neuronal y de células asociadas Inducción de la diferenciación neuronal y de la liberación de neurotransmisores
Órganos reproductores	Inducción de una ovulación más rápida Mejora del desarrollo folicular en la hembra
Células sanguíneas	Aumento de la eritropoyesis Protección de los linfocitos T de la apoptosis Actuación como factor diferenciador local
Sistema cardiovascular	Incremento del volumen plasmático, precarga y rendimiento cardíaco Acción inotrópica positiva Supresión de la apoptosis de los cardiomiocitos

ACCIONES BIOLÓGICAS DEL IGF-1

La GH y su péptido efector, el IGF-1, poseen numerosos efectos sobre una gran variedad de procesos biológicos y un rango amplio de funciones en el embrión, feto y fundamentalmente, en el adulto. Las ratas deficitarias en GH o IGF-1 no aumentan de tamaño ni de peso hasta que se les administra GH o IGF-1 exógenas (Skottner et al., 1989). De igual modo, los ratones con déficit genético de IGF-1 muestran patrones de crecimiento reducido (Powell-Braxton et al., 1993). Por el contrario, concentraciones excesivas de IGF-1 desencadenan una tasa de crecimiento exagerada (Mathews et al., 1988).

Los principales efectos biológicos del IGF-1 se manifiestan en el sistema músculo-esquelético, nervioso, órganos reproductores, a nivel hematopoyético e inmunológico y cardiovascular. La tabla I muestra una recopilación de las principales acciones de este factor de crecimiento.

Acciones biológicas del IGF-1 a nivel óseo

El IGF-1, en colaboración con otros factores de crecimiento, como el factor de crecimiento β de transformación y el factor de crecimiento de los fibroblastos, interviene en la proliferación de las células pre-osteoblásticas y estimula la síntesis de colágeno tipo I, uno de los principales componentes de la matriz ósea (Zofkova, 2003). De hecho, el tejido óseo, inclusive la matriz, es rico en IGF-1 (Delany et al., 1994) y se ha demostrado que los osteoclastos sintetizan IGF-1 (McCarthy et al., 1994).

Como consecuencia de estos hechos, la cuantificación de las concentraciones de IGF-1 podría tener una gran importancia en la evaluación del proceso de remodelación ósea, con una relación positiva entre IGF-1 y pronóstico de curación de fracturas. En seres humanos, se ha sugerido que una síntesis inadecuada de IGF-1 podría estar implicada en la etiopatogenia de la osteoporosis (Zofkova, 2003) y otras enfermedades ortopédicas (Van der Eerden et al., 2003).

La intervención del IGF-1, al igual que de otros factores de crecimiento, sobre el hueso, es un efecto directo. Tras su unión a los receptores osteoblásticos, estimula la expresión de procolágeno tipo I y la síntesis de colágeno (Canalis, 1997). El IGF-1, además, reduce la degradación de colágeno al inhibir la actividad de la colagenasa osteoblástica. La osteoformación activada se caracteriza por una producción local incrementada de IGF-1, con la consiguiente estimulación osteoblástica y aposición aumentada de la matriz ósea (Canalis, 1997; Zofkova, 2003). Adicionalmente, el IGF-1 acidifica el medio entre las células osteogénicas y la matriz ósea, mejorando de este modo, las condiciones para la mineralización ósea (Santhanogopal y Dixon, 1999).

Acciones biológicas del IGF-1 en el cartílago

El IGF-1 es un factor de crecimiento anabólico esencial para la regulación del metabolismo cartilaginoso. Induce la expresión y síntesis del colágeno tipo I y proteoglucanos, componentes esenciales de la matriz del cartílago, al mismo tiempo que favorece la estabilización de los condrocitos (Studer et al., 2000; Goodrich et al., 2007). Por otro lado, el IGF-1 protege a los condrocitos de los efectos negativos de las interleukinas, especialmente de la interleukina 1 y suprime la degradación de los componentes de la matriz del cartílago, limitando la expresión y actividad de las metaloproteinasas 1 y 8 (Dart et al., 2003; Fortier et al., 2005; Goodrich et al., 2007).

Debido a estas acciones, las investigaciones sobre el IGF-1 en el metabolismo del cartílago son relativamente abundantes en la bibliografía equina. Se ha demostrado que la adición de IGF-1 incrementa la síntesis de proteoglucanos y colágeno tipo II, al mismo tiempo que limita la degradación de proteoglucanos. En cultivos de explantes de cartílago, la aplicación de IGF-1 al medio de cultivo ayudó al mantenimiento de las propiedades mecánicas y electromecánicas del explante (Fortier et al., 2002).

Estos datos han resultado de gran valor en el tratamiento de las patologías articulares equinas. En los últimos años, se ha investigado el uso de la terapia génica del IGF-1 en la reparación de defectos del cartílago en équidos (Goodrich et al., 2007; Morisset et al., 2007). En estos estudios, se han introducido mediante artroscopia condrocitos modificados genéticamente mediante un adenovirus que codificaba IGF-1. La modificación genética de los condrocitos incrementó de modo significativo el IGF-1, la reparación del defecto cartilaginoso e incluso la incorporación del defecto al cartílago subyacente (Goodrich et al., 2007).

Acciones biológicas del IGF-1 en músculo

Se ha demostrado en ratones, que un descenso de IGF-1 condiciona atrofia muscular (Powell-Braxton et al., 1993), mientras una expresión incrementada de IGF-1 en ratones transgénicos resulta en hipertrofia muscular (Coleman et al., 1995). Asimismo, tras lesiones isquémicas o tóxicas, se ha detectado IGF-1 en los mioblastos recién replicados, indicando crecimiento y regeneración muscular (Caroni y Schneideer, 1994).

En el caballo, los datos sobre estas acciones del IGF-1 son muy limitados. Recientemente, se ha evaluado un modelo in vitro de regeneración muscular a partir de células satélite equinas (Byrne et al., 2000). Sin embargo, en este caso, el IGF-1 no indujo una proliferación significativa de estas células, a pesar de sus reconocidos efectos mitógenos.

Acciones biológicas del IGF-1 en tendón y ligamento

Los estudios iniciales del IGF-1 consistieron en el examen del sitio específico y de los efectos, según la dosis, en tendones equinos normales in vitro (Murphy y Nixon, 1997). Estos autores vieron que el IGF-1 promovía la síntesis de colágeno en un tendón equino sano, en una forma dosis-dependiente. El IGF-1 también afectó de forma positiva la proliferación celular y la síntesis de colágeno en el epitendón y en el endotendón adyacente, así como en los tejidos conectivos perivasculares (Murphy y Nixon, 1997). Todos estos datos son un reflejo de una mejoría substancial en el metabolismo intrínseco del tendón.

Por este motivo, el IGF-1 ha sido investigado en el tratamiento de las tendinitis y desmitis equinas, patologías muy comunes y a veces devastadoras del caballo de deporte. Dahlgren et al. (2002; 2006) evaluaron el efecto de la administración intralesional de IGF-1 en un modelo de tendinitis flexora inducido mediante la aplicación intratendinosa de colagenasa. En los miembros tratados, estos autores observaron una menor inflamación local y una reducción más intensa y rápida del tamaño lesional. Asimismo, la proliferación celular y el contenido en colágeno de los miembros tratados fueron superiores a los de los miembros no tratados (Dahlgren et al., 2002; 2006).

Acciones biológicas del IGF-1 en tejido nervioso

Se ha identificado al IGF-1 como un potente inductor de crecimiento en células nerviosas como los oligodendrocitos (Barres et al., 1992; Raff et al., 1993). Del mismo modo, el IGF-1 influye la viabilidad de las neuronas y células asociadas y favorece la diferenciación neuronal (Pahlman et al., 1991). Posee efectos importantes en la liberación de acetilcolina, catecolaminas y otros neuropéptidos y ha sido implicado en el proceso de la sinaptogénesis (Humbel, 1990).

Acciones biológicas del IGF-1 en los órganos reproductores

Se ha demostrado que el IGF-1 favorece el desarrollo folicular en la hembra (Chun et al., 1994). En yegua, la administración de IGF-1 recombinante humana condicionó un desarrollo folicular mayor y una ovulación más rápida (Ginther et al., 2002). Más recientemente, Spicer et al. (2005) observaron que las concentraciones de IGF-1 en el líquido folicular de los folículos grandes durante la fase folicular, eran significativamente superiores a las encontradas durante la fase luteal y a la de los folículos pequeños y medianos, tanto en fase folicular como luteal. Estos datos sugirieron que el aumento de IGF-1 a nivel intrafolicular se asocia a una potenciación de la esteroigénesis (Spicer et al., 2005).

Acciones biológicas del IGF-1 sobre los sistemas hematopoyético, inmunológico y cardiovascular

Hace tiempo que se conoce que el IGF-1 es esencial para la supervivencia de los cultivos de células hematopoyéticas (Rodríguez-Tarduchy et al., 1992). La GH y el IGF-1 aumentan la eritropoyesis in vitro (Claustres et al., 1987), en modelos animales (Kurtz et al., 1988) y en niños en crecimiento (Vihervuori et al., 1996). Del mismo modo, Christ et al. (1997) confirmaron que la anemia e hipovolemia detectadas en personas deficitarias en GH desaparecían tras un tratamiento con GH y/o IGF-1.

Todos los componentes del eje GH-IGF-1 son expresados en las células inmunes, circunstancia que explica la influencia favorable de este sistema en la inmunidad. El IGF-1 protege a los linfocitos T de la apoptosis y junto con la GH tiene una acción de factor diferenciador local (Yang et al., 1999).

Además, la elevación de los niveles circulantes de IGF-1 incrementa el volumen plasmático, la precarga y en definitiva, el rendimiento cardíaco (Gibney et al., 2007). Independientemente de estos efectos, el IGF-1 muestra una acción inotrópica positiva, si bien esta acción no parece condicionar modificaciones ecocardiográficas compatibles con cambios de tamaño (Thuesen et al., 1994). Estos efectos son manifestaciones de la supresión de la apoptosis de los cardiomiocitos por parte del IGF-1.

FACTORES DETERMINANTES DE LAS CONCENTRACIONES DE IGF-1 EN EL CABALLO

Las concentraciones de IGF-1 están supeditadas a numerosos factores, como especie, tamaño corporal, raza, edad, sexo, momento de extracción de la muestra, ritmos circadianos, dieta, privación de comida, ejercicio, entrenamiento y ciertos estados patológicos. La influencia de estos factores debe ser conocida antes de una aplicación clínica e investigadora extensa del IGF-1 en el caballo.

Tamaño corporal y raza

En otras especies animales, como perros y cerdos, se ha visto una correlación positiva entre tamaño corporal e IGF-1. Los perros Pastor Alemán tienen concentraciones de IGF-1 superiores a otras razas más pequeñas (Eigenmann et al., 1984). Igualmente, las concentraciones de IGF-1 son menores en cerdos miniatura en comparación con cerdos de tamaño estándar (Buonomo et al., 1987).

El efecto del tamaño corporal sobre el IGF-1 en caballos no está tan claramente definido. Ozawa et al. (1995) analizaron las concentraciones de este péptido en 85 caballos Pura Sangre Inglés (PSI) y en 7 ponies (Shetland y Falabella). Observaron una correlación positiva entre IGF-1 y peso, si bien no se hallaron diferencias entre ambas razas (Ozawa et al.,

Acciones biológicas y factores determinantes de las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) en el caballo 7

<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060610/061009.pdf>

1995). Por el contrario, Tremblay et al. (1993) describieron que los caballos trotones Standardbred presentaban niveles superiores de IGF-1 a los PSI.

Se han descrito las concentraciones de IGF-1 en caballos de diversas razas, como PSI (Ozawa et al., 1995; Jackson et al., 2003a,b; Fortier et al., 2005; Noble et al., 2007; Staniar et al., 2007), trotones Standardbred (Malinowski et al., 1996; Champion et al., 2002), Cuartos de Milla (Cymbaluk y Laarveld, 1996; Ropp et al., 2003) y Pura Raza Española, PRE (Riber et al., 2009).

Edad

En general, las concentraciones de IGF-1 experimentan un incremento agudo post-natal, posiblemente debido a un aumento del número de receptores para la GH en varios tejidos, especialmente en hígado (Breier et al., 1994). Malinowski et al. (1996), en caballos trotones Standardbred, encontraron un incremento continuo de IGF-1 desde el nacimiento (concentración media: 285 ng/ml) hasta los 14 días de edad (572 ng/ml). A partir de este momento, no se hallaron diferencias significativas hasta los 9 meses (concentración media: 530 ng/ml). En comparación con los animales más jóvenes, las yeguas geriátricas, con una edad media de 22 años, mostraron IGF-1 notablemente inferiores (concentración media: 295 ng/ml).

Con posterioridad, Champion et al. (2002) analizaron los niveles de IGF-1 en trotones Standardbred en entrenamiento activo, de ambos sexos y con edades comprendidas entre 1 y 10 años. Observaron las concentraciones más altas en los potros de 1 año (concentración media: 299,0 ng/ml). Estos valores fueron significativamente superiores a los de los potros de 3 años (concentración media: 240,8 ng/ml).

En caballos PSI, Fortier et al. (2005) vieron que las concentraciones máximas de IGF-1 se detectaban en los potros de 9 días de edad. A continuación se produjo un descenso progresivo hasta los 7,5 meses aproximadamente. En este momento, se encontraron niveles medios similares a los del periodo post-natal, experimentando una segunda reducción hasta los 24 meses de edad. Los valores máximos se hallaron entre los 8,5 y 10 meses de edad. Noble et al. (2007), también en PSI, sobre un total de 1880 muestras, documentaron un descenso de IGF-1 asociado a la edad en yeguas y machos castrados. Esta reducción fue menos evidente en sementales.

En conocimiento de los autores, existe una única investigación sobre este tema en caballos PRE (Riber et al., 2009). Estudiamos 132 caballos PRE, con edades comprendidas entre 2 meses y 10 años y de ambos sexos. Encontramos que, las concentraciones de IGF-1 fueron superiores en las potras de 2 y 3 meses que en las de 4 a 6 meses y ambas mostraron valores más altos que los hallados para yeguas con edades comprendidas

entre 1 y 10 años de edad. En relación a los machos, apreciamos que las concentraciones de IGF-1 eran estadísticamente similares en los potros de 2 hasta 6 meses de edad. Los valores medios de estos grupos de edad fueron significativamente superiores a los de los machos de 1 a 10 años. La evolución de las concentraciones séricas de IGF-1 en hembras y machos PRE, en función de la edad, se presentan en la figura 1 (Riber et al., 2009).

Sexo

Se conoce que el perfil de liberación de GH en caballos difiere con el sexo y esta circunstancia podría repercutir en las concentraciones de IGF-1. Los sementales y caballos castrados se caracterizan por un número superior de pulsos de GH que las yeguas. A pesar de este hallazgo, las concentraciones basales de GH no son estadísticamente diferentes entre sexos (Stewart et al., 1993; Thompson et al., 1994). Un resultado interesante es la ausencia de diferencias en el perfil GH entre machos castrados y sementales. Este hallazgo podría indicar que las hormonas testiculares no afectan los niveles de GH y por tanto, de IGF-1. Sin embargo, se sabe que los testículos, durante el desarrollo prenatal e incluso durante los meses iniciales de vida post-natal, podrían causar una diferenciación en el patrón de secreción de GH, persistente incluso, tras la castración (Thompson et al., 1994).

Los resultados de los diversos estudios sobre el efecto del sexo en las concentraciones de IGF-1 en caballos son contradictorios. Ozawa et al. (1995) encontraron valores medios de IGF-1 superiores en las yeguas en comparación con los machos. Por el contrario, Champion et al. (2002), en trotones Standardbred, describieron valores superiores en los sementales, sin existir una interacción entre sexo y edad. Asimismo, Noble et al. (2007), en PSI, mostraron concentraciones de IGF-1 significativamente superiores en los sementales. En caballos PRE, Riber et al. (2009) hallaron que los machos con edades comprendidas entre los 3 y 6 años tenían concentraciones séricas de IGF-1 superiores a las de las hembras de la misma edad (Figura 1). Finalmente, Lejeune et al. (2007), no encontraron diferencias significativas entre sexos.

Ritmos circadianos y condiciones ambientales

Las concentraciones de IGF-1 en sangre no parecen verse afectadas por el momento del día, según los datos aportados por Noble et al. (2007). Por tanto, una única muestra, obtenida en cualquier momento del día, sería una indicación fiable del estado de IGF-1 en el caballo, circunstancia que contrasta con la secreción pulsátil e irregular de la hormona GH (Thompson et al., 1992; Noble et al., 2007). No obstante, Jackson et al. (2003b), en potras PSI, hallaron una pequeña, pero significativa influencia de los ritmos circadianos en las concentraciones de IGF-1, con un pico en las últimas horas de la tarde (17.30 h).

Por otro lado, parece existir una relación estrecha entre las condiciones medioambientales y el eje somatotrópico, vínculo muy importante en la regulación energética y metabólica bajo condiciones climáticas diversas. El incremento del fotoperiodo se ha asociado a un aumento de las concentraciones de IGF-1 en vacuno, originando una producción láctea superior (Dahl et al., 1997). De igual modo, la correlación entre tasa de crecimiento, concentraciones de IGF-1, calidad del pasto, temperatura ambiental y fotoperiodo se ha confirmado en caballos PSI (Cubbit et al., 2004; Staniar et al., 2007).

Alimentación y privación de alimentos

En conocimiento de los autores, existen tres investigaciones importantes sobre la acción de la alimentación en los valores de IGF-1 en caballos. Ropp et al. (2003) no encontraron diferencias en IGF-1 en Cuartos de Milla alimentados con una dieta concentrada rica en carbohidratos fermentables en comparación con un suplemento de grasa del 10%.

Treiber et al. (2005) determinaron las concentraciones de IGF-1 en potros PSI adaptados a dos tipos de dietas: una rica en carbohidratos fermentables y otra rica en grasa. Las concentraciones de IGF-1 fueron superiores en la primera dieta. Estos resultados coinciden con los publicados por Staniar et al. (2007), también para potros PSI. La influencia de la dieta sobre IGF-1 podría venir dada por la energía de la dieta y/o por su fuente. Los estudios realizados con animales de producción han revelado una asociación positiva entre energía digestible e IGF-1 (Thissen et al., 1994; Renaville et al., 2002). Un segundo factor a considerar es la acción de la dieta sobre el patrón de liberación de GH. Se ha confirmado que un descenso de la glucemia condiciona un incremento de secreción de GH. Por tanto, la fuente energética también afectaría a las concentraciones circulantes de IGF-1 (Treiber et al., 2005).

Por otro lado, la privación de comida conlleva un descenso de IGF-1 (Sticker et al., 1995), reducción que revierte tras la alimentación. Sin embargo, Christensen et al. (1997) no encontraron variaciones significativas en IGF-1 en caballos trotones Standardbred con edades comprendidas entre 7 y 21 años, tras 48 horas de restricción de comida.

Ejercicio y entrenamiento

El ejercicio físico condiciona un aumento de GH, debido a la acción de estímulos neuronales, provenientes desde músculos aferentes y corteza motora, a mecanismos de retroalimentación tras un incremento en la secreción de IGF-1, por la estimulación directa de catecolaminas, β -endorfinas, lactato o cambios en el equilibrio ácido-básico (Consitt et al., 2002). Es lógico suponer que, si el ejercicio modifica la liberación de GH, las concentraciones de IGF-1 también variarán. Sin embargo, Popot et al. (2001) no hallaron diferencias significativas tras un ejercicio en comparación con un grupo control, sin ejercitar. Estos autores, no

obstante, no especificaron las características de intensidad y duración del esfuerzo llevado a cabo. Jackson et al. (2003a) describieron que, una actividad submáxima prolongada, de unos 40 min, condicionaba una elevación de IGF-1, mientras que un ejercicio intenso daba lugar a un descenso de las concentraciones de IGF-1. El trabajo de Noble et al. (2007) fue más estandarizado. Tras un ejercicio de baja intensidad, realizado a una frecuencia cardíaca inferior a 160 lat/min y con una producción de lactato menor de 2 mmol/l, observaron una tendencia hacia un aumento de las concentraciones e GH tras 25 min de ejercicio, sin modificaciones significativas en IGF-1. Asimismo, un ejercicio máximo, consistente en 2400 m a velocidad máxima, no generó diferencias significativas en IGF-1 (Noble et al., 2007).

La influencia del entrenamiento sobre las concentraciones de IGF-1 en el caballo no ha sido demasiado evaluada. Noble et al. (2007) no evidenciaron diferencias significativas en IGF-1 durante un programa de entrenamiento de 7 semanas de duración e intensidad moderada en caballos PSI.

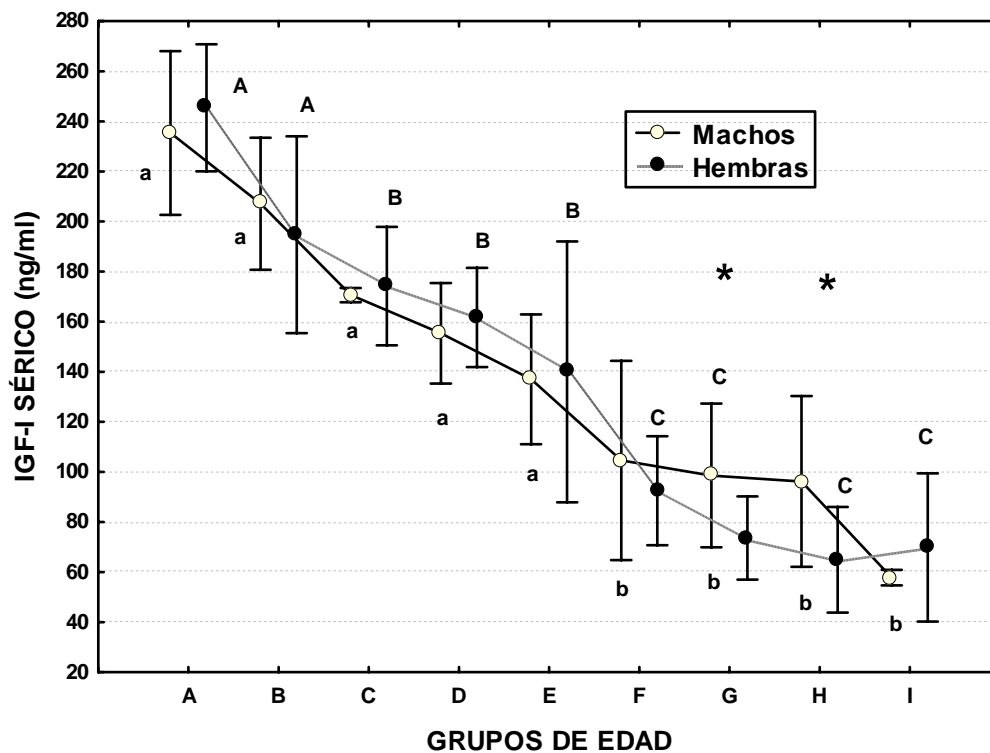


Figura 1. Concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en caballos Pura Raza Española de diferentes edades y sexo (grupos de edad: A 2 meses; B 3 meses; C 4 meses; D 5 meses; E 6 meses; F 1-2 años; G 3-4 años; H 5-6 años; I 7-10 años). Diferentes superíndices indican diferencias significativas entre los grupos de edad para cada sexo (Letras minúsculas: machos; Letras mayúsculas: hembras). *: Diferencias significativas entre machos y hembras. $P < 0,05$.

Conclusiones

Debido a la dificultad y baja fiabilidad de la determinación de las concentraciones circulantes de GH, asociadas a su liberación pulsátil y a su

vida media en sangre, de corta duración, la cuantificación del IGF-1 es una forma común de evaluación de la actividad del eje somatotrópico. No obstante, existen numerosos factores que afectan significativamente las concentraciones circulantes de IGF-1 en el caballo. Entre las más importantes se encuentra la raza, sexo, edad, alimentación y ejercicio. Estas variaciones deben ser perfectamente establecidas y conocidas antes del inicio del estudio clínico e investigador del IGF-1 en équidos.

REFERENCIAS

- Barres, B.A., Hart, I.K., Coles, H.S.R., Burne, J.F., Voyvodic, J.T., Richardson, W.D., Raff, M.C. Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage. *Cell* 1992; 70: 32-46.
- Breier, B.H., Ambler, G.R., Sauerwein, H., Surus, A., Gluckman, P.D. The induction of hepatic somatotropic receptors after birth in sheep is dependent on parturition-associated mechanisms. *J. Endocrinol.* 1994; 141: 101-108.
- Buonomo, F.C., Lauterio, T.J., Baile, C.A., Champion, D.R. Determination of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein levels in swine. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1987; 4: 23-31.
- Byrne, K.M., Vierck, J., Dogson, M.V. In vitro model of equine muscle regeneration. *Equine Vet. J.* 2000; 32: 401-405.
- Canalis, E. Insulin-like growth factors and osteoporosis. *Bone* 1997; 21: 215-216.
- Caroni, P., Schneider, C. Signaling by insulin-like growth factor in paralyzed skeletal muscle: rapid induction of IGF-1 expression in muscle fibers and prevention of interstitial cell proliferation by IGF-BP5 and IGF-BP4. *J. Neurosci.* 1994; 14: 3378-3388.
- Champion, Z.J., Breier, B.H., Ewen, W.E., Tobin, T.T., Casey, P.J. Blood plasma concentrations of insulin-like growth factor (IGF-1) in resting Standardbred horses. *Vet. J.* 2002; 163: 45-50.
- Christ, E.R., Cummings, M.H., Westwood, N.B., Sawyer, B.M., Pearson, T.C., Sönksen, P.H., Russell-Jones, D.L. The importance of growth hormone in the regulation of erythropoiesis, red cell mass, and plasma volume in adults with growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2985-2990.
- Christensen, R.A., Malinowski, K., Massenzio, A.M., Hafs, H.D., Scanes, C.G. Acute effects of short-term feed deprivation and refeeding on circulating concentrations of metabolites, insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, somatotropine, and thyroid hormones in adult geldings. *J. Anim. Sci.* 1997; 75: 1351-1358.
- Chun, S.Y., Billig, H., Tilly, J.L., Furuta, I., Tsafiriri, A., Hsueh, A.J.V. Gonadotropin suppression of apoptosis in cultured preovulatory follicles: mediatory role of endogenous insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1994; 135: 1845-1853.
- Claustres, M., Chatelain, P., Sultan, C. Growth hormones: species-specific stimulation of erythropoiesis in vitro. *Science* 1987; 196: 1112-1113.

- Coleman, M.E., Demayo, F., Yin, K.C., Lee, H.M., Geske, C., Montgomery, C., Schwartz, R.J. Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 12109-12116.
- Consitt, L.A., Copeland, J.L., Tremblay, M.S. Endogenous anabolic hormone responses to endurance versus resistance exercise and training in women. *Sports Med.* 2002; 32: 1-22.
- Cubitt, T.A., Staniar, W.B., Kronfeld, D.S. Environmental factors and nutrient composition of pasture in northern Virginia. *J. Anim. Sci.* 2004; 82: 96.
- Cymbaluk, N.F., Laarveld, B. The ontogeny of serum insulin-like factor I concentration in foals: effects of dam parity, diets, and age at weaning. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1996; 13: 197-209.
- Dahl, G.E., Elsasser, T.H., Capucco, A.V., Erdman, R.A., Peters, R.R. Effects of a long daily photoperiod on milk yield and circulating concentrations of insulin-like growth factor I. *J. Dairy Sci.* 1997; 80: 2784-2789.
- Dahlgren, L.A., Mohammed, H.O., Nixon, A.J. Expression of insulin-like growth factor binding proteins in healing tendon lesions. *J. Orthop. Res.* 2006; 24: 183-192.
- Dahlgren, L.A., Van der Meulen, M.C., Bertram, J.E., Starrak, G.S., Nixon, A.J. Insulin-like growth factor I improves cellular and molecular aspects of healing in a collagenase-induced model of flexor tendinitis. *J. Orthop. Res.* 2002; 20: 910-919.
- Dart, A.J., Little, C.B., Hugues, C.E., Chu, O., Dowling, B.A., Hodgson, D.R., Rose, R.J., Johnson, K.A. Recombinant equine growth hormone administration: effects of synovial fluid biomarkers and cartilage metabolism in horses. *Equine Vet. J.* 2003; 35: 302-307.
- Delany, A.M., Pash, J.M., Canalis, E. Cellular and clinical perspectives on skeletal insulin-like growth factor. *J. Cell. Biochem.* 1994; 55: 328-333.
- DePew, C.L., Thompson, D.L. Jr., Fernández, J.M., Sticker, L.S., Burleigh, D.W. Changes in concentrations of hormones, metabolites, and aminoacids in plasma of adult horses relative to overnight feed deprivation followed by a pellet-hay meal fed at noon. *J. Anim. Sci.* 1994; 72: 1530-1539.
- Eigenmann, J.E., Patterson, D.F., Zape, J., Froesch, E.R. Insulin-like growth factor I in the dog: a study in different dog breeds and in dogs with growth hormone elevation. *Acta Endocrinol.* 1984; 105: 294-301.
- Fortier, L.A., Kornatowski, M.A., Mohammed, H.O., Jordan, M.T., O'Cain, L.C., Stevens, W.B. Age-related changes in serum insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-1 binding protein-3 and articular structure in thoroughbred horses. *Equine Vet. J.* 2005; 37: 37-42.
- Fortier, L.A., Mohammed, H.O., Lust, G., Nixon, A.J. Insulin-like growth factor I enhances cell-based repair of articular cartilage. *J. Bone Joint Surg.* 2002; 84: 276-288.

- Gibney, J., Healy, M.L., Sönksen, P.H. The growth hormone/insulin-like growth factor I axis in exercise and sport. *Endocr. Rev.* 2007; 28: 603-624.
- Ginther, O.J., Meira, C., Beg, M.A., Bergfelt, D.R. Follicle and endocrine dynamics during experimental follicle deviation in mares. *Biol. Reprod.* 2002; 6: 862-867.
- Goodrich, L.R., Hidaka, C., Robbins, P.D., Evans, C.H., Nixon, A.J. Genetic modifications of chondrocytes with insulin-like growth factor 1 enhances cartilage healing in an equine model. *J. Bone Joint Surg.* 2007; 89: 672-685.
- Graaf-Roelfsema, E., Keizer, H.A., Van Breda, E., Wijnberg, I.D., Van der Kolk, J.H. Hormonal responses to acute exercise, training and overtraining. A review with emphasis on the horse. *Vet. Q* 2007; 29: 82-101.
- Humbel, R.E. Insulin-like growth factors I and II. *Eur. J. Biochem.* 1990; 190: 445-462.
- Jackson, B.F., Goodship, A.E., Eastell, R., Price, A.S. Evaluation of serum concentrations of biochemical markers of bone metabolism and insulin-like growth factor I associated with treadmill exercise in young horses. *Am. J. Vet. Res.* 2003a; 64: 1549-1556.
- Jackson, B.F., Lumshohn, A., Goodship, A.E., Wilson, A.M., Price, J.S. Circadian variation in biochemical markers of bone cell activity and insulin-like growth factor-I in two-year-old horses. *J. Anim. Sci.* 2003b; 81: 2804-2810.
- Kurtz, A., Zapf, J., Echardt, K.U., Clemmons, G., Froesch, E.R., Bauer, C. Insulin-like growth factor I stimulates erythropoiesis in hypophysectomized rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988; 85: 7825-7829.
- Lejeune, J.P.H., Franck, T., Gangl, M., Schneider, N., Michaux, C., Deby-Dupont, G., Serteyn, D. Plasma concentration of insulin-like growth factor I (IGF-1) in growing Ardenner horses suffering from juvenile digital degenerative osteoarthropathy. *Vet. Res. Commun.* 2007; 31: 185-195.
- LeRoith, D., Bondy, C., Yakar, S., Liu, J.L., Butler, A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Rev.* 2001; 22: 53-74.
- Luxford, B.G., Owens, P.C., Campbell, R.G. Use of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 as indirect selection criteria for average daily gain. En: *Manipulating pig production* (Cranwell PE, Ed). Australasian Pig Science Association, Australia, pp. 167.
- Malinowski, K., Christensen, R.A., Hafs, H.D., Scanes, C.G. Age and breed differences in thyroid hormones, insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF binding proteins in female horses. *J. Anim. Sci.* 1996; 74: 1936-1942.
- Mathews, L.S., Hammer, H.E., Brinster, R.L., Palmiter, R.D. Expression of insulin-like growth factor I in transgenic mice with elevated levels of growth hormone is correlated with growth. *Endocrinology* 1988; 123: 433-437.

- McCarthy, T.L., Casinghino, S., Centrella, M., Canalis, E. Complex pattern of insulin-like growth factor binding protein expression in primary rat osteoblast enriched cultures: regulation by prostaglandin E₂, growth hormone, and the insulin-like growth factors. *J. Cell. Physiol.* 1994; 160: 163-175.
- Morisset, S., Frisbie, D.D., Robbins, P.D., Nixon, A.J., McIlwraith, C.W. IL-1 ra/IGF-1 gene therapy modulates repair of microfractured chondral defects. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007; 462: 221-228.
- Murphy, D.J., Nixon, A.J. Biochemical and site-specific effects of insulin-like growth factor I on intrinsic tenocyte activity in equine flexor tendons. *Am. J. Vet. Res.* 1997; 58: 103-109.
- Noble, G.K., Houghton, E., Roberts, C.J., Faustino-Kemp, J., De Kock, S.S., Swanepoel, B.C., Sillence, M.N. Effect of exercise, training, circadian rhythm, age, and sex on insulin-like growth factor-I in the horse. *J. Anim. Sci.* 2007; 85: 163-171.
- Noble, G.K., Sillence, M.N. The potential of mediator hormones as markers of growth hormone abuse in racehorses. En: *Proc. 13th Int. Conf. Racing Analysts and Vet.* 2000, Cambridge, UK, pp. 89-90.
- Owens, P.C., Gatford, K.L., Walton, P.E., Morley, W., Campbell, R.G. The relationship between endogenous insulin-like growth factors and growth in pigs. *J. Anim. Sci.* 1999; 77:2098-2103.
- Ozawa, A., Inokuma, H., Johke, T. The relationship between plasma insulin-like growth factor I (IGF-1) level and body weight in the horse. *J. Vet. Med. Sci.* 1995; 57: 1105-1107.
- Pahlman, S., Meyerson, G., Lindgren, E., Schalling, M., Johansson, K. Insulin-like growth factor I shifts from promoting cell division to potentiating maturation during neonatal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991; 88: 9994-9998.
- Popot, M.A., Bobin, S., Bonnaire, Y., Delahaut, P.H., Closset, J. IGF-1 plasma concentrations in non-treated horses and horses administered with methionyl equine somatotropina. *Res. Vet. Sci.* 2001; 71: 167-173.
- Powell-Braxton, L., Hollingshead, P., Warburton, C., Dowd, M., Pitts-Meek, S., Dalton, D., Gillett, N., Stewart, T.A. IGF-1 is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev.* 1993; 7: 2609-2617.
- Raff, M.C., Barres, B.A., Burne, J.F., Coles, H.S., Ishizaki, Y., Jacobson, M.D. Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system. *Science Wash DC* 1993; 262: 695-700.
- Rasat, R., Livesey, J.L., Espiner, E.A., Abbott, G.D., Donald, R.A. IGF-1 and IGFBP-3 screening for disorders of growth hormone secretion. *N. Z. Med. J.* 1996; 109: 156-159.
- Renaville, R., Hammadi, M., Portetelle, D. Role of the somatotrophic axis in the mammalian metabolism. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2002; 23: 351-360.
- Riber, C., Muñoz, A., Satué, K., Trigo, P., Castejón, F.M. Age and gender should be considered when interpreting serum concentrations of IGF-1 in Spanish foals. *Vet. Clin. Pathol.* 2009; 38, E39.

- Rodríguez-Tarduchy, G., Collins, M.K.L., García, I., López-Rivas, A. Insulin-like growth factor I inhibits apoptosis in IL-3-dependent hematopoietic cells. *J. Immunol.* 1992; 149: 535-540.
- Ropp, J.K., Raub, R.H., Minton, J.E. The effect of dietary energy source on serum concentration of insulin-like growth factor-I, growth hormone, insulin, glucose, and fat metabolites in weanling horses. *J. Anim. Sci.* 2003; 81: 1581-1589.
- Santhanogopal, A., Dixon, S.J. Insulin-like growth factor I rapidly enhances acid efflux from osteoblastic cells. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: E423-E432.
- Skottner, A., Clark, R.G., Fryklund, L., Robinson, C.A.F. Growth responses in a mutant dwarf rat to human growth hormone and recombinant human insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1989; 124: 2519-2526.
- Spicer, L.J., Santiago, C.A., Davidson, T.R., Bridges, T.S., Chamberlain, C.S. Follicular fluid concentrations of free insulin-like growth factor (IGF-1) during follicular development in mares. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2005; 29: 573-581.
- Staniar, W.B., Kronfeld, D.S., Akers, R.M., Harris, P.A. Insulin-like growth factor I in growing thoroughbreds. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutrit.* 2007; 91: 390-399.
- Stewart, F., Goode, J.A., Allen, W.R. Growth hormone secretion in the horse: unusual pattern at birth and pulsatile secretion through to maturity. *J. Endocrinol.* 1993; 138: 81-89.
- Sticker, L.S., Thompson, D.L., Fernández, J.M., Bunting, L.D., DePew, C.L. Dietary protein and (or) energy restriction in mares, plasma growth hormone, IGF-1, prolactin, cortisol, and thyroid hormone responses to feeding, glucose, and epinephrine. *J. Anim. Sci.* 1995; 1995; 73: 1424-1432.
- Studer, R.K., Levicoff, E., Georgescu, H., Miller, L., Jaffuers, D., Evans, C.H. Nitric oxide inhibits chondrocyte response to IGF-1: inhibition of IGF-IR tyrosine phosphorylation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000; 279: 961-969.
- Thissen, J., Keterslegers, J., Underwood, L. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr. Rev.* 1995; 15: 80-101.
- Thompson, D.L., Jr., DePew, C.L., Ortiz, Sticker, L.S., Rahmanian, M.S. Growth hormone and prolactin concentrations in plasma of horses: sex differences and the effects of acute exercise and administration of growth-hormone releasing hormone. *J. Anim. Sci.* 1994; 72: 2911-2918.
- Thompson, D.R. Jr., Rahmanian, M.S., DePew, C.L., Burleigh, D.W., DeSouza, C.J., Colborn, D.R. Growth hormone in mares and stallions: pulsatile secretion, response to growth hormone-releasing hormone, and effects of exercise, sexual stimulation, and pharmacological agents. *J. Anim. Sci.* 1992; 70: 1201-1207.
- Thuesen, L., Jorgensen, J.O.L., Müller, J.R., Kristensen, B.O., Skakkebaek, N.E., Vahl, N., Christiansen, J.S. Short- and long-term

- cardiovascular effects of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1994; 41: 615-620.
- Treiber, K.H., Kronfeld, D.S., Staniar, W.B., Boston, R.C., Harris, P.A. Growth hormone and IGF-1 in thoroughbred weanlings are affected by diet. En: Meeting on milk-fed farm and companion animals: basic aspects and practice for the future. Bern, Switzerland, 2005, pp. 10-12.
 - Tremblay, I.S., Burton, J.H., Zhao, Z., Summers, M. Insulin-like growth factor I concentrations in growing horses. En: Proc. 13th Equine Nutrition and Physiology Symposium, pp. 82. 1993.
 - Van der Eerden, B.C., Karperien, M., Wit, J.M. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 782-801.
 - Vihervuori, E., Virtanen, M., Koistinen, H., Koistinen, R., Seppala, M., Siimes, M.A. Hemoglobin level is linked to growth hormone-dependent proteins in short children. *Blood* 1996; 87: 2075-2081.
 - Yakar, S., Rosen, C.J., Beamer, W.G., Ackert-Bicknell, C.L., Wu, Y., Liu, J.L., Ooi, G.T., Setser, J., Frystyk, J., Boisckair, Y.R., LeRoith, D. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 771-774.
 - Yang, Y., Goy, L., Ma, L., Liu, X. Expression of growth hormone and insulin-like growth factor in the immune system of children. *Horm. Metab. Res.* 1999; 31: 380-384.
 - Zofkova, I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor I with respect to bone metabolism. *Physiol. Rev.* 2003; 657-579.

REDVET: 2010, Vol. 11 N° 06

Recibido: 06.04.10 / Ref. prov. ABR1023_RED VET / Revisado 18.04.10 / Aceptado: 20.05.10
Ref. def. 061009_RED VET / Publicado: 01.06.2010

Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060610.html> concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060610/061001.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.
Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con REDVET®
- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>