

Revisión clínica

Medwave 2017 Ago;17(7):e7031 doi: 10.5867/medwave.2017.07.7031

Factor de crecimiento insulínico tipo 1 y su relación con trastornos neuropsiquiátricos

Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders

Autor: Jonathan Adrián Zegarra-Valdivia[1]

Filiación:

[1] Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Social, Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Perú

E-mail: adrianzegarra13@gmail.com

Citación: Zegarra-Valdivia JA. Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders. *Medwave* 2017 Ago;17(7):e7031 doi: 10.5867/medwave.2017.07.7031

Fecha de envío: 28/3/2017

Fecha de aceptación: 6/8/2017

Fecha de publicación: 28/8/2017

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por dos pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: Alzheimer's disorder, autism, anxiety, depression, post-traumatic stress disorder, IGF-1, review

Resumen

El estudio de distintos factores neurotróficos, entre ellos, el factor de crecimiento insulínico tipo 1, ha alcanzado relevancia en los últimos años por su rol en la actividad cerebral y sus potenciales aplicaciones terapéuticas. En el presente artículo se realiza una revisión del factor de crecimiento insulínico tipo 1 vinculado a trastornos neuropsiquiátricos como el autismo, la ansiedad, depresión, trastorno de estrés post traumático y la enfermedad de Alzheimer. Esto nos permitirá conocer su relación e importancia en dichos trastornos, en distintas etapas del desarrollo. Se realizó una búsqueda exhaustiva de distintos artículos originales, estudios clínicos, experimentales y de revisión, en las bases de datos de MEDLINE/PubMed y ScienceDirect, seleccionando 80 publicaciones de alto impacto posteriores al año 2000. Se concluye que a pesar de las muchas funciones del factor de crecimiento insulínico tipo 1 que han sido estudiadas en el sistema nervioso en desarrollo, así como en el cerebro adulto y especialmente con modelos animales, no se comprende completamente su papel en el cerebro humano con trastornos neuropsiquiátricos. Los datos son contradictorios en lo referente a trastornos altamente prevalentes, como los que afectan al estado del ánimo. Sin embargo, se encuentran mayores implicancias en los trastornos neurodegenerativos. Adicionalmente se señala su alto potencial como recurso terapéutico en trastornos neuropsiquiátricos de difícil abordaje, como el autismo y la enfermedad de Alzheimer. No obstante ello, es necesario efectuar una mayor investigación, tanto a nivel básico y clínico aplicado, para entender completamente su relevancia en estos trastornos.

Abstract

The study of different neurotrophic factors, including insulin-like growth factor-1 (IGF-1), has become relevant in recent years because of its role in brain activity and its potential therapeutic applications. This article reviews IGF-1 in relation to neuropsychiatric disorders such as autism, anxiety, depression, post-traumatic stress disorder and Alzheimer's disease. An exhaustive search of different original articles, clinical, experimental, and review studies was carried out in PUBMED MEDLINE and SCIENCE DIRECT databases, selecting 80 high-impact post-2000 publications. It is concluded that despite the many functions of IGF-1 in the developing nervous system as well as in the adult brain that have been studied, especially with animal models, their role in the human brain with neuropsychiatric disorders is not completely understood, yielding contradictory data in highly prevalent disorders such as mood

disorders. However, greater implications are encountered with neurodegenerative disorders. In addition, its high potential as a therapeutic resource in difficult-to-approach neuropsychiatric disorders, such as autism and Alzheimer's disease, is pointed out, but more research is needed at both basic and clinical levels, to fully understand its relevance in these disorders.

Introducción

El desarrollo de la neurociencia como ciencia multidisciplinaria, está brindando la posibilidad de un estudio más profundo del cerebro humano. En especial, en lo referente a las alteraciones del sistema nervioso central. Su desarrollo se apoya en estudios experimentales, análisis genético, estudios de biología celular y molecular, abordajes neurocognitivos, estudios en tiempo real de la actividad cerebral (electroencefalograma, magnetoencefalografía, imagen por resonancia magnética funcional, tomografía de emisión por fotón único, entre otros). Todo ello ha permitido desentrañar los distintos cambios a nivel biológico funcional del cerebro humano tras las enfermedades neuropsiquiátricas, especialmente aquellas con origen aún desconocido que involucran una amplia desregulación neurobiológica [1].

Asimismo, la investigación de alteraciones metabólicas y la relación de distintos péptidos involucrados con alteraciones del sistema nervioso central ha ganado gran atención dentro de la investigación en neurociencia [2], [3], [4]. Entre ellos, el factor de crecimiento insulínico tipo 1, ha llamado la atención de investigadores en distintas ramas científicas y médicas, por ser un péptido pleiotrópico implicado en diversas vías celulares y sistemas funcionales [5], así como por su influencia en el comportamiento de otros factores neurotróficos y neurotransmisores [2]. El estudio de la disrupción de la vía celular del factor de crecimiento insulínico tipo 1, sus receptores o de los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en suero; han sido vinculados con distintas enfermedades neuropsiquiátricas, vislumbrándose como un importante factor desencadenante. Algunos de estos estudios son brevemente revisados en relación a cuadros como la depresión, ansiedad, trastorno de estrés post traumático, trastornos neurodegenerativos y el autismo. Ello, debido a su prevalencia, carga de enfermedad o peso relativo de enfermedad elevado, y a la gran alteración funcional y social que provocan [1].

Este artículo tiene como objetivo resumir los distintos estudios que señalan la evidencia de una alteración, o posible relación, entre el factor de crecimiento insulínico tipo 1 con los trastornos neuropsiquiátricos mencionados. Esto nos permitirá conocer su posible rol en la etiopatogenia de los mismos.

Método

Se realizó una búsqueda exhaustiva de distintos artículos originales, estudios clínicos, experimentales y de revisión, en las bases de datos de MEDLINE/PubMed y ScienceDirect, con las palabras de búsqueda "IGF-1, autism, autism spectrum disorder, anxiety, depression, major depression

disease, post traumatic stress disorder, alzheimer's disease, neurotrophic factors". Las investigaciones fueron seleccionadas por su relación y análisis con el factor de crecimiento insulínico tipo 1, por haber sido publicadas en revistas indexadas en idioma inglés después del año 2000. Se analizaron además las referencias de los artículos seleccionados para la búsqueda de investigaciones adicionales. Se encontraron 80 artículos que fueron organizados según las palabras de búsqueda.

Dentro de los criterios de selección se consideró una amplia descripción del sistema de factor de crecimiento insulínico tipo 1 y/o los trastornos neuropsiquiátricos mencionados; mediciones de factor de crecimiento insulínico tipo 1/ sustrato 1 del receptor de insulina / súper familia de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina en la sangre, líquido cefalorraquídeo, tejidos u otros; y estudios realizados en modelos animales validados del trastorno o en pacientes humanos diagnosticados.

A continuación se realiza una breve revisión del factor de crecimiento insulínico tipo 1. Luego se explora su relación con los trastornos neuropsiquiátricos mencionados.

Factor de crecimiento insulínico tipo 1

El factor de crecimiento insulínico tipo 1 comparte un 48% de homología estructural con la insulina [1], [2]. Es un péptido compuesto por 70 aminoácidos y tiene un peso de 7,5 k kiloDalton, mapeado en el cromosoma 12 en humanos y en el cromosoma 10 en ratones [2], [3]. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 es producido de forma paracrina y endocrina por diversos tejidos como el cerebro, el cartílago músculo esquelético, páncreas, entre otros; su principal fuente es el hígado [4]. La producción en el hígado constituye el 75% del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en la sangre y es liberada por los hepatocitos en respuesta a la estimulación de la hormona de crecimiento. Esta producción circulante en la sangre, también puede ingresar al cerebro para ejercer sus propiedades [5].

El factor de crecimiento insulínico tipo 1 cumple importantes funciones de crecimiento y desarrollo celular, diferenciación, sinaptogénesis y mitogénesis [2]. Gracias a modelos transgénicos de ratones *knock out* a los que se les quitó el gen del factor de crecimiento insulínico tipo 1, se conocen sus efectos durante el desarrollo pre y postnatal [6]. En el adulto, además de las propiedades ya mencionadas, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 participa en la respuesta al daño tisular. Por ejemplo, en su síntesis e ingreso en el cerebro ante un traumatismo [7] o en la neurogénesis [8]. En estudios con humanos se han realizado aproximaciones cognitivas que muestran mejores puntuaciones en test neuropsicológicos, los que se

correlacionan con los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 sérico [9]. También se ha observado una mayor presencia sintomatológica en neurodegeneración y trastornos neuropsiquiátricos, vinculados a cambios del sistema de factor de crecimiento insulínico tipo 1 [10], [11].

Como podemos advertir, el sistema de factor de crecimiento insulínico tipo 1 comprende una compleja red regulatoria que opera en todo el organismo [12], con múltiples propiedades neurotróficas, metabólicas, de crecimiento celular y neuroprotección [2], [13].

Receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1

El factor de crecimiento insulínico tipo 1 ejerce sus efectos fisiológicos, mayoritariamente por la unión con su receptor (IGF-1R) [14]. El receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 es un tetrámero, compuesto por dos cadenas α extracelulares y dos cadenas β intracelulares, asociadas a un dominio tirosina quinasa [3], [15]. La unión del factor de crecimiento insulínico tipo 1 a su receptor, se origina en una región rica en cisteína de la subunidad α del receptor para generar un cambio conformacional [16]. El cambio conformacional permite la activación de su dominio tirosina quinasa, fosforilando los sitios correspondientes de la sub unidad β , promoviendo una auto fosforilación del receptor y del sustrato del receptor de insulina tipo 1 [15]. Este último sería un elemento crucial de la activación del receptor [17], ya que a través del mismo se activarán distintas vías de señalización intracelular.

El factor de crecimiento insulínico tipo 1 también ejerce sus efectos a través de los receptores de insulina en su isoforma α y β [18], aunque con menor afinidad [2], debido a que comparte sólo un 50% de homología estructural con su receptor [19]. Además, existen otros receptores híbridos formados por los pro-receptores del receptor de insulina y del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1. Sin embargo, su función todavía no ha sido entendida en detalle [20].

Mecanismos de señalización del factor de crecimiento insulínico tipo 1

La unión del factor de crecimiento insulínico tipo 1 con su receptor, inicia la señalización intracelular relacionada con el crecimiento celular, metabolismo e inhibición de la apoptosis, entre otros [2]. El receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 permanece en actividad catalítica reducida en su estado no fosforilado [16] hasta su unión con el factor de crecimiento insulínico tipo 1, lo que permite la auto fosforilación del receptor. Esta última servirá como un sitio de acoplamiento para proteínas adaptadoras como el sustrato del receptor de insulina tipo 1/sustrato del receptor de insulina tipo 2, así como el dominio 2 homólogo de Src (SH2) que prosiguen con la señalización intracelular [16]. Cuando la proteína sustrato del receptor de insulina tipo 1 se encuentra alterada, no hay una compensación del sustrato del receptor de insulina tipo 2 u otras proteínas relacionadas (Shc, p85, y Grb2) [21]. La alteración de sustrato del receptor de insulina tipo 1 en la acción intracelular de factor de crecimiento insulínico tipo 1 o de la insulina, sería un indicio de

resistencia a estos péptidos [22], al interrumpir su vía de señalización.

La fosforilación del sustrato del receptor de insulina tipo 1 y el sustrato del receptor de insulina tipo 2 en múltiples residuos de tirosina, promueve una cascada de señalización intracelular en al menos dos vías. La primera, la vía del fosfatidil inositol-3-quinasa (PI3-K, del inglés *phosphoinositide-3-kinase*), está implicada en el crecimiento celular, procesos metabólicos y anti apoptóticos. La segunda, la vía de las proteínas activadas por mitógeno (MAPK, del inglés *mitogen-activated protein kinase*), está involucrada en mitogénesis y diferenciación celular, entre otras. [2]. La activación de la vía fosfatidil inositol-3-quinasa conduce a la activación de Akt (proteína quinasa B), mTOR (diana de rapamicina), y la inhibición de GSK3 (glicógeno sintasa quinasa-3) [23].

Resistencia al sistema de factor de crecimiento insulínico tipo 1

La resistencia al factor de crecimiento insulínico tipo 1 y a la insulina ha sido especialmente abordada en estudios de neurodegeneración [11], señalando alteraciones del sistema de factor de crecimiento insulínico tipo 1 como una menor afinidad del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 a su sustrato, o a una señalización alterada por sustrato del receptor de insulina tipo 1 [11]. En relación a esta última, se han observado mayores niveles de serina 616 fosforilada de sustrato del receptor de insulina tipo 1, así como de la proteína quinasa B, en tauopatías, en enfermedad de Alzheimer [23] y otros trastornos.

Por otro lado, la activación del factor de necrosis tumoral α (TNF α) promueve la activación de quinasa c-Jun N-terminal. Esta vía de señalización de estrés se encuentra implicada en la plasticidad neuronal, la regeneración y la muerte celular. Asimismo, la quinasa c-Jun N-terminal puede inducir directamente resistencia a la insulina al fosforilar al sustrato del receptor de insulina tipo 1, inhibiendo su señalización [24] y actuar como una vía antagonista del factor de crecimiento insulínico tipo 1 [25].

Ingreso del factor de crecimiento insulínico tipo 1 al cerebro

Varios de los efectos del factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante en su ingreso al cerebro son mediados por la barrera hematoencefálica (BBB, del inglés *blood-brain-barrier*). La barrera hematoencefálica es una interfaz dinámica y compleja entre la sangre y el sistema nervioso central, que protege al cerebro del ingreso de moléculas extrañas, además de intervenir en su homeostasis [26]. El flujo de nutrientes y metabolitos que pasan de la sangre al sistema nervioso central se encuentra ampliamente regulada por la barrera hematoencefálica, controlando su disponibilidad por distintos sistemas de transporte [26]. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante accede al sistema nervioso por transcitosis, a través del plexo coroideo [13] y los vasos sanguíneos [2]. La transcitosis regula la endocitosis y el transporte de moléculas de un lado a otro de la célula, para su eventual liberación [2]. Este transporte incluye al receptor del factor de crecimiento

insulínico tipo 1 y a la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad tipo 1 (LRP1), para alcanzar el líquido cefalorraquídeo, el hipotálamo e hipocampo [27].

El ingreso del factor de crecimiento insulínico tipo 1 y sus efectos en el cerebro se encuentran regulados también por proteínas de unión al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (súper familia de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina, del inglés *insulin-like binding protein*) [28]. Estas proteínas modulan las acciones del factor de crecimiento insulínico tipo 1 al controlar su disponibilidad y su vida media en la sangre [29]. Existen seis proteínas de unión que se localizan de forma específica en distintos tejidos. Las súper familias de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2, 4 y 5 están altamente expresadas en el cerebro [27]. Estas proteínas pueden ser sintetizadas especialmente en respuesta a una lesión del sistema nervioso central [30]. Al unirse al factor de crecimiento insulínico tipo 1, forman un complejo que permite tanto su transporte como su inactivación [31], mediando así sus efectos en el cerebro.

Modelos animales para el estudio del factor de crecimiento insulínico tipo 1

Distintos animales transgénicos han sido desarrollados para caracterizar el sistema de factor de crecimiento insulínico tipo 1 [6]. Los modelos *knock out* de factor de crecimiento insulínico tipo 1 mostraron graves alteraciones *in utero*. Aquellos animales que sobrevivieron al nacer, mostraron un severo retardo en el desarrollo de diversos órganos y en su crecimiento, alcanzando solo un 30% del tamaño normal [6]. Los modelos que sobre expresan el factor de crecimiento insulínico tipo 1 evidenciaron un aumento del tamaño de distintos órganos, así como de su crecimiento a partir de la tercera o cuarta semana de edad, alcanzando hasta un 30% de mayor tamaño en la adultez. Algunas de estas líneas transgénicas mostraron también un incremento del tamaño del cerebro entre 25 y 85%. En esta línea, la mayoría de los animales falleció [31].

Otros modelos sobre expresan las súper familias de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (de la 1 a la 6). Estas proteínas, al competir con el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 por la unión a su ligando, afectan al crecimiento celular y otros procesos mediados por la inactivación del factor de crecimiento insulínico tipo 1 [32]. Por ejemplo, la consecuencia fenotípica de la expresión de la súper familia de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 1 es la reducción en el crecimiento del cerebro, dependiendo del nivel de afectación y del momento del desarrollo en que se alteró. En cambio los ratones transgénicos adultos que sobre expresan la súper familia de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2, mostraron sólo una reducción entre el 10 y 13% en su peso corporal [32],[33]. Es así que cada una de las cepas transgénicas exhiben un fenotipo distinto, confirmando un papel específico de las súper familias de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina en la actividad del sistema de factor de crecimiento insulínico tipo 1 [33].

Por otra parte, los animales *knock out* para el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 evidenciaron un retraso en el desarrollo *in utero* incluso mayor que el *knock out* para factor de crecimiento insulínico tipo 1 [33]. También mostraron anomalías en el desarrollo del músculo, en el sistema nervioso central y retraso en el crecimiento fetal, alcanzando un peso menor hasta en un 45% [6]. En animales *knock out* para el sustrato del receptor de insulina tipo 1, la cascada de señalización de factor de crecimiento insulínico tipo 1/ fosfoinositol 3-quinasa se muestra reducida, y se observa una disminución de crecimiento entre un 50 y 60% [21].

Para evaluar mejor la producción endocrina/paracrina del factor de crecimiento insulínico tipo 1 [34], desarrollaron un modelo *knock out* condicional, eliminando el gen *igf1* específicamente en el hígado. Para cumplir su propósito, utilizaron un sistema Cre/loxP donde los ratones con el gen *igf1* loxP flanqueado, se aparearon con ratones que expresaban la recombinasa Cre exclusivamente en el hígado. La eliminación total del gen de factor de crecimiento insulínico tipo 1 permitió producir ratones con una disminución del 75% de factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante [34]. Los ratones con deficiencia de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en el hígado o *Liver IGF-1 Deficient* (LID), mostraron un desarrollo, crecimiento y fertilidad normales [34]. Estudios posteriores evidenciaron que estos animales tienen un aprendizaje motor, discriminación visual y potenciación a largo plazo (LTP) normal en el neocórtex. Sin embargo, su aprendizaje espacial y potenciación a largo plazo se hallan alteradas en células granulares del hipocampo [35]. Estos animales presentan también mayores conductas ansiosas medidas en el test de natación forzada y en el test de alimentación suprimida por novedad [36].

El factor de crecimiento insulínico tipo 1 y trastornos neuropsiquiátricos

La investigación de alteraciones metabólicas y la relación de distintos péptidos involucrados con alteraciones del sistema nervioso central ha ganado gran atención dentro de la investigación en neurociencia [2],[37],[38]. El estudio de la disrupción de la vía celular del factor de crecimiento insulínico tipo 1, sus receptores o de los niveles de este factor en suero, ha sido relacionado con distintas enfermedades neuropsiquiátricas y se vislumbra como un importante factor desencadenante. Algunos de estos estudios son brevemente revisados más adelante.

Estudios sobre depresión y ansiedad

Diversos estudios apuntan a que los pacientes con depresión mayor presentan alteraciones en los niveles de diversos factores neurotróficos, como son el factor derivado del cerebro *-brain derived neurotrophic factor-* BDNF, factor de crecimiento de fibroblastos *-fibroblast growth factor-* FGF, factor de crecimiento vascular endotelial *-vascular endothelial growth factor-* VEGF, y péptidos similares a la insulina como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 [39],[40]. Aunque todos estos factores neurotróficos no controlan la emoción directamente [40], sí se encuentran vinculados con las diversas áreas y sistemas

de neurotransmisión más relacionados a trastornos del humor.

Sobre el factor de crecimiento insulínico tipo 1, se ha sugerido su papel en el control y regulación del estado del ánimo debido a su implicancia en procesos como la plasticidad sináptica, la diferenciación celular y la neurogénesis [20]. Estudios experimentales muestran que la disminución del factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante en el hipocampo, se relaciona con conductas depresivas [41] y menor respuesta al tratamiento con antidepresivos [42]. Por otro lado, se ha observado que la administración del factor de crecimiento insulínico tipo 1 promueve la neurogénesis y la disminución de síntomas depresivos [43], y que los efectos antidepresivos del ejercicio, así como del enriquecimiento ambiental, estarían mediados por el ingreso del factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante al cerebro en modelos animales [44]. En humanos se ha encontrado que niveles bajos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en mujeres y altos en hombres, predicen la incidencia de trastornos depresivos después de cinco años [45]. En adultos mayores, un estudio metanalítico ha encontrado que los niveles más bajos y altos de factor de crecimiento insulínico tipo 1, se relacionarían con mayor conducta depresiva en esta población [46].

Sin embargo, otros estudios con población humana encuentran resultados dispares [47],[48]. Por ejemplo, Kopczak et al., [15] hallaron niveles elevados de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en pacientes deprimidos, así como una respuesta alterada al tratamiento con antidepresivos. Asimismo, se ha encontrado que los niveles elevados de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en plasma son más altos en sujetos con depresión mayor sin ningún tratamiento [49], o bien estos niveles no tienen una relación directa con la presencia de depresión [50]. Es posible que estos resultados contradictorios se deban a diversos factores aún no explorados, como la implicancia de diversas súper familias de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina en depresión, así como a los mecanismos de resistencia a factor de crecimiento insulínico tipo 1 involucrados.

Respecto a la ansiedad, estudios animales muestran que niveles reducidos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante se relacionan con mayor presencia de síntomas ansiosos y menor neurogénesis en el hipocampo [36], [51]. Una investigación con ratas a las que se les indujo diabetes con estreptozotocina, evidenció mayores niveles de corticoesterona y de ansiedad, menores niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en suero, en corteza prefrontal, así como una mayor apoptosis en corteza prefrontal [52]. Otros estudios vinculan los efectos ansiolíticos del ejercicio físico con el factor de crecimiento insulínico tipo 1 [8], aunque el mismo podría tener efectos específicos según el sexo. Por ejemplo, Munive, Santi y Torres-Alemán [53], sugieren acciones cerebrales específicas del factor de crecimiento insulínico tipo 1 según el sexo, en respuesta al ejercicio físico. Esta respuesta del factor de crecimiento insulínico tipo 1 sería un posible mediador de las diferencias en los trastornos afectivos de estas poblaciones.

Trastorno de estrés post traumático

Eventos traumáticos durante el desarrollo provocan anomalías hormonales a largo plazo [54],[55] y un mayor riesgo de desarrollar trastorno de estrés post traumático en humanos [56]. Estudios con animales en edades tempranas, han mostrado una imitación de estas características, revelando la importancia de la reactividad hormonal y emocional en los animales [57].

Estudios con modelos de estrés prenatal y separación materna, sugieren alteraciones de distintos factores neurotróficos [58]. En el estrés prenatal, los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 disminuyen drásticamente en el hipocampo y en la corteza frontal [59],[60], y se observa un incremento en los niveles de las súper familias de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2, 3 y 4 en estas áreas [60]. De forma similar, la separación materna en ratas postnatales promueve una expresión anormal del factor de crecimiento insulínico tipo 1 y del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en la corteza, así como la disminución del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en el tiempo [59]. En el animal adulto, se ha observado que los niveles disminuidos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante se relacionan con una menor neurogénesis hipocampal [8],[35], disminución del volumen de la corteza del hipocampo y su alteración funcional [57],[60]. Estas no serían las únicas estructuras afectadas.

Estudios en sustrato del receptor de insulina tipo 1 mostraron que estresores psicogénicos crónicos y agudos producen una respuesta fisiológica característica de resistencia a la insulina [61],[62], sugiriendo cambios similares en el factor de crecimiento insulínico tipo 1. Otros posibles mecanismos que relacionan al factor de crecimiento insulínico tipo 1 y el trastorno de estrés post traumático, sugieren la disminución de la neurogénesis hipotalámica adulta, con la sucesiva desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal por disminución de agentes neurotróficos, en especial del factor de crecimiento insulínico tipo 1 [63], la atrofia hipocampal por esteroides adrenales [64], así como una posible actividad alterada del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en la adenohipófisis [61].

Trastornos neurodegenerativos

En los últimos años, distintos estudios están vinculando la presencia de enfermedades neurodegenerativas al desarrollo de diabetes, trastornos metabólicos y resistencia a insulina [11], [62]. Estudios en modelos animales y humanos muestran que niveles reducidos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en suero se asocian a disfunciones cognitivas, y se ha demostrado que estos trastornos pueden ser reversibles mediante la administración sistémica prolongada de factor de crecimiento insulínico tipo 1 [27]. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, es posible que estos pacientes presenten una resistencia al factor de crecimiento insulínico tipo 1, lo que promueve la aparición de ovillos neurofibrilares y amiloidosis [63].

La disminución de los niveles circulantes de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en ratones, su no captación por el cerebro o el bloqueo del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 inhibiría la vía fosfatidil inositol-3-quinasa/proteína quinasa B, conduciendo a un aumento de la amiloidosis y fosforilación de τ , así como a la aparición de desórdenes cognitivos. Estos animales desarrollaron un fenotipo de la enfermedad de Alzheimer [64]. Asimismo, otros factores de neurotróficos y de crecimiento celular como el factor derivado del cerebro y el factor neurotrófico derivado de células gliales –*glial cell-derived neurotrophic factor*- GDNF, han sido relacionados a mayor supervivencia neuronal en modelos celulares y animales de neurodegeneración [65]. Westwood y colaboradores, [62] encontraron que niveles reducidos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en suero se vinculan a una mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer en adultos mayores. Respecto a sujetos sanos, encontraron que aquellos con mayores niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en suero exhibieron niveles totales más altos de volumen cortical, evidenciado por estudios de resonancia magnética [62].

La resistencia a insulina, así como de factor de crecimiento insulínico tipo 1 relacionados con pacientes con Alzheimer, va más allá de aquellos que tengan comorbilidad con diabetes tipo 2. Talbot y colaboradores [66], al estudiar el hipocampo y el córtex cerebelar en casos de enfermedad de Alzheimer, encontraron una reducción marcada de la vía de señalización de receptores de insulina/sustrato del receptor de insulina tipo 1/fosfatidil inositol-3-quinasa, así como una respuesta menor de la vía factor de crecimiento insulínico tipo 1/receptores de insulina/sustrato del receptor de insulina tipo 1/fosfatidil inositol-3-quinasa. Esta resistencia al factor de crecimiento insulínico tipo 1 se relaciona con la disfunción de sustrato del receptor de insulina tipo 1, así como a mayores oligómeros de A-Beta [66]. Las alteraciones metabólicas, al igual que los procesos de resistencia al factor de crecimiento insulínico tipo 1 y a la insulina, son una característica fisiopatológica no solo de la enfermedad de Alzheimer, sino también de otros procesos neurodegenerativos [11],[67],[68].

Autismo

Debido a la importancia de los factores neurotróficos en el desarrollo del sistema cerebral, el abordaje de sus alteraciones y, en especial del factor de crecimiento insulínico tipo 1, han llamado la atención en el estudio de los mecanismos celulares de los trastornos del desarrollo, especialmente relacionados con la maduración, conectividad y diferenciación neuronal [69]. Respecto de los trastornos del espectro autista se han reportado una amplia gama de variaciones genéticas involucradas. Estos trastornos se caracterizan por alteraciones de la comunicación y del lenguaje, de la interacción social, la presencia de comportamientos repetitivos y estereotipados, así como de sensibilidad sensorial [70]. Muchas de ellas conciernen a la actividad sináptica y a la función inmunológica [71],[72]. En uno de los primeros estudios que asoció el factor de crecimiento insulínico tipo 1 con el autismo, se estudiaron las cantidades de este péptido en el líquido cefalorraquídeo de niños con autismo,

encontrando una disminución significativa de este factor trófico en comparación a los controles [73].

Posteriores abordajes experimentales han analizado las alteraciones genéticas vinculadas a SHANK3, un gen relacionado a la densidad post sináptica de las sinapsis glutamatérgicas. Tratamientos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en animales *knock out* para este gen, evidenciaron mejoras para los déficits mostrados, en comparación a los controles que solo fueron inyectados con salino [74]. Un estudio en sujetos con síndrome de Phelan-McDermid, el trastorno humano relacionado con la deficiencia del gen SHANK3 que presenta alteraciones similares al trastorno del espectro autista, reveló una mejoría en la alteración social, así como una disminución de la conducta repetitiva y estereotipada de aquellos niños que fueron tratados con factor de crecimiento insulínico tipo 1 durante cuatro semanas [73]. A pesar de los diversos fenotipos relacionados con el trastorno del espectro autista, estos abordajes encaminan el estudio de tratamientos potencialmente útiles en este trastorno del neurodesarrollo [71],[72].

Discusión

Se han revisado 80 artículos de investigación de alto impacto que abordan el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y trastornos neuropsiquiátricos como el autismo, ansiedad, depresión, enfermedad de Alzheimer y trastorno de estrés post traumático.

En conclusión, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 es un importante factor neurotrófico, cuya red regulatoria opera en todo el organismo. Muchas de sus reconocidas funciones en el desarrollo del sistema nervioso tienen múltiples propiedades neurotróficas, metabólicas, de crecimiento celular y neuroprotección [2],[13]. No obstante, no se comprende completamente su papel en los trastornos neuropsiquiátricos, los que arrojan datos contradictorios en trastornos altamente prevalentes como los que afectan al estado del ánimo.

En referencia a su relación con la depresión, se ha sugerido su papel en el control y regulación del estado del ánimo debido a su implicancia en procesos como la plasticidad sináptica, la diferenciación celular y la neurogénesis [20]. En humanos se ha encontrado que niveles bajos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 en mujeres y altos en hombres, predicen la incidencia de trastornos depresivos después de cinco años [45], [46].

Es posible que estos resultados contradictorios se deban a diversos factores aún no explorados, como la implicancia de diversas súper familias de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina en depresión, así como mecanismos de resistencia a factor de crecimiento insulínico tipo 1 involucrados.

Respecto a la ansiedad, estudios animales muestran que niveles reducidos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante se asocian a mayor presencia de síntomas ansiosos y menor neurogénesis en hipocampo [36],[51].

Eventos traumáticos durante el desarrollo provocan anomalías hormonales a largo plazo y un mayor riesgo de desarrollar trastorno de estrés post traumático en humanos [56]. Diversos estudios experimentales muestran relaciones importantes entre mecanismos alterados del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (por ejemplo el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1, sustrato del receptor de insulina tipo 1, AKT, fosfatidil inositol-3-quinasa y otros), con sintomatología de trastorno de estrés post traumático, ansiedad y depresión en animales (*anxiety and depressive-like symptoms*), y alteraciones estructurales del hipocampo, la corteza prefrontal, la amígdala y el hipotálamo. Este último, tendría especial relevancia al ser el punto de partida del eje hormona de crecimiento/factor de crecimiento insulínico tipo 1, o del eje hipotálamo hipofisiario adrenal. Este último eje media la respuesta al estrés. Al mismo tiempo, los glucocorticoides parecen estar vinculados con la alteración de la vía de señalización intracelular del factor de crecimiento insulínico tipo 1, afectando por ejemplo, la neurogénesis y propiciando la atrofia en hipocampo [42],[75],[76].

Sin embargo, se han encontrado mayores implicancias en los trastornos neurodegenerativos. Respecto de la enfermedad de Alzheimer, se le ha llegado a denominar como "diabetes tipo III" por su alta relación con los mecanismos de la diabetes tipo 2, la hipótesis etiológica de resistencia a péptidos como la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1, así como su tratamiento experimental con estos péptidos [77],[78].

La implicancia del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en la maduración cerebral, sinaptogénesis, plasticidad cerebral, neurogénesis, memoria y aprendizaje, así como sus mecanismos antiapoptóticos y de neuroprotección, le convierte en un potencial recurso terapéutico para trastornos neuropsiquiátricos de difícil abordaje como el autismo y la enfermedad de Alzheimer [2],[16],[75], [76]. Sin embargo, es necesario mayor investigación tanto a nivel básico y clínico aplicado para entender completamente su relevancia en estos trastornos. Actualmente, se están estudiando la posible implicancia en el trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, enfermedad de Huntington y Parkinson, mostrando también su importancia en distintos mecanismos neuronales que afectan a estos trastornos [79],[80],[81],[82],[83],[84],[85],[86].

Notas

Declaración de conflictos de intereses

El autor ha completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por Medwave, y declara haber recibido financiamiento de la Beca Estancia de Investigación de la Universidad Nacional De San Agustín, Arequipa, Perú para la realización de esta revisión clínica; declara no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. El formulario puede ser solicitado contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Declaración de financiamiento

El autor declara haber recibido financiamiento por parte de la Beca Estancia de Investigación de la Universidad Nacional De San Agustín, Arequipa, Perú para la realización de esta revisión clínica.

Referencias

1. Szczesny E, Slusarczyk J, Głombik K, Budziszewska B, Kubera M, Lasoń W, et al. Possible contribution of IGF-1 to depressive disorder. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1622-31. | [PubMed](#) |
2. Fernandez AM, Torres-Alemán I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Mar 20;13(4):225-39. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Muller AP, Fernandez AM, Haas C, Zimmer E, Portela LV, Torres-Aleman I. Reduced brain insulin-like growth factor I function during aging. *Mol Cell Neurosci*. 2012 Jan;49(1):9-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Trueba-Sáiz A, Cavada C, Fernandez AM, Leon T, González DA, Fortea Ormaechea J, et al. Loss of serum IGF-I input to the brain as an early biomarker of disease onset in Alzheimer mice. *Transl Psychiatry*. 2013 Dec 3;3:e330. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: Physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec;24(12):1947-53. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Zegarra-valdivia J, Cazorla E, Chino-Vilca B. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes atendidos en el Centro de Salud Mental " Moisés Heresi " de Arequipa-Perú, entre los años 2011. *Rev Neuropsiquiatr*. 2016;79(2):31-40. | [Link](#) |
7. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem*. 1978 Apr 25;253(8):2769-76. | [PubMed](#) |
8. Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 1995 Dec;30(6):825-34. | [PubMed](#) |
9. Suh Y, Atzmon G, Cho MO, Hwang D, Liu B, Leahy DJ, et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Mar 4;105(9):3438-42. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Eppler E, Jevdjovic T, Maake C, Reinecke M. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and its receptor (IGF-1R) in the rat anterior pituitary. *Eur J Neurosci*. 2007 Jan;25(1):191-200. | [PubMed](#) |
11. Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*. 1993 Oct 8;75(1):59-72. | [PubMed](#) |
12. Mangiola A, Vigo V, Anile C, De Bonis P, Marziali G, Lofrese G. Role and Importance of IGF-1 in Traumatic Brain Injuries. *Biomed Res Int*. 2015;2015:736104. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult

- hippocampus. *J Neurosci*. 2001 Mar 1;21(5):1628-34. | [PubMed](#) |
14. Aleman A, Torres-Alemán I. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. *Prog Neurobiol*. 2009 Nov;89(3):256-65. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 15. Kopczak A, Stalla GK, Uhr M, Lucae S, Hennings J, Ising M, et al. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jun;25(6):864-72. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 16. Trueba-Saiz A, Aleman IT. Insulin-like peptides signaling in Alzheimer's disease: On the road to alternative therapeutics. *Curr Opin Behav Sci*. 2016;9:15-25. | [CrossRef](#) |
 17. Carro E, Trejo JL, Núñez A, Torres-Aleman I. Brain repair and neuroprotection by serum insulin-like growth factor I. *Mol Neurobiol*. 2003 Apr;27(2):153-62. | [PubMed](#) |
 18. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Mar;24(3):435-44. | [PubMed](#) |
 19. Chen J, Alberts I, Li X. Dysregulation of the IGF-I/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci*. 2014 Jun;35:35-41. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 20. Girnita L, Worrall C, Takahashi S, Seregard S, Girnita A. Something old, something new and something borrowed: emerging paradigm of insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) signaling regulation. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Jul;71(13):2403-27. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Kavran JM, McCabe JM, Byrne PO, Connacher MK, Wang Z, Ramek A, et al. How IGF-1 activates its receptor. *Elife*. 2014 Sep 25;3. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 22. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol*. 2011 Jun 17;47(1):R1-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Abbott AM, Bueno R, Pedrini MT, Murray JM, Smith RJ. Insulin-like growth factor I receptor gene structure. *J Biol Chem*. 1992 May 25;267(15):10759-63. | [PubMed](#) |
 24. Brüning JC, Winnay J, Cheatham B, Kahn CR. Differential signaling by insulin receptor substrate 1 (IRS-1) and IRS-2 in IRS-1-deficient cells. *Mol Cell Biol*. 1997 Mar;17(3):1513-21. | [PubMed](#) |
 25. Areias MF, Prada PO. Mechanisms of insulin resistance in the amygdala: influences on food intake. *Behav Brain Res*. 2015 Apr 1;282:209-17. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 26. Yarchoan M, Toledo JB, Lee EB, Arvanitakis Z, Kazi H, Han LY, et al. Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. *Acta Neuropathol*. 2014 Nov;128(5):679-89. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem*. 2000 Mar 24;275(12):9047-54. | [PubMed](#) |
 28. Yin F, Jiang T, Cadenas E. Metabolic triad in brain aging: mitochondria, insulin/IGF-1 signalling and JNK signalling. *Biochem Soc Trans*. 2013 Feb 1;41(1):101-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Campos-Bedolla P, Walter FR, Veszelka S, Deli MA. Role of the blood-brain barrier in the nutrition of the central nervous system. *Arch Med Res*. 2014 Nov;45(8):610-38. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 30. Rechler MM, Clemmons DR. Regulatory Actions of Insulin-like Growth Factor-binding Proteins. *Trends Endocrinol Metab*. 1998 Jul;9(5):176-83. | [PubMed](#) |
 31. D'Ercole AJ, Ye P, O'Kusky JR. Mutant mouse models of insulin-like growth factor actions in the central nervous system. *Neuropeptides*. 2002 Apr-Jun;36(2-3):209-20. | [PubMed](#) |
 32. Clemmons DR, Busby W, Clarke JB, Parker A, Duan C, Nam TJ. Modifications of insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions. *Endocr J*. 1998 Apr;45 Suppl:S1-8. | [PubMed](#) |
 33. Schneider MR, Lahm H, Wu M, Hoeflich A, Wolf E. Transgenic mouse models for studying the functions of insulin-like growth factor-binding proteins. *FASEB J*. 2000 Apr;14(5):629-40. | [PubMed](#) |
 34. Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B, LeRoith D. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22;96(13):7324-9. | [PubMed](#) |
 35. Trejo JL, Piriz J, Llorens-Martin MV, Fernandez AM, Bolós M, LeRoith D, et al. Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. *Mol Psychiatry*. 2007 Dec;12(12):1118-28. | [PubMed](#) |
 36. Trejo JL, Llorens-Martin MV, Torres-Alemán I. The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. *Mol Cell Neurosci*. 2008 Feb;37(2):402-11. | [PubMed](#) |
 37. Fakhoury M. New insights into the neurobiological mechanisms of major depressive disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 Mar-Apr;37(2):172-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 38. Castrén E, Võikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2007 Feb;7(1):18-21. | [PubMed](#) |
 39. Mitschelen M, Yan H, Farley JA, Warrington JP, Han S, Hereñú CB, et al. Long-term deficiency of circulating and hippocampal insulin-like growth factor I induces depressive behavior in adult mice: a potential model of geriatric depression. *Neuroscience*. 2011 Jun 30;185:50-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 40. Grunbaum-Novak N, Taler M, Gil-Ad I, Weizman A, Cohen H, Weizman R. Relationship between antidepressants and IGF-1 system in the brain: possible role in cognition. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Jun;18(6):431-8. | [PubMed](#) |
 41. Park SE, Lawson M, Dantzer R, Kelley KW, McCusker RH. Insulin-like growth factor-I peptides act centrally to decrease depression-like behavior of mice treated intraperitoneally with lipopolysaccharide. *J Neuroinflammation*. 2011 Dec 21;8:179. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

42. Wadowska M, Woods J, Rogozinska M, Briones TL. Neuroprotective effects of enriched environment housing after transient global cerebral ischaemia are associated with the upregulation of insulin-like growth factor-1 signalling. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015 Jun;41(4):544-56. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
43. Llorens-Martín M, Tejeda GS, Trejo JL. Differential regulation of the variations induced by environmental richness in adult neurogenesis as a function of time: a dual birthdating analysis. *PLoS One.* 2010 Aug 16;5(8):e12188. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
44. Pérez-Martín M1, Cifuentes M, Grondona JM, López-Avalos MD, Gómez-Pinedo U, García-Verdugo JM, et al. IGF-I stimulates neurogenesis in the hypothalamus of adult rats. *Eur J Neurosci.* 2010 May;31(9):1533-48. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
45. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord.* 2016 Jun;197:9-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
46. Bot M, Milaneschi Y, Penninx BW, Drent ML. Plasma insulin-like growth factor I levels are higher in depressive and anxiety disorders, but lower in antidepressant medication users. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Jun;68:148-55. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
47. van Varseveld NC, van Bunderen CC, Sohl E, Comijs HC, Penninx BW, Lips P, et al. Serum insulin-like growth factor 1 and late-life depression: a population-based study. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Apr;54:31-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
48. Sievers C, Auer MK, Klotsche J, Athanasoulia AP, Schneider HJ, Nauck M, et al. IGF-I levels and depressive disorders: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Jun;24(6):890-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
49. Chigogora S, Zaninotto P, Kivimaki M, Steptoe A, Batty GD. Insulin-like growth factor 1 and risk of depression in older people: the English Longitudinal Study of Ageing. *Transl Psychiatry.* 2016 Sep 20;6(9):e898. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
50. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med.* 2004;5(1):11-25. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
51. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):873-904. | [PubMed](#) |
52. Aksu I, Ates M, Baykara B, Kiray M, Sisman AR, Buyuk E, et al. Anxiety correlates to decreased blood and prefrontal cortex IGF-1 levels in streptozotocin induced diabetes. *Neurosci Lett.* 2012 Dec 7;531(2):176-81. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
53. Munive V, Santi A, Torres-Aleman I. A Concerted Action Of Estradiol And Insulin Like Growth Factor I Underlies Sex Differences In Mood Regulation By Exercise. *Sci Rep.* 2016 May 12;6:25969. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
54. Lee KY, Miki T, Yokoyama T, Ueki M, Warita K, Suzuki S, et al. Neonatal repetitive maternal separation causes long-lasting alterations in various neurotrophic factor expression in the cerebral cortex of rats. *Life Sci.* 2012 Apr 20;90(15-16):578-84. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
55. Basta-Kaim A, Szczesny E, Glombik K, Stachowicz K, Slusarczyk J, Nalepa I, et al. Prenatal stress affects insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level and IGF-1 receptor phosphorylation in the brain of adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Sep;24(9):1546-56. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
56. Delahanty DL, Nugent NR. Predicting PTSD prospectively based on prior trauma history and immediate biological responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jul;1071:27-40. | [PubMed](#) |
57. Acheson DT, Gresack JE, Risbrough VB. Hippocampal dysfunction effects on context memory: possible etiology for posttraumatic stress disorder. *Neuropharmacology.* 2012 Feb;62(2):674-85. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
58. Li L, Li X, Zhou W, Messina JL. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *J Endocrinol.* 2013 Apr 15;217(2):175-84. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
59. Solas M, Aisa B, Tordera RM, Mugueta MC, Ramírez MJ. Stress contributes to the development of central insulin resistance during aging: implications for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1832(12):2332-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
60. Sousa-Ferreira L, de Almeida LP, Cavadas C. Role of hypothalamic neurogenesis in feeding regulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Feb;25(2):80-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
61. Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry.* 1999 Dec 1;46(11):1472-9. | [PubMed](#) |
62. Jevdjovic T, Bernays RL, Eppler E. Insulin-like growth factor-I mRNA and peptide in the human anterior pituitary. *J Neuroendocrinol.* 2007 May;19(5):335-41. | [PubMed](#) |
63. Westwood AJ, Beiser A, Decarli C, Harris TB, Chen TC, He XM, et al. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. *Neurology.* 2014 May 6;82(18):1613-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
64. Carro E, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I in brain function. *Keio J Med.* 2006 Jun;55(2):59-63. | [PubMed](#) |
65. Carro E, Trejo JL, Gerber A, Loetscher H, Torrado J, Metzger F, et al. Therapeutic actions of insulin-like growth factor I on APP/PS2 mice with severe brain amyloidosis. *Neurobiol Aging.* 2006 Sep;27(9):1250-7. | [PubMed](#) |
66. Kitiyanant N, Kitiyanant Y, Svendsen CN, Thangnipon W. BDNF-, IGF-1- and GDNF-secreting human neural progenitor cells rescue amyloid β -induced toxicity in cultured rat septal neurons. *Neurochem Res.* 2012 Jan;37(1):143-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
67. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012 Apr;122(4):1316-38. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
68. Procaccini C, Santopaolo M, Faicchia D, Colamatteo A, Formisano L, de Candia P, et al. Role of metabolism in neurodegenerative disorders. *Metabolism.* 2016 Sep;65(9):1376-90. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

69. Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, Yan H, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain. *Exp Gerontol.* 2015 Aug;68:76-81. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
70. Costales J, Kolevzon A. The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Apr;63:207-22. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
71. Clayton PJ. TSD, Acute Stress Disorder, and DSM-V. *Am J Psych.* 2004 March;161(3):584-584 | [CrossRef](#) |
72. Riikonen R. Treatment of autistic spectrum disorder with insulin-like growth factors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Nov;20(6):816-823. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
73. Bou Khalil R. Is insulin growth factor-1 the future for treating autism spectrum disorder and/or schizophrenia? *Med Hypotheses.* 2017 Feb;99:23-25. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
74. Vanhala R, Turpeinen U, Riikonen R. Low levels of insulin-like growth factor-I in cerebrospinal fluid in children with autism. *Dev Med Child Neurol.* 2001 Sep;43(9):614-6. | [PubMed](#) |
75. Latres E, Amini AR, Amini AA, Griffiths J, Martin FJ, Wei Y, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *J Biol Chem.* 2005 Jan 28;280(4):2737-44. | [PubMed](#) |
76. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2016 Apr-Jun;10(2 Suppl 1):S144-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
77. Bozdagi O, Tavassoli T, Buxbaum JD. Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. *Mol Autism.* 2013 Apr 27;4(1):9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
78. El-Eshrawy MM, Hegazy A, El-Baiomy AA. Relationship Between IGF-1 and Cortisol/ DHEA-S Ratio in Adult Men With Diabetic Metabolic Syndrome Versus Non-Diabetic Metabolic Syndrome. *J Endocrinol Metab.* 2011;4(1):188-95. | [Link](#) |
79. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008 Nov;2(6):1101-13. | [PubMed](#) |
80. Pini G, Scusa MF, Congiu L, Benincasa A, Morescalchi P, Bottiglioni I, et al. IGF1 as a Potential Treatment for Rett Syndrome: Safety Assessment in Six Rett Patients. *Autism Res Treat.* 2012;2012:679801. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
81. Castro J, Garcia RI, Kwok S, Banerjee A, Petravic J, Woodson J, et al. Functional recovery with recombinant human IGF1 treatment in a mouse model of Rett Syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jul 8;111(27):9941-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
82. Palomino A, González-Pinto A, Martínez-Cengotitabengoa M, Ruiz de Azua S, Alberich S, Mosquera F, et al. Relationship between negative symptoms and plasma levels of insulin-like growth factor 1 in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Jul 1;44:29-33. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
83. Demirel A, Demirel OF, Emül M, Duran A, Uğur M. Relationships between IGF-1, schizophrenia, and treatment of metabolic syndrome. *Compr Psychiatry.* 2014 Aug;55(6):1391-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
84. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. *J Neuroimmunol.* 2014 Aug 15;273(1-2):8-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
85. Bassil F, Fernagut PO, Bezar E, Meissner WG. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? *Prog Neurobiol.* 2014 Jul;118:1-18. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
86. Rosso G, Zanardini R, Chiodelli DF, Ferrari C, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum Levels of Insulin-Like Growth Factor-1 and Obsessive-Compulsive Disorder: A Case-Control Study. *Neuropsychobiology.* 2016;74(1):15-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Universidad Nacional de San Agustín
Avenida Venezuela s/n
Arequipa
Perú



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.