

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

Sezione di Biogerontologia ed Epidemiologia

Il dilemma dell'IGF-1

The IGF-1 dilemma

M. MAGGIO, G.P. CEDA

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Sezione di Geriatria, Università di Parma

Parole chiave: IGF-1 • Anabolismo • Nutrizione • Cardiovascolare • Neoplasie • Longevità

Key words: IGF-1 • Anabolism • Nutrition • Cardiovascular • Cancer • Longevity

L'*insulin-like growth factor 1* (IGF-I) è prodotto soprattutto a livello epatico e gioca un ruolo importante nelle prime decadi di vita nello sviluppo normale e nella crescita fungendo da regolatore chiave della proliferazione cellulare e da inibitore dell'apoptosi cellulare e della necrosi. L'IGF-I ha anche importanti azioni di tipo anabolico sul sistema muscolare scheletrico con stimolo della sintesi proteica, di miglioramento del profilo glicemico, e di stimolo della produzione di ossido nitrico (NO) con effetto positivo sulla funzione endoteliale di diversi distretti.

Inizialmente il ruolo dell'IGF-I è stato testato nelle condizioni patologiche associate a un'alterazione significativa dei livelli circolanti di quest'ormone. Da una parte, livelli di IGF-I patologicamente elevati, come quelli osservati in corso di acromegalia, sono stati associati a una più elevata mortalità e a una maggiore prevalenza di neoplasie e malattie cardiovascolari. Al contrario nel panipopituitarismo, livelli anormalmente bassi di IGF-I sono stati associati a un'elevata mortalità da tutte le cause e da causa cardiovascolare.

Recente oggetto della letteratura è stata la relazione tra la riduzione graduale dell'attività dell'asse GH-IGF-1 e dei livelli di IGF-I circolanti e alcuni fenomeni tipici dell'invecchiamento. La ridotta attività biologica dell'IGF-I è stata infatti associata a una serie di sintomi e segni definiti con il termine di "somatopausa". Numerosi studi osservazionali hanno documentato una relazione significativa e indipendente tra bassi livelli di IGF-I e sarcopenia, la fragilità, modificazioni della sfera cognitiva e alterazioni metaboliche come sindrome metabolica e diabete. Studi condotti nel soggetto anziano hanno anche suggerito per l'IGF-I un ruolo di marcatore nutrizionale e un suo coinvolgimento nello sviluppo e nella progressione di patologie cardiovascolari (aterosclerosi, cardiopatia ischemica, stroke). In particolare livelli di IGF-I bassi-normali sono stati associati allo sviluppo di cardiopatia ischemica e stroke mentre altri studi di popolazione hanno mostrato un'associazione tra livelli alti ma ancora nel range di normalità di IGF-I e un incremento del rischio di neoplasie. Il ruolo

dell' IGF-I come marcatore di longevità è stato oggetto di numerose osservazioni sia nell'animale che nell'uomo. Studi sperimentali condotti su nematodi e topi hanno evidenziato che la riduzione dell'attività dell'asse GH-IGF si associa alla longevità dati tuttavia non confermati nell'uomo. Nel soggetto anziano diminuiti così come aumentati livelli di IGF-1 sono stati associati a una ridotta aspettativa di vita suggerendo una relazione a U tra IGF-I e mortalità. Alcuni studi hanno infatti mostrato un'associazione tra bassi livelli di IGF-1 e aumentato rischio di malattie cardiovascolari mentre altri una relazione positiva tra IGF-I e rischio di neoplasie. Sembra esistere un pertanto un set-point ottimale tra le modificazioni dell'attività biologica dell'asse GH-IGF-I e longevità. Ulteriori studi serviranno a chiarire l'attuale dilemma dell'IGF-I: se sia cioè necessario aumentarne i livelli circolanti per migliorare lo stato catabolico del soggetto anziano o se sia invece auspicabile una riduzione della sua attività biologica per attenuare il rischio neoplastico.

Modificazioni dell'asse GH/IGF-I in corso d'invecchiamento

Il sistema GH/IGF-I ha un ruolo molto importante nell'infanzia e nell'adolescenza, quando le sue azioni anaboliche sono indispensabili per la crescita e lo sviluppo somatico. Con l'età si verificano numerose modificazioni a carico dell'asse GH/IGF-I che coinvolgono la corteccia cerebrale e i settori ipotalamico, ipofisario ed epatico ¹. A livello ipotalamico, vi è uno squilibrio neurotrasmettitoriale, con prevalenza dei neurotrasmettitori inibenti la produzione di GHRH e una diminuzione delle sostanze stimolanti la secrezione dell'ormone di rilascio del GH. Come conseguenza si assiste a un aumento della somatostatina e a una riduzione del tono colinergico centrale. In corso di invecchiamento si verifica anche una riduzione dell'espressione dei recettori ipofisari per il GHRH con diminuzione della risposta ipofisaria allo stimolo ipotalamico. La durata dell'esercizio aerobico è stata associata a un aumento dei livelli sierici di GH dato che spiega il possibile link tra la riduzione dell'esercizio fisico in corso di invecchiamento e ridotti livelli di GH ². Anche il sonno subisce alterazioni in corso di invecchiamento con difficoltà nella fase dell'addormentamento, riduzione del tempo totale di sonno e un decadimento della

qualità del sonno stesso. Alcuni studi confermano infatti che nei soggetti anziani manca il picco notturno di secrezione del GH ³. Anche il fegato, importante tappa dell'azione biologica dell'asse GH/IGF-I, subisce delle modificazioni in corso di invecchiamento e contribuisce a determinare uno stato di resistenza al GH. Inoltre la riduzione del GH sierico ed in particolare dell'ampiezza dei suoi picchi di secrezione contribuisce a un importante calo della produzione di IGF-I. La diminuzione dei livelli sierici di IGF-I in corso di invecchiamento unitamente alla ridotta risposta epatica al GH, determinano una ridotta attività biologica IGF-I e una resistenza periferica all'azione del GH ⁴.

Impatto della ridotta secrezione di IGF-I sul processo d'invecchiamento

La riduzione dell'attività biologica dell'asse GH-IGF-I, definita come somatopausa, ha delle ripercussioni negative sul metabolismo glucidico, lipidico, osseo, e contribuisce alle alterazioni del muscolo scheletrico e cardiache, e contribuisce alle alterazioni del sistema immunitario e del sistema nervoso centrale osservate in corso di invecchiamento. L'IGF-I in particolare è definito come ormone anabolico in virtù delle azioni soprattutto a livello del tessuto muscolare scheletrico e dell'osso.

IGF-I COME ORMONE ANABOLICO

a) Ruolo sul muscolo scheletrico

La sarcopenia, ossia la perdita involontaria di massa e forza muscolare, aumenta in corso di invecchiamento e costituisce un fattore determinante di disabilità⁵, e di aumentato rischio di cadute e di fratture nel soggetto anziano⁶. Il legame tra sarcopenia e attività dell'IGF-I è abbastanza stretto. La produzione locale di IGF-I riveste un ruolo importante nella crescita muscolare. Alcuni studi dimostrano che la produzione delle due isoforme muscolari dell'IGF, l'IGF-Ea e l'IGF-Ec, viene indotta da uno stimolo meccanico sul muscolo attraverso la stimolazione di cellule satellite fra lamina basale e sarcolemma delle fibre muscolari. Il suddetto stimolo meccanico è di tipo proliferativo e induce, perciò, un'ipertrofia muscolare ⁷. A supporto di queste osservazioni vi è il dato del transgene codificante per l'isoforma muscolare dell'IGF in cui le cellule transgeniche mostravano la presenza di GATA-2, fattore trascrizionale di proliferazione.

In queste cellule l'IGF agisce attraverso l'induzione del calcineurin nuclear factor delle cellule T attivate, determinando per l'appunto, un'ipertrofia muscolare⁸. La somministrazione di IGF-I induce inoltre un aumento degli enzimi ossidativi nel muscolo scheletrico favorendo una maggior resistenza alla fatica⁹.

b) Ruolo nel tessuto osseo

Il sistema GH/IGF-I fornisce gli stimoli principali per la regolazione dell'accrescimento osseo attivando il programma di differenziazione osteoblastica, stimolando la proliferazione dei condrociti nelle cartilagini di accrescimento e modulando il riassorbimento tubulare di fosfati e l'attività della 25-idrossi vitamina D3 1 α -idrossilasi a livello renale¹⁰. L'importanza del ruolo giocato dall'IGF-I nell'omeostasi ossea è messa in evidenza anche dal fatto che i soggetti affetti da nanismo di Laron, sindrome caratterizzata da una carenza di IGF-I, sono frequentemente predisposti allo sviluppo di osteoporosi¹¹. Si deduce quindi che la riduzione dei livelli di IGF-I sia un importante fattore coinvolto nell'eziologia dell'osteoporosi¹².

Questi dati suggeriscono che il declino dell'asse GH/IGF-I può contribuire soprattutto per il venir meno dell'azione trofica a livello muscolo-scheletrico e osseo alla riduzione della riserva omeostatica e all'instaurarsi della sindrome della fragilità e della disabilità nel soggetto anziano.

Ruolo dell'IGF-I nelle patologie cardiovascolari

Bassi livelli sierici di IGF-I sembrano inoltre essere un importante fattore predittivo di morbidità e mortalità cardiovascolare^{13 14}. Diversi sono i meccanismi attraverso i quali l'IGF-I esercita effetti positivi sul sistema cardiovascolare. L'ossido nitrico (NO) è un mediatore fondamentale per la vasodilatazione indotta dall'IGF-I. La somministrazione di IGF-I a livello dell'arteria brachiale provoca un aumento del flusso sanguigno a carico dell'avambraccio, fenomeno che viene abolito dalla somministrazione di L-NMMA (NG-monometil-L-arginina), inibitore dell'ossidonitrico sintetasi (NOS). Questi effetti sono attribuibili alla capacità dell'IGF-I di interagire con affinità elevata, a siti di legame endoteliali, contribuendo alla produzione e al rilascio di ossido nitrico¹⁵. La NOS endoteliale viene espressa in modo costitutivo e in questo modo garantisce una

lenta ma continua produzione di ossido nitrico. Gli effetti benefici dell'ossido nitrico sui vasi sono molteplici e sono mediati dal secondo messaggero GMPc che rilassa la muscolatura liscia; inibisce l'espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale, impedendo così il legame tra neutrofili ed endotelio; può agire come antiossidante nella placca arterosclerotica, bloccando l'ossidazione delle LDL e prevenendo la formazione di cellule schiumose nella parete vascolare; inibisce l'adesione e l'aggregazione piastrinica e aumenta la fibrinolisi agendo sul plasminogeno, riducendo la possibilità di eventi trombotici; incrementa infine l'utilizzo periferico di glucosio e riduce la gluconeogenesi¹⁶. Esiste un'altra importante forma di NOS: l'iNOS (isoforma inducibile), che svolge un'azione negativa sul miocardio provocando apoptosi e deprimendo la funzionalità miocardica. L'IGF-I svolge il suo ruolo protettivo cardiovascolare determinando una riduzione dell'attività dell'iNOS. Gli effetti sull'ossido nitrico spiegherebbero perché soggetti con livelli plasmatici di IGF-I nella norma abbiano una ridotta velocità dell'onda di polso (arterial pulse wave velocity), indice di rigidità delle arterie¹⁷. L'azione positiva dell'IGF-I sul sistema cardiovascolare coinvolge anche aspetti metabolici e in particolar modo glicometabolico. Bassi livelli sierici e tissutali di IGF-I sono risultati significativi fattori di rischio e indipendenti (dall'età) di intolleranza glucidica, diabete, obesità addominale, dislipidemia e aterogenesi. L'azione protettiva nei confronti dello sviluppo dell'intolleranza glucidica è spiegata dallo stimolo operato dall'IGF-I sul trasporto e sull'utilizzo di glucosio da parte delle cellule periferiche e dalla riduzione dei livelli plasmatici di acidi grassi liberi e di trigliceridi^{18 19}. Il ruolo protettivo dell'IGF-I sul metabolismo glucidico è tra i fattori che spiegano l'azione protettiva sullo scompenso cardiaco²⁰. In cuori adulti murini l'IGF-I potenzia la formazione di nuovi miociti. Ancora, l'IGF-I sembra esercitare il suo effetto favorendo la fosforilazione e quindi l'attivazione di Rb, oncosoppressore che consente di ritardare l'ipertrofia dei miociti, il loro invecchiamento e la morte. L'IGF-I è tra i fattori in grado di mantenere ai telomeri dei miociti una lunghezza adeguata per la sopravvivenza delle cellule e in più favorisce l'azione delle telomerasi. Queste azioni contribuiscono alla riduzione della dilatazione ventricolare, dello stress di parete e dell'ipertrofia cardiaca utili per prevenire la disfunzione ventricolare²¹.

Studi sull'animale hanno dimostrato che l'angiotensina II è un altro fattore modulante la secrezione di IGF-I. L'infusione di angiotensina II produce infatti una riduzione del peso corporeo accompagnata da una marcata riduzione dei livelli di IGF-I nel tessuto muscolare scheletrico e a livello sierico²². D'altra parte l'iperespressione dell'IGF-I muscolo-specifico è in grado di prevenire quasi completamente l'atrofia muscolare indotta dall'angiotensina II²³. La relazione esistente tra angiotensina II e IGF-I è supportata da studi osservazionali²⁴ e d'intervento²⁵ che mostrano come l'uso di ACE-inibitori (il cui meccanismo d'azione è quello di inibire l'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II) si associa ad aumentati livelli di IGF-I e provoca un significativo incremento dei livelli di IGF-I rispetto al gruppo placebo. Alcuni autori hanno ipotizzato che l'aumento dei livelli di IGF-I sia il meccanismo attraverso cui l'uso di ACE inibitori è in grado di rallentare la riduzione età-correlata della forza muscolare e in particolare della performance fisica degli arti inferiori nel soggetto anziano²⁶. Diversi studi epidemiologici hanno mostrato una relazione tra bassi livelli di IGF-I e aumentato rischio di aterosclerosi²⁷, scompenso cardiaco congestizio²⁰, cardiopatia ischemica^{20 28} e ictus²⁹ supportando il ruolo protettivo dell'IGF-I sul cuore e su tutto il sistema cardiovascolare e un possibile link tra il declino progressivo dei livelli di IGF-I in corso di invecchiamento³⁰, e l'aumento del rischio di disabilità e mortalità da tutte le cause e da cause cardiovascolari³¹. Estremamente interessanti i dati provenienti dal Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), che ha riscontrato in 1273 soggetti ultrasessantacinquenni olandesi una relazione a U tra livelli di IGF-I e mortalità da causa cardiovascolare con livelli bassi ed estremamente elevati di IGF-I come significativi fattori indipendenti di rischio³². Non meno importante è quello che può essere considerato il ruolo emergente dell'IGF-I come marker nutrizionale.

Ruolo emergente: IGF-I come marcatore nutrizionale

L'alimentazione è infatti uno dei principali regolatori dei livelli circolanti di IGF-1. Nell'uomo, le concentrazioni plasmatiche di IGF-I sono marcatamente ridotte in condizioni di deprivazione energetica e/o proteica. Thissen et al.³³ hanno

documentato che negli adulti l'apporto calorico totale è più importante di quello proteico. Infatti, mentre un basso intake proteico è capace di aumentare l'IGF-I in presenza di un adeguato apporto calorico, esiste una soglia di fabbisogno energetico al di sotto della quale l'intake proteico ottimale non riesce a incrementare i livelli di IGF-I dopo il digiuno. Quando l'intake calorico è gravemente ridotto, il contenuto dietetico di carboidrati e di aminoacidi essenziali è critico per l'ottimale ripristino dei livelli di IGF-I dopo il digiuno. La forte sensibilità dell'IGF-I ai nutrienti, la stabilità nictemerale delle sue concentrazioni e la sua relativamente breve emivita, costituiscono le basi per il suo uso come marker nutrizionale anche in corso di supplementazione nutrizionale. Il declino dell'IGF-I plasmatico in corso di restrizione dietetica è indipendente dalle modificazioni della secrezione ipofisaria di GH. Il ruolo dei recettori epatici del GH è indipendente dalla gravità dell'insulto nutrizionale. Nel digiuno, una marcata riduzione del numero dei recettori somatotropi supporta il ruolo di un deficit recettoriale nel declino dell'IGF-I circolante. Al contrario, in forme meno gravi di restrizione dietetica (restrizione proteica), il declino dell'IGF-I è più verosimilmente secondario a un difetto postrecettoriale nell'azione del GH a livello epatico³³.

Diversi studi hanno mostrato un'importante relazione tra bassi livelli di IGF-I e malnutrizione³⁴, anche in pazienti con AIDS³⁵, anoressia nervosa, e malattie infiammatorie croniche intestinali. Durante l'infanzia il monitoraggio dei livelli di IGF-I costituisce un importante marker di nutrizione adeguata e di reversibilità del ritardo di crescita³⁶. La relazione tra bassi livelli di IGF-I e malnutrizione è documentata anche in corso di morbo celiaco, condizione nella quale si assiste alla rapida normalizzazione dell'attività sierica dell'IGF-I in seguito a dieta priva di glutine. Federico e coll. hanno dimostrato che nella malattia celiaca è presente anche una variazione delle proteine di legame sia del GH che dell'IGF-I^{37 38}. Nei pazienti sottoposti a restrizione calorico-proteica è stata rilevata una significativa riduzione delle concentrazioni di IGF-I circolante, che sono risultate associate a un'alterazione dell'escrezione urinaria di azoto ureico supportando un ruolo per l'IGF-I nel monitoraggio delle variazioni del metabolismo proteico in corso di malnutrizione. Il ruolo di marker nutrizionale è supportato da studi in soggetti ipernutriti caratterizzati da un significa-

Tab. I. Studi testanti la relazione tra IGF-I e mortalità da cause cardiovascolari.

Anno	Autore/ Rivista	Numero di pazienti	Follow up	Relazione emersa	Ref.
Relazione fra IGF-I e mortalità per cause cardiovascolari					
1990	Rosen T, Bengtsson BA. <i>Lancet</i> 336:285-8	333 pazienti	31 anni	L'aspettativa di vita ridotta in pazienti con ipopituitarismo, quindi ridotti GH e IGF-I aumentano il rischio di morte per cause cardiovascolari.	13
1998	Janssen JA, et al. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 18:277-82	218 soggetti sani, 103 uomini e 115 donne 55-80 anni		Livelli sierici di IGF-I libero sono inversamente associati a placche aterosclerotiche, patologia coronarica e a livelli di trigliceridi	27
2000	Bulow B, et al. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 85:574-84	33 casi, 33 controlli di sesso femminile 39 e i 77 anni	media 18 anni	Donne con ipopituitarismo hanno un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, consumano più farmaci cardioattivi e sono sottoposte a un maggior numero di fattori di rischio cardiovascolare.	14
2002	Sandhu MS, <i>Lancet</i> 359(9319):1740-5	615 partecipanti di età tra 45 e 65 anni	4,5 anni	ruolo protettivo dell'IGF-I nei confronti dello sviluppo dell'intolleranza glucidica.	18
2003	Vasaran RS, et al <i>Ann Intern Med</i> 139:642-8	717 soggetti con un'età media di 78,4 anni	5,2 anni	I livelli sierici di IGF-I sono correlati inversamente associati a scompenso cardiaco congestizio nella popolazione anziana con anamnesi negativa per infarto del miocardio.	20
2004	Denti L, et al <i>Am J Med.</i> 117:312-7	85 casi e 88 controlli, tra 67 e 99 anni	1, 3 e 6 mesi	Bassi livelli sierici di IGF-I sono predittori di outcome sfavorevole per ictus in pazienti anziani.	29
2004	G.A. Laughlin, et al. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 89: 114-20	633 uomini e 552 donne. 51-98 anni	13 anni	Bassi livelli di IGF-I e IGBP1 incrementano il rischio di mortalità cardiovascolare indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari pre-esistenti	31
2010	van Bunderen CC, et al <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 95:4616-24	643 donne e 630 uomini con età > 65 anni	11,6 anni	La relazione tra i livelli di IGF-I e mortalità mostra un andamento a U. Per livelli molto bassi e molto alti di IGF-I si ha un aumento del rischio di mortalità per cause cardiovascolari.	32

Tab. II. Studi testanti la relazione tra IGF-I e mortalità da cause neoplastiche.

2004	Renahan AG, et al <i>Lancet.</i> 363:1346-53	3609 casi e 7137 controlli.		Elevate concentrazioni di IGF-I sono associate a un aumentato rischio di cancro prostatico e neoplasia mammaria in età pre-menopausale.	50
2005	Schernhammer ES, et al <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 14:699-704	800 donne	1 anno	Elevati livelli circolanti di IGF-I sono associati a un maggior rischio di ca mammario nelle donne in età pre-menopausale, ma non in donne in età post-menopausale.	51
2006	Schernhammer ES, et al. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 13:583-92	317 casi 634 controlli donne in pre-menopausa	3 anni	Nessuna associazione tra IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 e GH e rischio di neoplasia mammaria	52
2010	Major JM, et al. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 95:1054-9.	633 uomini di età > 50 anni	18 anni	Elevati livelli di IGF-I sono associati a un aumentato rischio di morte per cancro indipendentemente dall'età, adiposità, stile di vita e anamnesi positiva per neoplasie	53
2010	van Bunderen CC, et al <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 95:4616-24	643 donne e 630 uomini con età > 65 anni	11,6 anni	Nessuna associazione tra livelli di IGF-I e rischio di mortalità per neoplasie	32

tivo incremento, peraltro non lineare, dei livelli di IGF-I ³⁹. In uno studio di tipo cross-sectional condotto su una popolazione di oltre mille sog-

getti di sesso femminile, Holmes e coll hanno rilevato un'importante associazione tra apporto calorico-proteico (in particolare consumo di

latte) e IGF-I⁴⁰. Anche in un successivo studio compiuto da Norat e coll. i livelli circolanti di IGF-I sono stati modestamente correlati all'intake di proteine e minerali (Ca, P, Mg, K, Vit. B6, Vit. B2) con latte e formaggio mentre una relazione inversa è stata osservata con l'apporto di vegetali e betacarotene⁴¹. In soggetti malnutriti sottoposti a replezione alimentare l'aumento dell'IGF-I è molto più forte rispetto alle variazioni delle altre proteine sieriche correlate ai nutrienti⁴². Studi condotti in pazienti malnutriti con insufficienza renale hanno mostrato che l'IGF-I costituisce un marcatore di malnutrizione ancora più sensibile rispetto ad altri indicatori classici come albumina, prealbumina, transferrina e *retinol binding protein*⁴³. I livelli circolanti di IGF-I sono stati inoltre associati a macronutrienti come il magnesio e il selenio capaci di modulare la secrezione epatica di IGF-I. Recenti dati dello studio InCHIANTI, uno studio di popolazione condotto in 2 comuni dell'area del CHIANTI, hanno mostrato un'associazione indipendente e positiva tra livelli sierici di selenio e IGF-I in soggetti ultrasessantacinquenni sia di sesso maschile che femminile. Nella stessa popolazione, ma limitatamente ai soggetti ultrasessantacinquenni di sesso maschile, è emersa una relazione positiva, forte e indipendente tra livelli di magnesio e IGF-I e testosterone lasciando ipotizzare, pur con i limiti di uno studio cross-sectional, un ruolo della supplementazione con selenio e/o magnesio nel contrastare il deficit anabolico nei soggetti adulti-anziani^{44 45}.

L'IGF-I pertanto è un emergente marker nutrizionale, può contribuire a meglio identificare la malnutrizione per difetto, ha una relazione non lineare con l'intake calorico-proteico e i suoi livelli circolanti risultano essere ridotti in corso di obesità⁴⁶.

Gli effetti positivi esercitati dall'IGF-I di tipo anabolico e sul sistema cardiovascolare e quello emergente come marker nutrizionale vanno tuttavia inquadrati in un'ottica più ampia che tiene conto delle azioni, questa volta negative, sulla proliferazione cellulare e quindi di tipo permissivo sulle patologie neoplastiche.

Ruolo dell'IGF-I nelle patologie neoplastiche

L'IGF-I svolge il suo ruolo di promotore nelle malattie neoplastiche attraverso diversi meccanismi: determinando un'azione antiapoptotica sulle

cellule, inducendo la differenziazione e trasformazione cellulare, facilitando l'azione degli oncogeni, down-regolando i geni che codificano per oncosoppressori (p53) e proteine proapoptotiche (Bax), e infine inducendo l'espressione di proteine antiapoptotiche (Bcl-2) e accelerando la progressione delle lesioni pre cancerose in tumori invasivi. Parte di questi effetti (l'azione antiapoptotica e l'induzione di differenziazione e trasformazione cellulare) vengono esercitati tramite il legame dell'IGF-I con il suo recettore IGF-IR. Gli studi a supporto di questo fenomeno hanno dimostrato che l'IGF-IR è espresso in molte linee cellulari neoplastiche⁴⁷ e che delezioni del gene che codifica per l'IGF-IR possono impedire la progressione della trasformazione neoplastica⁴⁸. Il fenretinide così come altri farmaci sono in grado di interferire con l'attività dell'IGF-I nello sviluppo delle neoplasie e vi sono studi in vitro con anticorpi anti IGF-IR che hanno mostrato per questi composti una promettente attività antitumorale⁴⁹. In virtù della sua attività di fattore di crescita, elevati livelli di IGF-I sono stati associati con un'aumentata incidenza di diverse forme di neoplasie maligne in particolare della prostata, colon-retto e polmone⁵⁰. Schernhammer et al. hanno anche testato una relazione tra livelli di IGF-I circolante e lo sviluppo di neoplasia mammaria in epoca pre o postmenopausale. La modesta associazione tra livelli di IGF-I e rischio di tumore mammario premenopausale⁵¹ non è però stata confermata successivamente in uno studio di coorte eseguito su 951 donne statunitensi di età compresa tra i 25 e i 42 anni⁵². Major et al. in 633 uomini con età > 50 anni provenienti dal Rancho Bernardo Study nel Sud della California e seguiti per 18 anni hanno riscontrato che elevati livelli di IGF-I sono associati a un aumentato rischio di morte per cancro indipendentemente dall'età, adiposità, stile di vita e anamnesi positiva per neoplasie⁵³. Questo dato non ha trovato riscontro in 643 donne e 630 uomini ultrasessantacinquenni seguiti durante 11.6 anni di follow-up e in cui non è stata trovata alcuna associazione tra IGF-I e neoplasie della prostata, polmone e colon-retto⁵².

L'insieme di queste osservazioni giustifica la difficoltà nello svelare quello che è un autentico dilemma nell'attività dell'IGF-I in particolare nel soggetto anziano: da un lato importante fattore anabolico e fattore protettivo-cardiovascolare, emergente marker nutrizionale, dall'altro potenziale fattore di rischio per neoplasie e possibile target terapeutico per futuri farmaci anti-neoplastici.

IGF-I e longevità

L'IGF-I non è stata solamente coinvolta nel declino muscolo-scheletrico, cardiaco e dell'aumento delle patologie neoplastiche, ma vi è crescente evidenza sul suo possibile ruolo come determinante della longevità. Anche a tal proposito i dati sono discordanti.

Alcuni studi hanno dimostrato che una prolungata soppressione dell'asse GH-IGF-I geneticamente indotta o promossa dalla restrizione calorica costituisce un fattore promuovente la longevità. Una persistente upregulation dell'asse è capace di accorciare l'aspettativa di vita ⁵⁴ mentre altri studi condotti sull'animale hanno dato risultati opposti ⁵⁵.

ANTI-LONGEVITÀ

A favore del ruolo dell'IGF-I come marker di longevità vi sono osservazioni che suggeriscono come la delezione del gene che codifica per il recettore IGF-IR si associ a uno sviluppo degli organi marcatamente ridotto, insufficienza respiratoria e morte alla nascita ⁵⁶.

Nei nematodi e nei moscerini della frutta, la delezione del gene DAF-2 (omologo del gene umano per il recettore IGF-IR) conduce a un aumento dell'aspettativa di vita e a un ritardo del processo di invecchiamento ⁵⁷. Questi dati non trovano conferma in altri studi che sembrano invece identificare nel signaling insulina/IGF-I uno dei fattori chiave di sopravvivenza.

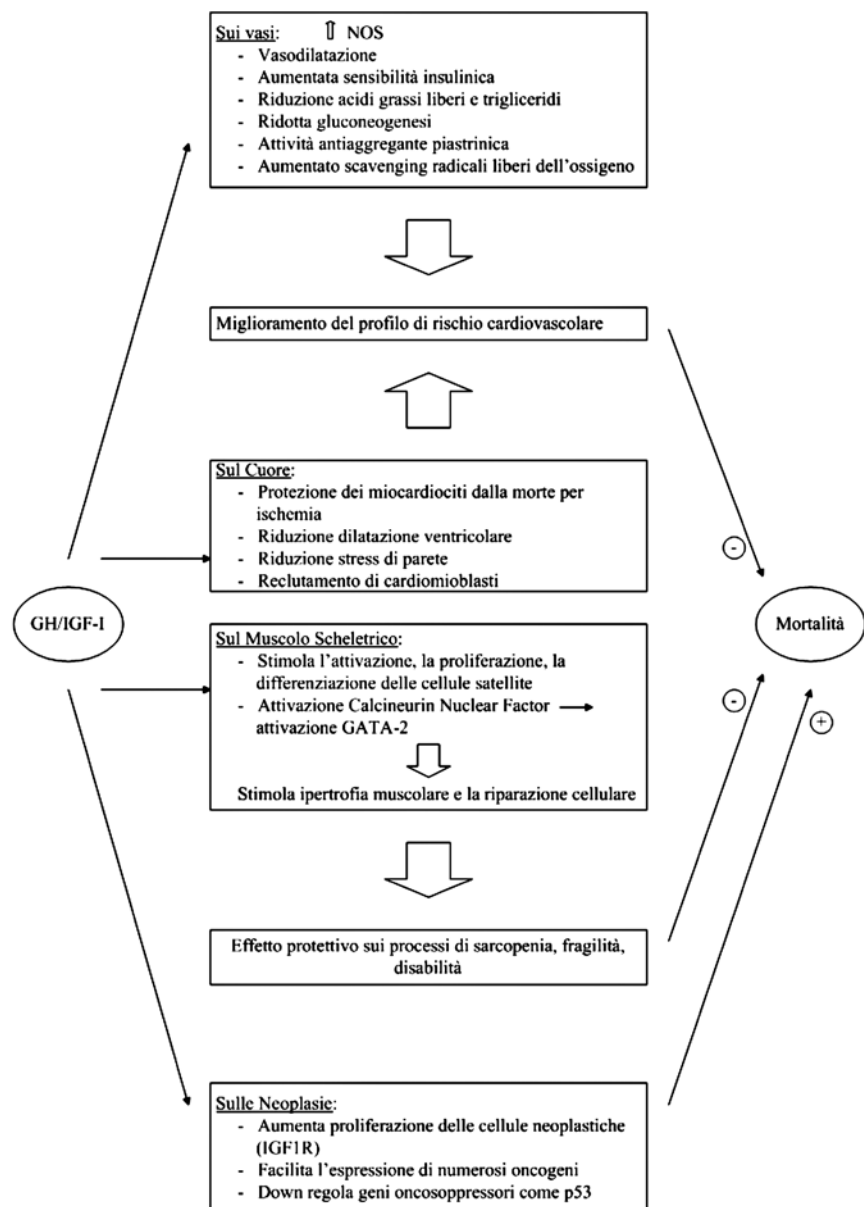
PRO-LONGEVITÀ

L'attenuazione del segnale insulina/IGF-I infatti determina un'up regulation di DAF-16 (fattore di trascrizione omologo del gene foxo nei mammiferi) che a sua volta attiva una serie di geni implicati nella longevità e inibisce invece geni connessi a un'aspettativa di

vita più breve ⁵⁸. L'IGF-IR attivato riduce inoltre il danno ossidativo provocato dall'iperglicemia e promuove la riparazione del DNA attraverso ricombinazioni omologhe ⁵⁹. A supporto di questi dati, in un modello di invecchiamento accelerato, quello dello xeroderma pigmentoso, nota sindrome progerioide, si verifica un'attenuazione e non un'iperespressione del signaling dell'IGF-I ⁵⁴.

L'accumulo del danno del DNA attraverso un abnorme risposta dello stress, si accompagna a una ridotta produzione di IGF-I, a un incremen-

Fig. 1. Principali azioni dell'asse GH/IGF-I e la loro influenza sulla mortalità.



to della senescenza cellulare e apoptosi, a una perdita di riserva fisiologica e quindi a un fenotipo di invecchiamento accelerato. Questi dati sono stati confermati in studi sull'animale dove topi con deficit di *Zmpste24* (chiamata anche FACE-1) una metallo proteinasi coinvolta nella maturazione della lamina A, un componente essenziale del core nucleare esibiscono difetti multipli sovrapponibili a quelli presenti nei processi di invecchiamento umano accelerato come la sindrome progerioide di Hutchinson–Gilford. In questo modello progerioide *Zmpste24*^{-/-} si verificano profonde alterazioni trascrizionali nei geni che regolano l'asse somatotropo, con livelli circolanti di GH estremamente alti e una drastica riduzione dei livelli di IGF-I. Nello stesso studio il trattamento con IGF-I ricombinante è risultato capace di ristabilire il bilancio tra IGF-1 e GH, di ritardare l'insorgenza di molte caratteristiche progeroidi, e di aumentare significativamente

l'aspettativa di vita di questi animali progeroidi⁵⁵. Questo dato mette in luce l'importanza del bilancio IGF/GH nella longevità lasciando ipotizzare importanti prospettive terapeutiche per l'IGF-I nelle sindromi progeroidi umane associate ad alterazioni nucleari⁵⁵.

I dati finora disponibili sulla relazione tra IGF-I e longevità tuttavia non contribuiscono a chiarire definitivamente il dilemma dell'IGF-I le cui modificazioni in corso di invecchiamento, processo notoriamente multi sistemico, non possono essere disgiunte da quelle contemporanee a carico di altri assi ormonali. In quest'ottica porre attenzione alla disregolazione ormonale multipla e in particolare al deficit simultaneo di altri ormoni anabolici (testosterone e DHEAS) piuttosto che alla singola modificazione endocrina, potrebbe costituire un approccio più corretto per studiare il processo di invecchiamento accelerato⁶⁰.

Bibliografia

- ¹ Sherlock M, Toogood AA. Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-I axis. *Pituitary* 2007;10:18-203.
- ² Felsing NE, Brasel JA, Cooper DM. Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:157-62.
- ³ Carlson HE, Gillin JC, Gorden P, et al. Absence of sleep-related growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:1102-5.
- ⁴ Lieberman SA, Mitchell AM, Marcus R, et al. The insulin-like growth factor I generation test: resistance to growth hormone with aging and estrogen replacement therapy. *Horm Metab Res* 1994;26:229-33.
- ⁵ Cesari M, Pahor M, Lauretani F et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:377-84.
- ⁶ Szulc P, Beck TJ, Marchand F, et al. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men-the MINOS study. *J Bone Miner Res* 2004;20:721-9.
- ⁷ DeVol DL, Rotwein P, Sadow JL, et al. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *Am J Physiol* 1990;259(1 Pt 1):E89-95.
- ⁸ Musarò A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, et al. Localized *Igf-1* transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 2001;27:195-200.
- ⁹ Schertzer JD, Ryall JG, Lynch GS. Systemic administration of IGF-I enhances oxidative status and reduces contraction-induced injury in skeletal muscles of mdx dystrophic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E499-505.
- ¹⁰ Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008;29:535-59.
- ¹¹ Laron Z. The essential role of IGF-I: lessons from the long-term study and treatment of children and adults with Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4397-404.
- ¹² Rosen CJ. Insulin-like growth factor I and bone mineral density: experience from animal models and human observational studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:423-35.
- ¹³ Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
- ¹⁴ Bulow B, Hagmar L, Eskilsson J, et al. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:574-84.
- ¹⁵ Schini-Kerth VB. Dual effects of insulin-like growth factor-I on the constitutive and inducible nitric oxide (NO) synthase-dependent formation of NO in vascular cells. *J Endocrinol Invest* 1999;22(Suppl 5):82-8.
- ¹⁶ Katzung BG. Farmacologia generale e clinica 2004, pp. 312-7.
- ¹⁷ Graham MR, Evans P, Davies B, et al. Arterial pulse wave velocity, inflammatory markers, pathological GH and IGF states, cardiovascular and cerebrovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1361-71.
- ¹⁸ Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002;359(9319):1740-5.
- ¹⁹ Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, et al. Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history. *Eur J Clin Invest* 1999;29:758-69.
- ²⁰ Vasaran RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in

- elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;139:642-8.
- ²¹ Torella D, Rota M, Nurzynska D, et al. Cardiac stem cell and myocyte aging, heart failure, and insulin-like growth factor-1 overexpression. *Circ Res* 2004;94:514-24.
 - ²² Brink M, Wellen J, Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996;97:2509-16.
 - ²³ Song YH, Li Y, Du J, et al. Delafontaine. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *J Clin Invest* 2005;115:451-8.
 - ²⁴ Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al. Relation of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment to insulin-like growth factor-1 serum levels in subjects > 65 years of age (the InCHIANTI study). *Am J Cardiol* 2006;97:1525-9.
 - ²⁵ Giovannini S, Cesari M, Marzetti E, et al. Effects of ACE-inhibition on IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in older adults with high cardiovascular risk profile. *J Nutr Health Aging* 2010;14:457-60.
 - ²⁶ Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, et al. Mech. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Ageing Dev* 2008;129:593-601.
 - ²⁷ Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, et al. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFBP-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:277-82.
 - ²⁸ Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939-44.
 - ²⁹ Denti L, Annoni V, Cattadori E, et al. Insulin-like growth factor 1 as a predictor of ischemic stroke outcome in the elderly. *Am J Med* 2004;117:312-7.
 - ³⁰ Maggio M, Ble A, Ceda GP, et al. Decline in insulin-like growth factor-I levels across adult life span in two large population studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:182-3.
 - ³¹ Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, et al. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:114-20.
 - ³² Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, et al. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4616-24.
 - ³³ Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994;15:80-101.
 - ³⁴ Smith IF, Latham MC, Azabuike JA, et al. Blood plasma levels of cortisol, insulin, growth hormone and somatomedine in children with marasmus, kwashiorkor, and intermediate forms of protein-energy malnutrition. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;167:607-11.
 - ³⁵ Salbe AD, Kotler DP, Wang J, et al. Predictive value of IGF-1 concentrations in HIV-infected patients. *Clin Res* 1991;39:385A.
 - ³⁶ Kirschner BS, Sutton MM. Somatomedin-C levels in growth-impaired children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;91:830-6.
 - ³⁷ Lecornu M, David L, Francois R. Low serum somatomedin activity in celiac disease. *Helv Paediat Acta* 1978;33:509-16.
 - ³⁸ Federico G, Favilli T, Cinquanta L, et al. G. Effect of celiac disease and gluten-free diet on growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm Res* 1997;48:108-4.
 - ³⁹ Forbes GB, Brown MR, Welle SL, et al. Hormonal response to overfeeding. *Am J Clin Nutr* 1989;49:608-11.
 - ⁴⁰ Holmes MD, Pollack MN, Willett WC, et al. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Canc Epidemiol Biom Prev* 2002;11:852-61.
 - ⁴¹ Norat T, Dossus L, Rinaldi S, et al. Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:91-8.
 - ⁴² Underwood LE, Clemmons DR, Maes M, et al. Regulation of somatomedin-C/insulin-like growth factor I by nutrients. *Horm Res* 1986;24:166-76.
 - ⁴³ Vehe KL, Brown RO, Moore LW, et al. The efficacy of nutrition support in infected patients with chronic renal failure. *Pharmacotherapy* 1991;11:303-7.
 - ⁴⁴ Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al. L. Magnesium and anabolic hormones in older men. *Int J Androl* 2011, in press.
 - ⁴⁵ Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al. Association of plasma selenium concentrations with total IGF-1 among older community-dwelling adults: The InCHIANTI study. *Clin Nutr* 2010;29:674-7.
 - ⁴⁶ Dall'Aglia E, Maggio M, Benedetti N, et al. IGF-I levels in obesity: their relationship to blood pressure levels. *J Endocrinol Invest* 1999;22(Suppl 10):49-50.
 - ⁴⁷ Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:298-302.
 - ⁴⁸ Baserga R. The insulin-like growth factor I receptor: a key to tumor growth? *Cancer Res* 1995;55:249-52.
 - ⁴⁹ Li SL, Liang SJ, Guo N, et al. Single-chain antibodies against human insulin-like growth factor I receptor: expression, purification, and effect on tumor growth. *Cancer Immunol Immunother* 2000;49:243-52.
 - ⁵⁰ Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-53.
 - ⁵¹ Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, et al. Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:699-704.
 - ⁵² Schernhammer ES, Holly JM, Hunter DJ, et al. Insulin-like growth factor-I, its binding proteins (IGFBP-1 and IGFBP-3), and growth hormone and breast cancer risk in The Nurses Health Study II. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:583-92.

- ⁵³ Major JM, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, et al. *Insulin-like growth factor-I and cancer mortality in older men*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1054-9.
- ⁵⁴ Niedernhofer LJ, Garinis GA, Raams A, et al. *A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis*. Nature 2006;444:1038-43.
- ⁵⁵ Mariño G, Ugalde AP, Fernández AF, et al. *Insulin-like growth factor 1 treatment extends longevity in a mouse model of human premature aging by restoring somatotroph axis function*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:16268-73.
- ⁵⁶ Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, et al. *Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r)*. Cell 1993;75:59-72.
- ⁵⁷ Tatar M, Bartke A, Antebi A. *The endocrine regulation of aging by insulin-like signals*. Science 2003;299:1346-51.
- ⁵⁸ Murphy CT, McCarroll SA, Bargmann CI, Fraser A, et al. *Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of Caenorhabditis elegans*. Nature 2003;424:277-83.
- ⁵⁹ Yang S, Chintapalli J, Sodagum L, Baskin S, et al. *Activated IGF-1R inhibits hyperglycemia-induced DNA damage and promotes DNA repair by homologous recombination*. Am J Physiol Renal Physiol 2005;289:F1144-52.
- ⁶⁰ Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. *Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (In-CHIANTI) study*. Arch Intern Med 2007;167:2249-54.