

# Nutrientes y desarrollo: regulación de IGFs e IGFbPs

Nutrients and Development: Regulation of IGFs and IGFbPs

PASCUAL-LEONE, A. M.

Instituto de Bioquímica (Centro Mixto CSIC-UCM). Facultad de Farmacia, Ciudad  
Universitaria, 28040 Madrid. Spain. Phone/Fax: 34 1 5438649. E-mail address:  
apascual@eucmvx.sim.ucm.es

## RESUMEN

Se presenta una recopilación de los resultados más significativos obtenidos por el grupo de investigación sobre el papel de la nutrición y las hormonas en el desarrollo fetal y neonatal de la rata.

**Palabras clave:** Nutrición. Desarrollo. IGF e IGFbP.

## ABSTRACT

This a review of the more significant results obtained by the research group on the role of nutrients and hormones in the fetal and neonatal development in the rat.

**Key words:** Nutrition. Development. IGF e IGFbP.

Recibido: 28-11-96.

Aceptado: 2-12-96.

BIBLID [0004-2927(1996) 37:4; 817-839]

## INTRODUCCIÓN

### *Encuadre científico del tema*

La nutrición y el desarrollo son, evidentemente, dos procesos interdependientes; en períodos de crecimiento los sustratos energéticos que proporciona la nutrición son indispensables. Sin embargo, los nutrientes, además, en períodos de inmadurez, son capaces de modular las secreciones endocrinas genéticamente establecidas para regular el crecimiento.

El desarrollo de los mamíferos es un proceso programado genéticamente sobre el cual inciden factores que lo estimulan y otros que lo restringen. La etapa más intensa y decisiva de dicho proceso tiene lugar en el período perinatal fetal y lactante.

Existen factores que impresos en el genoma regulan el crecimiento, los factores endocrinos. Sin embargo, en la modulación del desarrollo inciden otras variables llamadas ambientales, que son externas o internas a los organismos. Son los elementos que configuran el medio en el cual va a tener lugar el desarrollo.

En período perinatal tiene lugar el crecimiento más importante en cuanto a intensidad, y el más decisivo en cuanto a calidad, ya que las perturbaciones que se produzcan pueden perdurar de forma irreversible en etapa adulta. Hoy, en Perinatología, se comienza a tener evidencias de que las alteraciones en dicha etapa pueden repercutir y configurar la salud futura en el animal adulto. Ello es evidente y ha sido descrito en clínica, desde hace tiempo, en lo referente a hipotiroidismo congénito en dichas etapas. Pero, actualmente, los perinatalistas sabemos que ello es válido para muchas otras vertientes, además de la endocrina, y al margen, desde luego, de lo concerniente a perturbaciones debidas a las hormonas tiroideas. Por ello, en la prevención de las deficiencias es básico el estudio de las características del período perinatal y, de forma más concreta, de los factores que regulan el desarrollo en este período.

La regulación del desarrollo de los mamíferos es un proceso complejo porque está modulado por factores internos al organismo, impresos en su genoma, y también por factores externos a él, que configuran el medio en el cual se va a desarrollar la potencialidad genética de crecimiento que viene impresa, en sus cromosomas. En 1984 Gluckman (1) cuantificó el porcentaje de influencia que ejercían los factores genéticos y los ambientales en el crecimiento fetal, y lo estableció en 38% y en 62% respectivamente, contabilizando 30% de factores ambientales como desconocidos.

Estos factores ambientales son los que se estudian en las llamadas alteraciones adquiridas del desarrollo. Estas alteraciones deben ser estudiadas en modelos animales *in vivo* forzosamente, para poder establecer y observar los desequilibrios e interacciones que se manifiestan y se producen en un organismo vivo en desarrollo. Sólo con dicho conocimiento, proporcionado por la investigación básica, se puede llegar a saber con rigor en clínica las condiciones importantes que no deben alterarse para un desarrollo idóneo de los individuos.

El conocimiento de que las dosis sustitutivas de tiroxina debían ser suministradas lo antes posible a un hipotiroideo congénito, no después de los tres meses en humano, data de 1960, aproximadamente, y ello, sin duda, indujo a señalar que el período perinatal tenía características propias muy distintas del período adulto. Con ello se abrió todo un campo de investigación sobre dicho período.

Desde 1941, y no antes, investigadores como Jost (2) y Moore (3) habían establecido las bases del conocimiento del sistema endocrino fetal, y a partir



de ese momento comenzaron toda una serie de investigaciones que han venido desentrañando peculiaridades de dicho período, estableciendo sus diferencias con respecto al período adulto.

Las llamadas alteraciones adquiridas del desarrollo se pueden dividir fundamentalmente en dos grandes grupos: las provocadas por desequilibrios hormonales en el organismo en desarrollo, o incluso en la madre gestante (en lo concerniente al período fetal), y las provocadas por la subnutrición. En este tipo de estudios, se utiliza la rata porque es un mamífero que nace con un Sistema Nervioso Central (SNC) muy inmaduro. Una rata recién nacida corresponde al quinto mes, aproximadamente, de un feto humano. Por ello se puede extrapolar desde un animal como la rata, neonatal, a lo que ocurriría en un feto humano, siendo, sin embargo, mucho más cómoda la manipulación de animales ya nacidos que las de un feto.

### *Características del período perinatal. Alteraciones adquiridas del desarrollo*

Se puede afirmar que en las primeras etapas del desarrollo, en el período embrionario, el programa genético dirige totalmente los procesos de crecimiento, pero posteriormente los factores llamados ambientales modulan de forma importante dichos procesos. En el desarrollo, durante el período perinatal, el tiempo, el momento en que un determinado acontecimiento, metabólico o endocrino, tiene que aparecer está en todas las especies estrictamente programado genéticamente. Los factores ambientales pueden incidir en dicha secuencia alterándola, y el resultado es grave para el desarrollo logrado. Esa secuencia de acontecimientos es muy patente en la formación de conexiones sinápticas y proliferación de neuronas en el sistema nervioso central (SNC), en el cerebro, pero existe igualmente en cualquier vertiente metabólica. Pues bien, la sucesión de acontecimientos metabólicos y endocrinos, rígidamente ligada a un determinado tiempo biológico, que es propio de cada especie, es una característica del período perinatal. Si esta característica es alterada no se consigue un desarrollo satisfactorio. Un caso particular de dicha secuencia es el llamado "período crítico" de crecimiento cerebral que existe en todos los mamíferos (4). En dicho período se produce una mielinización activada, y un gran crecimiento del cerebro y determinados factores pueden alterar el desarrollo cerebral de forma irreversible. En la rata, el "período crítico" es postnatal, aproximadamente, se extiende desde el día 7 al día 20 de vida (5). Esta secuencia temporal se encuentra en cualquier vertiente metabólica o endocrina que se considere. Para el metabolismo glucídico fue señalada por nosotros en el trabajo publicado en *Endocrinology* en 1981 (6), y sucesivamente se ha venido hallando en cualquier vertiente de desarrollo. Por ejemplo, en el desarrollo del axis adrenomedular que se refleja en plasma y glándula por el

aumento del cociente epinefrina/norepinefrina (E/NE) o en el Sistema Catecolaminérgico Central por el incremento del cociente dopamina/NE (DA/NE) en cerebro (Fig. 1). Otro ejemplo de esa sincronía lo encontramos, también, en una temática completamente distinta, como es la evolución en hígado o en cerebro de la actividad desyodásica, enzima encargada de la transformación en los tejidos de la tiroxina ( $T_4$ ) en triyodotironina ( $T_3$ ), que es la hormona tiroidea biológicamente activa. Además, en todos estos ejemplos encontramos la gran importancia del día 8 postnatal en la rata, que se presenta como un momento clave en su maduración (Fig. 2).

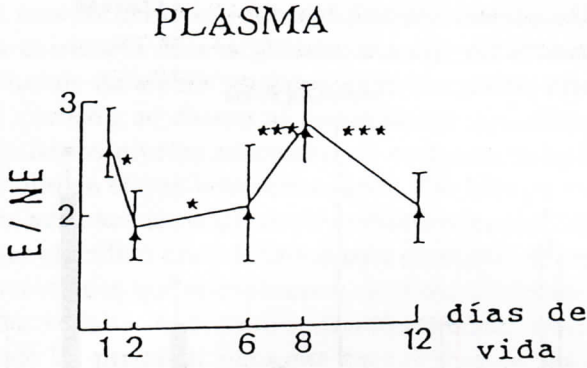
Es, pues, fundamentalmente, la existencia de dicha secuencia tan ceñida al tiempo, y genéticamente programada en todas las especies, lo que explica que determinados factores, llamados ambientales, puedan modular de modo decisivo el crecimiento, perturbándolo en gran manera si alteran la secuencia temporal impresa en el genoma; ya sea el momento para la aparición de determinadas enzimas o el establecimiento de determinados equilibrios endocrinos.

*Experiencias realizadas en modelos animales en los que se provocan desequilibrios hormonales. Hipótesis de trabajo y resultados científicos obtenidos*

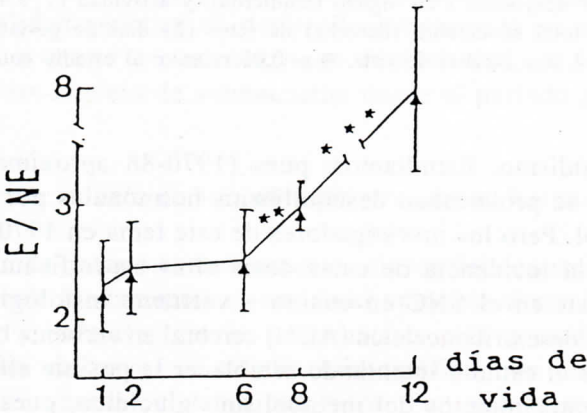
Los datos clínicos mostraron muy pronto que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo del SNC lo cual estimuló enormemente el estudio de la posible influencia de otras hormonas. Pero los estudios realizados con hormona de crecimiento o con prolactina (7,8), que son hormonas que masivamente circulan en el feto, no produjeron resultados concluyentes sobre su papel en el desarrollo. Hoy sabemos que ninguna de las dos son hormonas que regulan el crecimiento en etapas inmaduras. Sin embargo, estudios en fisiología y bioquímica perinatal consiguieron establecer que la tiroxina y el cortisol son hormonas que, en períodos de inmadurez, coordinan el desarrollo de distintas vertientes, como, por ejemplo, la aparición de enzimas gastrointestinales (9). Por ello parecían hormonas muy adecuadas para ser estudiadas en cuadros de desequilibrios en etapas de desarrollo. Esto hizo que nos planteáramos el estudio de modelos experimentales en los cuales se producían desequilibrios hormonales por exceso de tiroxina o cortisol (10-28).

Había sido descrito que el exceso de tiroxina en momentos de inmadurez del SNC producía un síndrome que fue llamado en la literatura "neo- $T_4$ ", y que presentaba características de retardo de crecimiento y de perturbaciones a nivel del SNC similares a las que se aprecian en los animales hipotiroideos. Ello fue estudiado por Bakke (29) y Eayrs (30). Dada la importancia de las hormonas tiroideas, como moduladoras del crecimiento, pareció interesante el estudio de una posible acción nociva, por exceso de la tiroxina, que condujera a retardo del desarrollo, con alteraciones similares a las que ocurren en





### GLANDULAS ADRENALES



### CEREBRO

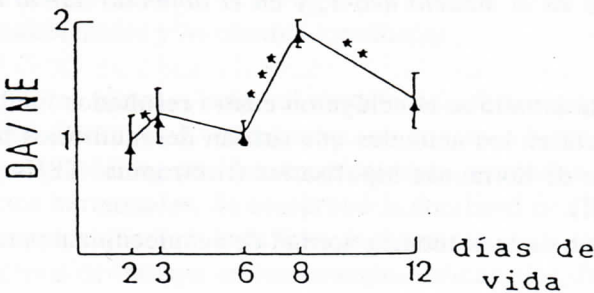


Fig. 1.—Niveles en plasma y contenido de catecolaminas representado por el cociente epinefrina/norepinefrina (E/NE) y dopamina/norepinefrina (DA/NE). Significación estadística: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

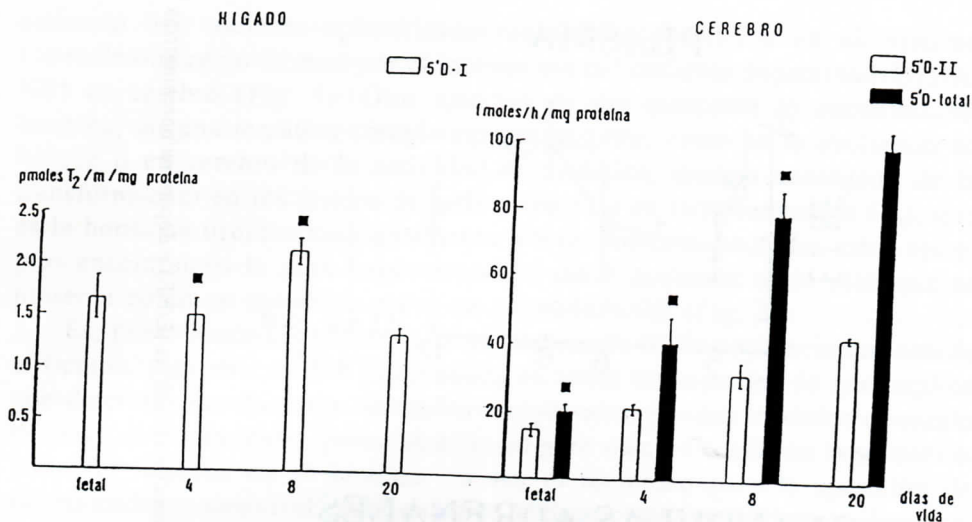


Fig. 2.—Actividad  $rT_3$  5'-desyodasa I en hígado (izquierda), y actividad  $rT_3$  5'-desyodasa II (5'D-II) y 5'-desyodasa total en cerebro (derecha) de fetos (21 días de gestación) y ratas neonatales normales de 4, 8 y 20 días de vida. ■  $p < 0.05$  relativo al estadio consecutivo.

cuadros de hipotiroidismo. Estudiamos, pues (1970-88 aproximadamente), modelos en los que se provocaban desequilibrios hormonales por exceso de tiroxina y de cortisol. Pero los investigadores de este tema en 1970 se habían dirigido a estudiar la incidencia de estas dosis altas específicamente en la formación de sinapsis en el SNC en cuanto a vertiente histológica o a las variaciones del ácido desoxiribonucleico (ADN) cerebral en vertiente bioquímica. Nosotros abordamos el estudio intentando establecer la posible alteración de la secuencia de acontecimientos del metabolismo glucídico, puesto que, de una parte, dicha perturbación podría alterar una característica general del período perinatal, y, de otra parte, el cerebro neonato se alimenta exclusivamente de glucosa y cuerpos cetónicos.

#### *Trabajos realizados en el modelo neo- $T_4$ y en el obtenido dando dosis altas de cortisol*

De esta etapa de estudio se concluyeron cuatro resultados fundamentales:

1.—La existencia en los animales que sufrían desequilibrios hormonales de una disminución de hormonas hipofisarias (tirotropina -TSH- y hormona de crecimiento -GH).

2.—La alteración de la secuencia normal de acontecimientos metabólicos y endocrinos.



3.—El retardo del desarrollo del Sistema Nervioso Autónomo.

4.—La existencia de una grave alteración del metabolismo glucídico.

Los estudios de ambos modelos experimentales, provocados por exceso de  $T_4$  o de cortisol, en cuanto al metabolismo glucídico, destacaron la gran importancia de los niveles adecuados de sustratos energéticos para lograr un buen desarrollo en etapas inmaduras. Todo ello hizo pensar que, al margen de las posibles acciones específicas de ambas hormonas, las perturbaciones del metabolismo glucídico eran decisivas para el retardo de crecimiento producido.

Las alteraciones que encontramos en el metabolismo glucídico llevaron a concluir que la falta de sustratos, la subnutrición, tenía que ser una causa primordial de las perturbaciones que encontrábamos. De todo ello dedujimos que entre las alteraciones adquiridas del desarrollo —desequilibrios hormonales y subnutrición— la malnutrición, en momentos de inmadurez, parecía la alteración fundamental, y la falta de nutrientes era, sin duda, un factor decisivo a estudiar entre estos “factores ambientales” que configuran el medio en el cual se desarrolla un organismo, factores que modulan, de forma decisiva, la potencialidad genética de desarrollo programada en el genoma. Ello nos hizo poner a punto y comenzar, con exclusividad, en los últimos años, el estudio de un modelo de subnutrición desde el período gestante.

### *Estudio de un modelo de subnutrición proteico-calórico*

La falta de nutrientes en momentos claves del desarrollo cerebral parecía, pues, el factor fundamental a considerar entre las alteraciones adquiridas del desarrollo, y, además, era la perturbación más extendida en la sociedad humana. Sin embargo, el estudio bibliográfico que efectuamos mostró la dificultad de abordar el tema con rigor. Por ello se intentó establecer un modelo de malnutrición proteico-calórica, desde el período gestante, sometiendo a la madre a subnutrición y siendo la malnutrición fetal una consecuencia indirecta. Intentamos reproducir al máximo lo que ocurre en humano en las sociedades de países subdesarrollados.

### *Hipótesis establecidas y vertientes estudiadas*

Los primeros trabajos sobre el modelo de subnutrición se encaminaron a comparar las alteraciones encontradas, en cuanto a hormonas hipofisarias y metabolismo glucídico, con las anteriormente reseñadas en los modelos de desequilibrios hormonales. Se comprobó la similitud de ellas, lo cual ratificaba la eficacia perturbadora de la falta de nutrientes en los modelos anteriores.

La hipótesis de trabajo, en los animales subnutridos, fue tratar de estable-

cer las razones por las cuales la falta de nutrientes en períodos de inmadurez provocaba un tan gran retardo en el desarrollo. Es obvio que en momentos de crecimiento la falta de sustratos es básica como causa para retardar el crecimiento, pero nosotros nos planteamos estudiar si, además, la falta de nutrientes en etapas inmaduras podría estar modulando factores endocrinos, que, genéticamente establecidos, regulan el crecimiento.

### *Sistema endocrino fetal*

El feto es un organismo que tiene solventadas por su madre la alimentación, la respiración y la excreción; su único fin es crecer y diferenciarse. A esta función adapta su sistema endocrino. Se puede concluir, a la vista de los conocimientos actuales (31,32) sobre el sistema endocrino fetal, que la regulación del crecimiento en el feto proviene de una interacción entre secreciones fetales y placentarias, que actúan en colaboración constituyendo lo que se ha dado en llamar la unidad feto-placentaria. El sistema endocrino fetal está absolutamente especializado en propiciar el crecimiento, para lo cual tiene características y secreciones propias, distintas del adulto. En el feto, los factores de crecimiento, epidérmico (EGF), fibroblasto (FGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y II) o el factor de crecimiento nervioso (NGF) circulan masivamente de forma fisiológica, propiciando la proliferación celular. Esta circunstancia hace del feto un modelo de excepción para poder estudiar la acción de dichos factores *in vivo*, aportando conocimientos que ayuden a prevenir los procesos neoplásicos en clínica. Longo, en 1985 (33), ya había sugerido que durante el período fetal los nutrientes, hormonas y factores de crecimiento juntos modulan el desarrollo. Longo imaginó un sistema de interacciones, con retroalimentaciones positivas y negativas, muy similares a las que existen entre secreciones hipotalámicas, pituitarias y de las glándulas periféricas. Todo ello sugiere, por una parte, la importancia de los nutrientes como moduladores de los factores endocrinos, y, por otra parte, la importancia de los factores de crecimiento en la etapa fetal. Además, hay que considerar que la rata neonatal es un organismo muy inmaduro; por ello, sus regulaciones endocrinas se parecen enormemente a las fetales de otras especies, como la humana, que nace mucho más madura.

En el modelo de subnutrición se pretendía estudiar los factores endocrinos que pudieran ser modulados por los nutrientes, en etapas inmaduras, comenzamos por preguntarnos cuáles eran los reguladores endocrinos principales durante el período fetal. Para contestar a esta pregunta hay que reflexionar sobre cuáles son las secreciones que circulan masivamente por la circulación fetal (34). Después de los trabajos de Morreale y cols. (35), está demostrado que la tiroxina materna atraviesa la placenta, y que, contrariamente a lo que



se había creído durante años, las hormonas tiroideas están presentes, regulando el desarrollo del SNC, desde las etapas embrionarias. Cuando los tiroides fetales aún no son funcionales y ni siquiera lo es su hipófisis, utilizan como sustrato la tiroxina ( $T_4$ ) de la madre y la transforman en triyodotironona ( $T_3$ ), hormona biológicamente activa. Hoy sabemos que todos los tejidos fetales tienen actividad 5'-desyodasa responsable de la transformación de  $T_4$  en  $T_3$ .

Por otro lado, en etapas de crecimiento, la insulina y el complejo de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y II) están regulando el crecimiento del feto (36,37). Actualmente los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y II) están reputados como la hormona de crecimiento en el feto. IGF-II está muy alto en período fetal y desciende después del nacimiento (38).

En conclusión, y a la vista de los conocimientos actuales sobre el desarrollo fetal, se puede afirmar que las hormonas tiroideas, la insulina, y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y II), son las secreciones fundamentales que parecen genéticamente establecidas para regular el crecimiento en períodos inmaduros. Ello nos hizo, una vez establecido el modelo de subnutrición proteico-energético, comenzar nuestro estudio en cuatro vertientes fundamentales:

*Estado tiroideo en los animales subnutridos*

*Secreción de insulina en dichos animales*

*Variaciones y modulación de la secreción de IGF I y II por nutrientes e insulina.*

*Efectos de la realimentación y del tratamiento con insulina en ratas diabéticas y subnutridas.*

Estas cuatro vertientes han constituido nuestro tema de investigación en los últimos años, realizado siempre sobre el mismo modelo de subnutrición.

### *Conclusiones del estudio del estado tiroideo de los animales subnutridos*

Actualmente, está totalmente establecido no sólo que las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo del SNC sino que además lo son desde el período embrionario. Ello, ratifica aún más si cabe, su papel como reguladores endocrinos del desarrollo. También sabemos hoy que la hormona biológicamente activa es la triyodotironina ( $T_3$ ) que proviene de la desyodación de la tiroxina por acción de la desyodasa. Pues bien, nuestros resultados mostraron, en una primera parte, que por efecto de la subnutrición, y como una consecuencia de la adaptación a la falta de nutrientes, se inhibe la actividad de la desyodasa, con el consiguiente descenso de los niveles de  $T_3$

en distintos tejidos, entre ellos el cerebro. Esto supone que se provoca una especie de hipotiroidismo tisular cerebral en momentos claves de crecimiento; precisamente cuando el cerebro necesita la presencia de niveles adecuados de dicha hormona para su desarrollo. Estos resultados, por otra parte, ofrecen datos bioquímicos de que la subnutrición, en períodos de desarrollo, puede ser un factor perturbador decisivo por disminuir los niveles de hormona tiroidea biológicamente activa ( $T_3$ ) en el SNC. El interés de estas investigaciones a efectos preventivos habla por si solo (39).

En una segunda parte, los resultados muestran que la falta de nutrientes, por inhibición de la desyodasa, alteran la regulación normal del axis tiroideo y alertan igualmente sobre las consecuencias funcionales en los organismos subnutridos (40).

### *Secreción de insulina en animales subnutridos*

Estudiamos en animales subnutridos la secreción de insulina y la encontramos decrecida coexistiendo con una hipersensibilidad a la acción de la hormona en tejidos diana.

El conjunto de nuestros resultados nos ha permitido proponer el modelo de subnutrición puesto a punto en nuestro grupo de trabajo como base experimental para estudiar la acción de la insulina a nivel molecular en una situación de hipersensibilidad a la hormona, en contraposición a otros modelos (gestación, diabetes, envejecimiento) en los que se produce una situación de resistencia a dicha hormona (41,42).

Paralelamente al desarrollo del modelo de subnutrición global (proteico-calórica) desde la gestación, se ha puesto a punto otro modelo de subnutrición en colaboración con el Dr. B. Portha (Universidad de París-7). En éste, mediante una manipulación de la composición de la dieta, se logra una situación de ingesta hipoproteica pura, sin alteración de las calorías globales suministradas, a lo largo del mes consecutivo al destete (44). En estas ratas así subnutridas encontramos, de nuevo, un mayor efecto periférico de la insulina, confirmando el resultado obtenido con el modelo de subnutrición global. Sin embargo, este tipo post-natal de subnutrición hipoproteica no repercutió negativamente en la capacidad insulino-secretora pancreática frente al estímulo con glucosa, lo cual plantea la interesante posibilidad de que dicha secreción (que sí está disminuida cuando la restricción dietaria es completa, proteínas más calorías) se altera específicamente por la falta de proteínas más que la de calorías (42).

Esta idea constituye un punto de vista interesante, por cuanto numerosos estudios epidemiológicos efectuados entre poblaciones subnutridas, en países subdesarrollados, han evidenciado la existencia de variedades de diabetes



mellitus en personas con un historial previo de malnutrición (44). De ahí, el interés de abordar el efecto de los distintos tipos de restricción nutricional sobre el desarrollo de los islotes de Langerhans, y de su capacidad de respuesta insulino-secretora frente a diferentes agentes estimulantes. Esta nueva línea se está llevando a cabo en nuestro grupo por las Dras. C. Alvarez y M.A. Martín en colaboración con el Prof. B. Portha (Universidad París VII). En esta vertiente se estudia la posible alteración del desarrollo de los islotes de Langerhans en animales subnutridos. Sobre toda esta temática de estudio de la secreción de insulina en animales subnutridos están actualmente en prensa dos publicaciones (45). De los resultados de este estudio se deduce que la subnutrición, desde el período gestante, provoca un mal desarrollo de los islotes de Langerhans. Dosis crecientes de glucosa no estimulan *in vitro*, en los islotes de Langerhans de los animales subnutridos de 70 días de vida, la secreción de insulina de forma similar a los controles. Pero dosis crecientes de aminoácidos, como la arginina, aumentan la respuesta. El contenido de insulina en los islotes de ratas subnutridas es inferior al de los controles. Estos resultados tienen una gran importancia biológica ya que, en todas las especies de mamíferos, los islotes se estimulan sólo con aminoácidos en etapas muy inmaduras. Luego, parece que la subnutrición propicia un retardo en el desarrollo de los islotes, que retrotrae su capacidad de estimulación a lo que ocurre en etapas muy primarias del desarrollo.

### *Conclusiones del estudio de la secreción de insulina en animales subnutridos*

La insulina es una hormona que tiene una gran relevancia como moduladora del desarrollo. De nuestros resultados en el animal subnutrido, desde el período gestante, se deduce que la adaptación al ayuno produce una hipersensibilidad en tejido periférico, lo cual supone un modelo de excepción para la comprensión de los mecanismos moleculares de acción de la insulina. Pero, además, dicha hipersensibilidad va acompañada de una hipoinsulinemia muy persistente, que parece ser provocada, según nuestros últimos resultados, por un bloqueo en la capacidad funcional de los islotes de Langerhans, y ello tiene una gran importancia preventiva, ya que supone establecer que la subnutrición es un agente de riesgo indiscutible para la diabetes.

### *Variaciones y modulación de la secreción de IGF-I y II (IGFs) por nutrientes e insulina*

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y II) son polipéptidos que tienen una gran similitud estructural con la proinsulina (46).

En etapa postnatal IGF-I (o somatomedina C) se produce fundamentalmente en el hígado por efecto de la GH; sin embargo, en período fetal su secreción es independiente de esta hormona (47). Las acciones de los IGFs están mediadas por receptores específicos, y ambos polipéptidos circulan en sangre unidos a proteínas ligadoras específicas (IGFBPs), de las cuales se conocen seis formas. No se conoce exactamente la función biológica de estas proteínas ligadoras, pero se cree que modulan la disponibilidad y actividad biológica de estos factores de crecimiento. En animal adulto la proteína ligadora más abundante es IGFBP-3, que se detecta en suero formando complejos de alto peso molecular, mientras que en períodos de inmadurez la proteína ligadora cuantitativamente más importante es la IGFBP-2 (48). Este hecho, junto con el distinto patrón ontogénico de los péptidos y sus receptores, apuntan a una distinta función y regulación de dichos factores en ambos períodos. También la insulina tiene un papel relevante como moduladora del crecimiento en períodos de inmadurez, como ya se ha expuesto, pero se desconoce la interacción que indudablemente existe entre los IGFs y la insulina, y en general entre dichos factores y la homeostasis glucídica. Por otra parte, existe una abundante literatura que pone de manifiesto que tanto los IGFs como sus proteínas ligadoras se regulan por los nutrientes (49), aunque los mecanismos no se conocen totalmente.

El estudio de esta vertiente, que nos ha venido ocupando los últimos años, nos parece particularmente relevante porque además de haber sido reputados los factores de crecimiento similares a la insulina la hormona de crecimiento en el feto, el estudio de cómo se regula su secreción, y de que factores la controlan, puede ayudar a resolver problemas básicos de ellos muchos de los cuales están implicados en procesos neoplásicos.

Otra situación, que había sido descrita en la literatura, acompañada de un descenso en los niveles de IGFs circulante es la diabetes. El interés de este hecho es grande, ya que en la diabetes la deficiencia de insulina provoca una especie de subnutrición celular en los tejidos. Por otra parte, los estudios de las alteraciones de IGFs y sus proteínas ligadoras en período fetal (en el cual, como se ha dicho, su secreción no depende de GH) o en etapa neonatal, en la cual los niveles de GH se encuentran muy disminuidos por efecto de la subnutrición, permite estudiar la modulación que en dicha secreción ejercen la insulina y los nutrientes.

Por varias razones se podría decir que la diabetes constituye una situación muy comparable a la subnutrición, ya que por un mecanismo diferente se provoca "hambre celular" y, por otra parte, ambas situaciones cursan con niveles de insulina disminuidos, y se produce una inhibición de la desyodasa en tejidos. Las dos situaciones constituyen los llamados "síndromes que cursan con  $T_3$  baja". Por último, y ello nos interesa especialmente, tanto la diabetes como la subnutrición provocan alteraciones importantes en el desa-



rollo. Por ello comenzamos un estudio comparativo, en ambas situaciones, sobre las variaciones que se producen en los niveles de IGFs plasmáticos y sus proteínas ligadoras estudiadas simultáneamente. Hemos investigado, creemos que por primera vez, los niveles de IGFs y sus proteínas ligadoras en período fetal y neonatal en un mismo modelo de subnutrición, que se comienza el día 16 de gestación. Conviene destacar que esta etapa de comienzo es en sí misma importante si se considera el papel de la insulina y los IGFs en la regulación del crecimiento del embrión y del feto. Asimismo, los resultados obtenidos en el modelo de subnutrición en etapa fetal y lactante se compararon con los que se obtienen en un modelo de diabetes provocado inyectado estreptozotocina (STZ) intraperitonealmente a las ratas gestantes el día 16 y a neonatos el día 4 de vida postnatal. En ambos modelos se determinaron la glucemia, los niveles de insulina, así como IGF-I e IGF-II en suero por radioinmunoanálisis o radioreceptor. Las proteínas ligadoras en suero se analizaron mediante "Western ligand blot" y "Western immunoblot". A fin de obtener una aproximación del papel de los receptores en los cambios observados en los niveles de IGFs con ambos modelos, efectuamos estudios de ligamiento de IGF-I y II en preparaciones de membrana plasmática de diversos tejidos.

La finalidad de este trabajo era doble. Por una parte, se pretende aportar conocimientos acerca de hasta qué punto los nutrientes y la insulina modulaba la secreción de IGFs en etapas inmaduras. Por otra parte, se trata de establecer la correlación, si existe, entre estos factores y sus proteínas ligadoras en el crecimiento. Para valorar mejor la influencia de la insulina y los nutrientes en las alteraciones encontradas, se efectuaron estudios de rehabilitación tanto en ratas neonatales como adultas. En una serie de experimentos se realimentan ratas sometidas a subnutrición desde la etapa gestante, y en otra se administra insulina a ratas a las que previamente se les ha provocado un estado de diabetes por STZ. Finalmente, en la misma línea, y con el propósito de verificar si los nutrientes son realmente más decisivos que la insulina en la regulación de los cambios que se producen en IGF-I en la subnutrición y la diabetes, se efectúa un estudio combinado de ambas situaciones, diabetes y subnutrición, en ratas adultas. Se determinan glucemia, insulina e IGFs (50,51).

### *Estudio de las proteínas ligadoras IGFbPs en etapa fetal*

El resultado del análisis mediante "Western ligand blot" de las proteínas ligadoras de IGFs (IGFbPs) en suero fetal mostró el predominio de las formas de bajo peso molecular (en torno a 30 kDa). Esta banda de 30 kDa está constituida por IGFbP-2, como muestra el resultado del "Western immunoblot" con antisuero anti-bIGFbP-2. Nuestros resultados coinciden con observaciones previas sobre el desarrollo ontogénico de las IGFbPs del suero: IGFbP-2 es

la proteína ligadora más abundante en el suero fetal, persiste con niveles elevados en etapa postnatal, y es apenas detectable en el individuo adulto. Estos cambios en el suero son paralelos a los que se producen en su ácido ribonucleico mensajero (mRNA) hepático. Ello sugiere que esta IGFBP desempeña un importante papel en el desarrollo fetal y neonatal. Hay que hacer notar que en este trabajo analizamos los complejos 40-50 kDa IGFBP y 30 kDa, y además la 24 kDa, por ser de las seis binding proteínas descritas las más caracterizadas y además de las que dispusimos de anticuerpo para su análisis por "Western immunoblot".

### *Resumen de los resultados obtenidos en fetos*

En ninguno de los dos modelos estudiados, subnutrición y diabetes, se observaron alteraciones del peso corporal en etapa fetal (sólo al nacimiento se evidenció un menor peso en los recién nacidos de gestantes subnutridas). La insulinemia y la glucemia no se alteraron tampoco en el modelo de subnutrición, mientras que en el de diabetes se observó una marcada hiperglucemia, acompañada en casi todos los estadios de hipoinsulinemia. Los niveles de IGF-II estaban reducidos a 18 y 19 días en los fetos de gestantes subnutridas y aumentados entre 18 y 21 días en los fetos de gestantes diabéticas. No se encontraron diferencias entre los tres modelos en las IGFbps, la más abundante de las cuales fue una forma de 30 kDa (en su mayor parte IGFBP-2).

### *Efectos de la subnutrición y la diabetes sobre IGF-I y II en período neonatal*

Tanto las ratas subnutridas como las diabéticas en etapa neonatal presentaron un peso corporal inferior al de sus controles, diferencia que fue más destacada con la subnutrición. En ambas situaciones los niveles de IGF-I en suero eran inferiores a los de los animales control en los tres estadios estudiados a 8, 14 y 22 días, en mayor cuantía en los subnutridos (70-90%) que en los diabéticos (40-60%).

El descenso en los niveles de IGF-I que encontramos con nuestro modelo de subnutrición se ha comprobado en diversos modelos de restricción alimentaria, especialmente en modelos de ayuno y de restricción proteica, en etapa posterior al destete. En un modelo similar al nuestro, consistente en una reducción del 50% del aporte de alimento a la madre lactante desde el día del parto, Donovan y cols. (52) encuentran una reducción en los niveles de IGF-I desde el día 12 de vida, pero no determinan los niveles de su mRNA en tejidos. Los estudios realizados de la expresión de mRNA hepático de IGF-I muestran una correlación positiva con los niveles circulantes.



la proteína ligadora más abundante en el suero fetal elevados en etapa postnatal, y es apenas detectable en el suero neonatal. Estos cambios en el suero son paralelos a los que se observan en el nivel de expresión del mensajero ribonucleico mensajero (mRNA) hepático. Ello sugiere que la proteína ligadora desempeña un importante papel en el desarrollo fetal y no debemos olvidar notar que en este trabajo analizamos los complejos de 40 y 45 kDa, y además la 24 kDa, por ser de las seis binding proteins más caracterizadas y además de las que dispusimos de anticuerpos para su análisis por "Western immunoblot".

### *Resumen de los resultados obtenidos en fetos*

En ninguno de los dos modelos estudiados, subnutridos o diabéticos, se observaron alteraciones del peso corporal en etapa fetal. En el modelo de subnutrición se evidenció un menor peso en los recién nacidos de gestación prolongada. La hipoglucemia y la insulinemia no se alteraron tampoco en el modelo de subnutrición, mientras que en el de diabetes se observó una marcada hipoglucemia y una marcada hiperinsulinemia. Los pesos corporales estaban reducidos a 18 y 19 días en los fetos de gestación prolongada y aumentados entre 18 y 21 días en los fetos de gestación prolongada. No se encontraron diferencias entre los tres modelos en las proteínas de unión a IGF-I, la más destacada de las cuales fue una forma de 30 kDa (en su momento de publicación).

### *Efectos de la subnutrición y la diabetes sobre IGF-I y su unión a la proteína ligadora*

Tanto las ratas subnutridas como las diabéticas en etapa fetal presentaron un peso corporal inferior al de sus controles, destacada con la subnutrición. En ambas situaciones los niveles de IGF-I en el suero eran inferiores a los de los animales control en etapas de gestación prolongada a 8, 14 y 22 días, en mayor cuantía en los subnutridos que en los diabéticos (40-60%).

El descenso en los niveles de IGF-I que encontramos en el modelo de subnutrición se ha comprobado en diversos modelos de subnutrición, especialmente en modelos de ayuno y de restricción pre y postnatal anterior al destete. En un modelo similar al nuestro, consistente en la restricción del 50% del aporte de alimento a la madre lactante de ratas, Donovan y cols. (52) encuentran una reducción en los niveles de IGF-I el día 12 de vida, pero no determinan los niveles de su unión a la proteína ligadora. En estudios realizados de la expresión de mRNA hepático de IGF-I se encontró una correlación positiva con los niveles circulantes.

Resultados previos en nuestro modelo de subnutrición han mostrado un descenso en los niveles circulantes y en el contenido hipofisario de GH y nosotros también las encontramos en estas poblaciones.

Las alteraciones que se encuentran en la secreción de GH en ambas situaciones, subnutrición y diabetes, podrían ser la causa, o una de las causas, de los bajos niveles de IGF-I que caracterizan a la subnutrición y a la diabetes por STZ en la rata. Sin embargo, la situación descrita en el humano es bien distinta. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, no controlada, los niveles de GH en plasma están elevados y se acompañan de un aumento de la secreción episódica y relacionada con el sueño, así como de respuestas exageradas a diversos estímulos (53). En niños malnutridos y en pacientes con anorexia nerviosa se han encontrado niveles elevados de GH. Tanto en la diabetes como en la subnutrición en humano los niveles de IGF-I son bajos, lo que sugiere que en ambas situaciones se produce una resistencia a la acción de GH. Existen muchos trabajos en la bibliografía donde se ha expuesto dicha resistencia. Por consiguiente, parece que en el descenso de los niveles de IGF-I en la rata, subnutrida o diabética, concurren tanto una menor secreción de GH como una resistencia de los tejidos periféricos (principalmente en el hígado) a su acción. Los mecanismos exactos que median ambos fenómenos no han sido aclarados todavía.

Dado que, como se acaba de comentar, en ambos modelos, subnutrición y diabetes, se produce un descenso en los niveles de GH, esta situación nos parece idónea para profundizar en el estudio del papel de la insulina en la secreción de IGF-I. Como hemos podido comprobar, en ambos modelos los niveles de insulina en el suero son bajos con respecto a los que presentan las ratas control. Esta hipoinsulinemia pudiera estar también relacionada con la baja concentración de IGF-I en el suero. En experimentos *in vitro* se ha descrito que la insulina tiene un efecto directo sobre la liberación de IGF-I por el hígado. En este sentido, nosotros hemos encontrado una correlación positiva entre los niveles de IGF-I e insulina en distintos experimentos, tanto en diabetes como en subnutrición, y a distintas edades, cuando se comparan poblaciones con marcadas diferencias en ambos parámetros (50,51). Sin embargo, el efecto de la insulina parece estar mediado por la presencia de algún otro factor, probablemente relacionado con el estado nutricional, como sugiere un trabajo de Scott y Baxter (54).

Por lo que respecta a IGF-II, sólo con el modelo de diabetes por STZ hemos encontrado alteraciones en los niveles de este péptido en suero, que fueron más bajos que los encontrados en los animales control a 8 y 14 días. Existen muy pocas referencias en la literatura acerca de la regulación de IGF-II en situaciones como la diabetes o la subnutrición. IGF-II se considera, por lo general, mucho menos sensible que IGF-I a las alteraciones del estado nutricional. Davenport y cols. (55) no encuentran cambios en la concentración de IGF-II



circulante tras un ayuno de corta duración en la rata. Leaman y cols. (56) no encuentran alteraciones en la abundancia del mRNA de IGF-II en varios tejidos tras tres días de ayuno en el cerdo.

### *Efectos de la subnutrición y la diabetes sobre las IGFBPs en período neonatal*

El efecto de las situaciones de subnutrición y diabetes sobre las diversas formas de IGFBPs fue distinto según el modelo y la edad de la rata. Junto a alteraciones en la intensidad de las distintas bandas resultantes del análisis mediante "Western ligand blot", existe una alteración del patrón ontogénico característico de la rata control. Aquí discutiremos con más detalle estas alteraciones relacionándolas con las que hemos observado en el modelo de diabetes experimental (57,58).

Los cambios más llamativos se producen en la banda de 30 kDa, que es la más abundante en período neonatal. La intensidad de esta banda se encuentra notablemente incrementada, en cuantía variable, en ambos modelos en los tres estadios estudiados, tanto en valor absoluto como relativo. Sin embargo, como muestra el análisis mediante "Western immunoblot", el origen de este incremento es diferente en la subnutrición y en la diabetes. En la subnutrición se debe, al menos en su mayor parte, a un aumento en la concentración de IGFBP-2 en la circulación, que es más patente a 14 y 22 días. En la diabetes la concentración de esta IGFBP o no está alterada (8 días) o está incluso disminuida (22 días). El incremento observado a 30 kDa en los animales diabéticos se debe, por tanto, a otra forma de IGFBP, probablemente IGFBP-1 (56).

Estos resultados y los de otros autores parecen indicar que tanto el estado nutricional como el hormonal (fundamentalmente la insulina) intervienen en la regulación de las IGFBPs de 30 kDa, bien sea IGFBP-1, bien sea IGFBP-2, aunque la influencia de ambos es distinta. En la subnutrición el efecto más claro se produce sobre IGFBP-2, mientras que en la diabetes por STZ es sobre IGFBP-1.

Los niveles de IGFBP-3 (bandas de 40-50 kDa) fueron inferiores a los controles en los animales subnutridos a 14 y a 22 días. La situación es análoga a la que sucede en el animal adulto tras restricción alimentaria de distinto tipo, tanto en el ayuno como en una restricción proteica (58).

Finalmente, por lo que respecta a la banda de 24 kDa (probablemente IGFBP-4), las alteraciones obtenidas por nosotros en el "Western ligand blot" no muestran cambios consistentes a la hora de analizar los tres estadios estudiados, ya que encontramos, en comparación con los controles (en tanto por ciento con respecto al total de IGFBP), niveles más bajos a 8 y 14 días

en los neonatos subnutridos y diabéticos, mientras que a 22 días no hay diferencias entre las poblaciones.

### *Resumen de los resultados obtenidos en rata neonatal*

Las dos situaciones estudiadas, subnutrición y diabetes, provocaron en la rata neonatal un retardo del crecimiento, más marcado en la diabetes, junto con un descenso en los niveles de IGF-I en suero. IGF-II, por el contrario, sólo se vio alterado en la rata diabética en etapas precoces. Ambas situaciones se acompañaron de hipoinsulinemia, pero mientras que los neonatos subnutridos eran hipoglucémicos, los diabéticos eran marcadamente hiperglucémicos.

En período neonatal la IGFBP más abundante es una forma de unos 30 kDa. Tanto la subnutrición como la diabetes provocan una elevación en la intensidad de esta banda ("Western ligand blot"), pero su efecto sobre las distintas especies de IGFBPs parece diferente, a juzgar por el "immunoblot" (58).

Finalmente, ambas situaciones produjeron alteraciones de signo contrario en el ligamiento específico de IGF-II a membranas de hígado, con aumento en la diabetes y disminución en la subnutrición.

### *Experimentos de rehabilitación*

Los estudios de rehabilitación en rata subnutrida se están realizando realimentando ratas subnutridas (desde el día 16 de gestación), tanto adultas como lactantes (8 días de vida) durante un período de 6 días. Paralelamente, se trata con insulina durante un período de 5 días a ratas, tanto adultas como lactantes (14 días de vida), a las que se ha provocado un cuadro de diabetes mellitus mediante la administración de STZ tres días antes. Con estos experimentos se trata de establecer la eficacia de la insulina y los nutrientes en la normalización del peso corporal y los niveles de IGF-I y sus proteínas ligadoras, y se comparan los efectos obtenidos en etapa lactante y adulta, etapas en las cuales difieren tanto los requerimientos de nutrientes como la composición de la dieta que reciben los animales. No conocemos ningún trabajo en el que se haya empleado este abordaje experimental en el estudio de la interacción de la insulina y los nutrientes en la regulación de los IGFs y sus proteínas ligadoras, mediante la comparación de las dos situaciones, subnutrición y diabetes, que estamos analizando.

Estos trabajos han constituido parte de nuestra labor en este último año, por lo cual aun no han sido debidamente elaborados. pero como los resultados son enormemente complementarios de los que se han expuesto anteriormente expondremos brevemente las principales conclusiones (50,51).



### *Conclusiones de la rehabilitación de ambas etapas neonatal y adulta en animales diabéticos y subnutridos*

Tanto la insulina, en los animales diabéticos de ambas etapas, como la realimentación, en los animales subnutridos, consiguen una recuperación de la glucemia, la insulina, el peso de cuerpo, y los niveles de IGF-I, así como de las IGFbps, alcanzando los valores de las ratas control. Sin embargo, esta recuperación es más evidente y rápida en los animales diabéticos al recibir insulina, que en los animales subnutridos al realimentarse. Los animales subnutridos siguen presentando, además, en período neonatal y adulto, niveles disminuidos de IGF-I circulantes, cosa que no ocurre en los animales diabéticos que se igualan en ambos períodos a los de los controles al recibir insulina. Pero hay que destacar que los animales diabéticos están debidamente alimentados y ello confiere a la falta de nutrientes un papel decisivo en estas alteraciones. Parece sugerirse que la subnutrición es fundamental y primordial como factor perturbador de la secreción de IGF-I, cosa que también se desprende del estudio de las correlaciones. Ello nos ha hecho abordar un estudio del que, aunque incompleto en este momento, podemos adelantar algunos datos.

### *Expresión de mRNA hepático de IGF-I por análisis de protección de la RNasa*

Últimamente (50,58) en animales subnutridos hemos realizado el estudio de análisis de protección de la RNasa tratando de establecer si existe una correlación positiva entre los valores circulantes de IGFs y sus proteínas ligadoras IGFbps y la expresión del mRNA de estas proteínas en hígado. Hemos establecido dicha correlación, ello supone que la regulación por nutrientes de dichas proteínas parece tener lugar a nivel transcripcional.

Todo ello confiere, en etapas de desarrollo, una importancia muy relevante a los substratos energéticos como moduladores de factores de crecimiento claves que regulan el desarrollo como son los IGFs.

### *Estudios de rehabilitación en animales adultos subnutridos y diabéticos*

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) están identificados actualmente a las antiguas somatomedinas descubiertas por Daughaday como los metabolitos efectores de las acciones de la hormona de crecimiento (GH) sobre el crecimiento del cartilago; ello hace que se suponga que en adulto su secreción es dependiente de la GH, sin embargo, hay multitud de fenómenos que no se explican en adulto por esta dependencia; por ejemplo,

el hecho de que tanto animales subnutridos como diabéticos presenten una menor secreción de IGF-I frente al estímulo de la GH, lo cual ha sido explicado estableciendo que estos animales subnutridos presentan una resistencia hepática a la hormona de crecimiento, como se ha expuesto. Sin embargo nada se conoce acerca de qué factores regulan dicha resistencia, ni tampoco se sabe qué otros factores, junto con la GH, podrían regular la secreción de IGFs en período adulto. De nuestras investigaciones en período neonatal habíamos establecido que, en períodos de inmadurez del desarrollo, la secreción de IGFs parece dependiente de los nutrientes, puesto que la rehabilitación de estos animales subnutridos se produce en cuanto a IGFs, sin un aumento previo de hormona de crecimiento. Pues bien, en nuestros más recientes estudios de rehabilitación de adultos subnutridos y diabéticos (50,51) conseguimos, en un período corto de rehabilitación, aumentar la secreción de IGFs en estos animales sin un aumento previo de hormona de crecimiento. Ello parece implicar que la modulación por nutrientes encontrada en etapas neonatales continua vigente en etapas adultas. Dicha aseveración alerta sobre posibles consecuencias y desequilibrios endocrinos que puedan provocarse con dietas de adelgazamiento. También en período adulto hemos estudiado la expresión del RNA hepático de IGFs y sus proteínas ligadoras así como del receptor de GH (51).

*Conclusiones generales de nuestra investigación desde 1970, y proyección futura. Importancia de estas investigaciones a efectos preventivos*

Nuestras investigaciones sobre modelos animales *in vivo* han estado desde el principio encaminadas a reproducir, y estudiar en consecuencia, lo que ocurre en un organismo vivo cuando por alteraciones endocrinas, o subnutrición, se desequilibra el medio en el cual debe tener lugar el desarrollo que viene impreso en su genoma. La incidencia en el crecimiento de estos factores ambientales es tan grande que hoy sabemos que un feto normal, aun en las circunstancias más favorables, nunca llega a desarrollar toda la potencialidad genética impresa en sus cromosomas, y ello es debido, a que, de alguna manera, inciden en su desarrollo, negativamente, estos factores ambientales. Quizá la mayor originalidad en el planteamiento de esta investigación estuvo en una actitud mental, podríamos llamarla fisiológica, que nos hizo considerar el organismo en desarrollo como un conjunto global de equilibrios interactuando e incidiendo en el crecimiento. Ello es lo que en la primera parte de nuestras investigaciones nos llevó a interesarnos por la acción indirecta que los excesos de hormonas, tiroxina y cortisol, producían en el metabolismo glucídico encargado de suministrar los sustratos, glucosa y cuerpos cetónicos, de los cuales debía alimentarse un cerebro en desarrollo. Con ello emprendimos un



estudio con un enfoque distinto a lo que se venía desarrollando entonces; la acción directa de las hormonas, específicamente, en la proliferación celular neuronal, y que indudablemente también existe. Los resultados obtenidos nos condujeron al estudio de la subnutrición casi con exclusividad. El estudio de dicho modelo ha venido a confirmar la importancia de los nutrientes como moduladores de los principales factores endocrinos que regulan el crecimiento en etapas inmaduras. Esta interacción entre los nutrientes y los factores endocrinos rige el crecimiento en animales inferiores de forma evidente, y nuestros resultados muestran que dichos equilibrios son importantes, y regulan el desarrollo, en etapas inmaduras. El conocimiento de estos factores ambientales y de los equilibrios que rigen el crecimiento en los mamíferos nos conduce de forma segura a poder prevenir las desviaciones. Cuidar el medio en que un organismo crece es la primera y más importante manera de prevención de anormalidades que tenemos, pero para ello hay que estudiar a fondo cuáles son los equilibrios a salvaguardar. La corrección de errores de etiología genética mediante la intervención directa en el genoma, o terapia genética, parece estar todavía lejana; sin embargo, procurando condiciones ambientales idóneas de crecimiento, establecidas por estudios como el que presentamos, se puede conseguir desarrollar al máximo las potencialidades de crecimiento impresas en el genoma de un organismo.

Actualmente estamos dirigiendo nuestras investigaciones a la comprobación, a nivel molecular, de todos los resultados anteriormente expuestos en el estudio de la subnutrición desde etapa gestante. Estamos investigando también la posible interacción entre hormonas tiroideas y secreción de IGFs en los mismos días en que hemos encontrado por la subnutrición la  $T_3$  disminuida. También estamos estudiando si los transportadores de glucosa están alterados en los animales subnutridos que tienen una hipersensibilidad a la insulina, y, por último, comenzamos a tener ya datos de que la expresión del mRNA de IGFs o de IGFbPs guarda una correlación positiva con los valores circulantes en animales subnutridos, y en los realimentados.

### *Importancia de los nutrientes en etapas de desarrollo*

Del estudio de las alteraciones adquiridas del desarrollo en modelos animales se deduce que los nutrientes son factores claves como moduladores del desarrollo. Los nutrientes no son solamente el substrato energético indispensable en el crecimiento, sino que existen datos experimentales que muestran, como acabamos de exponer, que en etapas inmaduras modulan la secreción de los factores endocrinos genéticamente programados para regular el crecimiento, como son las hormonas tiroideas, la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs). La insulina, la hormona relevante

como reguladora del crecimiento en etapas inmaduras, se presenta, a la luz de los resultados obtenidos en animales diabéticos, como reguladora, a nivel celular, de la disponibilidad de nutrientes, y esa facultad suya parece ser la que le da la importancia como moduladora del desarrollo, ello por encima de cualquier otra acción específica de la hormona. La subnutrición o malnutrición se convierte, pues, en la alteración clave dentro de las alteraciones adquiridas del desarrollo.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) GLUCKMAN, P. D., LIGGINS, G. C.: *In: Fetal Physiology and Medicine. The basis of Perinatology* Eds. RW Beard, PW Nathanielszt (1994), pp 511-557.
- (2) JOST, A.: *Recent Prog Horm Res* (1953), **8**:379.
- (3) MOORE, CR. *In Thompson WO (Wd): A Monograph in American Lectures in Endocrinology.* Springfield, Ill., CC Thomas (1947).
- (4) DOBBING, J.: *In: Applied Neurochemistry.* AN Davison and J Dobbing (Eds). Blackwell, Oxford (1968) pp 287-316.
- (5) FLEXNER, L. B.: *In: Biochemistry of the Developing Nervous System.* H. Waelds (Ed.). Academic Press, New York (1955) p 281.
- (6) ESCRIVÁ, F, PASCUAL-LEONE, A. M.: *Endocrinology* (1981), **108**:336-340.
- (7) ZAMENHOF, S.: *Physiol Zool* (1942), **15**:281-292.
- (8) HUNT, R. K., JACOBSON, M.: *Science* (1970), **170**:342-344.
- (9) HENNING, S. J.: *Ann Rev Physiol* (1985), **47**.
- (10) GONZÁLEZ M. P., VENTURA, M. E., CALDÉS T., PASCUAL-LEONE, A. M.: *Revista Española de Fisiología* (1976), **32**:127-130.
- (11) ESCRIVÁ, F., PASCUAL-LEONE, A. M.: *An Real Acad Farm* (1976), **2**:261-280.
- (12) PASCUAL-LEONE, A. M., GARCÍA, M. D., HERVÁS, F.: *Revista Española de Fisiología* (1978), **34**:301-308.
- (13) BESA, E., PASCUAL-LEONE, A. M.: *An Real Acad Farm* (1979), **45**:567-580.
- (14) ESCRIVÁ, F., PARIS, G, LÓPEZ-PÉREZ, M. J., PASCUAL-LEONE, A. M.: *Revista Española de Fisiología* (1982), **38**:53-58.
- (15) ÁLVAREZ, C., RODRÍGUEZ, C., ARÁNGUEZ, I., BESA, E., ESCRIVÁ, F., PASCUAL-LEONE, A. M.: *Revista Española de Fisiología* (1982), **38** supl.:229-236.
- (16) ARÁNGUEZ, M. I., PASCUAL-LEONE, A. M.: *An Real Acad Farm* (1982), **48**:239-252.
- (17) ESCRIVÁ, F., PASCUAL-LEONE, A. M., GALÁN, A., ENCINAS, J. P.: *Revista Española de Fisiología* (1983), **39**:363-372.
- (18) ESCRIVÁ, F.: *In: Bioquímica Perinatal (Aspectos básicos y patológicos).* Ed.: E. Herrera, Fundación Ramón Areces. Editorial Ceura-Madrid, (1988) p. 367-384.
- (19) PASCUAL-LEONE, A. M., GARCÍA, M. D., HERVÁS, F., MORREALE DE ESCOBAR, G.: *Horm Metab Res* (1976), **8**:215-217.
- (20) PASCUAL-LEONE, A. M., BESA, E., HERVÁS, F., ESCRIVÁ, F., ÁLVAREZ, C.: *Acta Endocrinologica* (1983), **104**:340-344.
- (21) BESA, M. E., PASCUAL-LEONE, A. M.: *Acta Endocrinologica* (1984), **105**:31-39.
- (22) ESCRIVÁ, F., PASCUAL-LEONE, A. M.: *Biology of the Neonate* (1984), **45**:86-96.
- (23) PASCUAL-LEONE, A. M., ESCRIVÁ, F., ÁLVAREZ, C., GOYA, L., RODRÍGUEZ, C.: *Biology of the Neonate* (1985), **48**:228-236.