

## NIVELES SERICOS MATERNOS Y NEONATALES DE INSULINA Y FACTORES DE CRECIMIENTO INSULINO-SIMILES I Y II (IGF y II) EN LA ALTURA Y A NIVEL MAR

Enrique Cipriani, Jaime E. Villena., Marco Martina., Carlos Roe y Olimpia Arauco

Departamento de Medicina y Laboratorio de Endocrinología.

Instituto de Investigaciones de la Altura.

Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima Perú

**RESUMEN.** El presente estudio se ha diseñado para determinar los niveles de IGF-I e insulina en gestantes durante la labor del parto y en recién nacidos. Para tal efecto se han estudiado diez mujeres de ambas altitudes apareadas por edad, paridad, peso y talla. Ellas fueron estudiadas durante la labor del parto. La IGF-I e IGF-II fueron medidas por radioinmunometría (IRMA) e Insulina por radioinmunoensayo (RIA) en suero materno y en sangre de cordón de los productos.

En relación a las mujeres de nivel del mar, las concentraciones séricas de IGF-I e Insulina de las mujeres de altura fueron menores,  $78.3 \pm 45.3$  vs  $455.2 \pm 499.1$  ng/ml ( $p=0.029$ ) y  $11.3 \pm 7.3$  vs  $22.9 \pm 15.1$  uU/ml ( $p=0.045$ ), respectivamente. No se encontró diferencia en IGF-II. La relación peso placentario/peso neonatal fue mayor en la altura,  $0.18 \pm 0.03$  vs  $0.15 \pm 0.025$  ( $p=0.026$ ). No hubo diferencia por efecto de la altura en los niveles séricos neonatales de IGF-I, IGF-II ni insulina. La IGF-I correlacionó con el peso al nacer en ambas altitudes, NM:  $r=0.87$  ( $p=0.005$ ), altura:  $r=0.97$  ( $p=0.0001$ ), e insulina, correlacionó con el peso al nacer en NM,  $r=0.82$  ( $p=0.024$ ), no siendo significativa esta correlación en la altura,  $r=0.60$  ( $p=0.065$ ); valor marginal, probablemente por el tamaño de la muestra.

Se concluye que el menor peso del recién nacido en la altura puede deberse a los menores niveles de IGF-I e insulina.

### INTRODUCCION

Los neonatos de las grandes alturas de los Andes Centrales (GA) son de menor peso que aquellos de nivel del mar (NM) (1,2), que aquellos del estado nutricional de la independiente del estado nutricional de la madre (2). Se ha establecido que los niveles séricos neonatales de IGF-I y los de la insulina correlacionan con el peso al nacer (3-10). Es así que en recién nacidos de madres diabéticas hay un crecimiento exagerado que está relacionado a la hiperinsulinemia (5,6,8,10). Contrariamente, el crecimiento fetal está afectado cuando hay deficiencia de insulina como ocurre en la agenesia de células  $\beta$  del páncreas

**SUMMARY.** The present study was designed to determine serum levels of IGF-I, IGF-II and insulin in pregnant women during labour of parturition, and in newborns from sea level and from high altitudes (3700 m). For such purpose, subjects were paired by age, parity, weight and height. They were studied during labour of parturition. IGF-I and IGF-II were measured by inmunoradiometric assay (IRMA) and insulin by radioimmunoassay (RIA) in maternal serum and blood from umbilical cord.

In relation to women at sea level, serum levels of IGF-I and insulin at high altitude were lower,  $78.3 \pm 45.3$  vs  $455.2 \pm 499.1$  ng/ml ( $p=0.029$ ) and  $11.3 \pm 7.3$  vs  $22.9 \pm 15.1$  uU/ml ( $p=0.045$ ), respectively. No difference in serum IGF-II levels were observed. Placental weight/newborn weight ratio was higher at high altitude than at sea level,  $0.18 \pm 0.03$  vs  $0.15 \pm 0.025$  ( $p=0.026$ ). Umbilical cord serum levels of IGF-I, IGF-II and insulin were similar at sea level and at high altitude. IGF-I correlated with weight of newborn at both places; sea level (SL)  $r=0.87$  ( $p=0.005$ ), altitude:  $r=0.97$  ( $p=0.0001$ ), and insulin correlated with newborn weight at SL,  $r=0.82$  ( $p=0.024$ ), but not at high altitude,  $r=0.60$  ( $p=0.065$ ); probably due to the small sample size.

It is concluded that low birth weight at high altitude may be due to low levels of IGF-I and insulin.

y en leprechaunismo, un desorden que se caracteriza por resistencia severa a insulina (10).

Los habitantes de las GA tienen niveles más bajos de glucosa en sangre (11,12), y tienen un aclaramiento más rápido de ésta, durante la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa (12). Estas consideraciones nos han motivado a investigar los niveles séricos de IGF-I, IGF-II e insulina en gestantes a término y en sus productos, residentes de altura y compararlos con un grupo de NM, para contribuir a definir el rol de estos factores de crecimiento en la determinación del peso neonatal.

## MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado veinte gestantes voluntarias, sanas, con adecuado control prenatal mediante un protocolo aprobado por la Oficina de Investigación Científica de nuestra Universidad. Diez mujeres vivían en Lima (150 msnm) y diez en La Oroya, a 3,700 m. de altitud. Ambos grupos fueron apareados por edad, paridad, peso, talla y ganancia de peso durante la gestación. Al ser admitidas para la labor de parto, se obtuvo una muestra de sangre venosa de las madres y las muestras de los recién nacidos fueron obtenidas de sangre de cordón umbilical al momento del parto.

Todas las muestras fueron centrifugadas y mantenidas en congelación a -20°C hasta ser procesadas. Los neonatos fueron medidos y pesados según métodos convencionales. Las placas fueron pesadas después de exsanguinarlas y quitarles el amnios.

La IGF-I e IGF-II fueron medidas por método radioinmunométricos usando Kits comerciales (Diagnostic Systems Laboratories Inc. Webster, Texas), después de extracción con solvente proporcionado por la misma firma. El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 6.3% y 7% respectivamente, para IGF-I y de 6% y 8% para IGF-II. La insulina fue medida por radioinmunoensayo mediante un kit comercial (Diagnostic Systems Laboratories Inc. Webster, Texas). El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 8.2% y 11.2% respectivamente.

Todos los valores son expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones fueron analizadas por la prueba t de Student y por coeficiente de correlación lineal. Se consideró significativa la diferencia cuando  $p$  es menor de 0.05

## RESULTADOS

### 1. Datos Maternos.

En las gestantes de la altura la duración del embarazo fue menor en una semana. Los niveles séricos de insulina fueron 50% más

bajos y los de IGF-I, 18% menores, que los de nivel del mar (Tabla 1).

Los niveles de IGF-II no fueron diferentes entre ambos grupos de madres. No se encontró correlación entre IGF-I e insulina en ninguna de las dos altitudes (datos no mostrados). El peso placentario en la altura fue mayor que a nivel del mar, pero sin alcanzar significación estadística.

### 2. Datos Neonatales.

La talla y el peso de los neonatos de altura fueron similares a los de nivel del mar (P:NS). El cociente ponderal placa/neonato fue 20% mayor en la altura que a NM, debido a un discreto mayor peso placentario y menor peso neonatal en la altura ( $p<0.05$ ).

Los niveles séricos de IGF-I, IGF-II e insulina, en los neonatos de la altura no fueron estadísticamente diferentes de los de nivel del mar. Se encontró una correlación positiva entre los niveles séricos neonatales de IGF-I y el peso al nacer, a NM,  $r=0.87$  ( $p=0.005$ ) y en la altura,  $r=0.97$  ( $p=0.0001$ ) (Figura 1).

Los niveles séricos de insulina correlacionaron positivamente con el peso al nacer en ambas altitudes, aunque sólo fue significativo a NM,  $r=0.82$  ( $p=0.024$ ), a GA,  $r=0.6$  ( $p=0.065$ ) (Figura 2). No hubo correlación entre IGF-II y el peso neonatal en ninguno de los dos grupos (datos no mostrados).

Hubo correlación positiva entre los niveles de insulina e IGF-I en ambas altitudes, siendo significativa sólo a NM,  $r=0.97$  ( $p=0.0003$ ), GA,  $r=0.517$  ( $p=0.125$ ). No hubo correlación entre los niveles séricos de insulina e IGF-II en ninguno de los dos grupos estudiados (datos no mostrados).

## DISCUSION

Nuestros resultados muestran en la altura una disminución de los niveles de IGF-I durante el embarazo. El IGF-I materno es influenciado principalmente por la hormona del crecimiento placentaria durante el embarazo

(GH-V) (13,14), y, probablemente por el lactógeno placentario (hPL) (14-16). Estos menores niveles séricos maternos de IGF-I en la altura carecen en este momento de explicación.

Un factor que modula la concentración de IGF-I, es la ingesta calórica y proteica (17). A este respecto las encuestas de alimentación realizadas a gestantes, muestran un mayor consumo energético y proteico en la sierra urbana a la cual pertenece La Oroya, que en los barrios marginales de Lima (18).

Por lo tanto, es poco probable que la menor concentración materna de IGF-I a nivel de altura sea debida a factores nutricionales.

Nuestros datos muestran un mayor cociente entre peso placentario y neonatal en la altura, como ha sido descrito anteriormente por Kruger y col (1). No encontramos en cambio diferencia significativa entre los pesos neonatales de ambas altitudes, como si ha sido hallado por Kruger y col (1), Yip y col(2) y Falen y col (18), debido probablemente la pequeño tamaño muestral.

TABLA 1. Características antropométricas y niveles séricos hormonales de mujeres en labor de parto, a nivel del mar y altura.

	LIMA (150m)	LA OROYA (3700 m) n=10
Edad, año	23.30 ± 3.60	22.40 ± 3.70
Semanas de Gestación	39.40 ± 0.90	38.50 ± 1.20
Peso Inicial, Kg	51.80 ± 5.20	54.30 ± 5.10
Talla, m	1.55 ± 0.05	1.52 ± 0.05
Peso Ganado, Kg	8.60 ± 3.00	11.50 ± 5.50
Insulina, uU/ml	22.90 ± 15.1#	11.30 ± 7.3*
IGF-I, ng/ml	455.20 ± 499	78.30 ± 45.30**
IGF-II, ng/ml	281.10 ± 111#	202.90 ± 106.90

Los datos son promedios ± DS. # n=9 sujetos ; \* p<0.05; \*\* p<0.03

TABLA 2. Características antropométricas y niveles séricos hormonales de neonatos de nivel del mar y de la altura

Característica del neonato y de la placenta	LIMA (150m) n=10	LA OROYA (3700m) n=10
Peso, gr	3234.80 ± 453	2962.00 ± 395.1
Talla, cm	50.00 ± 2.1	48.60 ± 1.2
Apgar (1 minuto)	8.40 ± 1.1	8.30 ± 0.5
Peso placentario, gr	494.00 ± 109	538.00 ± 85.4
Peso Placenta/Peso Neonato	0.15 ± 0.02	0.18 ± 0.03*
Insulina, uU/ml	14.70 ± 9.3+	13.70 ± 5.8
IGF-I, ng/ml	138.30 ± 160.7	78.90 ± 53.9
IGF-II, ng/ml	2.98 ± 191.4	211.60 ± 57.3

Los datos son promedios ± DS. + n=7 sujetos; \* p<0.03;

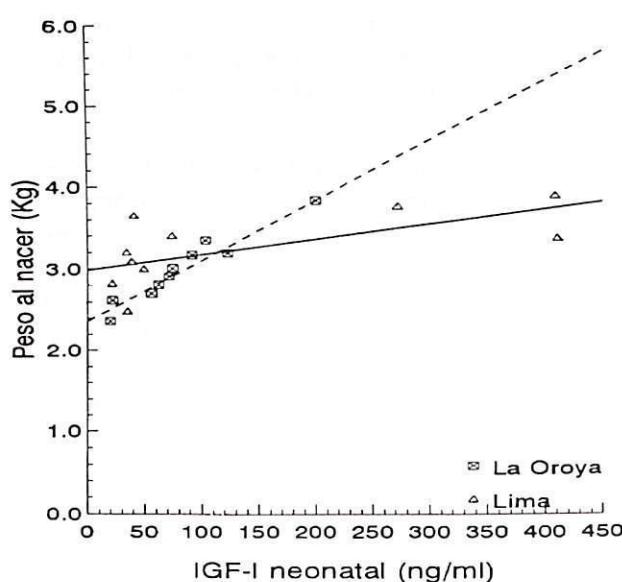


Figura 1.- Correlación entre la IGF-I neonatal y el peso del recién nacido.

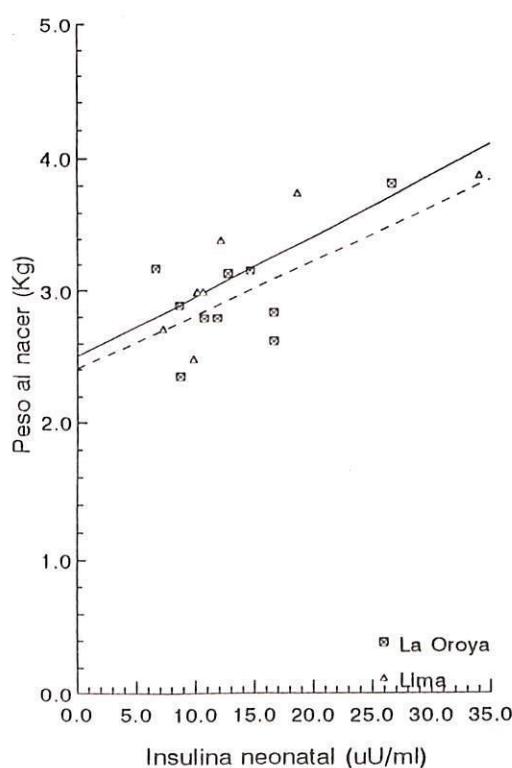


Figura 2.- Correlación entre la insulina neonatal y el peso del recién nacido.

Los niveles séricos de insulina fueron 50% más bajos en las madres de la altura, para lo cual aún no hay una explicación clara. La insulina regula también la producción de IGF-I por parte del hígado (19) y sería otro factor que pudiera explicar los niveles maternos

menores de IGF-I en la altura. Sin embargo, es de destacar que los niveles de insulina varían mucho durante el día, en relación a la ingesta, lo cual hace necesario la medición de la concentración durante las 24 horas del día o la producción diaria para poder arribar a una conclusión firme. La misma explicación puede darse al hecho que no encontramos correlación entre los niveles séricos maternos de insulina y de IGF-II en ambas altitudes.

Como se ha establecido en neonatos sanos y en pequeños para edad gestacional a nivel del mar (3-7), nosotros encontramos una correlación significativa entre el peso al nacer y los niveles séricos de IGF-I neonatal, tanto en la altura como a nivel del mar, estableciéndose así la importancia que tiene IGF-I en el crecimiento fetal.

Los niveles séricos neonatales de insulina correlacionaron con el peso al nacer en ambas altitudes. Este hallazgo en neonatos sanos está de acuerdo con sus efectos como promotora del crecimiento fetal que han sido descritos para esta hormona (5-10).

Concluimos que la altura, probablemente, es un factor que interviene en la regulación de IGF-I, disminuyendo su concentración sérica en la gestante, mientras que siendo la oxigenación fetal similar en ambas altitudes (20), no se afectaría la regulación de estos factores de crecimiento durante la vida fetal en la altura.

Creemos sin embargo, que se debe estudiar un mayor número de gestantes para definir mejor por qué los neonatos de altura tienen menor peso y qué papel juegan en este fenómeno los factores de crecimiento.

#### AGRADECIMIENTO

Al Dr. Alberto Arregui por su ayuda en el análisis estadístico y la lectura crítica del manuscrito.

#### REFERENCIAS

1. Kruger H, Arias-Stella J. The placenta and the newborn infant at high altitudes. Am J Obstet Gynecol 1970; 106:586-91

2. Yip R, Binkin NJ, Trowbridge FL. Altitude and childhood growth. *J Pediatr* 1988; 113:486-9
3. Gluckman PD, Johnson-Barrett JJU, Butle JH, Edgar BW, Gunn TR. Studies of insulin-like growth factor I and II by specific radiologand assays in umbilical cord blood. *Clin Endocrinol* 1983; 19:405-13.
4. Bennet A, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RG, Hintz RL. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:609-12
5. Milner RD Hill DJ. Fetal growth control: the role of insulin and related peptides. *Clin Endocrinol* 1984; 21:415-33.
6. Chard T. Hormonal control growth in the human fetus. *J Endocrin* 1989; 123: 3-9.
7. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29:219-25.
8. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WF, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin dependent Diabetes Mellitus- Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 1990; 323: 309-15.
9. Schwartz R. Hyperinsulinemia and macrosomia. *N Engl J Med* 1990; 323:340-42.
10. Straus DS. Growth stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocrine Rev* 1984; 5:356-69
11. Picón-Reátegui E, Burskirk ER., Baker PT: Blood glucose in high altitude natives and during acclimatization to altitude. *J. Appl Physiol* 1970; 29:560-63
12. Picón-Reátegui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitudes. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 223:1256-61.
13. Frankenne F, Scippo M-L Van Beeumen J, Igout A, Hemmem G. Identification of placental human growth hormone as the growth hormone-V gene expression product. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 15-18.
14. Daughaday WH, Trivedi B, Winn H, Yan H. Hypersomatotropism in pregnant women, as measured by a human liver Radioreceptor Assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 215-21.
15. Handwerger S. Clinical Counterpoint: The Physiology of Placental Lactogen in human pregnancy. *Endocrine Rev* 1991; 12:329-36.
16. Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldaña HA Reséndez-Pérez D, Saunders GF. The Human Placental Lactogen Genes: Structure, Function, Evolution and Transcriptional Regulation. *Endocrine Rev* 1991; 12:316-28.
17. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the Insulin-like Growth Factors. *Endocrine Rev* 1994; 15:80-101.
18. Falen J. Crecimiento y Desarrollo en el Ande. Diagnóstico 1992; 29:85-91.
19. Bondy CA. Clinical Uses of Insulin-like Growth Factor I. *Ann Intern Med*. 1994; 120:593-601.
20. Monge C, León-Velarde F. Physiological Adaptations to High Altitude: Oxygen transport in mammals and birds. *Physiol Rev* 1991; 71: 1135-72.