

Diyabetik Retinopatisi Olan Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda, Serbest İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'i Yansıtan, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 / İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 Oranı

THE RATIO OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR -1 / INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-3 WHICH REFLECTS FREE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH DIABETIC RETINOPATHY

Yıldırım KARACA¹, Sadık ULUSOY², Tuğba EMÜROĞLU³, Safiye Can KÜÇÜKGÜL⁴, Füsün ERCİYAS⁵

¹Eğirdir Kemik Eklem Hastalıkları Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Tıbbi Biyokimya Bölümü

³Merzifon Devlet Hastanesi, Dahiliye Bölümü-Amasya

⁴Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü

⁵Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Tıbbi Biyokimya Bölümü

ÖZET

Amaç: Diyabetik retinopatisi olan hastalarda serumda total insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerindeki artışın, hastalığın gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. Literatürde diyabetik retinopatisi olan hastalarda IGF-1'in biyolojik etkilerine aracılık eden, serbest IGF-1 düzeylerini ölçen çalışmalar çok azdır. Bir çalışmada insülin benzeri büyüme faktörü-1 / insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGF-1 / IGFBP-3) oranının serbest IGF-1'i yansıttığı bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda IGF-1 / IGFBP-3 oranını kullanarak, serbest IGF-1 ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 40-70 yaş arası tip 2 diabetes mellitusu (DM) olan hastalar alındı. Diyabetik retinopatisi olan tip 2 DM'liler (n = 20), diyabetik retinopatisi olmayan tip 2 DM'liler (n = 20) ve sağlıklı kontrol grubu (n = 20) olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Diyabetik retinopati tanısı fundus florescein anjiyografi ve/veya oftalmoskopik inceleme ile konuldu. Alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda total IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri immunoradiometrik (IRMA) yöntem ile ölçüldü ve IGF-1 / IGFBP-3 oranı hesaplandı.

Bulgular: Total IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. IGF-1 / IGFBP-3 oranları diyabetik retinopatisi ve diyabetik retinopatisiz tip 2 DM'li gruplarda, kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Sonuç: Buna göre bizim çalışmamızda serbest IGF-1'in göstergesi olarak kullanılan serum IGF-1 / IGFBP-3 oranı ile diyabetik retinopati arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varıldı. Ancak IGF-1 sisteminin diğer bileşenlerini de içeren daha ayrıntılı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: IGF-1, serbest IGF-1, IGF-1 / IGFBP-3 oranı, diyabetik retinopati, tip 2 diabetes mellitus

Yıldırım KARACA

Kemik Eklem Hastalıkları
Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi
Biyokimya Bölümü
Eğirdir-İSPARTA
Tel: 0246 3116490 / 403
e-posta: yildiraykaraca@yahoo.com

SUMMARY

Objective: Increase in serum total insulin-like growth factor-I (IGF-I) is considered as a major pathogenetic factor in the development of diabetic retinopathy. The biological effects of IGF-I are mediated by free IGF-I. Studies investigating free IGF-I concentrations are rare. The ratio of IGF-I / IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein-3) is reported to reflect free IGF-I concentrations. In the present study, IGF-I/IGFBP-3 ratio is used to investigate the relationship between free IGF-I levels and diabetic retinopathy.

Material and method: 40 patients whose ages were ranging between 40 and 70 with type 2 diabetes mellitus (DM) were equally divided into two subgroups according to presence of diabetic retinopathy and 20 healthy individuals were enrolled controls. The diagnosis of diabetic retinopathy was established by fundus fluorescein angiography and/or ophthalmoscopic examination. Serum total IGF-I and IGFBP-3 levels were measured by immunoradiometric assay (IRMA) and the ratio of IGF-I/IGFBP-3 was calculated.

Results: Serum total IGF-I and IGFBP-3 levels did not differ between the two diabetic groups and controls. IGF-I/IGFBP-3 ratio appeared to be slightly higher in both diabetic groups, compared to controls, but the difference was not significant.

Conclusion: It was concluded that, no association existed between serum IGF-I/IGFBP-3, a marker of free IGF-I, and diabetic retinopathy. Other constituents of the IGF system must be measured to assess this relationship.

Key words: IGF-I, free IGF-I, IGF-I/IGFBP-3 ratio, diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), somatomedinerler olarak da bilinen bir peptid ailesidirler ve büyüme hormonuna (BH) bağımlı olup, birçok anabolik ve mitojenik etkisine aracılık ederler. IGF'ler (IGF-I ve IGF-II) yaklaşık 7 kDa ağırlığında polipeptid hormonlardır ve birçok embriyon ve yetişkin dokusunda bulunurlar. Bu hormonlar esas olarak embriyonik gelişme ve farklılaşmanın düzenlenmesinde, yetişkinlerde homeostazisin sürdürülmesinde rol alırlar (1). IGF'ler serumda bir bağlayıcı protein ailesiyle kompleks oluşturarak dolaşırlar. Bu aile IGF peptidlerinin serum yarı ömrünü uzatır, hedef hücrelere ulaşmalarını sağlar ve IGF'lerin yüzey membran proteinleri ile etkileşimlerini düzenler. Günümüze kadar insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlerin (IGFBP), molekül ağırlığı 25-150 kDa arasında değişen 6 farklı tipi bulunmuştur (2). Ayrıca normal yetişkin serumunda IGF peptidlerin %75-80'i, IGFBP-3 ile kompleks yaparak dolaşırlar (3).

Diyabetik komplikasyonların gelişimine neden olabilecek başka etkenlerin olabileceği ilk kez hipofiz bezinin enfarktüsünden sonra diyabetik retinopatide (DR) gerilemenin bildirildiği bir çalışmada ileri sürülmüştür (4). Büyüme hormonunun anabolik etkilerinin çoğunun IGF-I aracılığı ile gerçekleştiği görüldükten

sonra, bazı çalışmalar DR gelişiminde BH-IGF-I'nin rolünü ileri sürmüşlerdir. BH eksikliğine bağlı cüceliği olan diyabetiklerde, hemakromatozis olan diyabetiklerde, retinopati gelişme riski daha az bulunmuştur (5,6). Ayrıca hipofizektomiden sonra proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) düzeldiği gösterilmiştir (7). DR'li hastalarda serum total IGF-I düzeylerindeki artışın hastalığın önemli bir etkeni olduğu düşünülmektedir. Literatürde DR'li hastalarda IGF-I'nin biyolojik etkilerine aracılık eden serbest IGF-I düzeylerini ölçen çalışmalar çok azdır (8).

Juul ve ark.nın yaptığı bir çalışmada IGF-I / IGFBP-3 oranının, biyolojik olarak aktif olan serbest IGF-I'yi yansıttığı ileri sürülmüştür (9). Ayrıca bu oranın kullanıldığı farklı çalışmalar yapılmıştır (10-13). Biz de bu çalışmamızda serum IGF-I / IGFBP-3 oranını kullanarak serbest IGF-I ile DR arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 40-70 yaş arası tip 2 diabetes mellitusu (DM) olan hastalar alındı (Tablo I). İnsülin tedavisinin IGF-I üzerine olası etkisini önlemek için, çalışmaya sadece oral antidiyabetik ilaçlar ile tedavi edilen hastalar dahil edildi.

Tablo I. Hastaların klinik özellikleri

	DR (+) Tip 2 DM* (n = 20)	DR (-) Tip 2 DM (n = 20)
Yaş (yıl)	57,80 ± 8,45	57,90 ± 7,29
Cinsiyet (K/E)	11/9	11/9
Diyabet süresi (yıl)	8,40 ± 5,548	5,95 ± 5,03
Açlık kan glukozu (mg/dL)	171,70 ± 56,51	140,65 ± 26,17

*DR (+) Tip 2 DM'li grup eşit sayıda proliferatif DR'li ve nonproliferatif DR'li kişilerden oluşmaktadır.

DR'si olan tip 2 diyabetliler (n = 20), DR'si olmayan tip 2 diyabetliler (n = 20) ve sağlıklı kontroller (n = 20) olmak üzere üç grup oluşturuldu. Kontrol grubunu hiçbir sağlık problemi olmayan, erişkinler oluşturdu. Her grupta 9 erkek, 11 kadın vardı. Her üç grubun yaş ortalaması arasında fark olmamasına dikkat edildi. DR'si olan tip 2 diyabetlilerin yaş ortalaması 57 (en düşük 41, en yüksek 70), DR'si olmayan tip 2 diyabetlilerin yaş ortalaması 57 (en düşük 48, en yüksek 70) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 54 (en düşük 40, en yüksek 65) olarak tespit edildi. DR tanısı fundus floresein anjiyografi ve/veya oftalmoskopik inceleme ile konuldu. Ortalama 12 saatlik açlıktan sonra sabah alınan kan örneklerinden elde edilen serum -70 derecede total IGF-1 ve IGFBP-3 çalışılmak üzere analiz tarihine kadar saklandı. IGF-1 düzeyleri, serum asid etanol çözeltisi ile 3500 rpm'de santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatantda, Immunotech (A

Beckman Coulter Company, France) marka kit kullanılarak, immünoradyometrik (IRMA) yöntem ile çalışıldı. IGFBP-3 ise Biochem Immunosystems (IGFBP-3 BRIDGE, Italy) marka kit kullanılarak yine IRMA ile çalışıldı. Ardından IGF-1 / IGFBP-3 oranı hesaplandı. Elde edilen değerlerin gruplar arası farklılığı one-way Anova testi kullanılarak analiz edildi ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (grupların ikili karşılaştırılmasında post hoc (Tukey) testi kullanıldı).

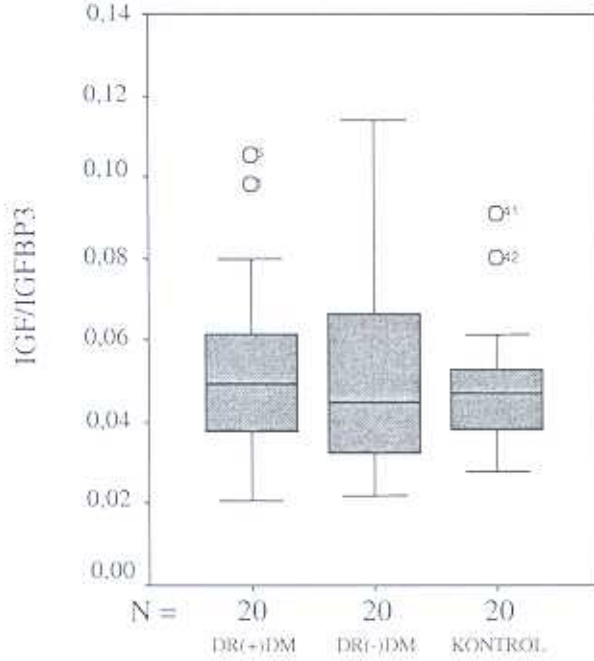
BULGULAR

Total IGF-1 açısından gruplar karşılaştırıldığında, DR'si olan ve olmayan hasta grubuyla, kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p = 0,993$) (Sonuçlar Tablo II'de özetlenmiştir). IGFBP-3 açısından değerlendirildiğinde ise DR'li ve DR'siz tip 2 diyabetli gruplar, kontrol grubuna göre daha düşük değerlere sahip olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,247$). Serbest IGF-1'yi yansıtan IGF-1 / IGFBP-3 oranı DR'si olan tip 2 DM'li grupta $0,053 \pm 0,022$, DR'si olmayan tip 2 DM'li grupta $0,052 \pm 0,025$ bulundu. Kontrol grubunda ise oran $0,049 \pm 0,015$ tespit edildi. Hasta gruplarında IGF-1 / IGFBP-3 oranı değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek görünse de, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,822$) (Grafik 1). Ayrıca aynı oran açısından DR'li ve DR'siz tip 2 DM'li hasta grupları, kendi aralarında karşılaştırıldıklarında yine anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,980$).

Tablo II. Çalışma gruplarında IGF-1, IGFBP-3, IGF-1/IGFBP-3 değerleri

	DR (+) Tip 2 DM (n=20)	DR (-) Tip 2 DM (n=20)	Kontrol (n=20)	<i>P</i>
IGF-1 (ng/mL)	161,500 ± 81,397	163,050 ± 64,450	163,950 ± 55,400	0,993
median	150,000	142,500	157,500	
minimum	45,000	62,000	84,000	
maksimum	354,000	295,000	326,000	
IGFBP-3(ng/mL)	3016,400 ± 919,120	3293,250 ± 566,180	3334,850 ± 296,400	0,247
median	2933,500	3344,000	3318,000	
minimum	1754,000	1475,000	2733,000	
maksimum	4734,000	4088,000	3992,000	
IGF-1/IGFBP-3	0,053 ± 0,022	0,052 ± 0,025	0,049 ± 0,015	0,822
median	0,049	0,045	0,046	
minimum	0,020	0,020	0,030	
maksimum	0,110	0,110	0,090	

*Bu üç grubun kendi arasında, çoklu karşılaştırılmasına ait p değerleridir (p değeri ortalama ± standart sapma değeri vardır).



Grafik 1. IGF-I / IGFBP-3 oranı açısından grupların karşılaştırılması

TARTIŞMA

Juul ve ark.nın yaptığı bir çalışmada IGF-I / IGFBP-3 oranının, serbest IGF-I'yi yansıttığı belirtilmiştir (9). Garrone ve ark.nın yaptığı bir çalışmada IGF-I / IGFBP-3 oranının yapısal olarak uzun olan prepubertal çocuklarda, kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hedef dokularda daha etkili olan serbest IGF-I'deki artışın, bu çocuklardaki daha fazla uzamının nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (12). Biz de çalışmamızda DR ile serbest IGF-I arasındaki ilişkiyi araştırmak için, IGF-I / IGFBP-3 oranından yararlandık.

Günümüzde DR gelişimi ile ilgili çalışmalar, dolaşımdaki total IGF-I düzeyleri üzerine odaklanmıştır (14). DR'li hastalarda, serum total IGF-I düzeylerindeki artışın hastalığın önemli bir etkeni olduğu ileri sürülmektedir (8). Fakat bizim çalışmamızda DR'li hastalarda total IGF-I düzeylerinde bir artış saptanmamıştır. Öte yandan DR'li hastalarda IGF-I'nin biyolojik etkilerine aracılık eden serbest IGF-I düzeylerini araştıran çalışmalar azdır (8).

Serbest IGF-I ile DR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Frystyk ve ark., tip 1 DM'li hastalarda, dolaşımdaki serbest IGF-I'nin proliferatif diyabetik retinopati gelişiminde direkt rolü olduğuna dair bir bulgunun ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir (14). Janssen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise DM'li hastalarda serbest IGF-I düzeylerine bakılmış ve yaşla ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra, serbest IGF-I düzeylerinin, DR'li grupta DR'siz gruba göre oldukça daha yüksek olduğu saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda, üç grupta da yaş ile IGF-I / IGFBP-3 oranı arasında bir korelasyonun olmadığı gözlemlenmiştir.

Garay-Sevilla ve ark. tip 2 DM'li olan hastalarda serbest IGF-I düzeylerinin, komplikasyonlu, enfeksiyonlu ve hastanede yatan hastalarda normal kontrollere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (16). Benzer bir sonuç Feldman ve ark.nın yaptığı çalışmada da bildirilmiştir. Retinopatisi olan diyabetik hastalarda, retinopatisiz diyabetiklere göre daha düşük serbest IGF-I düzeyleri gösterilmiştir. Ayrıca düşük serbest IGF-I düzeylerinin kötü metabolik kontrol ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Yine Feldman ve ark.nın gerçekleştirdiği başka bir çalışmada tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda, serbest IGF-I düzeyleri DR'si olan hastalarda DR'si olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada DM'de olan doku yaralanmasının tamirinde IGF-I'ya gereksinim olduğu, biyolojik olarak aktif olan serbest IGF-I'deki azalma nedeniyle doku tamirinin yeterince yapılamadığı ve DR oluşumunun arttığı ileri sürülmüştür (8).

Bizim çalışmamızda serbest IGF-I düzeylerine bakılmamıştır. Bu nedenle serbest IGF-I düzeylerini yansıtan IGF-I / IGFBP-3 oranları incelenmiştir. Bu çalışmada IGF-I / IGFBP-3 oranları açısından, hem DR'li hem de DR'siz tip 2 DM'li gruplarla, kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna göre bu çalışma grubunda serbest IGF-I ile diyabetik retinopati arasında bir ilişkinin olmadığı sonucuna varılmışsa da, IGF sistemi, IGF-I, IGF-II, IGF reseptörleri, IGFBP'leri ve IGFBP'leri yıkan proteazları içeren kompleks bir sistemdir ve bu sistemdeki bileşenler arasında etkileşimler mevcuttur.

Bu nedenle serbest IGF-I ile DR arasındaki ilişki araştırılırken, bu bileşenleri de içeren daha geniş ve daha ileri çalışmaların yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Williams RH, Wilson JM, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook Of Endocrinology, ninth Edition. W.B. Saunders Company, 1998; 1436-1455.
2. Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H et al. Insulin like growth factor binding proteins. Recent Prog Horm Res 1990;46:99-163.
3. Leong SR, Baxter RC, Camerato T et al. Structure and functional expression of acid labile subunit of the insulin like growth factor binding protein complex. Mol Endocrinol 1992; 6:870-876.
4. Poulsen JE. The Honnssay phenomenon in men: Recovery from retinopathy in case of diabetes with Simmond Disease. Diabetes 1953; 2: 7-12.
5. Merime TJ. Metabolic and clinical studies in growth hormon deficient dwarfs: A ten year follow up. N Engl J Med 1978; 298: 1217-1222.
6. Passa R, Roussehe F, Gauville C, Cauvet J. Retinopathy and plasma growth hormon levels in idiopathic hemochromatosis with diabetes. Diabetes 1977; 26: 113-120.
7. Ray BS, Pazianos AG, Greenberg E, Peretz WL, Mclean JM. Pituitary ablation for diabetic retinopathy. JAMA 1968; 203: 79-84.
8. Feldmann B, Jehle PM, Mohan S et al. Diabetic retinopathy is associated with decreased serum levels of free IGF I and changes of IGF-binding proteins. Growth Hormone & IGF Research 2000; 10: 53-60.
9. Juul A, Mam K, Blum WF, Lindholm J, Ranke MB, Skakkebaek NE. The ratio between serum levels of insulin like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. Clin Endocrinol 1994; 41: 85-93.
10. Tülmann V, Patel L, Gill MS et al. Monitoring serum insulin-like growth factor-1 (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I / IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. Clin Endocrinol 2000; 53: 329-336.
11. Lukanova A, Söderberg S, Stattin P et al. Nonlinear relationship of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-I / IGF-binding protein-3 ratio with indices of adiposity and plasma insulin concentrations. Cancer Causes Control 2000; 13: 509-516.
12. Garrone S, Radetti G, Sidoti M, Bozzola M, Minuto F, Barzeca A. Increased insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF / IGF-binding protein ratio in prepubertal constitutionally tall children. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5455-5460.
13. Einarri PJ, Fischer GR, Gori JR, Erkin AE, Calandra RS, Luthy IA. Augmented serum levels of the IGF-I / IGF-binding protein-3 ratio in pre-menopausal patients with type I breast cysts. Eur J Endocrinol 2003; 148: 177-184.
14. Frystyk J, Bek T, Flyvbjerg A, Skjaerbaek C, Orskov H. The relationship between the circulating IGF system and presence of retinopathy in type 1 diabetic patients. Diabet Med 2003; 20: 269-276.
15. Janssen JA, Jacobs ML, Derkx FH, Weher RF, Van der Lely AJ, Lamberts SW. Free and total insulin like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 and their relationships to the presence of diabetic retinopathy and glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2809-2815.
16. Garay Sevilla MF, Nava LE, Malacara JM, Wrobel K, Perez U. Advanced glycosylation end products (AGEs), insulin like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2000; 16: 106-113.
17. Feldmann B, Lang GE, Arnavaş A, Jehle PM, Böhm BO, Lang GK. Decreased serum level of free bioavailable IGF-I in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmologie 1999; 96: 300-305.