



Insulin-like growth factor I

Synonyma

Somatomedin C

Akronym

IGF-I, IGF-1

Material

Serum, 1 mL, gekühlt (4 - 8 °C) bis zu 4 Tage, bei längerer Lagerung tiefrieren bei - 20 °C.

- Die Referenzwerte sind alters- und geschlechtsabhängig, daher bitte immer das Geburtsdatum angeben.

Referenzbereich

Alter [Jahre]	Frauen [ng/mL]	Männer [ng/mL]	Alter [Jahre]	Frauen [ng/mL]	Männer [ng/mL]
0	8 - 131	11 - 100	29	91 - 293	84 - 250
1	9 - 146	12 - 120	30	89 - 290	83 - 246
2	11 - 165	13 - 143	31	87 - 286	82 - 244
3	13 - 187	14 - 169	32	85 - 283	82 - 243
4	15 - 216	15 - 200	33	83 - 280	82 - 242
5	19 - 251	16 - 233	34	82 - 279	82 - 242
6	24 - 293	17 - 269	35	81 - 278	83 - 241
7	30 - 342	18 - 307	36	80 - 277	83 - 240
8	39 - 396	20 - 347	37	80 - 277	83 - 239
9	49 - 451	23 - 386	38	79 - 276	83 - 238
10	62 - 504	29 - 424	39	78 - 274	83 - 238
11	76 - 549	37 - 459	40	76 - 271	82 - 237
12	90 - 581	49 - 487	41	75 - 267	81 - 236
13	104 - 596	64 - 508	42	73 - 263	80 - 235
14	115 - 591	83 - 519	43	71 - 258	78 - 233
15	121 - 564	102 - 520	44	69 - 253	76 - 230
16	122 - 524	119 - 511	45	66 - 249	74 - 227
17	120 - 479	131 - 490	46	64 - 246	72 - 225
18	117 - 436	137 - 461	47	62 - 243	71 - 224
19	113 - 399	137 - 428	48	60 - 240	69 - 224
20	109 - 372	133 - 395	49	59 - 238	68 - 225
21	107 - 351	127 - 364	50	57 - 236	67 - 225
22	105 - 337	120 - 338	51	55 - 235	66 - 225
23	103 - 326	112 - 316	52	53 - 234	65 - 222
24	102 - 317	105 - 298	53	52 - 233	64 - 218
25	100 - 311	99 - 283	54	51 - 233	62 - 214
26	98 - 305	94 - 271	55	49 - 234	61 - 210
27	96 - 301	90 - 262	56	48 - 235	59 - 206
28	93 - 297	87 - 255	57	47 - 236	58 - 204



Insulin-like growth factor I

<u>Referenzbereich</u>	Alter [Jahre]	Frauen [ng/mL]	Männer [ng/mL]	Alter [Jahre]	Frauen [ng/mL]	Männer [ng/mL]
	58	46 - 238	56 - 203	72	24 - 222	25 - 242
	59	44 - 240	55 - 203	73	23 - 221	24 - 236
	60	43 - 241	53 - 206	74	22 - 220	23 - 229
	61	41 - 243	51 - 209	75	21 - 218	22 - 221
	62	40 - 244	49 - 214	76	20 - 216	22 - 212
	63	38 - 244	46 - 219	77	20 - 214	21 - 204
	64	36 - 244	43 - 225	78	19 - 210	20 - 196
	65	34 - 241	40 - 231	79	18 - 206	19 - 189
	66	32 - 238	37 - 236	80	18 - 200	18 - 184
	67	30 - 235	34 - 240	81	18 - 193	17 - 180
	68	28 - 231	31 - 243	82	17 - 186	16 - 177
	69	27 - 228	29 - 245	83	17 - 179	16 - 176
	70	26 - 226	27 - 246	84	17 - 173	16 - 176
	71	24 - 224	26 - 245	> 85	17 - 167	15 - 177

Methode	<u>CMIA</u>
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
Anforderungsschein	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
Auskünfte	<u>Endokrinologie / RIA-Labor</u>

Indikationen Minderwuchs, Wachstumsstörungen, Akromegalie, hypophysärer Gigantismus (Diagnostik und Verlaufskontrolle). Beurteilung der Wirkung von exogenem HGH, Verlaufskontrolle bei Therapie mit HGH. Beurteilung des Ernährungsstatus.

Erhöhte Werte Akromegalie, hypophysärer Gigantismus. Pubertas praecox (in Bezug auf das chronologische Alter, normal aber in Bezug auf das Knochenalter).

Erniedrigte Werte HGH-Mangel, HGH-Insensivitätssyndrom. Laron-Zwergwuchs, Ernährungsstörungen, Malabsorption. Schlecht eingestellter Diabetes mellitus, chronische entzündliche Leberschäden. Traumata, Malignome, Hypothyreose.

Pathophysiologie Der IGF-1 (M_r 7,6 kDa, Chromosom 12q23) zeigt strukturelle Homologien zu Proinsulin (47 %), besitzt aber keine immunologische Kreuzreaktivität. IGF-1 wird als Präpro-IGF-1 synthetisiert, posttranslational modifiziert, jedoch nicht hydrolysiert sondern als monomeres Peptid mit drei intramolekularen Disulfidbrücken sezerniert. Ihren Namen erhielten der IGF-1 und der ähnliche IGF-2 wegen der insulinähnlichen Wirkung an Muskel- und Fettgewebe und der wachstumshormonabhängigen Wirkung am Knorpel. Vermutlich stammen die beiden IGFs und Proinsulin von einem gemeinsamen genomischen Vorfahren ab. Die IGF-1- und IGF-2-Gene werden im Verlauf der Ontogenese unterschiedlich stark exprimiert. IGF-2 prädominiert in der Fetalzeit, IGF-1 nach der Geburt. Es steigt bis zur Pubertät im Serum an, ein Anstieg, der durch das



Insulin-like growth factor I

Wachstumshormon der Adenohypophyse (HGH) unter der Kontrolle von Steroidhormonen ausgelöst wird.

Der hauptsächlich in der Leber aber auch in anderen Geweben synthetisierte IGF-1 erreicht mit dem Blutstrom seine Zielorgane (endokrine Wirkung). Der im Blut vorhandene IGF-1 entstammt vor allem der Leber, seine Synthese wird durch HGH stimuliert. IGF-1 aktiviert die auf vielen Zellen (Chondrozyten, Osteoblasten, Keratinozyten, Myoblasten, Satellitenzellen des quergestreiften Muskels, Astrozyten, Gliazellen, differenzierten Neuronen, Adipozyten, Hepatozyten, Epithelzellen) vorkommenden IGF-1-Rezeptoren und ermöglicht dadurch ein balanciertes Wachstum zahlreicher Gewebe. Daneben wirkt IGF-1 in den peripheren Geweben auch auto- und parakrin. Dieser lokal synthetisierte IGF-1 fördert z. B. die Wachstumsvorgänge bei der Wundheilung oder das kompensatorische Wachstum der verbliebenen Niere nach einer unilateralen Nephrektomie.

Die Regulation der IGF-1-Synthese in der Leber steht unter der Kontrolle des HGH. Bei HGH-Mangel sinkt der IGF-1-Spiegel im Blut. IGF-1 wirkt im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus hemmend auf die Sekretion von HGH. Die Synthese des IGF-1 ist von der Existenz funktionstüchtiger Wachstumshormonrezeptoren abhängig (Laron-Zwergwuchs, siehe GHR-Gen).

HGH stimuliert die IGF-1-Gentranskription in der Leber, führt aber gleichzeitig auch zu einer vermehrten Synthese des IGF-Bindungsproteins 3 (IGFBP-3) und eines mit säurelabiler Untereinheit (ALS, acid labile subunit, siehe unten) bezeichneten Glykoproteins, die beide wiederum die Konzentration von IGF-1 im Blut beeinflussen. Auch Thyroxin kann die IGF-1-Synthese stimulieren. Ein weiterer wichtiger Regulator des endokrin aktiven IGF-1 ist der Ernährungsstatus (Abfall beim Fasten, bei Malnutrition, entzündlichen Darmerkrankungen, Niereninsuffizienz oder Leberparenchymschäden).

Wichtige Quellen von IGF-1 unter den peripheren Geweben sind Zellen mesodermalen Ursprungs wie Chondroblasten, Fibroblasten, Osteoblasten in Knochen und Knorpel. Parathormon reguliert die IGF-1-Gentranskription im Knochen. HGH erhöht die IGF-1-Synthese in Osteoblasten und Chondrozyten, Erythropoetin fördert sie in erythroiden Vorläuferzellen, FSH im Ovar. Da IGF-1 die Bluthirn-Schranke nur in begrenztem Maße penetrieren kann, kommt auch der lokalen Produktion im ZNS eine wichtige Bedeutung für Wachstums- und Regenerationsprozesse zu. Lokal findet sich eine erhöhte Synthese bei der Wundheilung, bei Skelett- und Herzmuskelhypertrophie und der kompensatorischen Hypertrophie nach Entfernung von Organen oder Organteilen.

Der im Blut zirkulierende IGF-1 ist zu 95 % nicht kovalent an spezifische, hauptsächlich in der Leber synthetisierte Bindungsproteine (IGFBP) angelagert. Sie modulieren die Wirkungen von IGF indem sie dessen Plasmahalbwertszeit wesentlich verlängern (siehe Insulin-like growth factor binding protein 3) und die Interaktion des IGF-1 mit Zielzellen inhibieren oder fördern. Bisher wurden sechs Bindungsproteine (IGFBP1-6) charakterisiert, von denen das IGFBP-3 die am häufigsten im Plasma vorkommende Form mit der größten Affinität für IGF-1 darstellt. IGF-1 bildet zusammen mit dem IGFBP-3 und ALS einen ternären, etwa 150 kDa großen Komplex, der die Plasmakonzentration von IGF-1 durch die Verlängerung der Halbwertszeit von 8 Minuten auf 16 Stunden beeinflusst und den Übertritt von IGF-1 aus der Blutbahn in das Interstitium verzögert. IGFBP-3 stabilisiert IGF-1 und sorgt dadurch für einen konstanten IGF-1-



Insulin-like growth factor I

Plasmaspiegel. Das ALS, ein 86 kDa großes Glykoprotein (Chromosom 16p13.3) wird in hohen Konzentrationen hauptsächlich in der Leber gebildet. Nach der Geburt steigert HGH die ALS-Synthese durch die Aktivierung seiner Gentranskription. Bei ALS-knock out-Mäusen sinkt die Plasmakonzentration sowohl von IGF-1 als auch von IGFBP-3 ab. ALS ist wahrscheinlich für die Aufrechterhaltung einer physiologischen Plasmakonzentration beider Proteine notwendig.

IGF-1 vermittelt die HGH-Wirkung an den Zielzellen durch Bindung an spezifische Rezeptoren (IGF-1-Rezeptoren), deren Expression (20.000 - 35.000 Rezeptoren/Zelle) durch HGH und Thyroxin reguliert wird. Andere Wachstumsfaktoren wie Thrombozyten (PDGF)- und Fibroblasten-Wachstumsfaktor können ebenfalls die Rezeptordichte auf der Plasmamembran erhöhen. Die IGF-1-Rezeptoren sind ähnlich wie die Insulinrezeptoren aufgebaut (siehe [Insulinrezeptor-Autoantikörper](#)). Sie binden IGF-1 und IGF-2 (mit höherer Affinität für IGF-1) und zeigen auch schwache Kreuzreaktionen mit Insulin. Der IGF-Rezeptor Typ 2 bindet nur IGF-2. Aktivierte Rezeptoren phosphorylieren wie auch Insulinrezeptoren die Insulinrezeptorsubstrate (IRS-1, IRS-2), sie scheinen auch die Apoptose der rezeptortragenden Zelle zu verhindern. Wird die Rezeptorbindung des IGF-1 blockiert, ist das Zellwachstum inhibiert. Wachstumseffekte werden hauptsächlich durch den IGF-Rezeptor Typ 1 vermittelt. Die HGH / IGF-1-Achse ist der zentrale Wachstumsregulator, ein physiologisches Wachstum benötigt sowohl HGH als auch IGF-1.

IGF-1 kann bei eingeschränkter Kalorienzufuhr die Stickstoffbilanz normalisieren, führt zusammen mit HGH zu einer positiven Stickstoffbilanz (durch gleichzeitige Erhöhung von IGFBP-3). IGF-1 senkt ab bestimmten Konzentrationen ähnlich wie Insulin die Blutglukose und die Konzentration der freien Fettsäuren. Die Bindungsproteine verhindern, dass trotz der hohen IGF-1-Konzentrationen im Blut keine anhaltende Hypoglykämie entsteht. Es erhöht die glomeruläre Filtrationsrate, stimuliert die Proteinsynthese und hemmt die Proteolyse, wirkt anabol auf den Knochenstoffwechsel (stimuliert die Kollagen- und Matrixsynthese), steigert die Insulinsensitivität bei Diabetes mellitus Typ 2 und kann bei Syndromen einer HGH-Insensitivität wegen eines HGH-Rezeptordefektes das Wachstum steigern.

Zur Feststellung eines HGH-Mangels ist die Bestimmung der basalen HGH-Konzentration ohne Aussagekraft, da HGH pulsatorisch von der Adenohypophyse freigesetzt wird und zahlreichen Stimuli unterliegt. Die Halbwertszeit von HGH beträgt 20 Minuten. Die Bestimmung von HGH erfolgt daher im Rahmen von Provokationstesten. Die Plasmaspiegel von IGF-1 werden für die Diagnose von Störungen der HGH-Sekretion herangezogen, da von seltenen Ausnahmen abgesehen (z. B. Hyperprolaktinämie) ein normaler IGF-1-Spiegel einen Wachstumshormonmangel ausschließt. Als entsprechender Laborparameter eignet sich IGF-1 besser, da es keinen wesentlichen zirkadianen Rhythmus aufweist und daher auch ohne Provokationstest zu jeder Abnahmezeit aussagekräftig ist.

H.-P. Seelig