

---

## Αυξητικοί παράγοντες και σακχαρώδης διαβήτης

---

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής  
Ηλ. Ευθυμίου

Συμμετέχουν  
Ν. Ποντικίδης, Φ. Παπαδοπούλου, Κ. Παζαίτου, Θ. Καλτσάς

---

**Ευθυμίου Ηλ.:** Οι προσομοιάζοντες προς την ινσουλίνη αυξητικοί παράγοντες I και II (Insulin-like growth factors IGF-I και IGF-II) είναι ολιγοπεπτιδικές ουσίες (70 και 67 αμινοξέα αντίστοιχα) με δομή ανάλογη με την προΐνσουλίνη.

Για να ασκήσουν τη δράση τους συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια όλων σχεδόν των κυττάρων του οργανισμού.

Οι μεταβολικές και αυξητικές τους ιδιότητες που ασκούνται είτε με τον κλασικό ενδοκρινικό τρόπο ή με παρακρινικό-αυτοκρινικό, τροποποιούνται από τη σύνδεσή τους με ένα ιδιόμορφο και πολύπλοκο σύστημα δεσμευτικών πρωτεϊνών (IGFBPs – 1 έως 6). Η παραγωγή των πρωτεϊνών αυτών εξαρτάται κυρίως από την GH, αλλά και από ποικίλους θρεπτικούς ή ορμονολογικούς παράγοντες και από τους ίδιους τους IGFs<sup>1,2</sup>.

Οι IGFs, η ινσουλίνη και οι δεσμευτικές πρωτεΐνες ασκούν συνεργικό-συμπληρωματικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης κυρίως, αλλά και των λιπών και των πρωτεϊνών<sup>3</sup>.

Με τη τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA επιτεύχθηκε η σύνθεση σε «απεριόριστες» θεωρητικά ποσότητες ανθρωπείου τύπου βιοσυνθετικού IGF-I (rhIGF-I) και δοκιμάστηκε σε πολλές

κλινικές μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.

Η χορήγηση rhIGF-I προκαλεί ταχεία ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης στο πλάσμα<sup>4</sup> και αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης διεγείροντας τις ενδοκυτταρικές οδούς μεταβολισμού της<sup>5</sup>. Αυτό επιτρέπει την χορήγησή της σε διάφορες παθήσεις όπου υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης όπως: σε εφήβους με IDDM και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης<sup>6,7</sup>, σε άτομα με αντίσταση στη δράση της GH, σε ασθενείς με ινσουλινοθεραπευόμενο NIDDM και πτωχό μεταβολικό έλεγχο κ.ά.<sup>8,9</sup>. Στις καταστάσεις αυτές η χορήγηση rhIGF-I αυξάνει την ευαισθησία της ινσουλίνης και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο.

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε άλλες καταστάσεις όπως σπάνια γενετικά σύνδρομα ινσουλινοαντοχής<sup>10</sup>, βαριά καχεξία, χειρουργικές επιπλοκές (σήψη, τραύμα) κλπ.

Τελευταία μελετάται η χορήγηση rhIGF-I και στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και στη καχεξία του AIDS.

Η χορήγηση του rhIGF-I σε μικρές δόσεις και για βραχύ χρονικό διάστημα φαίνεται αποτελεσματική και ασφαλή.

Η υπογλυκαιμία είναι η πιο συχνή ανεπιθύ-

μητη ενέργεια. Η ικανότητα του rhIGF-I να διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό<sup>11</sup>, και η μιτογόνος ιδιότητά του αποτελεί ισχυρό πεδίο προβληματισμού στη χορήγησή του σε διαβητικούς ασθενείς, διότι είναι δυνατόν να επιταχύνει τις διαβητικές αγγειακές επιπλοκές.

Θα χρειαστούν ως εκ τούτου μακροχρόνιες μελέτες προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του rhIGF-I καθώς και η ασφάλειά του στη θεραπεία κυρίως των παθήσεων που εμφανίζουν σοβαρή αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.

### Βιβλιογραφία

1. Cusi K, DeFronzo RA. Treatment of NIDDM, IDDM and other insulin resistant states with IGF-I: physiological and clinical considerations. *Diabetes Rev* 1995; 3(2): 205-35.
2. Rechler MM, Nissley SP. Insulin-like growth factors. In peptide Growth Factors and their Receptors. 1st. ed Sporn MB, Roberts AB. (Eds), Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 95. New York, Springer-Verlag 1990: 263-367.
3. Lewitt MS. Role of the insulin-like growth factors in the endocrine control of glucose homeostasis. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 23:3-15.
4. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor in healthy adults. *N Engl J Med* 1987; 317: 137-40.
5. Del Prato S, Bonadonna RC, Bonara E, et al. Characteristics of cellular defects of insulin action in type 2 Non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91:484-94.
6. Cheetham TD, Jones J, Taylor AM, et al. The effects of recombinant human insulin-like growth factor. I administration on growth hormone levels and insulin requirements in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 678-81.
7. Bach MA, Clin E, Bondy CA. The effects of subcutaneous insulin-like growth factor-I infusion in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1040-45.
8. Zenobi RB, Jaeggi-Groisman SE, Riesen WF, et al. Insulin-like growth factor-I improves glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 90: 2234-41.
9. Schaleh DS, Farman NJ, Marsisin VS, et al. Short-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I on metabolic control in patients with type II diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1563-68.
10. Kuzuya H, Matsuwra N, Sakamoto M, et al. Trial of insulin-like growth factor I therapy in patients with extreme insulin resistance syndromes. *Diabetes* 1993; 42:696-705.
11. Bernfeldt KE, Arnqvist HJ. Actions of insulin-like growth factor I and insulin in vascular smooth muscle: receptor interaction and growth promoting. In growth hormone and insulin-like growth factor in human and experimental diabetes. Fexybjerg A, Orskov II, Alberti KGMM, (eds) New York, Wilay 1993; 159-92.

### rhIGF-I και μεταβολισμός υδατανθράκων και λιπών

N.E. Ποντικίδης

Ανάμεσα στους πολλούς αυξητικούς παράγοντες που έχουν αναγνωρισθεί μέχρι σήμερα, υπάρχουν δύο πολυπεπίδια με αυξητικές και μεταβολικές δράσεις που ονομάζονται ινσουλινομορφοί αυξητικοί παράγοντες I και II ή insulin-like growth factors I και II ή για συντομία IGF-I και IGF-II. Οι IGFs πρωτοανακαλύφθηκαν το 1956 από τους Salmon και Daughaday<sup>1</sup>, οι οποίοι απομόνωσαν in vitro έναν παράγοντα που είχε την ιδιότητα να αντικαθιστά την ικανότητα σουλφουδριλύωσης των χόνδρων που είχε η αυξητική ορμόνη (GH). Αυτός ο «sulfation factor» όπως ονομάστηκε τότε, διαπιστώθηκε αργότερα ότι μπορούσε να διεγείρει τη σύνθεση DNA, πρωτεϊνών, γλυκοσαμινογλυκανών και πρωτεογλυκανών. Επειδή δε διαμεσολαβούσε στις αντίστοιχες δράσεις της GH, ονομάστηκε «σωματομεδίνη». Το 1963 οι Froesch και συν.<sup>2</sup>, βρήκαν ότι ο ορός είχε περίσσεια ινσουλινομορφής δραστηριότητας, που δεν μπορούσε να αποδοθεί στην ινσουλίνη, η οποία τότε μόλις άρχισε να προσδιορίζεται με ανοσοβιολογική μέτρηση, ούτε καταστέλλονταν αρκετά όταν έβαζαν στον ορό αντι-ινσουλινικά αντισώματα. Αυτή η ιδιότητα του ορού ονομάστηκε τότε «non-suppressible insulin-like activity» (NSILA). Στα χρόνια που ακολούθησαν, με την πρόοδο που σημειώθηκε στη βιολογία και βιοχημεία, διαπιστώθηκε ότι οι διάφορες αυτές ιδιότητες του ορού προέρχονταν από δύο παρόμοια πεπίδια. Το ένα ονομάστηκε σωματομεδίνη C και το άλλο σωματομεδίνη A. Τα πεπίδια αυτά «ξεαναβαπτίστηκαν» αργότερα σε IGF-I και IGF-II αντίστοιχα. Η ονομασία αυτή υιοθετήθηκε προκειμένου να τονισθεί τόσο η εξισορροπημένη δομική αλλά και λειτουργική ομοιότητά τους με την ινσουλίνη, όσο και η δράση τους στην προαγωγή της ανάπτυξης.

Λίγο μετά την απομόνωση και τον χαρακτηρισμό των IGFs, ταυτοποιήθηκαν και οι υποδοχείς τους καθώς και οι δεσμευτικές τους πρωτεΐνες. Ο υποδοχέας του IGF-I είναι δομικά παρόμοιος με τον υποδοχέα της ινσουλίνης. Δεσμεύει

με την ίδια συγγένεια και τους δύο IGFs και με μικρότερη την ινσουλίνη. Ο υποδοχέας αυτός διαμεσολαβεί στις περισσότερες δράσεις των IGFs. Υπάρχει και ένας ξεχωριστός υποδοχέας «τύπου II» που δεσμεύει με υψηλή συγγένεια τον IGF-II, με πολύ μικρότερη τον IGF-I και καθόλου την ινσουλίνη (Εικ. 1).

Μια ιδιαιτερότητα των IGFs σε σχέση με την ινσουλίνη, είναι η παρουσία στον ορό δεσμευτικών πρωτεϊνών και μάλιστα πολλών. Οι δεσμευτικές πρωτεΐνες (BPs) γενικά, χρησιμεύουν προκειμένου να παρατείνουν τον χρόνο παραμονής μιας ορμόνης στον ορό και συνήθως υπάρχει μια δεσμευτική πρωτεΐνη για κάθε ορμόνη. Στην περίπτωση όμως των IGFs έχουν απομονωθεί 6 ξεχωριστές IGFFBPs (IGFBP-1 έως 6) και οι 4 από αυτές IGFBP-1 έως 4 ευρίσκονται στον ορό σε σημαντικές ποσότητες<sup>3,4</sup>. Πολύ μικρό μέρος των IGFs ευρίσκεται ελεύθερο. Το περισσότερο (>95%) ευρίσκεται συνδεδεμένο με την IGFBP-3 που είναι ανθεκτική στη διάσπαση από οξέα και με μια μεγαλύτερη υποομάδα ευαίσθητη όμως στη διάσπαση από οξέα (acid-labile subunit - ALS). Αυτό το σύμπλεγμα IGFs+IGFBP-3+ALS είναι ο κύριος μεταφορέας IGF στο αίμα. Το υπόλοιπο είναι δεσμευμένο με άλλες BPs (Εικ. 1).

Ο IGF-I είναι ένα μικροπεπτίδιο με 70 αμινοξέα (7 KDa). Σε αντίθεση με την ινσουλίνη, παράγεται σε όλα σχεδόν τα κύτταρα του σώματος κάτι που υπογραμμίζει τον αυτοκρινικό/παρακρινικό ρόλο των IGFs στην κυτταρική ανάπτυξη. Το πλείστον όμως παράγεται στο ήπαρ και κατά δεύτερο λόγο στους νεφρούς<sup>5-8</sup>. Η ρύθμιση της παραγωγής του IGF-I είναι σε κάποιο βαθμό «οργανο-εξαρτώμενη». Στο ήπαρ για πα-

ράδειγμα η παραγωγή του εξαρτάται από την GH<sup>6</sup>, ενώ στους εξωηπατικούς ιστούς η παραγωγή του πιθανόν ρυθμίζεται από την συνδυασμένη δράση της GH, της TSH (στον θυρεοειδή), της FSH και LH (στις γονάδες), όπως επίσης και από τοπικά παραγόμενους αυξητικούς παράγοντες (PDGF, EGF, FGF)<sup>9,10</sup>.

Μετά τα απαραίτητα αυτά εισαγωγικά στοιχεία θα εξετάσουμε με κάθε δυνατή συντομία τις μεταβολικές δράσεις του IGF-I. Η μελέτη αυτή έγινε δυνατή τα τελευταία χρόνια, οπότε η τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA επέτρεψε την παραγωγή σε θεωρητικά απεριόριστες ποσότητες καθαμένου βιοσυνθετικού rhIGF-I και τη χρήση του σε πλειάδα πειραμάτων τόσο in vitro, όσο και in vivo σε πειραματόζωα και σε άνθρωπος.

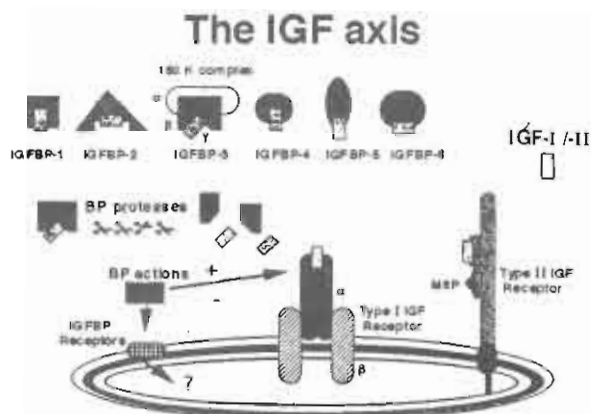
Στην ανασκόπηση αυτή θα περιοριστούμε στην παράθεση των σημαντικότερων δράσεων του rhIGF-I στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπών στον άνθρωπο.

Για την καλύτερη κατανόηση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών θα πρέπει να έχει κανείς υπόψη του ότι οι φαρμακευτικές ιδιότητες και οι μεταβολικές δράσεις του rhIGF-I στους ανθρώπους αλλά και στα ζώα ποικίλουν ανάλογα: α) με την οδό χορήγησης του rhIGF-I (ΥΔ ή ΕΦ), β) με την δοσολογία και εάν χορηγήθηκε οξέως ή στάγδην, και γ) με την διάρκεια της χορήγησης.

Το μεταβολικό αποτέλεσμα επίσης εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος της αύξησης του ελεύθερου κλάσματος του IGF ιδιαίτερα στις βραχυχρόνιες μελέτες. Κατά την παρατεταμένη χορήγηση το μεταβολικό αποτέλεσμα ρυθμίζεται από τον βαθμό επαγωγής των IGFFBPs από τον ίδιο τον IGF-I. Οι IGFFBPs υπόκεινται σε σημαντικές μεταβολές ανάλογα με τη θρεπτική κατάσταση<sup>11</sup>, την ηλικία, την GH, την ινσουλίνη και άλλες ορμόνες<sup>1,4</sup>. Παρόλο που ο ρόλος τους στην ομοιοστασία της γλυκόζης και του μεταβολισμού γενικότερα δεν έχει ξεκαθαριστεί, πιστεύεται ότι οι IGFs και οι IGFFBPs θα πρέπει να παίζουν συμπληρωματικούς ρόλους μαζί με την ινσουλίνη στην ομοιοστασία της γλυκόζης<sup>12</sup>.

### I. rhIGF-I και μεταβολισμός της γλυκόζης στον άνθρωπο

Η υπογλυκαιμική δράση του rhIGF-I στον άνθρωπο διαπιστώθηκε για πρώτη φορά από τους Guler και συν. το 1987<sup>13</sup>. Η οξεία ΕΦ χορήγηση 100 μg/Kg IGF-I, που αντιστοιχεί σε 13,3 mmol/Kg, προκάλεσε σχεδόν παρόμοια υπογλυκαιμική απάντηση σε υγιείς ενήλικες με εκείνην 0,15 U/

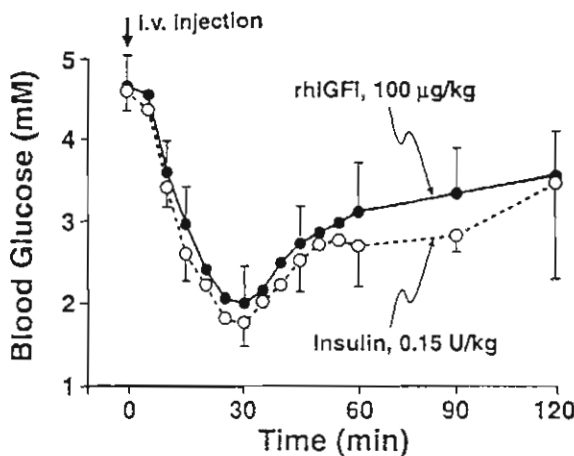


Εικόνα 1. Ο άξονας IGF. Katz και συν.<sup>4</sup>

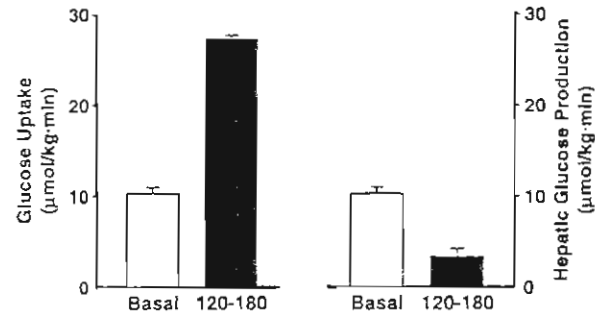
Kg ινσουλίνης που αντιστοιχεί σε 1 mmol/kg. Τα επίπεδα του σακχάρου έπεσαν γρήγορα μέσα σε 30' και με τις δύο ορμόνες και διατηρήθηκαν χαμηλά για 120' περίπου (Εικ. 2). Παρόμοια υπογλυκαιμική δράση παρατηρήθηκε και από άλλους ερευνητές τόσο σε υγιείς εθελοντές<sup>14,15</sup>, όσο και σε μια πλειάδα διαφόρων παθολογικών καταστάσεων όπως: σύνδρομο αναισθησίας στην GH<sup>16</sup> διάφορα σπάνια γενετικά σύνδρομα ινσουλινοαντίστασης<sup>17</sup>, καταστάσεις αυξημένου καταβολισμού<sup>18</sup> ή υποθρεψίας<sup>18,19</sup> και IDDM και NIDDM<sup>19,20</sup>.

Οι παρατηρήσεις αυτές τοποθετούν τον IGF-I μαζί με την ινσουλίνη ως τις δύο μοναδικές φυσικές υπογλυκαιμικές ορμόνες που υπάρχουν.

Ποιοι είναι όμως οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκείται αυτή η υπογλυκαιμική δράση του rhIGF-I; Οι μηχανισμοί αυτοί είναι παρόμοιοι με εκείνους που ευθύνονται στην περίπτωση της υπογλυκαιμίας από ινσουλίνη (;) Μέσω ποιων οργάνων και ποιων υποδοχέων ασκείται η δράση αυτή; Προκειμένου να διευκρινισθούν τα παραπάνω θέματα έγιναν διάφορα πειράματα με ποικίλες δόσεις IGF-I και υπό διαφορετικές συνθήκες. Χρησιμοποιώντας την ευγλυκαιμική clamp τεχνική ώστε να διατηρούν σταθερά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, οι Boulware και συν.<sup>21</sup> παρατήρησαν ότι η 3ωρη έγχυση rhIGF-I σε υγιείς εθελοντές, σε δόση 24 μg/kg/h, προκάλεσε τριπλάσια αύξηση της ολικής πρόσληψης της γλυκόζης και καταστολή κατά 70% περίπου της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης (Εικ. 3).

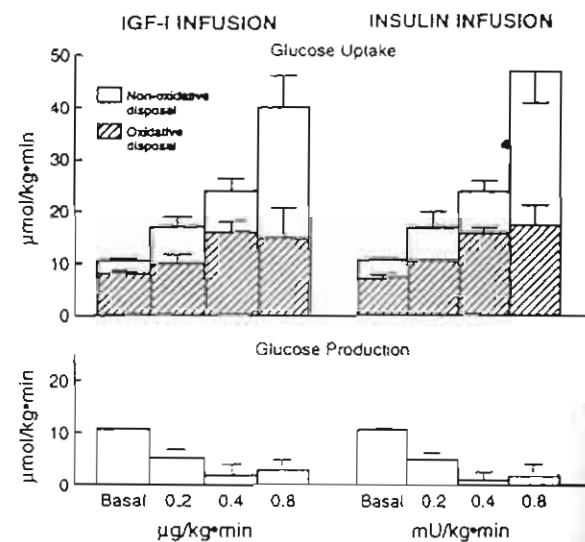


Εικόνα 2. Επίπεδα σακχάρου αιματος σε υγιείς μετά ΕΦ χορήγηση 100 μg/kg IGF-I ή 0,15 U/kg ινσουλίνης. Cutler και συν.<sup>13</sup>.



Εικόνα 3. Επίδραση της 3ωρης ΕΦ χορήγησης rhIGF-I στην ολική πρόσληψη και στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Boulware και συν.<sup>21</sup>.

Θέλοντας να συγκρίνουν οι ίδιοι ερευνητές<sup>22</sup> την παραπάνω δράση του rhIGF-I στην πρόσληψη της γλυκόζης και την ηπατική παραγωγή με τις αντίστοιχες δράσεις της ινσουλίνης, χορήγησαν σε υγιείς εθελοντές και πάλι με την τεχνική της προκλητής ευγλυκαιμίας, σταδιακά αυξανόμενες δόσεις rhIGF-I (0,2 0,4 0,8 μg/kg/min) και παρόμοιας δραστηριότητας δόσεις ινσουλίνης (0 0,2 0,4, 0,8 mU/kg/min). Όπως φαίνεται και στη (Εικ. 4) η πρόκληση της γλυκόζης αυξήθηκε κατά παρόμοιο βαθμιδωτό τρόπο όσο οι δόσεις των δύο ορμονών αυξάνονταν. Αυτό οφειλόνταν στη αύξηση τόσο της οξειδωτικής όσο και της μη οξειδωτικής διάσπασης της γλυκόζης. Η οξειδωτική διάσπαση που μετρήθηκε με έμμεση θερμι



Εικόνα 4. Ρυθμός οξειδωτικής και μη-οξειδωτικής πρόσληψης και ηπατικής παραγωγής γλυκόζης κατά διάρκεια 3ωρης ΕΦ χορήγησης rhIGF-I και ινσουλίνης Boulware και συν.<sup>22</sup>.

δομετρία, αυξήθηκε κατά κλιμακωτό τρόπο και από τις δύο ορμόνες. Όμως το μεγαλύτερο αποτέλεσμα φάνηκε με τις μικρότερες δόσεις (Εικ. 4). Η μη οξειδωτική διάσπαση της γλυκόζης επίσης αυξήθηκε κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο και ήταν κυρίως υπεύθυνη για την πρόσληψη της γλυκόζης που παρατηρήθηκε με τις μεγαλύτερες δόσεις rhIGF-I και ινσουλίνης. Στη μελέτη όμως αυτή, σε αντίθεση με ότι παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα<sup>23</sup>, διαπιστώθηκε σημαντική ανασταλτική επίδραση του rhIGF-I στην ηπατική παραγωγή της γλυκόζης ακόμη και στις μικρές δόσεις.

Το ποσοστό καταστολής της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης, που κυμάνθηκε από 52-82% για τον rhIGF-I, δεν διέφερε από εκείνο που προκάλεσε αντίστοιχης βιοδυναμικότητας δόση ινσουλίνης (53-91%)<sup>22</sup>.

Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και από άλλους ερευνητές<sup>24</sup> με την ίδια ευγλυκαιμική clamp τεχνική ή και με υπεργλυκαιμική clamp μελέτη<sup>25</sup>. Το εάν για τις παραπάνω δράσεις του ο IGF-I μεταχειρίζεται τον δικό του υποδοχέα ή εκείνον της ινσουλίνης ή και τους δύο είναι ένα θέμα που απασχόλησε ιδιαίτερα τους ερευνητές. Στις περιπτώσεις σοβαρής ινσουλινοαντίστασης που οφείλονταν σε γενετικές διαταραχές στον υποδοχέα της ινσουλίνης, όπως το σύνδρομο Rabson-Mendenhall, ο λεπρεχωνισμός κ.ά. όπως ήδη αναφέρθηκε, η χορήγηση rhIGF-I ελάττωσε την υπεργλυκαιμία και βελτίωσε τα επίπεδα φρουκτοζαμίνης, της HbA<sub>1c</sub>, καθώς και σε ορισμένες περιπτώσεις και τις συνακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις της υπερινσουλιναϊμίας όπως τη μελανακάνθωση και την υπερτρίχωση<sup>17</sup>. Μια και η πρόσληψη της ινσουλίνης ή και του IGF-I στον υποδοχέα της πρώτης είναι διαταραγμένη στις παραπάνω καταστάσεις, θα πρέπει τη δράση του ο IGF-I να την άσκησε μέσω του δικού του υποδοχέα.

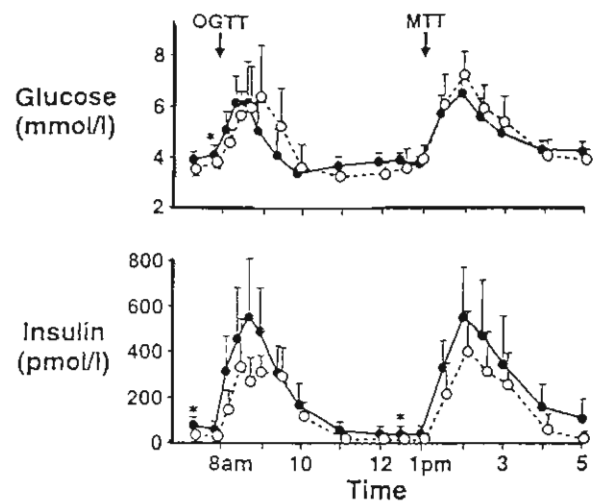
Τέλος υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση IGF-I αυξάνει και την ευαισθησία των διαφόρων ιστών στην ινσουλίνη όπως αυτό μπορεί να εκτιμηθεί με τη σχέση ινσουλίνης/γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, οι Zenobi και συν.<sup>26</sup>, μελέτησαν την επίδραση της υπεργλυκαιμίας μετά O(ral)GTT ή M(eal)TT στα επίπεδα της ινσουλίνης και του σακχάρου σε υγιείς εθελοντές κατά την έγχυση φυσιολογικού ορού και IGF-I και διαπίστωσαν ότι η διατήρηση φυσιολογικής απάντησης στο OGTT και MTT την ώρα που τα επίπεδα της ινσουλίνης παρουσίασαν πτώση κατά 30-40%, μπορεί να είναι μια έμμεση ένδειξη ότι ο IGF-I αυξάνει

την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη (Εικ. 5). Εντούτοις η πιο πάνω παρατήρηση θα μπορούσε επίσης να αποδοθεί είτε σε σύγχρονη άμεση δράση του IGF-I στο πάγκρεας (ανασταλτική), είτε σε περιφερική δράση στους ιστούς στόχους της ινσουλίνης (διεγερτική).

Συνοψίζοντας μπορούμε να πούμε ότι οι δράσεις του rhIGF-I πάνω στον μεταβολισμό της γλυκόζης στους ανθρώπους είναι κατά βάση παρόμοιες με εκείνες της ινσουλίνης. Δηλαδή, προκαλεί ελάττωση στα επίπεδα της γλυκόζης αυξάνοντας την πρόσληψή της μέσω τόσο της οξειδωτικής όσο και της μη-οξειδωτικής οδού διάσπασής της. Συγχρόνως στις ίδιες δόσεις, ελαττώνει και την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Τέλος φαίνεται πως ο IGF-I διευκολύνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω της ινσουλίνης, ελαττώνοντας την απαντητικότητα της ινσουλίνης στην υπεργλυκαιμία, και αυξάνοντας την ευαισθησία των περιφερικών ιστών.

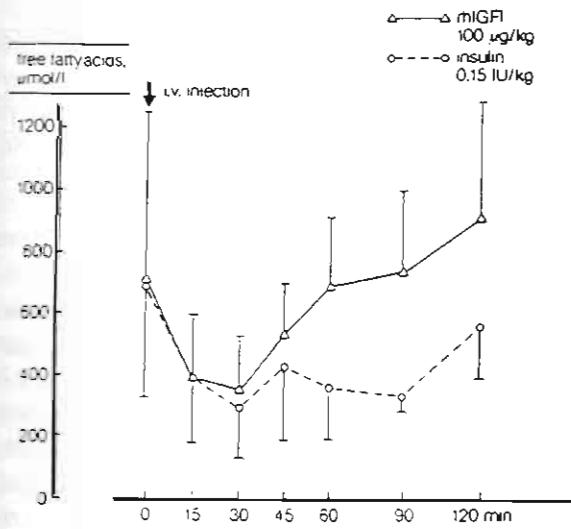
## II. rhIGF-I και μεταβολισμός λιπών στον άνθρωπο

Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών αναφορικά με την επίδραση του rhIGF-I στον μεταβολισμό των λιπών σε φυσιολογικά άτομα είναι σε κάποιο βαθμό αντικρουόμενα. Ορισμένοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν αξιόλογη ελάττωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) μετά από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση rhIGF-I<sup>27-29</sup> ή και μετά από συνεχή ΕΦ χορήγηση ακόμη<sup>15,28,29</sup>. Αντί-

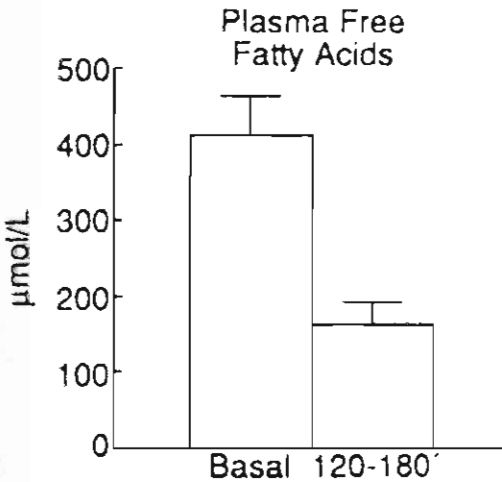


Εικόνα 5. Επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη διάρκεια 8ωρης ΕΦ χορήγησης 7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  rhIGF-I σε υγιείς εθελοντές, στη διάρκεια O(ral)GTT και M(eal)TT. Zenobi και συν.<sup>26</sup>.

θετα άλλοι όπως οι Guler και συν.<sup>13</sup>, παρατήρησαν σημαντική πτώση των FFA μετά εφάπαξ ΕΦ χορήγηση rhlGF-I (Εικ. 6), μικρότερη όμως σε σχέση με εκείνη που προκάλεσε αντιστοιχη δόση ινσουλίνης. Παρόμοια ελάττωση των FFA παρατηρήθηκε και μετά ΕΦ 3ωρη στάγδην έγχυση rhlGF-I σε μέτριες ή υψηλές δόσεις<sup>22</sup> (Εικ. 7) ή 8ωρη έγχυση παρόμοιων δόσεων<sup>30</sup>. Αρκετοί από τους παραπάνω ερευνητές διαπίστωσαν παράλληλα με την ελάττωση των επιπέδων των FFA και πτώση των επιπέδων των κετονικών σωμάτων (β-υδροξυβουτυρικού και ακετοξεϊκού) στο πλάσμα



Εικόνα 6. Επίπεδα FFA μετά από ΕΦ bolus έγχυση 100 μg/kg rhlGF-I ή 0,15 U/kg ινσουλίνης σε υγιείς εθελοντές. Culer και συν.<sup>13</sup>.



Εικόνα 7. Επίπεδα FFA πριν (basal) και μετά (120-180') 3ωρη ΕΦ χορήγηση rhlGF-I. Boulware και συν.<sup>22</sup>.

μετά από έγχυση rhlGF-I<sup>15,22,28,31</sup>, κάτι που υποδηλώνει ότι ο IGF-I αναστέλλει τη κετογένεση.

Τέλος αρκετοί ερευνητές διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και μάλιστα δοσοεξαρτώμενη<sup>30</sup>. Κάτι παρόμοιο διαπιστώθηκε και σε άλλες καταστάσεις, όπου χορηγήθηκε για μακρό χρονικό διάστημα rhlGF-I όπως σε ενήλικες ασθενείς με αναισθησία στη δράση της GH (σύνδρομο Laron)<sup>31</sup>. Ενδιαφέρον είναι ότι στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε παράλληλα και πτώση των επιπέδων της ολικής και της LDL-χοληστερόλης κάτι που υποδηλώνει ευνοϊκή επίδραση του IGF-I στην λιπιδαιμική εικόνα τουλάχιστον σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω δεδομένα αναφορικά με τις δράσεις του rhlGF-I στον μεταβολισμό των λιπών, μπορεί να πει κανείς ότι η χορήγηση rhlGF-I στον άνθρωπο προκαλεί ελάττωση των FFA, της κετογένεσης και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων τουλάχιστον σε βραχυχρόνιες μελέτες.

### III. rhlGF-I και αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας

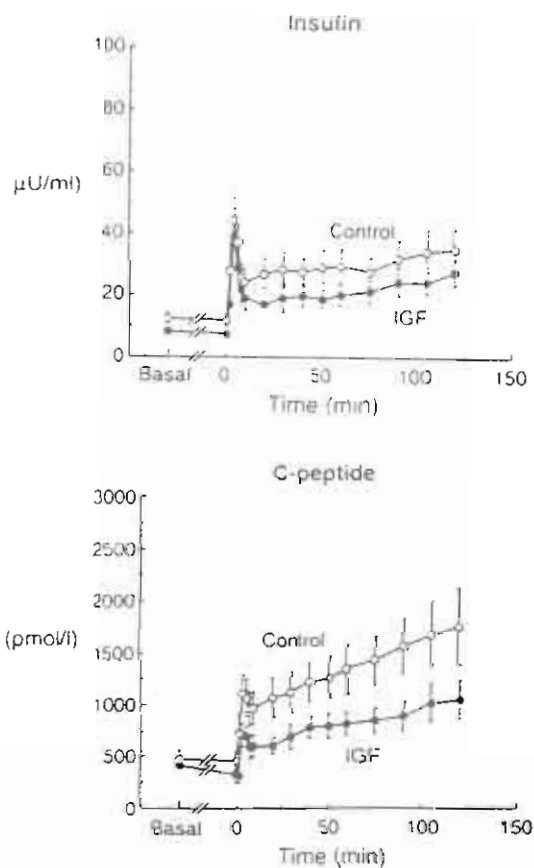
Όπως ήδη έγινε αντιληπτό από όσα αναφέρθηκαν συνοπτικά παραπάνω, η χορήγηση rhlGF-I προκαλεί πτώση των επιπέδων της γλυκόζης, παρόμοια με εκείνη που προκαλεί ισοδύναμη δόση ινσουλίνης. Πως απαντά όμως ο οργανισμός προκειμένου να αντιρροπήσει μια κατάσταση υπογλυκαιμίας που προηγήθηκε από την εξωγενή χορήγηση rhlGF-I; Τι γίνεται με τα επίπεδα των ορμονών που αντιρροπούν την υπογλυκαιμία; Η αντιρρόπηση αυτή γίνεται το ίδιο έγκαιρα ή καθυστερεί; Τέλος, αντίλαμβάνεται το άτομο τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας με τον ίδιο τρόπο;

### IIIα. Ορμόνες που αντιρροπούν την υπογλυκαιμία

#### 1. Ινσουλίνη

Όλες οι μελέτες δείχνουν ότι ο rhlGF-I είναι ισχυρός αναστολέας της έκκρισης της ινσουλίνης και το εύρημα αυτό έχει διαπιστωθεί τόσο σε πειραματόζα όσο και στους ανθρώπους, υγιείς και πάσχοντες, είτε από ΣΔ, είτε από συγγενή σύνδρομο ινσουλινοαντοχής<sup>15,18,26,30,31</sup>. Στη μελέτη τους οι Boulware και συν.<sup>22</sup> κατά την οποία χορηγήθηκαν με 3ωρη ΕΦ έγχυση αυξανόμενες δόσεις rhlGF-I, διαπιστώθηκε δοσοεξαρτώμενη ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης του ορού

που κυμάνθηκε από 19-33% καθώς και των επιπέδων του c-πεπτιδίου (47-59%). Το ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αυτής μεταξύ των άλλων, ήταν ότι το ποσοστό ελάττωσης του c-πεπτιδίου ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με εκείνο της ινσουλίνης μετά από τη χορήγηση του rhIGF-I και επιπλέον, το ποσοστό αυτό ήταν μεγαλύτερο από εκείνο που προκάλεσε ισοδύναμη δόση ινσουλίνης. Παρόμοια ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης και του c-πεπτιδίου παρατηρήθηκε και από άλλους ερευνητές μετά από πιο παρατεταμένη έγχυση ή και χρόνια χορήγηση rhIGF-I<sup>15,18,20,29,30</sup>. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα της μελέτης των Rempert και συν.<sup>25</sup>, οι οποίοι χρησιμοποιώντας σε υγιείς εθελοντές την υπεργλυκαιμική clamp τεχνική με ή χωρίς σύγχρονη έγχυση rhIGF-I, διαπίστωσαν ότι ο rhIGF-I ασκεί ισχυρή ανασταλτική δράση πάνω στην έκκριση της ινσουλίνης στη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας την ίδια ώρα που προήγαγε την πρόσληψη της γλυκόζης από το ήπαρ (Εικ. 8).



Εικόνα 8. Επίπεδα ινσουλίνης και c-πεπτιδίου κατά τη διάρκεια υπεργλυκαιμικής clamp μελέτης με ή χωρίς σύγχρονη χορήγηση rhIGF-I. Rempert και συν.<sup>25</sup>.

## 2. Αυξητική ορμόνη

Όπως και με την ινσουλίνη, όλες οι σχετικές μελέτες διαπιστώνουν σημαντική ελάττωση των επιπέδων της GH μετά τη χορήγηση rhIGF-I. Σε μια πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη, ίσως τη πιο εμπειριστατωμένη, από τους Hartmann και συν.<sup>32</sup>, οι οποίοι χρησιμοποίησαν την ευγλυκαιμική clamp τεχνική προκειμένου να μελετήσουν την επίδραση του rhIGF-I στην έκκριση της GH σε υγιείς εθελοντές, διαπιστώθηκε ταχεία καταστολή του ρυθμού έκκρισης της GH μέσα σε 60'. Η ελάττωση αυτή αφορούσε τόσο το εύρος των εκκριτικών κυμάτων της GH (84%), όσο και τον αριθμό των εκκριτικών αιχμών (32%). Η μελέτη αυτή έγινε δυνατή λαμβάνοντας συχνά ανά 5' δείγματα αίματος για προσδιορισμό GH.

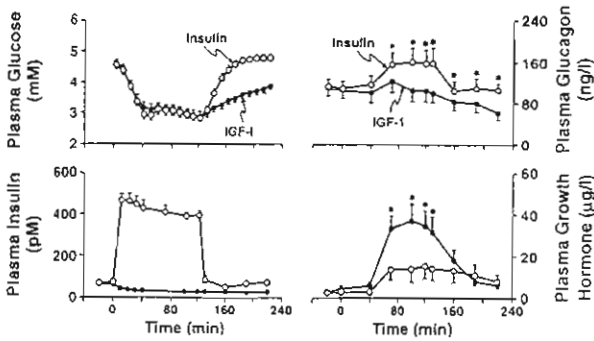
Παρόμοια ελάττωση των επιπέδων της GH παρατηρήθηκε και σε ορισμένες ομάδες ασθενών, όπως σε νεαρούς ασθενείς με IDDM στους οποίους διαπιστώθηκε σύγχρονη ελάττωση τόσο του μεγέθους των εκκριτικών αιχμών της GH, της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη, όσο και των μέσων επιπέδων της<sup>33</sup>. Κάτι ανάλογο βρέθηκε και σε μια άλλη μελέτη που αφορούσε υγιείς και διαβητικούς στους οποίους η χορήγηση rhIGF-I κατέστειλε και τα μέσα νυχτερινά επίπεδα της GH, όπως και τα επίπεδα μετά από διέγερση της GH με αργινίνη<sup>34</sup>. Αντίστοιχη μείωση των επιπέδων της GH διαπιστώθηκε ακόμη και σε ασθενείς με σύνδρομο αναισθησίας στην GH<sup>16</sup>.

Αντίθετα, κατά την πρόκληση υπογλυκαιμίας από rhIGF-I, τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH) αυξάνονται όχι όμως όπως μετά από χορήγηση ινσουλίνης.

## 3. Γλυκαγόνη

Στις περισσότερες από τις εργασίες που ήδη μνημονεύθηκαν διαπιστώθηκε ότι η με διάφορους τρόπους χορήγηση rhIGF-I προκαλεί σημαντική ελάττωση των επιπέδων της γλυκαγόνης, ανάλογη με εκείνη που προκαλεί ισοδύναμη ποσότητα ινσουλίνης.

Στην (Εικ. 9) μπορεί να δει κανείς πολύ παραστατικά την επίδραση της ινσουλίνης και του rhIGF-I στα επίπεδα της γλυκόζης, ινσουλίνης, γλυκαγόνης και GH κατά την διάρκεια προκλητής υπογλυκαιμίας, καθώς και τον χρόνο επανόδου των ορμονών αυτών στα προ της έγχυσης επίπεδα. Διαπιστώνει εύκολα κανείς ότι η επάνοδος των ορμονών αυτών όντως καθυστερεί σημαντικά μετά χορήγηση rhIGF-I εκτός της GH.



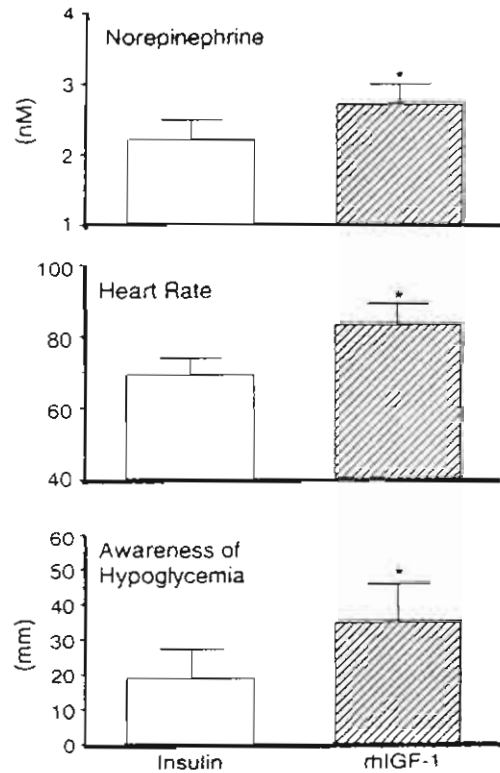
**Εικόνα 9.** Επίδραση της ΕΦ στάθμης χορήγησης *rhIGF-I* και ινσουλίνης στα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, γλυκαγόνης και *GH* κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας και της ανάνηψης από αυτήν. Η ανάνηψη από την υπογλυκαιμία είναι καθυστερημένη μετά από *rhIGF-I*. Kerr και συν.<sup>20</sup>.

#### 4. Κατεχολαμίνες-κορτιζόλη

Τα επίπεδα των κατεχολαμινών και της κορτιζόλης μετά χορήγηση *rhIGF-I* αυξάνονται ανάλογα όπως και μετά από πρόκληση υπογλυκαιμίας από χορήγηση ινσουλίνης<sup>13,20</sup>. Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι ενώ τα επίπεδα της αδρεναλίνης είναι παρόμοια μετά υπογλυκαιμία από *rhIGF-I* και ινσουλίνη, αντίθετα τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στην περίπτωση της υπογλυκαιμίας από *rhIGF-I*. Το ίδιο παρατηρήθηκε και με την καρδιακή συχνότητα καθώς και με την υποκειμενική αντίληψη των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας<sup>20</sup> (Εικ. 10). Το τελευταίο αυτό μάλιστα είναι πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη διεγερσιμότητα του ΑΝΣ που προκαλεί η υπογλυκαιμία από *IGF-I*.

#### Βιβλιογραφία

1. Salmon WD, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 825-36.
2. Froesch ER, Burgi H, Ramseier EB, et al. Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance: an insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. *J Clin Invest* 1963; 42: 1816-34.
3. Shimasaki S, Ling N. Identification and molecular characterization of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-1, 2, 3, 4, 5 and 6). *Prog Growth Factor Res* 1992; 3: 243-66.
4. Katz LE, Rosenfeld RG, Cohen P. Clinical significance of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs). *The Endocrinologist* 1995; 1: 36-43.



**Εικόνα 10.** Επίπεδα νοραδρεναλίνης, καρδιακή συχνότητα και αντίληψη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια ΕΦ χορήγησης *rhIGF-I* και ινσουλίνης. Kerr και συν.<sup>20</sup>.

5. Schwander JC, Hauri C, Zapf J, Froesch ER. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: dependence on growth hormone status. *Endocrinology* 1983; 113: 297-305.
6. Mathews LS, Norstedt G, Palmiter RD. Regulation of insulin-like growth factor I gene expression by growth hormone. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1986; 83: 9343-37.
7. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentration of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1984; 81: 935-39.
8. Han VK, Lund PK, Lee DC, D'Ercole AJ. Expression of somatomedin/insulin-like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus: identification, characterization, and tissue distribution. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988; 66: 422-29.
9. Roberts CT Jr., Lasky SR, Lowe WL Jr, et al. Molecular cloning of rat insulin-like growth factor I complementary deoxyribonucleic acids: differential messenger ribonucleic acid processing and regulation by growth hormone in extrahepatic tissues. *Mol Endocrinol* 1987; 1: 243-38.
10. Holly JM, Wass JA. Insulin-like growth factors; autocrine



- ne, paracrine or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments. *J Endocrinol* 1989; 122: 611-18.
11. *Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE.* Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; 15(1): 80-101.
  12. *Jones JJ, Clemmons DR.* Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16(1): 3-34.
  13. *Guler HP, Zapf J, Froesch ER.* Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med* 1987; 317: 137-40.
  14. *Takano K, Hizuka N, Asakawa K, et al.* Effects of administration of recombinant human insulin-like growth factor I (IGF-I) on normal subjects. *Endocrinol Jpn* 1990; 30: 309-17.
  15. *Laager R, Keller U.* Effects of recombinant human insulin-like growth factor I and insulin on counterregulation during acute plasma glucose decrements in normal and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 966-71.
  16. *Laron Z, Erster B, Klinger B, Ann S.* Effect of acute administration of insulin-like growth factor in patients with Laron type dwarfism. *Lancet* 1988; 2: 1170-72.
  17. *Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto M, et al.* Trial of insulin-like growth factor I therapy for patients with extreme insulin resistance syndromes. *Diabetes* 1993; 42: 696-705.
  18. *Kupfer SR, Underwood LE, Baxter RC, Clemmons DR.* Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously. *J Clin Invest* 1993; 91: 391-96.
  19. *Usala AL, Madigan T, Burguera B, et al.* Treatment of insulin-resistant diabetic ketoacidosis with insulin-like growth factor I in an adolescent with insulin-dependent diabetes (brief report). *N Engl J Med* 1992; 327: 853-57.
  20. *Kerr D, Tamborlane WV, Fife F, Sherwin RS.* Effect of insulin-like growth factor-I on the responses to and recognition of hypoglycemia in humans: a comparison with insulin. *J Clin Invest* 1993; 91: 141-47.
  21. *Boulware SD, Tamborlane WV, Mathews LS, Sherwin RS.* Diverse effects of insulin-like growth factor I on glucose, lipid, and amino acid metabolism. *Am J Physiol* 1992; 262: E130-E133.
  22. *Boulware SD, Tamborlane WV, Rennert NJ, et al.* Comparison of the metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I and insulin: dose response relationships in healthy young and middle-aged adults. *J Clin Invest* 1994; 93: 1131-39.
  23. *Jacob R, Barrett E, Plewe G, et al.* Acute effects of insulin-like growth factor I on glucose and amino acid metabolism in the awake fasted rat: comparison with insulin. *J Clin Invest* 1989; 83: 1717-23.
  24. *Hussain MA, Schmitz O, Mengel A, et al.* Insulin-like growth factor I stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation and enhances insulin sensitivity in humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 2249-56.
  25. *Rennert NJ, Caprio S, Sherwin RS.* Insulin-like growth factor I inhibits glucose stimulated insulin secretion but does not impair glucose metabolism in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 804-6.
  26. *Zenobi PD, Graf S, Ursprung H, Froesch ER.* Effects of insulin-like growth factor - I on glucose tolerance, insulin levels, and insulin secretion. *J Clin Invest* 1992; 89: 1908-13.
  27. *Miell JP, Taylor AM, Jones J, et al.* Administration of human recombinant insulin-like growth factor-I to patients following major gastrointestinal surgery. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 542-51.
  28. *Mauras N, Horber FF, Haymond MW.* Low dose recombinant human insulin-like growth factor - I fails to affect protein anabolism but inhibits islet cell secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1192-97.
  29. *Elahi D, McAllan-Dyke M, Fukagawa NK, et al.* Effects of recombinant human IGF-I on glucose and leucine kinetics in men. *Am J Physiol* 1993; 265: E831-E838.
  30. *Turkaly I, Keller U, Ninnis R, et al.* Effect of increasing doses of recombinant human insulin-like growth factor - I on glucose, lipid, and leucine metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1186-91.
  31. *Laron Z, Klinger B.* Body fat in Laron syndrome patients: effect of insulin-like growth factor - I at physiological concentrations is a potent inhibitor of insulin secretion. *Endocrinology* 1990; 126: 1593-98.
  32. *Hartmann ML, Clayton PE, Johnson ML, et al.* A low dose euglycemic infusion of recombinant human insulin-like growth factor I rapidly suppresses fasting - enhanced pulsatile growth hormone secretion in humans. *J Clin Invest* 1993; 91: 2453-62.
  33. *Cheetham TD, Jones J, Taylor AM, et al.* The effects of recombinant insulin-like growth factor I administration on growth hormone levels and insulin requirements in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 678-81.
  34. *Bach MA, Chin E, Bondy CA.* The effects of subcutaneous insulin-like growth factor I infusion in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1040-45.

### Λέξεις κλειδιά

#### rhIGF-I

μεταβολισμός υδατανθράκων και λιπών  
αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας  
σακχαρώδης διαβήτης τύπου I  
σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

### Key words

rhIGF-I and glucose and lipid metabolism  
hypoglycemic counterregulation  
diabetes type I  
diabetes type II

## Αυξητικοί παράγοντες και διαβητική νεφροπάθεια

Φ. Παπαδοπούλου

### Εισαγωγή

Η αυξητική ορμόνη (GH) καθώς και οι αυξητικοί παράγοντες (GFs) έχουν μακρά και ξεχωριστή ιστορία στο σακχαρώδη διαβήτη, με πιθανή συμμετοχή τους στην εκδήλωση των μικροαγγειακών επιπλοκών του. Σημαντικότερος για τη νεφρική λειτουργία θεωρείται ο αυξητικός παράγοντας ο προσομοιάζων με την ινσουλίνη (J GR-I). Ο παράγοντας αυτός φαίνεται ότι συμμετέχει στην εμφάνιση κάποιων παθοφυσιολογικών μεταβολικών λειτουργικών και δομικών αλλαγών που συμβαίνουν στο διαβήτη.

Ο όρος «αυξητικός παράγων» χρησιμοποιείται σαν γενική περιγραφή για οποιαδήποτε ουσία είναι ικανή να προκαλεί κυτταρικό πολλαπλασιασμό και/η κυτταρική διαφοροποίηση και περιλαμβάνει ένα συνεχώς αυξανόμενο αριθμό πεπτιδίων που βρίσκονται στην κυκλοφορία ή σε διάφορους ιστούς σε φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις<sup>1,2</sup>. Οι αυξητικοί παράγοντες, εκτός των άλλων, έχουν ελκύσει το ενδιαφέρον στην έρευνα του σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβανομένης και της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>2,3,4</sup>. Τον τελευταίο καιρό νέες γνώσεις έχουν συσσωρευθεί αναφορικά με την ύπαρξη ενός σημαντικού αριθμού αυξητικών παραγόντων στο νεφρό. Οι παράγοντες αυτοί παίζουν ρόλο ευεργετικό ή καταστροφικό σε μια ποικιλία παθολογικών ή φυσιολογικών καταστάσεων. Ίσως κάποιοι από αυτούς να αποδειχθούν και χρήσιμες φαρμακολογικές ουσίες<sup>3,4,5</sup>. Σημαντικοί για τη νεφρική λειτουργία αυξητικοί παράγοντες θεωρούνται οι αυξητικοί παράγοντες οι προσομοιάζοντες προς την ινσουλίνη (IGFs), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), οι μετατρεπτικοί αυξητικοί παράγοντες α και β (TGFα-TGFβ), ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων (PDGF), οι αυξητικοί παράγοντες των ινοβλαστών (FGFs) και τέλος οι νευρικοί αυξητικοί παράγοντες (NGFs)<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Η διαβητική πειραματοσκλήρυνση όπως είναι γνωστό είναι η κύρια αιτία πρόκλησης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Περίπου 30-40% των διαβητικών ασθενών εμφανίζουν πειραματοσκλήρυνση. Η συχνότητα του τελικού σταδίου νεφρικής νόσου αυξάνει με ρυθμό περίπου 10% το χρόνο, ενώ οι διαβητικοί ασθενείς σύντομα θα αποτελούν σχεδόν το 50% των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια<sup>6</sup>. Το

πρόβλημα λοιπόν προσλαμβάνει σημαντικές ιατρικές και κοινωνικές διαστάσεις<sup>6,7</sup>. Παρά το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της διαβητικής νεφροπάθειας, η εξέλιξη της πειραματικής βλάβης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, ενώ είναι πλέον σαφώς καθορισμένο το σύνδρομο της διαβητικής νεφρικής υπερτροφίας-υπερλειτουργίας<sup>3,4,5,7</sup>. Η διαβητική νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται από μια πρώιμη νεφρική υπερτροφία, αύξηση του όγκου του σπειράματος και αύξηση της πειραματικής διήθησης (GFR). Αργότερα εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές αλλαγές στο πάχος της βασικής μεμβράνης του τριχοειδικού σπειράματος, η αύξηση της μεσαγγειακής εξωκυττάριας ουσίας, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του μεσαγγείου και τέλος η αυξημένη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα<sup>7,8</sup>. Το κύριο ερευνητικό ενδιαφέρον για την εντόπιση πιθανών σημαντικών παθογενετικών μηχανισμών εστιάζεται πλέον στη μελέτη των πρώιμων αλλαγών που συμβαίνουν στο νεφρό του διαβητικού<sup>8,9,10</sup>. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ανωμαλίες του άξονα GH/IGF-1 παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρώιμη φάση της διαβητικής νεφρικής νόσου<sup>11,12</sup>. Είναι από παλιά γνωστό ότι οι μεγαλακρικοί ασθενείς έχουν αυξημένο μέγεθος νεφρών καθώς και αυξημένη νεφρική λειτουργία, μεταβολές δηλαδή όμοιες με αυτές που παρατηρούνται κατά την πρώιμη φάση της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>12,13</sup>. Αντίθετα ασθενείς με έλλειψη GH έχουν μικρό μέγεθος νεφρών και μειωμένη νεφρική λειτουργία<sup>14,15,16,17</sup>. Επίσης από επιδημιολογικές μελέτες είναι γνωστό ότι τα παιδιά πριν την εφηβεία σπάνια εμφανίζουν διαβητική νεφροπάθεια, η εμφάνιση της οποίας συμπίπτει με τη σημαντική αύξηση της GH που παρατηρείται την περίοδο αυτή<sup>16</sup>. Τέλος, είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί ασθενείς και μάλιστα οι μη ρυθμιζόμενοι ικανοποιητικά, εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα GH που μπορεί να φθάνουν και 4 φορές πάνω από το φυσιολογικό<sup>16,17,18,19,20</sup>. Οι κλινικές αυτές παρατηρήσεις επιβεβαιώνονται πλέον και με πειραματικά δεδομένα. Έχει διαπιστωθεί ότι διαγονιδιακά (transgenic) ποντίκια με υπερέκφραση GH, εμφανίζουν προοδευτική υπερτροφία των σπειραμάτων, πειραματοσκλήρυνση και τέλος ουραιμία<sup>16,21,22</sup>. Αλλαγές όμοιες δηλαδή με αυτές που παρατηρούνται στο διαβητικό νεφρό. Φαίνεται λοιπόν ότι διαταραχές του άξονα GH/IGF-1 παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση κάποιων παθολογικών εκδηλώσεων από το νεφρό. Εντούτοις αν και πέρασαν 20 χρόνια, από τις αρχικές

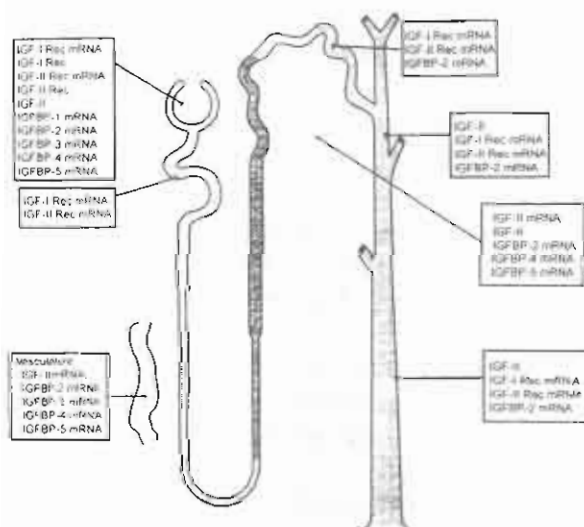
κλινικές παρατηρήσεις δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί πλήρως η συμμετοχή της GH στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας λόγω κυρίως των δυσκολιών που υπάρχουν στις διάφορες πειραματικές μελέτες<sup>8,16,21</sup>.

Η δυνατότητα χρησιμοποίησης της GH τα τελευταία χρόνια επέτρεψε τη μελέτη της δράσης της ορμόνης αυτής στη νεφρική λειτουργία τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο<sup>16,22</sup>. Χορήγηση GH σε άτομα με έλλειψη της ορμόνης αυτής, είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της GFR και της νεφρικής ροής πλάσματος (RPF)<sup>22,23,24</sup>. Η αύξηση αυτή της νεφρικής λειτουργίας συμπίπτει χρονικά με την αύξηση που παρατηρείται στον IGF-I μετά τη χορήγηση της GH, γεγονός που σημαίνει ότι η GH μετέχει στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και μάλιστα φαίνεται ότι η δράση της αυτή ασκείται μέσω του IGF-I<sup>23,24,25,26,27</sup>.

Οι περισσότερες γνώσεις που έχουν συγκεντρωθεί στο πεδίο αυτό αφορούν τη σύνθεση και δράση στον νεφρό της GH και του IGF-I, το νεφρικό δηλαδή «άξονα GH/IGF-I» και τούτο διότι το ενδιαφέρον εστιάζεται κυρίως στη μελέτη του IGF-I σα ρυθμιστή της νεφρικής λειτουργίας<sup>23,25,27</sup>.

#### Φυσιολογικός νεφρός, αυξητικοί παράγοντες (IGFs) και δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGFBPs)

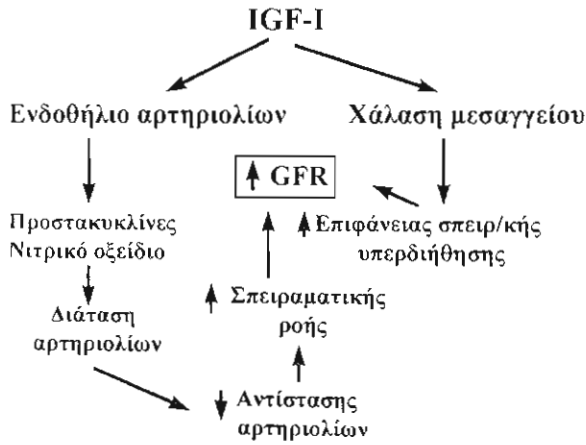
Ο ανθρώπινος νεφρός, όπως και άλλα όργανα του σώματος, έχει την ικανότητα να συνθέτει και να εκκρίνει βιολογικά δραστικούς IGF-I και IGF-II<sup>5, 22,23,25,27</sup> (Σχ. 1). Οι παράγοντες αυτοί



Σχήμα 1. Κατανομή των υποδοχέων της GH και των IGFs στα διάφορα μέρη του νεφρώνα.

έχουν μιτωγόνο δράση και συμμετέχουν στην αύξηση και διαφοροποίηση των διαφόρων ιστών και οργάνων. Ασκούν τις βιολογικές τους δράσεις σε ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς (IGF-IR και IGF-IIIR), ενώ κυκλοφορούν στο αίμα συνδεδεμένοι με ειδικές δεσμευτικές πρωτεΐνες, τις δεσμευτικές πρωτεΐνες των IGFs (IGFBPs)<sup>5,27,28</sup>. Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί η δεσμευτική πρωτεΐνη της GH (GHBP) και έξι δεσμευτικές πρωτεΐνες για τους IGFs γνωστές σαν IGFBPs (IGFBP-1 έως IGFBP-6)<sup>3,5,27,29</sup>. Σε φυσιολογικές καταστάσεις η IGFBP-3 είναι ο κύριος μεταφορέας των IGFs. Ο ρόλος αυτών των πρωτεϊνών συνίσταται στην προστασία των IGFs από την αποδόμηση καθώς επίσης και στη μεταφορά τους στους ιστούς-στόχους. Σήμερα όμως είναι γνωστό ότι οι πρωτεΐνες αυτές παίζουν εκτός από το ρόλο του απλού μεταφορέα και ένα σημαντικότερο ρόλο, αυτόν δηλαδή του ρυθμιστή των δράσεων των IGFs σε κυτταρικό επίπεδο<sup>3,16,22,29</sup>. Είναι δυνατόν να προάγουν ή να αναστέλουν τη βιολογική δράση των IGFs, τροποποιώντας σε τοπικό επίπεδο τη βιοδραστικότητά τους<sup>3,16,30</sup>. Οι δεσμευτικές αυτές πρωτεΐνες φθάνουν στο νεφρό μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, αλλά επίσης παράγονται και τοπικά<sup>24,27</sup>. Τέλος μια ομάδα πρωτεολυτικών ενζύμων τα οποία δρουν σαν πρωτεάσες αυτών των δεσμευτικών πρωτεϊνών μπορούν να επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των IGFs τροποποιώντας τη δράση τους<sup>31</sup>.

Από διάφορες κλινικές παρατηρήσεις και πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι ο IGF-I συμμετέχει στη ρύθμιση των αιμοδυναμικών του νεφρού<sup>2,5,10,25,27,28</sup>. Η δυνατότητα χορήγησης ανθρωπίου τύπου ανασυνδυσσμένου IGF-I (rhIGF-I) επέτρεψε τη μελέτη της δράσης του παράγοντα αυτού στο νεφρό, τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο<sup>16,22</sup>. Χορήγηση λυτών rhIGF-I σε ανθρώπους προκαλεί αύξηση της GFR, RPF καθώς επίσης και της κάθαρσης της κρεατινίνης. Αυξάνει δηλαδή το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης<sup>5, 25,28,29</sup>. Σε ποντίκια, στα οποία γίνονταν συνεχείς μετρήσεις της νεφρικής κάθαρσης, διαπιστώθηκε ότι η έγχυση του IGF-I προκαλούσε σημαντική αύξηση της σπειραματικής διήθησης με σύγχρονη μείωση της αντίστασης των αρτηριολίων. Φαίνεται λοιπόν ότι ο ενδογενής ή εξωγενής IGF-I μπορεί να αυξάνει τη σπειραματική διήθηση αφενός μεν προκαλώντας χάλαση του μεσαγγείου αφετέρου δε ελαττώνοντας τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (Σχ. 2)<sup>5,16,25,27,28</sup>. Δεν αποκλείεται όμως να μετέχουν και άλλοι βιολογικοί



Σχήμα 2. Βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ο IGF-I μπορεί να αυξήσει τη σπειραματική διήθηση.

μεσολαβητές σ' αυτή τη διαδικασία όπως είναι για παράδειγμα οι προσταγλανδίνες και το οξύτιο του αζώτου<sup>5,25,27,28</sup>.

#### Διαβητική νεφροπάθεια, αυξητικοί παράγοντες (IGFs) και δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGFBPs)

Για πρώτη φορά το 1988 ο Flyvbjerg και συνεργ<sup>22,23</sup> διαπίστωσαν σε διαβητικά ποντίκια ταχεία αύξηση του νεφρικού IGF-I μέσα στις πρώτες ώρες μετά από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης<sup>15,22,29</sup>. Η αύξηση αυτή του νεφρικού IGF-I φθάνει στη μέγιστη τιμή 24-48 ώρες μετά την πρόκληση του διαβήτη και επιστρέφει στα αρχικά του επίπεδα μετά 4 περίπου ημέρες<sup>22,23</sup>. Στη συνέχεια παρατήρησαν αύξηση του μεγέθους του νεφρού η οποία έπεται χρονικά. Δηλαδή προηγείται η αύξηση του νεφρικού IGF-I της αύξησης του μεγέθους καθώς και της λειτουργίας του νεφρού<sup>22,23</sup>. Η χορήγηση ινσουλίνης είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του νεφρικού IGF-I καθώς και της νεφρικής λειτουργίας<sup>22,23</sup>. Τόσο η αύξηση του νεφρικού IGF-I όσο και η υπερτροφία που παρατηρείται στο νεφρό στα διαβητικά ποντίκια, είναι ανάλογη με τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος γεγονός που σημαίνει ότι αυτή η αύξηση του νεφρικού IGF-I είναι υπεύθυνη για την έναρξη της αύξησης του μεγέθους του νεφρού στο διαβήτη<sup>9</sup>. Δεν έχει όμως διευκρινισθεί που οφείλεται αυτή η αύξηση του νεφρικού IGF-I. Είναι δυνατόν να οφείλεται είτε σε αυξημένη τοπική παραγωγή είτε σε αυξημένη «παγίδευση» του IGF-I της συστηματικής κυκλοφορίας που φθάνει στο νεφρό<sup>15,22,29,30</sup>. Η τελευταία πιθανότητα μπορεί να ερμηνευθεί είτε με αλλαγές στους υποδοχείς του IGF-I στο νεφρό εί-

τε με αλλαγές στα επίπεδα των IGFBPs της συστηματικής κυκλοφορίας ή του νεφρού<sup>31,32,33,34</sup>. Ο νεφρικός IGF-I, ανεξάρτητα από την GH, διεγείρει άμεσα τη νεφρική λειτουργία και μετά μερικές μέρες προκαλεί και αύξηση του μεγέθους του νεφρού. Εμφανίζει δηλαδή «νεφροτρόπο δράση» και μετέχει στα πρώιμα γεγονότα που οδηγούν στη νεφρική υπερτροφία<sup>22,29,35</sup>.

Έγχυση rhIGF-I σε ζώα προκαλεί αύξηση τόσο του ρυθμού της GFR όσο και της RPF αποδεικνύοντας την απ' ευθείας δράση του IGF-I στη νεφρική λειτουργία<sup>22,23,25</sup>. Περαιτέρω μελέτες έχουν δείξει ότι έγχυση rhIGF-I σε υποφυσεκτομηθέντα ποντίκια, σε ποντίκια νάνους με έλλειψη GH καθώς και σε ποντίκια με ακέραια υποφυσιική λειτουργία προκαλούσε αύξηση του μεγέθους του νεφρού μέσα σε λίγες ημέρες ή και μερικές εβδομάδες<sup>15,35,36</sup>. Ο IGF-I ασκεί τις δράσεις του αυτές σε κυτταρικό επίπεδο προάγοντας τόσο τον πολλαπλασιασμό όσο και τη διαφοροποίηση των κυττάρων<sup>1</sup>.

Περαιτέρω αποδεικνύει ότι ο IGF-I μπορεί να μετέχει στις πρώιμες αλλά ίσως και στις όψιμες αλλαγές που συμβαίνουν στο διαβητικό νεφρό παρέχονται από πειράματα σε διαβητικά ποντίκια-νάνους με έλλειψη δηλαδή GH καθώς και σε διαβητικά ποντίκια με ακέραια την υπόφυση<sup>25,26,36,37</sup>. Διαπιστώθηκε ότι τα ποντίκια-νάνοι εμφανίζουν ελαφρότερες και βραδύτερες νεφρικές αλλαγές σε σχέση με τα ποντίκια που έχουν ακέραια υπόφυση. Δηλαδή φαίνεται ότι η GH από μόνη της μετέχει στη ρύθμιση της αύξησης του νεφρού<sup>22,38</sup>. Σε μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας 6 μηνών διαπιστώθηκε ότι, τα διαβητικά ποντίκια με έλλειψη GH παρουσίαζαν ελαφρότερου βαθμού νεφρική υπερτροφία καθώς και μικρότερη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα σε σύγκριση με τα διαβητικά ποντίκια που είχαν ακέραιη την υποφυσιική λειτουργία<sup>22,23</sup>. Τέλος μείωση των επιπέδων του νεφρικού IGF-I, με χορήγηση μακράς διάρκειας αναλόγου της σωματοστατίνης (octreotide), είχε σαν αποτέλεσμα αναστολή της νεφρικής υπερτροφίας και μείωση της αποβολής λευκωματίνης στα ούρα<sup>39,40</sup>. Τα παραπάνω λοιπόν συνηγορούν στο ότι ο IGF-I δρα σαν ένας «εναρκτήριο» αυξητικός παράγοντας για τη νεφρική υπερτροφία που εμφανίζεται στο διαβήτη<sup>22,29,40</sup>.

Τέλος, προκειμένου να εκτιμηθεί η πιθανή συμμετοχή του IGF-I υποδοχέα στις αρχικές νεφρικές αλλαγές του διαβήτη μετρήθηκαν ο αριθμός και η συγγένεια των IGF-I υποδοχέων σε

υπερτροφικούς διαβητικούς νεφρούς<sup>22,23,41</sup>. Δεν βρέθηκαν αλλαγές ούτε στον αριθμό ούτε στη συγγένεια αυτού του τύπου των υποδοχέων μέσα στις πρώτες 7 μέρες από την πρόκληση του διαβήτη, παρόλη την αύξηση του νεφρικού IGF-I. Φαίνεται δηλαδή ότι αυτή η αύξηση δεν οφείλεται σε αλλαγές στο επίπεδο των υποδοχέων<sup>41</sup> τουλάχιστον σε πρώιμη φάση. Εν τούτοις δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα ότι ίσως να συμβαίνουν αλλαγές της κινητικής των υποδοχέων σε ειδικά τμήματα του νεφρώνα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι διαπιστώθηκε αυξημένη ικανότητα σύνδεσης και των δύο τύπων υποδοχέων καθώς και της έκφρασής τους (IGF-IRmRNA και IGF-II Man 6-P-RmRNA) σε αργότερη φάση (2 εβδομάδες μετά τη πρόκληση διαβήτη), γεγονός που σημαίνει ότι είναι πιθανόν να συμμετέχουν στη παθολογία της σπειραματοσκλήρυνσης. Ίσως αυτοί οι δύο διαφορετικοί τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία τους, IGF υποδοχείς, να παίζουν διαφορετικούς ρόλους στις διάφορες φάσεις της εμφάνισης της διαβητικής νεφρικής νόσου<sup>29,40,41,42</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι συγχρόνως με τις αλλαγές του νεφρικού IGF-I συμβαίνουν και αλλαγές στα επίπεδα των κυκλοφορούντων δεσμευτικών πρωτεϊνών. Έτσι ενώ μειώνονται σημαντικά τα επίπεδα της IGFBP-3 του πλάσματος αυξάνονται σημαντικά τα επίπεδα της IGFBP-1<sup>43</sup>. Οι αλλαγές αυτές είναι αντιστρόφως ανάλογες με τα επίπεδα της ινσουλίνης. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου I τα επίπεδα της IGFBP-1 του πλάσματος είναι αυξημένα και είναι αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας του πλάσματος. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II έχουν περιγραφεί αυξημένα επίπεδα IGFBP-1<sup>22,23</sup> αλλά αυτά δε φθάνουν τα επίπεδα που παρατηρούνται στον διαβήτη τύπου I<sup>22,23</sup>. Τόσο στον πειραματικό όσο και στο μη ρυθμιζόμενο διαβήτη τα επίπεδα της IGFBP-3 του πλάσματος είναι μειωμένα<sup>16,22,23</sup>. Μετά από αυτά οδηγούμαστε στη σκέψη ότι τα επίπεδα της IGFBP-3 μπορούν, τουλάχιστον εν μέρει, να ερμηνεύσουν στους διαβητικούς αρρώστους τα ελαττώματα επίπεδα του IGF-I<sup>22,23</sup>.

Φαίνεται όμως ότι εκτός από το πλάσμα συμβαίνουν αλλαγές και στις IGFBPs του νεφρού. Μετρήθηκαν οι IGFBPs στο νεφρό 4 μέρες μετά χορήγηση στρεπτοζοκίνης σε ποντίκια<sup>22,23</sup>. Διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων των IGFBPs και μάλιστα της IGFBP-1<sup>22</sup> και αυτή η

αύξηση συνέπιπτε με την παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων του νεφρικού IGF-I<sup>15,16,23</sup>. Αυτή η σύγχρονη αύξηση δείχνει ότι οι IGFBPs μετέχουν ενεργά στον καθορισμό της νεφροτρόπου δράσης του IGF-I είτε προάγοντας είτε αναστέλλοντας αυτόν<sup>16,22,23</sup>. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι μεταβολές που παρατηρούνται στη κυτταρική κατανομή της έκφρασης των δεσμευτικών πρωτεϊνών (IGFBPs-mRNA)<sup>16,23</sup>. Έχουν βρεθεί διαφορές στη συμπεριφορά των IGFBPs στα διάφορα σημεία του φλοιού και του μυελού του νεφρού. Δηλαδή ενώ αυξάνεται η έκφραση IGFBP-1 mRNA του φλοιού του νεφρού και της IGFBP-5 mRNA του μυελού μειώνονται τα επίπεδα της IGFBP-1 mRNA του μυελού και της IGFBP-5 mRNA του φλοιού. Εκτός από το να μεταφέρουν τον IGF-*i* οι πρωτεΐνες αυτές φαίνεται ότι ασκούν ρόλο τοπικών ρυθμιστικών παραγόντων. Είναι πιθανόν αυτές οι μεταβολές να έχουν παθολογική δράση στο νεφρό<sup>5,15,16,22</sup>.

Οι αλλαγές της έκφρασης των IGFBPs συμβαίνουν στα πρώιμα στάδια της διαβητικής νεφρικής νόσου, αλλά διατηρούνται μέχρι και 6 μήνες μετά την εμφάνιση του διαβήτη<sup>15,16</sup>. Αυτές οι μεταβολές που παρατηρούνται στην έκφραση των δεσμευτικών πρωτεϊνών στο νεφρό, ενισχύουν την άποψη, ότι τουλάχιστον κάποιες από αυτές μπορεί να συμμετέχουν στην εμφάνιση των πρώιμων νεφρικών αλλαγών στον πειραματικό διαβήτη<sup>23</sup>. Η αρχική λοιπόν αύξηση του νεφρικού IGF-I στα διαβητικά ζώα που ακολουθείται από το σύνδρομο της νεφρικής υπερτροφίας-υπερλειτουργίας μπορεί να οδηγεί σ' ένα καταρράκτη παθολογικών διεργασιών που οδηγούν τελικά στη γνωστή διαβητική νεφροπάθεια. Δεν υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι ο νεφρικός IGF-I μετέχει στη «διατήρηση» της νεφρικής υπερτροφίας-υπερλειτουργίας, για μεγάλο χρονικό διάστημα<sup>16,22,29,42,43</sup>.

#### Διαβητική νεφροπάθεια και ανάλογα σωματοστατίνης

Αφού λοιπόν είναι εμφανής η συμμετοχή της GH και του IGF-I στις πρώιμες αλλαγές της διαβητικής νεφροπάθειας, έγινε προσπάθεια θεραπευτικής παρέμβασης που είχε σαν στόχο την αναστολή της δράσης των παραπάνω παραγόντων. Αυτή επιτυγχάνεται με τη χορήγηση αναστολέων σωματοστίνης μακράς διάρκειας, το γνωστό οκτρεοτιδίο<sup>15,22,23</sup>.

Η χορήγηση οκτρεοτιδίου «μειώνει» τα επίπεδα της GH και του IGF-I τόσο στα ζώα όσο

και στον άνθρωπο<sup>40,44,45</sup>. Χορήγηση οκτρεοτιδίου σε διαβητικά ποντίκια τις πρώτες 4 μέρες μετά την πρόκληση του διαβήτη αναστέλλει πλήρως την πρόωμη αύξηση του νεφρικού IGF-I καθώς επίσης και τη νεφρική υπερτροφία<sup>22,33,45</sup>. Η δράση του οκτρεοτιδίου στο μέγεθος του νεφρού είναι εμφανής τις πρώτες 24-48 ώρες, που σημαίνει ότι η δράση του αναλόγου στο μέγεθος του νεφρού δεν ασκείται μέσω της δράσης του στη νεφρική λειτουργία αλλά μέσω καταστολής του νεφρικού IGF-I<sup>22,29,45</sup>.

Επειδή τα αποτελέσματα από την βραχεία χορήγηση του οκτρεοτιδίου ήταν ενθαρρυντικά η έρευνα προχώρησε σε μακροχρόνιες μελέτες προκειμένου να ερευνηθεί η δράση του οκτρεοτιδίου μετά από πολύμηνη χορήγηση. Σε μελέτες διάρκειας 6 μηνών σε ποντίκια, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση οκτρεοτιδίου προκαλούσε σημαντική μείωση του βάρους του νεφρού, ενώ διατηρούσε φυσιολογική την αποβολή λευκοματινης στα ούρα<sup>45</sup>. Επί του παρόντος δεν υπάρχει άμεση απόδειξη ότι ο IGF-I μετέχει στη «διατήρηση» της διαβητικής υπερτροφίας και υπερλειτουργίας και τίθεται το ερώτημα εάν βοηθά τη διαβητική νεφροπάθεια μακροπρόθεσμα η χορήγηση οκτρεοτιδίου.

Στον άνθρωπο η χορήγηση οκτρεοτιδίου είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της GFR και της RPF<sup>22,29,44,45</sup>. Η οξεία κατασταλτική δράση του οκτρεοτιδίου στη νεφρική λειτουργία σε διαβητικούς ασθενείς σχετίζεται και με τα μειωμένα επίπεδα του γλουκαγόνου του πλάσματος, το οποίο είναι πιθανόν να μετέχει στη διαβητική υπερτροφία. Παραμένει προς το παρόν όμως άγνωστο εάν αυτή η μείωση του γλουκαγόνου εξακολουθεί να υπάρχει και σε χρόνιες καταστάσεις<sup>22,29</sup>.

Είναι ενδιαφέρον ότι η 6μηνη χορήγηση οκτρεοτιδίου σε διαβητικούς ασθενείς προκάλεσε μείωση της GFR και RPF και αποκατάσταση της μικρολευκωματουρίας<sup>44</sup>, ενώ τρίμηνη χορήγηση του οκτρεοτιδίου σε ασθενείς με IDDM είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της νεφρικής λειτουργίας και του μεγέθους των νεφρών, χωρίς σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της GH, του γλουκαγόνου και της HbA1c, αλλά με σημαντική ελάττωση στα επίπεδα του IGF-I στη κυκλοφορία<sup>22,29</sup>.

Τελικά φαίνεται ότι το οκτρεοτιδίο αναστέλλει την αύξηση τόσο του νεφρού IGF-I όσο και του IGF-I της κυκλοφορίας καθώς επίσης και του γλουκαγόνου<sup>22,23</sup>. Επίσης ελαττώνει το μέγεθος του νεφρού τουλάχιστον κατά την αρχική φάση<sup>23</sup>. Μετά από μακροχρόνια χορήγηση συνεχίζει να

επηρεάζει το μέγεθος και τη λειτουργία του νεφρού και επίσης να προκαλεί μείωση της αποβολής λευκοματινης στα ούρα<sup>44</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές μας κάνουν να πιστεύουμε σήμερα ότι ο IGF-I μετέχει στην έναρξη της αύξησης του μεγέθους του νεφρού<sup>22,27,29</sup>. Οι πρόσφατες μελέτες εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στη διαλεύκανση της δράσης του οκτρεοτιδίου στα διάφορα είδη των δεσμευτικών πρωτεϊνών (IGFBPs) τόσο στη συστηματική κυκλοφορία όσο και στους διάφορους ιστούς<sup>22,29,45,46,47</sup>.

Συμπερασματικά λοιπόν, ο IGF-I είναι ένας από τους πολλούς βιοχημικούς και ορμονικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται για τη συμμετοχή τους στις πρώιμες διεργασίες της διαβητικής νεφροπάθειας. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να κατευθυνθεί στη διαλεύκανση του ρόλου των ειδικών IGFBPs στο σακχαρώδη διαβήτη και στον τρόπο με τον οποίο μετέχουν σε επίπεδο ιστών στην εμφάνιση των επιπλοκών του. Μένει επίσης να διευκρινιστεί ποιο κλάσμα του IGF-I μεταφέρει το μήνυμα για τον πολλαπλασιασμό των νεφρικών κυττάρων. Η κατανόηση του μηχανισμού της αύξησης των επιπέδων του IGF-I στο διαβητικό νεφρό και η συσχέτισή του με την πρόωμη νεφρική υπερτροφία και υπερλειτουργία καθώς και την όψιμη σπειραματοσκλήρυνση μπορεί να βοηθήσει στο σχεδιασμό νέων μεθόδων προληπτικής θεραπείας της νόσου.

**Ευχαριστίες:** Θερμές ευχαριστίες εκοράζονται στον Διευθυντή της Κλινικής Επ. Καθηγητή Δρ. Γερ. Κρασά για τη συμβολή του στη συγγραφή της ανασκόπησης αυτής, όπως επίσης και στην κα Έλσα Αντωνίου για τη δακτυλογράφηση των κειμένων.

## Βιβλιογραφία

1. *Bach LA, Rechler MM.* Insulin-like growth factors and diabetes. *Diabetes Metab Rev (UNJTED STATES)* 1992; 8 (3): 229-257.
2. *Wolf AS, Bosch RJ, Fine LG.* Growth factors in the pathogenesis of renovascular complications of diabetes mellitus. *J Hypertens suppl (England)*, 1992; 10(1): S11-S16.
3. *Schwieger J, Fine LG.* Renal hypertrophy, growth factors, and nephropathy in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1990; 10(3): 232-253. U.S.
4. *Flyvbjerg A.* Growth factors and diabetic complications. *Diabet Med (ENGLAND)* 1990; 7(5): 387-399.
5. *Feld S, Hirsthberg R.* Growth Hormone, the Insulin-like growth factors system and the Kidney *Endocr Rev.* 1986; 17(5): 423-480.
6. *Renal Data System.* USRDS 1990 Annual Data Report: The National Institute of Health The National Insti-

- tute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD August 1990.
7. Bilous WR. The relationship between Structural and Functional Abnormalities in Diabetics. Nephropathy In Textbook of Diabetes Ed. by Pickup John and Williams Gareth by Blackwell Scientific Publications 1991; Vol. 2, 671-679.
  8. Castellino P, Shohat J, De Franco RA. Hyperfiltration syndrome and diabetic nephropathy: is it the beginning? Or is it the end? Semin Nephrol. (UNITED STATES) 1990; 10(3): 228-241.
  9. Seyer Hansen K. Renal hypertrophy in experimental diabetes: relation to severity of diabetes. Diabetologia 1997; 13: 141-143.
  10. Hostetter TH, Troy JJ, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. Kidney Int 1981; 19: 410-415.
  11. Elliot S, Striker LJ, Peien EP, Conti FG, Striker GE. The contribution of the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor I. Ed. By A. Flysbjerg, H. Orska and KG. M.M. Alberti. 1993 John Wiley and sons Ltd 255-270.
  12. LeRoith D, Werner H, Philip M, Roberts CT Jr. The role of insulin-like growth factors in diabetic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. (UNITED STATES) 1993; 22 (5): 722-726.
  13. Ikko D, Junngren H, Luff R. Glomerular filtration rate and renal plasma flow in acromegaly. Acta Endocrinol (Copenh) 1956; 21: 226-236.
  14. Kleinman KS, Glassock RI. Glomerular filtration rate fails to increase following protein ingestion in hypothalamo-hypophyseal deficient adults. Am J Nephrol 1986; 6: 169-174.
  15. Hammerman MR, Miller Steven B. The growth hormone insulin-like growth factor axis in Kidney revisited. Am J Physiol 1993; 265 part 2 (1) F1-F14.
  16. Phillip M, Landau D, Segev Y, Weiss O, Ratz J. Insulin-Like Growth Factors (IGFs) and IGF-Binding Proteins in Diabetic Kidney disease. Israel J Med Sci 1995; 31: 712-716.
  17. Bach LA, Rechler MM. Insulin-like growth factors and diabetes. Diabetes Metab Rev (UNITED STATES) 1992; 8(3): 229-257.
  18. Lundback K, Christensen NJ, Jensen VA, Johansen K, Olsen TS, Hansen AP, Orskov H, Osterby R. Diabetes, diabetic angiopathy and growth hormone (hypothesis). Lancet 1970; ii: 131-133.
  19. Hansen AP, Johansen K. Diurnal pattern of blood glucose, serum FFA, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetic. Diabetologia 1970; 6: 27-33.
  20. Molnar GD, Taylor WE, Langworthy A, Faimurechi V. Diurnal growth hormone and glucose abnormalities in unstable diabetics: studies of ambulatory-fed subjects during continuous blood glucose analysis. J. Clin Endocrinol Metab 1972; 34: 837-846.
  21. Doi T, Striker LJ, Gibson CC, Agostoni LYC, Brinster RL, Striker GE. Glomerular lesions in mice transgenic for growth hormone and insulin like growth factor. Relationship between increased glomerular size and mesangial sclerosis Am J Pathol 1990; 137: 541-552.
  22. Flysbjerg A. The role of Insulin-like Growth factor I in initial Renal Hypertrophy in Experimental Diabetes. Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor I. Ed. by Flysbjerg A, Orskov H and Alberti KGMM John Wiley and Sons Ltd 1993; 271-305.
  23. Flysbjerg A, Landau D, Donnem H, Hernandez L, Gronboek B, Leroith D. The role of Growth Hormone, Insulin-like Growth Factors (IGFs) and IGF-Binding Proteins in Experimental Diabetic Kidney Disease. Metabolism 1995; 44: 10 suppl 4 (October): 67-71.
  24. Kopple JD, Hirschberg R. Physiological effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on the Kidney. Miner Electrolytic Metab 1990; 16: 82-88.
  25. Hirschberg R, Kopple JD. Evidence that insulin-like growth factor I increases renal plasma flow and glomerular filtration rate in fasted rats. J Clin Invest 1989; 83: 326-330.
  26. Skottnier A, Clark RG, Fryklund L, Robinson ICAE. Growth responses in a mutant dwarf rat to human growth hormone and recombinant human insulin-like growth factor I. Endocrinology 1989; 124: 2519-2526.
  27. Feld S, Hirschberg R. Insulin-Like Growth Factor I and the Kidney. TEM 1996; 7, 3: 185-193.
  28. Hirschberg R, Kopple JD. Insulin-like growth factor I and renal function Diabetes Reviews 1995; 3: 2, 177-195.
  29. Flysbjerg A, Mogensen CE, Osterby R, Skov H. Renal hypertrophy in experimental diabetes. J Diabet Complications (UNITED STATES) 1991; 5 (2-3) 62-64.
  30. Herington AC, Ymer SI, Trong TS. Does the serum binding protein for growth hormone have a functional role? Acta Endocrinol (Copenh) 1991; 124: 14-20.
  31. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Nagaoka I, Tomino Y, Koide H. mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. Diabetes (United States) 1993; 42(3): 450-456.
  32. Weiss O, Anner H, Nephesh I, Alayoff A, Bursztyn M, Ratz J. Insulin-like growth factor I and Insulin-like factor I receptor gene expression in the Kidney of chronic hypoinsulinemic and hyperinsulinemic rat. Metabolism 1995; 44 (8): 982-986.
  33. Landau D, Chin E, Bondy C. Expression of insulin-like growth factor binding proteins in the rat kidney: effects of long-term diabetes. Endocrinology 1995; 136(5): 1835-1842.
  34. Werner H, Shen-Orr, Stannard B, Burguera B, Roberts Jr, Le Roith D. Experimental diabetes increases insulin-like growth factor I and I receptor concentration and gene expression in Kidney. Diabetes (UNITED STATES) 1990; 39 (12): 1490-1497.
  35. Bach LA. IGF-I and IGF binding proteins in diabetes-related kidney growth. Growth Regular (SCOTLAND) 1992; 2 (1) 30-30.
  36. Guler HP, Zapf J, Scheinwiler E, et al. Recombinant human insulin like growth factor I stimulates growth and has distinct effects on organ size in hypophysectomized rats. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:

4889-4893.

37. Hoogenberg K, ter Wee PM, Lievever AG, Sluiter WJ, Dullaart RP. Insulin-like growth factor I and altered renal hemodynamics in growth hormone deficiency, acromegaly and type I diabetes mellitus. *Transplant Proc (UNITED STATES)* 1994; 26(2): 505-507.
38. Falkheden T, Wickbom I. Renal function and Kidney size following hypophysectomy in man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1965; 48: 348-354.
39. Flyvbjerg A, Marshall SM, Frystyk J, Hansen KW, Harris AG, Orskov H. Octreotide administration in diabetic rats: effects on renal hypertrophy and urinary albumin excretion. *Kidney Int* 1992; 41: 805-812.
40. Gronback H, Nielsen B, Frystyk J, Orskov H, Flyvbjerg A. Effect of octreotide on experimental diabetic renal and glomerular growth-importance of early intervention. *J Endocrinol (ENGLAND)*, 1995; 147(1): 95-102.
41. LeRoith D, Adamo M, Werner H, Roberts CT. Insulin-like growth factors, their binding proteins and receptors as growth regulators in normal physiology and pathological states. *Trends Endocrinol Metab* 1991; 2: 134-139.
42. Phillip M, Werner H, Palese T, Kowarski AO, Stannard B, Bach LA, LeRoith D, Roberts CT Jr. Differential accumulation of insulin-like growth factor I in Kidneys of pre and postpubertal streptozotocin-diabetic rats *J Mol Endocrinol (England)* 1994; 12(2): 215-224.
43. Baxter RC, Martin JL. Radio immunoassay of growth hormone dependent insulin - like growth factor binding protein in human plasma. *J Clin Invest* 1986; 78: 1504-1512.
44. Serri O, Beaugard H, Brazea P, Aribat T, Lambert J, Harres AG, Vachon L. andostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes *JAMA* 1991; 265: 888-892.
45. Flyvbjerg A, Marshall SM, Frystyk J, Hansen KW, Harris AG, Orskov H. Octreotide administration in diabetic rats: effects on Kidney growth and urinary albumin excretion. *Kidney Int* 1992; 41: 805-812.
46. Hirschberg R, Kopple JD. Increase in renal plasma flow and glomerular filtration rate during growth hormone treatment may be mediated by insulin-like growth factor I. *Am J Nephrol* 1988; 8: 249-253.
47. Krolewski AS, Warram III, Christlieb AR, Busick J, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-794.

**Λέξεις κλειδιά**

Σακχαρώδης Διαβήτης-I

Σακχαρώδης Διαβήτης-II

IGF-I

Αυξητικοί παράγοντες (GFs)

Διαβητική νεφροπάθεια

Ανάλογα σωματοστατίνης

**Αυξητικοί παράγοντες και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια**

Κ. Παζαΐτου - Παναγιώτου

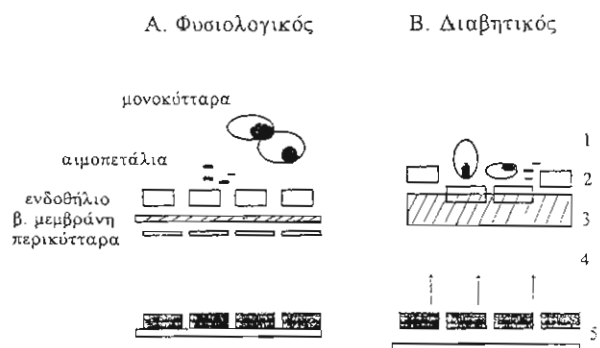
Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια απ' τις πιο σοβαρές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Είναι γνωστό ότι 40.000 άτομα περίπου σ' όλο τον κόσμο κάθε χρόνο τυφλώνονται από την επιπλοκή αυτή. Παρουσιάζεται με δύο μορφές την απλή και την υπερπλαστική. Τα ευρήματά της είναι αρχικά τα μικροαγγεία και οι στικτές αιμορραγίες και αργότερα οι μεγαλύτερες αιμορραγίες, τα εξιδρώματα, οι ανωμαλίες φλεβών, τα νεόπλαστα τριχοειδή αγγεία, ο ινώδης συνδετικός ιστός και η αιμορραγία του υαλοειδούς<sup>1</sup>.

**Φυσιοπαθολογία της αμφιβληστροειδοπάθειας**

Οι βασικές ανατομικές αλλοιώσεις σε όλα τα στάδια της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι καλά γνωστές. Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς διαφέρουν από όλα τα άλλα αγγεία του σώματος στο ότι υπάρχει μια ένα προς ένα σχέση μεταξύ του αριθμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και των στηρικτικών τους περικυττάρων<sup>2</sup>. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, επίσης, διαφέρουν από εκείνα των αγγείων των άλλων ιστών, πλην του εγκεφάλου, στο ότι έχουν μια ειδική αδιαπερατότητα σε ορισμένες ουσίες, δηλαδή σχηματίζουν τον αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μαζί με τη βασική μεμβράνη σχηματίζουν τον αυλό των τριχοειδών με αντιθρομβωτικές, αντιαιμοπεταλιακές και ινοδωλυτικές δραστηριότητες. Τα περικύτταρα περιβάλλουν την εξωτερική περιμετρο των τριχοειδών (Σχ. 1) και πιθανότατα χρησιμοποιούνται για να εξασφαλίσουν τη δομική ακεραιότητα των αγγείων. Στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια τα περικύτταρα προοδευτικά χάνονται<sup>3</sup> και αυτό συνοδεύεται από διάταση των τριχοειδών, ανάπτυξη shunts και ελάττωση της παροχής αίματος στις γειτονικές περιοχές. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα χάνονται επίσης, αφήνοντας στη θέση του μικρού αγγείου ένα απλό σωλήνα, που αποτελείται από τη βασική μεμβράνη. Αυτά τα ακυτταρικά τριχοειδή συνοδεύονται από έλλειψη διάχυσης και μικροαγγεία. Όταν κάποιο κριτικό επίπεδο ισχαιμίας παρατηρηθεί τότε εύθραυστα καινούργια αγγεία αναπτύσσονται, που συχνά ρήγνυνται οδηγώντας σε αιμορραγία.

Είναι προφανές, λοιπόν, ότι η λειτουργική σχέση μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων του





**Σχήμα 1.** Σχηματική αναπαράσταση της εμπλοκής των αυξητικών παραγόντων στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι αριθμοί στα δεξιά αντιπροσωπεύουν τα παθολογικά φαινόμενα. 1) Τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, πιθανόν μέσω γλυκοζυλιωμένων υποδοχέων, αυξάνοντας την παραγωγή κυτοκινών που διασπούν την εξωκυττάρια ουσία και επιτρέπουν τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ηπαρίνη των μαστοκυττάρων μπορεί να ενεργοποιήσει τον FGF. 2) Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο καταστραμμένο ενδοθήλιο μπορεί ν' αυξήσει την παραγωγή του PDGF, ο οποίος προκαλεί την μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων και πιθανόν τον πολλαπλασιασμό τους. 3) Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης με τις χημικές αλλαγές στην σύστασή της, αλλάζει την κύτταρο προς κύτταρο επαφή μεταξύ περικυττάρων-ενδοθηλιακών κυττάρων, πιθανόν μεταβάλλει τη δραστηριότητα του IGF-I και PDGF και αλλάζει τη δέσμευση και την δραστηριότητα του FGF. Η τοπική ισχαιμία αυξάνει τον VEGF, δίνοντας αρχή στην αγγειογένεση. 4) Η απώλεια των περικυττάρων μειώνει την αγγειογενετική αναστολή, πιθανόν μέσω μείωσης του TGF-β που φθάνει στα ενδοθηλιακά κύτταρα. 5) Ανάλογα φαινόμενα που παρατηρούνται στα κύτταρα του μελάχρου επιθηλίου οδηγούν στην παραγωγή αυξητικών παραγόντων που μέσω των νευρικών σειρών φθάνουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>2</sup>.

αμφιβληστροειδούς και των περικυττάρων είναι πολύ σημαντική. Μπορούν τα περικύτταρα να παράγουν κάποιους παράγοντες που είναι σημαντικοί για τη φυσιολογική ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων; Αποδείχθηκε ότι τα περικύτταρα αναπτυσσόμενα σε καλλιέργειες σε επαφή με τα ενδοθηλιακά κύτταρα καταστέλλουν την ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους<sup>1</sup>. Σε απουσία επαφής αλλά με ελεύθερη πρόσβαση παραγόντων, που διαχέονται στο καλλιεργητικό υλικό, αυτή η καταστολή αίρεται. Άλλα κυτταρικά στοιχεία δεν μπορούν να παράγουν αυτό το ανασταλτικό αποτέλεσμα. Η ενέργεια από τη φωτοπηξία με laser παραλαμβάνεται

μόνο από τα κύτταρα του μελάχρου επιθηλίου. Έτσι τα κύτταρα αυτά που είναι κάτω από τον αμφιβληστροειδή υφίσταται την καταστροφή της φωτοπηξίας, οδηγώντας στην άποψη ότι τα κύτταρα του μελάχρου επιθηλίου παίζουν επίσης ρόλο μαζί με άλλα κύτταρα στη φυσιολογία του αμφιβληστροειδούς. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι τα κύτταρα του μελάχρου επιθηλίου παράγουν καταστολείς και διεγέρτες του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Ένα άλλο γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, που απαντάται σ' όλα τα τριχοειδή του σώματος διαβητικών ασθενών και βεβαίως είναι ένα πρώιμο εύρημα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Έγινε πολύ δουλειά για να διαπιστωθούν οι χημικές αλλαγές που οδηγούν στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης και η αρχική ανωμαλία φαίνεται ότι είναι η αυξημένη μη ενζυματική γλυκοζύλιωση του κολλαγόνου τύπου IV. Η αύξηση του πάχους της βασικής μεμβράνης αυξάνει την απόσταση μεταξύ περικυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων με επόμενη αλλαγή κάθε σήματος μεταξύ αυτών των κυτταρικών τύπων.

#### Μηχανισμοί ενεργοποίησης αυξητικών παραγόντων

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πιθανό ότι εμπλέκονται σε κάποια ή όλα τα στάδια της παθογένειας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Είναι δύσκολο όμως να πούμε σε ποιο στάδιο εμπλέκονται ακριβώς και με ποιο μηχανισμό. Μπορεί η υπεργλυκαιμία να θέτει σε ενέργεια μια αλλαγή στο κυτταρικό περιβάλλον, που να περιλαμβάνει και αλλαγές στην έκφραση των αυξητικών παραγόντων, η οποία οδηγεί σε μια συνεχή συμμετοχή τους απ' τα αρχικά στάδια της αμφιβληστροειδοπάθειας ως το σχηματισμό νέων αγγείων. Ή η τοξικότητα της υπεργλυκαιμίας προκαλεί μια αλυσίδα φαινομένων με προέχουσα εκδήλωση την υποξία και επομένως η δράση των αυξητικών παραγόντων είναι μόνο τελική;

Φαίνεται ότι υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που ενεργοποιούν τους αυξητικούς παράγοντες και τους εμπλέκουν στη γένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι αυξητικοί παράγοντες προβάλλουν ως απ' ευθείας συνέπεια της υπεργλυκαιμίας και μπορούν να δράσουν χωρίς την παρέμβαση ενδιάμεσων μηχανισμών. Εν τούτοις, οι επικρατούσες θεωρίες για την παθογένεση των διαβητικών επιπλοκών συχνά τοποθετούν τη δράση των αυξητικών παραγόντων σε

προχωρημένο στάδιο στην πολυπαραγοντική αλυσίδα της εγκατάστασης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Τα τελικά προϊόντα της προχωρημένης μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) είναι δυνατόν ν' αυξήσουν την παραγωγή μερικών αυξητικών παραγόντων όπως TNF- $\alpha$ , Ιντερλευκίνη-1, PDGF και IGFs<sup>5</sup>. Ένας άλλος μηχανισμός που φαίνεται να δρα είναι η ισχαιμία των ιστών, που προέρχεται από απώλεια των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς. Ο IGF-I και η IGF-BP<sub>3</sub> φαίνεται ν' αυξάνουν σημαντικά με την υποξία. Η υποξία μπορεί να ρυθμίσει την αύξηση και άλλων αυξητικών παραγόντων και ιδίως του VEGF και TGF $\beta$ . Η δραστηριοποίηση της πρωτεΐνης-κινάσης C, από την υπεργλυκαιμία, μπορεί να προάγει τη σύνθεση και την παραγωγή διαφόρων αυξητικών παραγόντων όπως bFGF<sup>6</sup> & TGF $\beta$ .

Στον αμφιβληστροειδή των θηλαστικών και του ανθρώπου εντοπίστηκαν διάφοροι αυξητικοί παράγοντες (Πίν. 1). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην αμφιβληστροειδοπάθεια φαίνεται ότι παρουσιάζουν ο IGF-I, ο VEGF, ο TGF, ο FGF & ο PDGF.

### IGF-I

Ο ρόλος του IGF-I και της αυξητικής ορμόνης στην παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας αξιολογήθηκε από τους πρώτους. Η σκέψη ότι η GH παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της αμφιβληστροειδοπάθειας τοποθετείται αρκετά χρόνια πίσω στην περίπτωση μιας νέας γυναίκας<sup>7</sup> με πτωχή ρύθμιση του σακχάρου και συχνές εισαγωγές σε νοσοκομείο για κετοξέωση. Σε μια απ' τις εισαγωγές της διαπιστώθηκε ότι πάσχει από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια που υποχώρησε μετά από νέκρωση της υποφύσε-

ως λόγω αιμορραγικού τοκετού και ανάπτυξη συνδρόμου Sheehan. Δεδομένου ότι εκείνο τον καιρό δεν υπήρχε διαθέσιμη άλλη θεραπεία για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η κλινική αυτή παρατήρηση οδήγησε σε υποφυσεκτομή σε ωρισμένους ασθενείς.

Πρόσθετες μελέτες για πιθανή σχέση μεταξύ IGF-I και διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ήλθαν αργότερα όταν διαπιστώθηκε απουσία μικροαγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς με έλλειψη αυξητικής ορμόνης<sup>8</sup>.

Η ανάπτυξη μεθόδων για τον προσδιορισμό αυτού του πεπτιδίου βοήθησαν να γίνουν κάποιες μελέτες για να διαπιστωθεί η πιθανή σχέση του με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι μελέτες αυτές είναι λίγες ακόμη, και έγιναν κυρίως σε πειραματόζωα και λιγότερες σε ασθενείς. Από αυτές προκύπτει ότι τα επίπεδα του IGF-I στον ορό των ασθενών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι φυσιολογικά ή και χαμηλά<sup>9</sup>.

Αναγνωρίζοντας ότι το φαινόμενο μπορεί να είναι περισσότερο τοπικό προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του IGF-I στο υαλοειδές και βρέθηκε ότι είναι αυξημένα στο υαλοειδές ασθενών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>10,11</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα του IGF-I στο υαλοειδές μπορούν μερικώς να οφείλονται σε απομύζηση του από τον IGF του ορού, δεδομένου ότι τα επίπεδα του ορού είναι περίπου πενήντα φορές υψηλότερα από τα επίπεδα του υαλοειδούς. Το γεγονός αυτό θεωρείται ακόμη πιο πιθανό αν λάβει κανείς υπ' όψη του ότι η υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια συνοδεύεται από αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων και μερική διάσπαση του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού.

Τοπική παραγωγή του IGF-I δεν μπορεί ν' αποκλεισθεί. Δεδομένου ότι η αγγειογένεση είναι δείκτης ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς, ισχυρό ερέθισμα για την τοπική παραγωγή του IGF-I είναι η ισχαιμία. Επομένως η αύξηση του IGF-I δεν είναι ειδικό φαινόμενο του διαβήτη. Εκτός από τον IGF-I στο υαλοειδές βρέθηκαν αυξημένα και τα επίπεδα δεσμευτικών πρωτεϊνών όπως IGFBP<sub>1</sub>, IGFBP<sub>2</sub> & IGFBP<sub>3</sub>.

Ποιές τότε είναι οι επιστημονικές ενδείξεις ότι ο IGF-I εμπλέκεται στην ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας;

Ο αμφιβληστροειδής των θηλαστικών βρέθηκε ότι έχει υποδοχείς για τον IGF-I και περισσότερο συγκεκριμένα οι υποδοχείς αυτοί βρέθηκαν στα ενδοθηλιακά κύτταρα και εκείνα του με-

**Πίνακας 1.** Αυξητικοί παράγοντες που εντοπίστηκαν στον αμφιβληστροειδή.

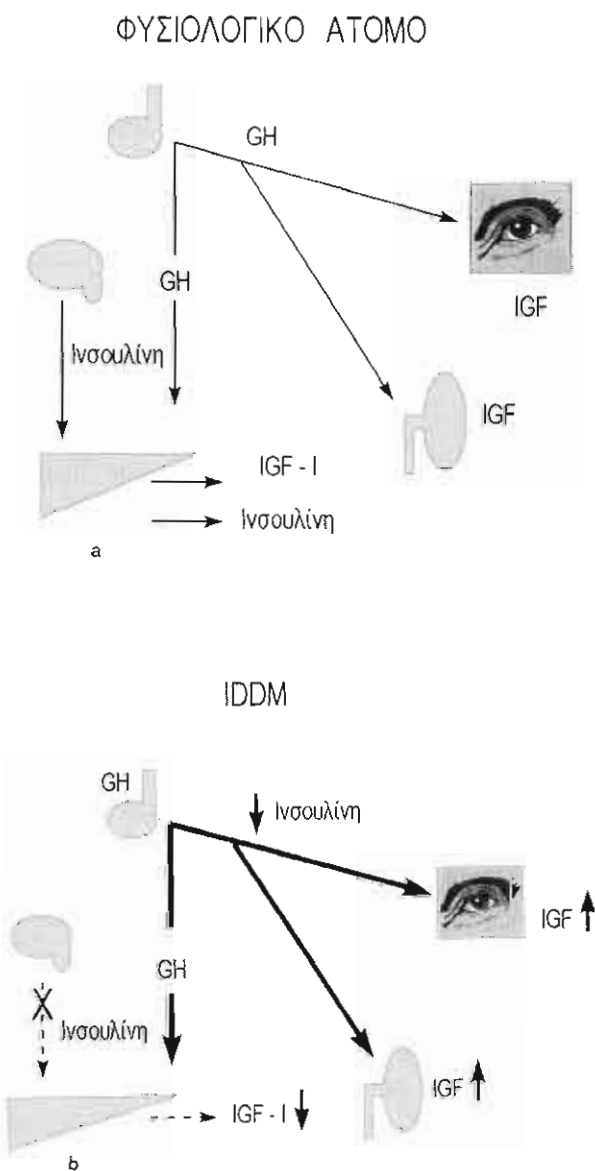
- Ινοβλαστικός αυξητικός παράγων	(bFGF)
- Τροποποιητικός αυξητικός παράγων β	(TGF $\beta$ )
- Αυξητικός παράγων τύπου ινσουλίνης I	IGF-I
- Αυξητικός παράγων τύπου ινσουλίνης II	IGF-II
- Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων	VEGF
- Επιδερμικός αυξητικός παράγων	EGF
- Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων	PDGF
- Παράγοντας νέκρωση όγκου	TNF $\alpha$
- Επιδερμικός αυξητικός παράγων	EGF

λάχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Ο IGF-I συνήθως δεν σχετίζεται με αγγειογένεση. Ενδείξεις ότι ο IGF-I εμπλέκεται στην ανάπτυξη της αμφιβληστροειδοπάθειας υπάρχουν από πειραματικές δουλειές, που δείχνουν ότι ο IGF-I έχει τη δυνατότητα να δρα σε όλα τα δυναμικά σημεία του παθολογικού φαινομένου δηλ. παραγωγή πρωτεασών για τη διάσπαση της βασικής μεμβράνης, χημειοταξία και πολλαπλασιασμό. Άλλες κλινικές παρατηρήσεις, που μπορεί ν' αποδεικνύουν έμμεσα τον ρόλο του IGF-I στην ανάπτυξη της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι η ταχέως εξελισσόμενη υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια που εμφανίζεται σε διαβητικούς νέους κατά την εφηβεία, τότε δηλαδή που τα επίπεδα του IGF-I αυξάνουν ταχέως<sup>12</sup> και η επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας<sup>13</sup> με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (Σχ. 2). Λαμβάνοντας όλα αυτά υπ' όψη θεωρούμε ότι ο IGF-I διαδραματίζει σοβαρό ρόλο για την ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

#### Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων (VEGF)

Ο VEGF είναι ένας ενδοθηλιακός μιτογόνο παράγων και αγγειογενετικός in vivo<sup>14</sup>. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μόνο σ' αυτά έχουν βρεθεί υψηλής συγγένειας δεσμευτικές θέσεις του. Έχει ελκύσει το ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως ένας από τους αγγειογενετικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της υπερπλαστικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Φαίνεται ότι εμπλέκεται στην αποικοδόμηση της βασικής μεμβράνης με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τους στενούς δεσμούς τους, τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό τους. Πιθανότατα δηλαδή έχει την ικανότητα να κατευθύνει όλο το φάσμα των απαντήσεων απαραίτητων για την νεοαγγείωση.

Έγιναν διάφορες προσπάθειες εντοπισμού και προσδιορισμού του στο υδατοειδές και υαλοειδές. Σε πιθήκους προκλήθηκε ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς με laser σε όλους τους κλάδους των φλεβών του αμφιβληστροειδούς<sup>15</sup>. Πριν από θεραπεία με laser ο VEGF στο υδατοειδές ήταν απροσδιόριστος, αλλά μετά τη θεραπεία τα επίπεδά του αυξήθηκαν παράλληλα με την ανάπτυξη των νέων αγγείων. Στον ισχαιμικό αμφιβληστροειδή εντοπίστηκε επίσης και το mRNA του VEGF. Ο VEGF βρίσκεται σταθερά στο υαλοειδές και τις μεμβράνες των νεοσχηματιζόμενων αγγείων ασθενών με υπερπλαστική διαβητική αμ-



**Σχήμα 2.** α) Σχηματική παράσταση της φυσιολογικής σχέσης μεταξύ έκκρισης GH και παραγωγής IGF-I από το ήπαρ. Η παραγωγή του IGF-I από το ήπαρ εξαρτάται τόσο από την GH όσο και από την πυλαία ινσουλίνη και τα επίπεδα του IGF-I στο πλάσμα ασκούν αρνητικό *feed back* στην έκκριση της GH. Όργανα όπως ο οφθαλμός και οι νεφροί είναι εκτιθεμένα σε φυσιολογικά επίπεδα GH, ινσουλίνης και IGF-I. β) Σχηματική παράσταση ανωμαλιών του άξονα GH-IGF-I σε ινσουλινεξαρτώμενους ασθενείς. Η χαμηλή πυλαία ινσουλίνη μειώνει την παραγωγή του IGF-I από το ήπαρ. Τα χαμηλά επίπεδα πλάσματος του IGF-I ενεργοποιούν την υπερπαραγωγή αυξητικής ορμόνης που παρατηρείται στους IDDM. Η θεραπεία με ινσουλίνη σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα GH έχουν ως αποτέλεσμα την έκθεση των οφθαλμών και των νεφρών σε υψηλά επίπεδα IGF-I που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη μικροαγγειοπάθειας μέσω αυτοκρινικής και παρακρινικής δράσης<sup>13</sup>.

φιβληστροειδοπάθεια<sup>16</sup>. Σε μια πρόσφατη δουλειά σ' ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με όλους τους βαθμούς της αμφιβληστροειδοπάθειας τα επίπεδα των VEGF βρέθηκαν αυξημένα στο υδατοειδές και υαλοειδές ασθενών με υπερπλαστική νόσο, σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν ηπιότερο βαθμό αμφιβληστροειδοπάθειας<sup>17</sup>.

Ο VEGF είναι γνωστό ότι ελέγχεται από την υποξία και επομένως δεν εκπλήσει το γεγονός ότι αυξημένα επίπεδα του και του mRNA του μπορούν να βρεθούν σε ασθενείς και σε πειραματικά μοντέλα με προχωρημένη ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς. Είναι ενδιαφέρον επίσης ότι τα κύτταρα του μελάχρου επιθηλίου εκκρίνουν VEGF.

### Ινοβλαστικός αυξητικός παράγων

Μια άλλη ομάδα παραγόντων που έγινε το αντικείμενο έρευνας όσο αφορά τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η οικογένεια των ινοβλαστικών αυξητικών παραγόντων (FGFs). Υπάρχουν πολλά μέλη σ' αυτή την οικογένεια αλλά όλα έχουν ένα κεντρικό τμήμα με 120 αμινοξέα. Οι FGFs βρέθηκαν στον αμφιβληστροειδή και συντίθενται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Είναι πολυδύναμοι αυξητικοί παράγοντες και εμπλέκονται στην αύξηση και διαφοροποίηση των κυττάρων τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις όσο και σε καταστάσεις νεοπλασιών.

Μελέτες σε ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έδειξαν ότι οι FGFs βρίσκονται στις προαμφιβληστροειδικές μεμβράνες και τη βασική μεμβράνη των τριχοειδών σε ασθενείς με απλή και υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>19</sup>. Αναφέρονται αυξημένα επίπεδα τους στο υαλοειδές διαβητικών με υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>20</sup>. Πιθανότατα δρουν συνεργικά με τον IGF-I διεγείροντας την αύξηση των ινοβλαστών και επομένως η συνεργική τους δράση είναι μια ελκυστική υπόθεση στην ερμηνεία της ανάπτυξης της αμφιβληστροειδοπάθειας. Είναι αγγειογεννητικοί παράγοντες και διεγείρουν την αύξηση πολλών κυτταρικών τύπων μαζί με τα ενδοθηλιακά.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση σχετικά με τους FGFs δημοσιεύτηκε πρόσφατα. Υψηλά επίπεδα γλυκόζης βρέθηκε ότι γλυκοζυλιώνουν τους FGFs σημαντικά<sup>21</sup>. Αυτό σημαίνει, πράγματι, ότι η δραστηριότητα τους μπορεί να μειωθεί παρά ν' αυξηθεί, όπως αρχικά πιστευόταν. Η αγγειογένεση που μπορεί να παρατηρηθεί κάτω από τη δράση των FGFs οδηγεί στο να αναζητήσει κανείς αυξημένα επίπεδα ή αυξημένη δραστηριότη-

τά τους στην αμφιβληστροειδοπάθεια. Εν τούτοις όμως υπάρχουν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες η δραστηριότητά τους μπορεί να μειώνεται. Επομένως πρέπει ν' αναθεωρήσουμε τις απόψεις μας σ' αυτό το θέμα. Ίσως η μειωμένη τους δραστηριότητα να εμπλέκεται στην απώλεια των περικυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων στα τριχοειδή των διαβητικών.

### Τροποποιητικός αυξητικός παράγων β (TGF<sub>β</sub>)

Ο ρόλος του TGF-<sub>β</sub> στην παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι δύσκολο να καθορισθεί λόγω των διαφορετικών λειτουργιών του ως ρυθμιστού της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων<sup>22</sup>. Το κύριο ενδιαφέρον του πάντως βρίσκεται στο ρυθμιστικό του ρόλο στο να προωθεί τη διαφοροποίηση και επίσης στο να καταστέλλει ή να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό διαφόρων κυτταρικών σειρών. Η βάση γι' αυτό το διαφασικό του ρόλο εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου και τη φυσιολογική κατάστασή του. Ενδιαφέρουσα, σε σχέση με τη διαβητική μικροαγγειοπάθεια, είναι η ικανότητά του να τροποποιεί τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας. Αυξάνει την παραγωγή του κολλαγόνου τύπου I, τη φιμπρονεκτίνη και άλλα δομικά συστατικά<sup>23</sup>, μειώνει τη σύνθεση των ενζύμων που αποικοδομούν τις δομικές πρωτεΐνες και αυξάνει τη σύνθεση των πρωτεολυτικών αναστολέων. Ο TGF-β είναι δυνατόν να τροποποιεί τις δράσεις των FGFs.

Ο FGF-β πιθανόν έχει ένα σημαντικό ρόλο στην αύξηση και λειτουργία των τριχοειδών, μειώνοντας την αγγειογένεση, πιθανό λόγω καταστολής του FGF. Ο TGF-β φαίνεται ότι προέρχεται από τα περικύτταρα. Μικτές καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων με περικύτταρα έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση του δραστικού TGF-β, που είναι ανασταλτικός της αγγειογένεσης στους οφθαλμούς. Όπως είδαμε στη φυσιοπαθολογία του αμφιβληστροειδούς η επαφή των περικυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι απαραίτητη για να κατασταλλεί ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>4</sup>. Είναι πιθανό ότι η καταστολή αυτή πετυχαίνεται μέσω του TGF-β<sup>24</sup>. Η καταστολή αυτή αίρεται στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω αρχικά της απομάκρυνσης των περικυττάρων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (πάχυνση της βασικής μεμβράνης) και στη συνέχεια λόγω της απώλειας των περικυττάρων με επακόλουθο μείωση της παραγωγής του TGF τοπικά και τον αυθαίρετο πολλαπλασιασμό των εν-

δοθηλιακών κυττάρων.

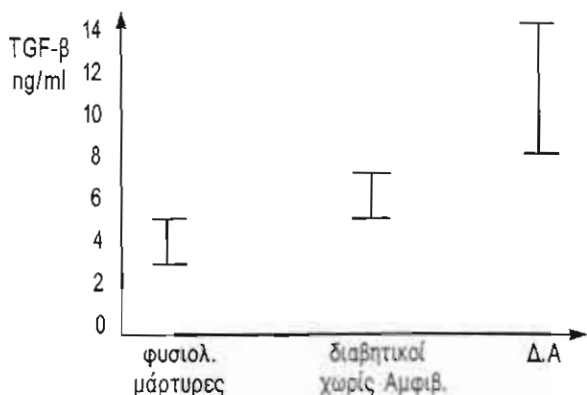
Σε πρόσφατες μελέτες παρατηρήθηκε μείωση του TGF- $\beta$  στο υαλοειδές στο 1/8, από τα επίπεδα ελέγχου, σε μαζική αγγειογένεση διαβητικών και μη ασθενών. Ο TGF μπορεί να είναι ο αγγειογεννητικός κατασταλτικός παράγων που χάνεται στο διαβητικό υαλοειδές. Όμως τα επίπεδα του είναι αυξημένα στο πλάσμα διαβητικών ασθενών και πολύ περισσότερο στο πλάσμα διαβητικών με αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>25</sup> (Σχ. 3).

#### Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων (PDGF)

Είναι ένας από τους σπουδαιότερους αυξητικούς παράγοντες στο αίμα του ανθρώπου. Συντίθεται στο μεγακαρυοκύτταρο και αποθηκεύεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων. Παράγεται επίσης από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Διακρίνοντας δύο μορφές του, ο PDG-F<sub>(IIA)</sub> και ο PDG-F<sub>(IIB)</sub>.

Ο PDGF μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα, τον ορό και τα αιμοπετάλια και δεν υπάρχουν διαφορές στα επίπεδά του μεταξύ διαβητικών και μη ασθενών<sup>26</sup>. Τελευταία έχουν βρεθεί υποδοχείς του σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων ποντικών<sup>27</sup>. Διεγείρει τη σύνθεση πολλών εξωκυτταρίων δομικών πρωτεϊνών από τους ινοβλάστες, όπως λαμινίνη, φμπρονεκτίνη και κολλαγόνο τύπου I.

Η πιθανότητα ότι ο PDGF έχει κάποια θέση στην παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ίσως σε συνεργασία με άλλους αυξητικούς παράγοντες<sup>28</sup> δεν μπορεί ν' αποκλεισθεί.



Σχήμα 3. Επίπεδα TGF- $\beta$  ορού διαβητικών ασθενών, διαβητικών με αμφιβληστροειδοπάθεια και φυσιολογικών μάρτυρων.

Οι αυξητικοί παράγοντες στους οποίους αναφερθήκαμε δεν είναι οι μόνοι υπεύθυνοι στην πα-

θογένεια της αμφιβληστροειδοπάθειας, αλλά είναι απλώς εκείνοι για τους οποίους υπάρχουν κάποια δεδομένα ότι μπορούν έμμεσα ή άμεσα να εμπλέκονται στη δημιουργία νέων μικρών αγγείων στον αμφιβληστροειδή των διαβητικών.

Ότι παραπάνω αναφέρεται σχετικά με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια των ασθενών ή των πειραματοζώων επιδέχεται διαφορετικές ερμηνείες. Επομένως δεν είναι δυνατό να προταθεί ένα και μοναδικό μοντέλο για την συμμετοχή των αυξητικών παραγόντων στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Ένα τέτοιο μοντέλο<sup>29</sup> δίνεται στο πρώτο σχήμα βασιζόμενο, βέβαια, σε τρέχουσες πληροφορίες. Ευχόμαστε, σύντομα, να έχουμε πιο σαφείς εικόνες.

#### Βιβλιογραφία

1. Καρμήςσος Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης. Θεσσαλονίκη 1987. Εκδόσ. Α. Σιώκης 157-160.
2. Tilton RG, Miller EJ, Kilo C, Williamson JK. Pericyte form and distribution in rat retinal and ureal capillaries. Invest est Ophthalmol Visual Sci 1985; 26: 60-73.
3. Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns VI: mural cells of the retinal capillaries. Arch Ophthalmol 1963; 69: 492-502.
4. Orledge A, D'Amore PA. Inhibition of capillar endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cell. J Cell Biol 1987; 105: 1455-1462.
5. Kirstein M, Aston C, Hintz R, Vlassara H. Receptor specific induction of insulin-like growth factor I in human monocytes by advanced glycosylation and product-modified proteins. J Clin Investig 1992; 90: 439-460.
6. Murphy PR, Sato Y, Sato R, Friesen HG. Regulation of multiple basic fibroblast growth factor messenger ribonucleic acid transcripts by protein kinase C activators Mol. Endocrinol 1988; 2: 1196-1201.
7. Poulsen JD. Diabetes and anterior pituitary deficiency. Diabetes 1953; 2: 7-12.
8. Merimee TJ. Diabetic retinopathy. N. Engl. J. Med. 1990; 322: 978-82.
9. Tan K, Baxter RC. Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients: The effect of age. J Clin Endocrinol Metabol 1986; 63: 651-655.
10. Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in the vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularisation. Diabetes 1986; 35: 416-420.
11. Meyer-Schwickerath R, Pfeiffer A, Blum WF, Freyberger H, Klein M, Losche C, Rollman R, Schatz H. Vitreous levels of insulin-like growth factor I & II and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3 increase in neovascular eye disease. J Clin Invest 1993; 92: 2620-2625.
12. Hall K, Sara VA. Somatomedin levels in childhood ado-

- lescence and adult life. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 91-112.
13. *Sonksen P, Russell-Jones D, Jones R. Growth Hormone and Diabetes mellitus. Horm Res* 1993; 40: 68-79.
  14. *Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocr Rev* 1992; 13: 18-32.
  15. *Gragoudas ES, Adamis AP, D'Amico DJ, Yeo KT, Brown CF. The role of vascular endothelial growth factor in pathologic ocular neovascularisation: experimental and clinical investigations. In Proc. XIXth Meeting of the Club Jules Gonin, Lausanne, Switzerland, 1994; Abstract 27.*
  16. *Malecase F, Simorre-Pinatel V, Mathis A. Involvement of VEGF in retinal neovascularisation. In Proc. XIXth Meeting of the Club Jules Gonin, Lausanne, Switzerland, 1994. Abstract 28.*
  17. *Aiello LP, Arery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, Nguyen HV, Aiello LM, Ferrara N, King GL. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
  18. *Hearn MT. Structure and function of the heparin-binding (fibroblast) growth factor family. Clin Endocrinol Metab* 1991; 5: 571-593.
  19. *Hanneken A, de Juan E Jr, Lutry GA, Fox GM, Schiffer S, Hjelmeland LM. Altered distribution of basic fibroblast growth factor in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1005-1011.
  20. *Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol* 1990; 108: 869-872.
  21. *Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. J Clin Invest* 1994; 94: 110-117.
  22. *Robertson DM. Transforming growth factor b/inhibin family. Clin Endocrinol Metab* 1991; 5: 615-634.
  23. *Ignatz RA, Endo T, Massague J. Regulation of fibronectin and type I collagen mRNA levels by transforming growth factor-b. J Biol Chem* 1987; 262: 6443-6446.
  24. *Antonelli-Orlidge A, Saunders KB, Smith SR, D'Amore PA. An activated form of TGF-b is produced by coculture of endothelial cells and pericytes. Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4544-4548.
  25. *Pfeiffer A, Middelberg-Bisping K, Drewes C, Schatz H. Elevated Plasma levels of Transforming Growth factor-b in NIDDM. Diabetes Care* 1996; 19: 1113-1117.
  26. *Harrison AA, Dunbar PR, Neale TJ. Immunoassay of platelet derived growth factor in blood of patients with diabetes mellitus. Diabetologia* 1994; 37: 1142-1146.
  27. *Noriyuki K, Watanabe S, Tezuka M, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Migratory and proliferative effect of platelet derived growth factor in rabbit retinal endothelial cells: evidence of an autocrine pathway of platelet derived growth factor. J Cell Physiol* 1994; 158: 1-6.
  28. *Kavanaugh WM, Harsh GR, Starksen NF, Rocco CM, Williams LT. Transcriptional regulation of the A and B chain genes of platelet derived growth factor in microvascular endothelial cells. J Biol Chem* 1988; 263: 8470-8472.
  29. *Sharp P. Growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes Reviews* 1995; 3: 164-176.

## Θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και τύπου II με IGF-1

### Θ. Καλτσάς

Οι ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, ΣΔ-I) παρουσιάζουν υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης (ΑΟ) και το στοιχείο αυτό έχει αποτελέσει από χρόνια αντικείμενο συζήτησης για τον ρόλο που μπορεί να παίζει στην παθογένεση τόσο του ΣΔ-I όσο και των επιπλοκών του<sup>1</sup>. Οι έφηβοι ασθενείς με ΣΔ-I, εκτός των υψηλότερων βασιικών τιμών, παρουσιάζουν περισσότερες νυχτερινές εκκριτικές ώσεις της ΑΟ και με υψηλότερες εκκριτικές αιχμές<sup>2</sup>. Οι μηχανισμοί που καθορίζουν την έκκριση της ΑΟ στο ΣΔ-I είναι πολύπλοκοι και σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστοι. Η φυσιολογική έκκριση της ΑΟ από την υπόφυση ρυθμίζεται από δύο πεπτιδικές ορμόνες που εκκρίνονται από τον υποθάλαμο, την GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) που διεγείρει την έκκριση της ΑΟ και τη σωματοστατίνη, που την αναστέλλει. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ-I έχουν δείξει ότι υπάρχει αντίσταση στη δράση της σωματοστατίνης<sup>3</sup>, υπεραπάντηση της ΑΟ στη GHRH<sup>4</sup> και μειωμένη αυτοπαλίνδρομη ρύθμιση (negative feed back) με την οποία η ενδογενής ΑΟ αναστέλλει την ίδια της την έκκριση<sup>5</sup>. Έχει βρεθεί επιπλέον, ότι οι ασθενείς με ΣΔ-I δεν παρουσιάζουν τη φυσιολογική καταστολή της έκκρισης της ΑΟ από την υπεργλυκαιμία<sup>6</sup>. Η βραχυχρόνια διόρθωση της υπεργλυκαιμίας, με συνεχή υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης, δεν διορθώνει πάντοτε την υπερέκκριση της ΑΟ<sup>7</sup> και αυτό εξηγείται από την παρατήρηση ότι η υπερινσουλιναίμια μπορεί να διεγείρει την έκκριση της ΑΟ είτε έμμεσα, αναστέλλοντας την έκκριση σωματοστατίνης από τον υποθάλαμο, είτε άμεσα με απ'ευθείας δράση στην υπόφυση όπως έδειξαν πρόσφατες μελέτες<sup>8</sup>. Η έκκριση της ΑΟ μπορεί να μειωθεί μόνο με την επίτευξη ικανοποιητικών

συγκεντρώσεων ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα. Τα άτομα με υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης έχουν χαμηλότερα επίπεδα ΑΟ σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν μηδενικές τιμές C-πεπτιδίου<sup>9</sup>. Επιπλέον η απ' ευθείας έγχυση ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης της ΑΟ, αποτέλεσμα που δεν μπορεί να επιτευχθεί με την υποδόρια χορήγηση<sup>10</sup>.

Η ελάττωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται ιδιαίτερα στην εφηβεία και το οποίο επιτείνεται από την υπερέκκριση της ΑΟ όπως επισυμβαίνει στο ΣΔ-I<sup>11</sup>. Αυτή η αλλαγή αφορά κυρίως την περιφερική πρόσληψη της γλυκόζης παρά την ηπατική παραγωγή της και μπορεί να συσχετίζεται με τα επίπεδα της ΑΟ<sup>11,12</sup>. Η υπερέκκριση της ΑΟ στο ΣΔ-I έχει επίσης σαν αποτέλεσμα αυξημένη λιπόλυση και υψηλά επίπεδα κετονικών σωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας<sup>13</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα λοιπόν της ΑΟ στο ΣΔ-I επιτείνουν την ινσουλινοαντίσταση και απόδειξη αυτού του γεγονότος είναι το «φαινόμενο της αυγής», οι αυξημένες δηλαδή ανάγκες σε ινσουλίνη πριν τη λήψη πρωινού σε ασθενείς με ΣΔ-I<sup>14</sup>. Στους εφήβους με ΣΔ-I η ένταση του «φαινομένου της αυγής» σχετίζεται άμεσα με τη νυχτερινή έκκριση της ΑΟ και μπορεί να μειωθεί ή να εξαλειφθεί όταν αυτή κατασταλεί<sup>15</sup>.

Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στα επίπεδα και στην εκκριτική δραστηριότητα της ΑΟ στον ΣΔ-I, τα επίπεδα του προσομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα-1 (Insulin Like Growth Factor-1, IGF-1), είναι κατά κανόνα ελαττωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια<sup>16</sup>, όπως επίσης και τα επίπεδα της κύριας δεσμευτικής του πρωτεΐνης (Insulin Like Growth Factor Binding Protein-3, IGFBP-3)<sup>17</sup>. Έχει διαπιστωθεί ότι ο IGF-1 ασκεί αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της ΑΟ, είτε διεγείροντας την παραγωγή σωματοστατινης στον υποθάλαμο<sup>18</sup>, είτε καταστέλλοντας την έκκριση της GHRH<sup>19</sup>, είτε αναστέλλοντας απ' ευθείας την απελευθέρωση της ΑΟ από την υπόφυση<sup>20</sup>. Για την παραγωγή του IGF-1 από το ήπαρ είναι απαραίτητη η παρουσία ικανής ποσότητας ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα<sup>21</sup>. Έχει βρεθεί ότι οι υποδοχείς της ΑΟ στο ήπαρ (μέσω της διεγερσης των οποίων παράγεται ο IGF-1) είναι εν μέρει ινσουλινοεξαρτώμενοι<sup>21</sup>. Η έλλειψη λοιπόν ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα στον ΣΔ-I οδηγεί σε ελαττωμένη λειτουργία του υποδοχέα της ΑΟ. Η επιβεβαίωση

της θεωρίας αυτής έγινε με τη μελέτη των επιπέδων της δεσμευτικής πρωτεΐνης της ΑΟ (Growth Hormone Binding Protein, GHBP). Η GHBP φαίνεται πως αντιστοιχεί στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα της ΑΟ<sup>22</sup>. Έχει βρεθεί λοιπόν ότι οι έφηβοι με ΣΔ-I παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα GHBP σε σύγκριση με εφήβους παρόμοιας ηλικίας και σταδίου εφηβείας. Έτσι συμπεραίνεται ότι τα χαμηλά αυτά επίπεδα της GHBP στον ΣΔ-I μπορεί να αντανακλούν το χαμηλό αριθμό των ηπατικών υποδοχέων της ΑΟ<sup>23</sup>. Η έλλειψη επομένως της ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα στον ΣΔ-I μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ηπατική ευαισθησία στη δράση της ΑΟ. Η ινσουλινοθεραπεία αυξάνει τα επίπεδα της GHBP αλλά αυτά εξακολουθούν να παραμένουν χαμηλότερα συγκριτικά με τα επίπεδα φυσιολογικών ατόμων<sup>24</sup>. Σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ-I τα επίπεδα του IGF-1 και της GHBP συσχετίζονται με την δόση της ινσουλίνης. Η έλλειψη της ινσουλίνης από την πυλαία φλέβα στον ΣΔ-I οδηγεί επίσης στην αύξηση μιας άλλης δεσμευτικής πρωτεΐνης του IGF-1, της IGFBP-1. Τα επίπεδα της IGFBP-1 έχουν κερκαδιανό ρυθμό και σχετίζονται αρνητικά με εκείνα της ινσουλίνης<sup>25</sup>. Έχει βρεθεί επίσης ότι τα αυξημένα επίπεδα της IGFBP-1 δρουν ανασταλτικά στη βιοδραστικότητα του IGF-1<sup>26</sup>.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω μπορούμε να πούμε ότι στο ΣΔ-I τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 και της IGFBP-3, σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα της IGFBP-1, οδηγούν σε μειωμένη βιοδραστικότητα του IGF-1 η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υπερέκκριση ΑΟ. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη επίσης, ότι τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 και τα υψηλά επίπεδα της IGFBP-1 μπορεί να επηρεάσουν τόσο τη βιοδραστικότητα όσο και την ευαισθησία της ινσουλίνης. Με βάση τα παραπάνω είναι επιτρεπτό να υποθέσει κανείς ότι η αύξηση των επιπέδων του IGF-1 θα μπορούσε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΣΔ-I, ελαττώνοντας την υπερέκκριση της ΑΟ και μέσω αυτής ή με απευθείας δράσεις να ελαττώσει και την ινσουλινοαντίσταση. Εκτός από τις παραπάνω μεταβολικές δράσεις του ο IGF-1, ως κατ' εξοχήν αυξητικός παράγοντας, μπορεί να αποκαταστήσει τη φυσιολογική ανάπτυξη, η οποία είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια της εφηβείας σε αρρυθμιστους εφήβους ασθενείς με ΣΔ-I, λόγω της ινσουλινοπενίας και των χαμηλών επιπέδων του IGF-1 που παρουσιάζουν<sup>27</sup>.

συγκεντρώσεων ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα. Τα άτομα με υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης έχουν χαμηλότερα επίπεδα ΑΟ σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν μηδενικές τιμές C-πεπτιδίου<sup>9</sup>. Επιπλέον η απ' ευθείας έγχυση ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης της ΑΟ, αποτέλεσμα που δεν μπορεί να επιτευχθεί με την υποδόρια χορήγηση<sup>10</sup>.

Η ελάττωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται ιδιαίτερα στην εφηβεία και το οποίο επιτείνεται από την υπερέκκριση της ΑΟ όπως επισυμβαίνει στο ΣΔ-Ι<sup>11</sup>. Αυτή η αλλαγή αφορά κυρίως την περιφερική πρόσληψη της γλυκόζης παρά την ηπατική παραγωγή της και μπορεί να συσχετίζεται με τα επίπεδα της ΑΟ<sup>11,12</sup>. Η υπερέκκριση της ΑΟ στο ΣΔ-Ι έχει επίσης σαν αποτέλεσμα αυξημένη λιπόλυση και υψηλά επίπεδα κετονικών σωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας<sup>13</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα λοιπόν της ΑΟ στο ΣΔ-Ι επιτείνουν την ινσουλινοαντίσταση και απόδειξη αυτού του γεγονότος είναι το «φαινόμενο της αυγής», οι αυξημένες δηλαδή ανάγκες σε ινσουλίνη πριν τη λήψη πρωινού σε ασθενείς με ΣΔ-Ι<sup>14</sup>. Στους εφήβους με ΣΔ-Ι η ένταση του «φαινομένου της αυγής» σχετίζεται άμεσα με τη νυχτερινή έκκριση της ΑΟ και μπορεί να μειωθεί ή να εξαλειφθεί όταν αυτή κατασταλεί<sup>15</sup>.

Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στα επίπεδα και στην εκκριτική δραστηριότητα της ΑΟ στον ΣΔ-Ι, τα επίπεδα του προσομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα-1 (Insulin Like Growth Factor-1, IGF-1), είναι κατά κανόνα ελαττωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια<sup>16</sup>, όπως επίσης και τα επίπεδα της κύριας δεσμευτικής του πρωτεΐνης (Insulin Like Growth Factor Binding Protein-3, IGFBP-3)<sup>17</sup>. Έχει διαπιστωθεί ότι ο IGF-1 ασκεί αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της ΑΟ, είτε διεγείροντας την παραγωγή σωματοστατίνης στον υποθάλαμο<sup>18</sup>, είτε καταστέλλοντας την έκκριση της GHRH<sup>19</sup>, είτε αναστέλλοντας απ' ευθείας την απελευθέρωση της ΑΟ από την υπόφυση<sup>20</sup>. Για την παραγωγή του IGF-1 από το ήπαρ είναι απαραίτητη η παρουσία ικανής ποσότητας ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα<sup>21</sup>. Έχει βρεθεί ότι οι υποδοχείς της ΑΟ στο ήπαρ (μέσω της διέγερσης των οποίων παράγεται ο IGF-1) είναι εν μέρει ινσουλινοεξαρτώμενοι<sup>21</sup>. Η έλλειψη λοιπόν ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα στον ΣΔ-Ι οδηγεί σε ελαττωμένη λειτουργία του υποδοχέα της ΑΟ. Η επιβεβαίωση

της θεωρίας αυτής έγινε με τη μελέτη των επιπέδων της δεσμευτικής πρωτεΐνης της ΑΟ (Growth Hormone Binding Protein, GHBP). Η GHBP φαίνεται πως αντιστοιχεί στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα της ΑΟ<sup>22</sup>. Έχει βρεθεί λοιπόν ότι οι έφηβοι με ΣΔ-Ι παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα GHBP σε σύγκριση με εφήβους παρόμοιας ηλικίας και σταδίου εφηβείας. Έτσι συμπεραίνεται ότι τα χαμηλά αυτά επίπεδα της GHBP στον ΣΔ-Ι μπορεί να αντανακλούν το χαμηλό αριθμό των ηπατικών υποδοχέων της ΑΟ<sup>23</sup>. Η έλλειψη επομένως της ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα στον ΣΔ-Ι μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ηπατική ευαισθησία στη δράση της ΑΟ. Η ινσουλινοθεραπεία αυξάνει τα επίπεδα της GHBP αλλά αυτά εξακολουθούν να παραμένουν χαμηλότερα συγκριτικά με τα επίπεδα φυσιολογικών ατόμων<sup>24</sup>. Σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ-Ι τα επίπεδα του IGF-1 και της GHBP συσχετίζονται με την δόση της ινσουλίνης. Η έλλειψη της ινσουλίνης από την πυλαία φλέβα στον ΣΔ-Ι οδηγεί επίσης στην αύξηση μιας άλλης δεσμευτικής πρωτεΐνης του IGF-1, της IGFBP-1. Τα επίπεδα της IGFBP-1 έχουν κερκαδιανό ρυθμό και σχετίζονται αρνητικά με εκείνα της ινσουλίνης<sup>25</sup>. Έχει βρεθεί επίσης ότι τα αυξημένα επίπεδα της IGFBP-1 δρουν ανασταλτικά στη βιοδραστικότητα του IGF-1<sup>26</sup>.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω μπορούμε να πούμε ότι στο ΣΔ-Ι τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 και της IGFBP-3, σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα της IGFBP-1, οδηγούν σε μειωμένη βιοδραστικότητα του IGF-1 η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υπερέκκριση ΑΟ. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη επίσης, ότι τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 και τα υψηλά επίπεδα της IGFBP-1 μπορεί να επηρεάσουν τόσο τη βιοδραστικότητα όσο και την ευαισθησία της ινσουλίνης. Με βάση τα παραπάνω είναι επιτρεπτό να υποθέσει κανείς ότι η αύξηση των επιπέδων του IGF-1 θα μπορούσε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΣΔ-Ι, ελατώνοντας την υπερέκκριση της ΑΟ και μέσω αυτής ή με απευθείας δράσεις να ελαττώσει και την ινσουλινοαντίσταση. Εκτός από τις παραπάνω μεταβολικές δράσεις του ο IGF-1, ως κατ' εξοχήν αυξητικός παράγοντας, μπορεί να αποκαταστήσει τη φυσιολογική ανάπτυξη, η οποία είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια της εφηβείας σε αρρυθμιστους εφήβους ασθενείς με ΣΔ-Ι, λόγω της ινσουλινοπενίας και των χαμηλών επιπέδων του IGF-1 που παρουσιάζουν<sup>27</sup>.



### rhIGF-1 και ΣΔ-I

Με τη δυνατότητα παραγωγής ικανών ποσοτήτων IGF-1, με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA (recombinant human IGF-1, rhIGF-1), ξεκίνησαν και οι μελέτες της χορήγησής του σε ασθενείς με ΣΔ-I. Στην πρώτη εργασία που δημοσιεύτηκε το 1993<sup>28</sup>, μελετήθηκαν με την τεχνική της προκλητής ευγλυκαιμίας τα αποτελέσματα χορήγησης rhIGF-1 ή placebo σε 9 ασθενείς με ΣΔ-I. Η χορήγηση του rhIGF-1 ή του placebo έγινε στις 6 μ.μ. και η διάρκεια της μελέτης ήταν 22 ώρες. Μετά τη χορήγηση του rhIGF-1 (40 μg/kg ΒΣ) τα επίπεδα του IGF-1 αυξήθηκαν στον ορό των ασθενών, με τη μεγαλύτερη τιμή 5,5 ώρες μετά τη χορήγηση και παρέμειναν υψηλά καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας. Αυτές οι αυξημένες τιμές του IGF-1 ελάττωσαν τα επίπεδα της ΑΟ (Εικ. 1). Επιπρόσθετα μειώθηκε και η ποσότητα της ινσουλίνης που χρειάστηκε να χορηγηθεί για την επίτευξη ευγλυκαιμίας μετά τη χορήγηση rhIGF-1 συγκριτικά με τη χορήγηση placebo. Αξίζει να σημειωθεί επίσης ότι μειώθηκαν κατά 50% τα επίπεδα της ελεύθερης ινσουλίνης στο πλάσμα.

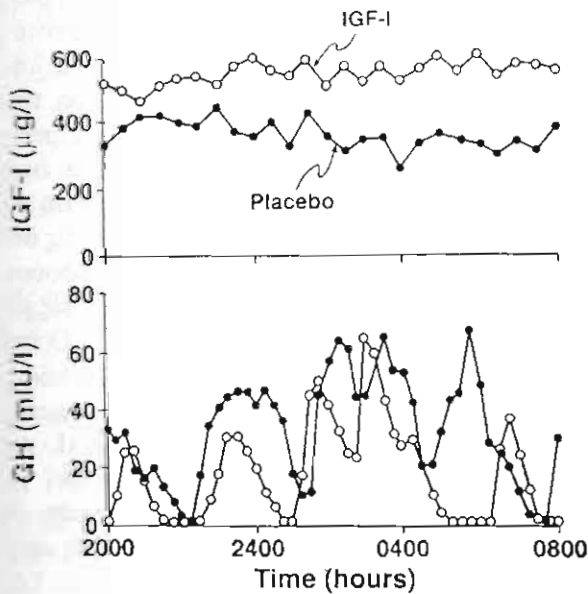
Η μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη στους ασθενείς με ελαττωμένα επίπεδα C-πεπτιδίου στο πλάσμα και σταθερά επίπεδα γλυκόζης, δείχνει ότι βελτιώθηκε η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ελάττωση

ση των επιπέδων της ΑΟ ή να είναι αποτέλεσμα απ' ευθείας δράσης του IGF-1 στους περιφερικούς ιστούς. Τα πρώτα αυτά ενθαρρυντικά αποτελέσματα οδήγησαν σε περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών οι οποίες είχαν παρόμοια αποτελέσματα<sup>29-32</sup>. Βρέθηκε μάλιστα ότι ο μέσος όρος των τιμών της ΑΟ στη διάρκεια της νύχτας σχετιζόταν θετικά με την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και ότι η μεγαλύτερη μείωση των τιμών της ΑΟ κατά τη διάρκεια της νύχτας, μετά τη χορήγηση rhIGF-1, παρατηρήθηκε στους ασθενείς εκείνους που είχαν τα υψηλότερα βασικά επίπεδα ΑΟ<sup>31</sup>. Πρόσφατα μελετήθηκε η δραστηριότητα και η ασφάλεια καθημερινής υποδόριας χορήγησης rhIGF-1 σε ασθενείς με ΣΔ-I για 1 μήνα<sup>31</sup>. Διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων του IGF-1 και ελάττωση τόσο των επιπέδων της ΑΟ όσο και των αναγκών σε ινσουλίνη. Οι μεταβολές αυτές παρέμειναν σταθερές σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επιπλέον παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση των τιμών της HbA1c. Απ' όλες αυτές τις μελέτες φαίνεται ότι η χορήγηση rhIGF-1, σε δόσεις τέτοιες που να προκαλούν διπλάσια έως τριπλάσια αύξηση των επιπέδων του στο πλάσμα, είναι ασφαλής, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, ελαττώνει την υπερέκκριση της ΑΟ, βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη και μειώνει τις ανάγκες σε εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης.

### rhIGF-1 και ΣΔ-II

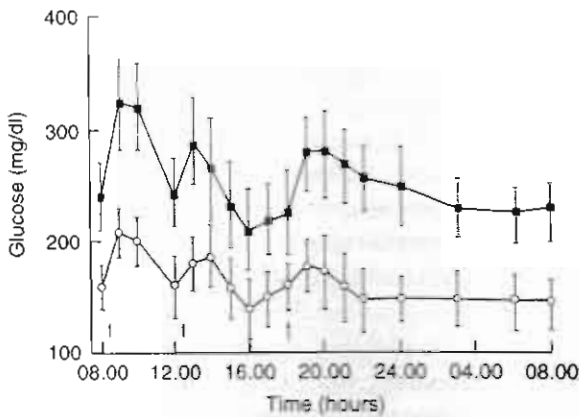
Οι ασθενείς με μη ινσουλινεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, ΣΔ-II), χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη που είναι αποτέλεσμα α) της παθολογικής καταστολής της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και β) της μειωμένης πρόσληψης γλυκόζης από τους μυς<sup>33,34</sup>. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως συνέπεια την υπερινσουλιναιμία, η οποία είναι γνωστό ότι συντελεί στην εμφάνιση παχυσαρκίας, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου<sup>35</sup>. Η χορήγηση ινσουλίνης σε συνήθεις δόσεις δεν μπορεί να ομαλοποιήσει την πρόσληψη γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ II, γι' αυτό σε πολλές περιπτώσεις απαιτούνται υψηλές δόσεις ινσουλίνης για την επίτευξη ικανοποιητικής γλυκαιμικής ρύθμισης. Αυτές οι αυξημένες δόσεις ινσουλίνης είναι αναμενόμενο να επιτείνουν την υπερινσουλιναιμία.

Έχοντας υπόψη την υπογλυκαιμική δράση

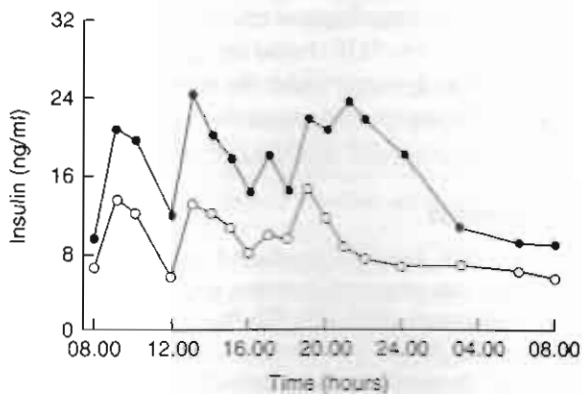


Εικόνα 1. Οι τιμές του IGF-1 και της ωχρικής ορμόνης (8 μ.μ. - 8 π.μ.) σε ασθενή με ΣΔ-I μετά τη χορήγηση placebo (●) ή rhIGF-1 (○), 40 μg/kg ΥΔ στις 6 μ.μ.

του IGF-1 έγινε πρόσφατα προσπάθεια να δοκιμαστεί η επίδρασή του σε ασθενείς με ΣΔ-II και ινσουλινοαντίσταση<sup>36</sup>. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 εβδομάδες, ακολούθησε περίοδος 4 εβδομάδων χωρίς υπογλυκαιμική αγωγή και μετά χορηγήθηκε rhIGF-1 σε δόση 100 μg/kg ΒΣ ΥΔ δύο φορές ημερησίως. Η χορήγηση του rhIGF-1 κράτησε 6 εβδομάδες και μετά οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για άλλες 2 εβδομάδες χωρίς καμία αγωγή. Τα αποτελέσματα ήταν σχεδόν παρόμοια με όλες τις προηγούμενες μελέτες<sup>37,38</sup>. Η χορήγηση του rhIGF-1 προκάλεσε μείωση των επιπέδων της γλυκόζης (Εικ. 2) καθώς επίσης και μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης καθ' όλο το 24ωρο (Εικ. 3). Η βελτίωση αυτή του



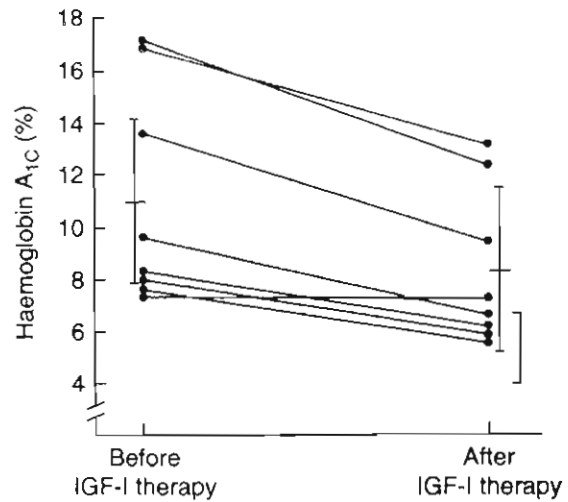
Εικόνα 2. 24ωρη παρακολούθηση των τιμών της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ-II κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (■) και στο τέλος της θεραπείας με rhIGF-1 (○). Τα βέλη δείχνουν τις ώρες γευμάτων.



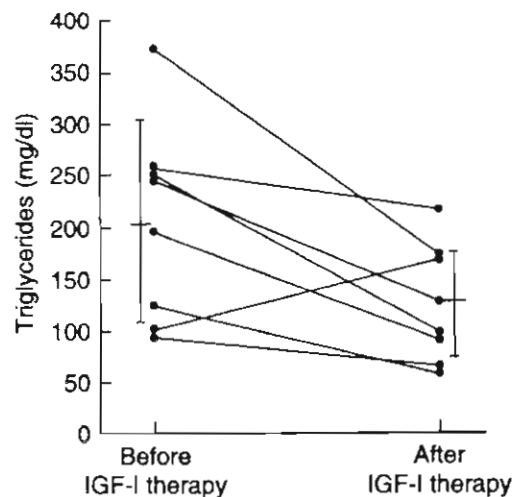
Εικόνα 3. 24ωρη παρακολούθηση των τιμών της ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔ-II κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (●) και στο τέλος της θεραπείας με rhIGF-1 (○).

γλυκαιμικού τους ελέγχου, μετά το τέλος της χορήγησης rhIGF-1, είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των τιμών της φρουκτοζαμίνης και της HbA<sub>1c</sub> (Εικ. 4). Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη και μείωση της δραστηριότητας της γλυκόζης. Τα επίπεδα της χοληστερόλης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ελαττώθηκαν (Εικ. 5).

Σε αντίθεση με αυτά τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε λεπτούς και ελαφρώς υπέρβαρους ασθενείς με ΣΔ-II, η χορήγηση rhIGF-1 ήταν αναποτελεσματική αναφορικά με τη βελτί-



Εικόνα 4. Οι τιμές της HbA<sub>1c</sub> στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας με rhIGF-1 σε ασθενείς με ΣΔ-II.



Εικόνα 5. Οι τιμές των τριγλυκεριδίων στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας με rhIGF-1 σε ασθενείς με ΣΔ-II.

ωση της υπεργλυκαιμίας σε ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), ινσουλινοαντίσταση και μη ικανοποιητική ρύθμιση<sup>39,40</sup>. Σε μία άλλη μελέτη, η χορήγηση rhIGF-1 σε διαβητικούς τύπου II με δυσλιπιδαιμία προκάλεσε σημαντική βελτίωση της λιπιδαιμικής εικόνας, ελαττώνοντας τα επίπεδα των ολικών και VLDL τριγλυκεριδίων, της ολικής και LDL χοληστερόλης και της λιποπρωτεΐνης-α<sup>41</sup>.

### Ανεπιθύμητες δράσεις

Οι ανεπιθύμητες δράσεις από τη χορήγηση του rhIGF-1 ήταν παρόμοιες σε όλες τις μελέτες που έγιναν σε αρρώστους με ΣΔ-I και II. Οι σημαντικότερες ήταν τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, το οίδημα προσώπου και άκρων λόγω κατακράτησης υγρών, το άλγος των κροταφογοναθικών αρθρώσεων, εξαιτίας της τοπικής συγκέντρωσης βλεννοπολυσακχαριδίων ή υγρών στις παρωτίδες που προκάλεσε διάταση της κάψας τους, η αύξηση κατά 10-20% της καρδιακής συχνότητας και το άλγος στην περιοχή της ένεσης<sup>42</sup>. Όλα τα φαινόμενα παρήλθαν με τη διακοπή της θεραπείας.

### rhIGF-1 και ΣΔ: Σύνοψη

Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα δείχνουν ότι η βραχυχρόνια χορήγηση rhIGF-1 έχει θετικά αποτελέσματα τόσο σε ασθενείς με ΣΔ-I όσο και σε ασθενείς με ΣΔ-II. Στον ΣΔ-I η κατάλληλη θεραπεία με ινσουλίνη συνδυαζόμενη με μία απογευματινή χορήγηση rhIGF-1, μπορεί να αποκαταστήσει τις διαταραχές του άξονα ΑΟ-IGF-IGFBP και να συμβάλλει στην ομαλοποίηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Στο ΣΔ-II μικρές σχετικά δόσεις rhIGF-1 βελτιώνουν την υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με μέτρια ινσουλινοαντίσταση και μη καλή ρύθμιση με τη χορήγηση υπογλυκαιμικών δισκίων. Σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ-II η προσθήκη μικρών δόσεων rhIGF-1 μπορεί να μειώσει τις ανάγκες σε ινσουλίνη, να βελτιώσει τη δράση της χορηγούμενης ινσουλίνης και να προλάβει τις συνέπειες της υπερινσουλιναϊμίας.

### rhIGF-1 και ΣΔ: Προβληματισμοί

Ο πιο σημαντικός προβληματισμός σχετικά με τη χορήγηση του rhIGF-1 αφορά τις πιθανές μακροχρόνιες παρενέργειες. Ο IGF-1, ως μεταβολικός και αυξητικός παράγοντας συγχρόνως, έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τον αριθμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων<sup>43</sup>, και με τη δρά-

ση του αυτή να προκαλεί ή να επιταχύνει τις διαβητικές επιπλοκές. Έχοντας αυτό υπόψη, ορισμένοι ερευνητές έκαναν την υπόθεση ότι ο IGF-1 μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στις πρώιμες αλλαγές που παρατηρούνται στη διαβητική νεφροπάθεια<sup>44</sup>, αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>45</sup> και στην αθηρωσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο<sup>46</sup>. Αξίζει να αναφερθεί πάντως ότι τα επίπεδα του IGF-1 βρέθηκαν φυσιολογικά στον ορό διαβητικών ασθενών με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Επιπλέον σε μία μελέτη με δετή παρακολούθηση δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του IGF-1 και της πρόοδου της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας<sup>48</sup>. Προβληματισμός υπάρχει επίσης και για την αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της χορήγησης του rhIGF-1, που παραμένει ανεξήγητος και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ισχαιμία μυοκαρδίου σε βεβαρυμένους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά όμως η καταστολή της ΑΟ που παρατηρείται κατά τη διάρκεια χορήγησης του IGF-1, μπορεί να είναι ευεργετική για τους διαβητικούς, καθόσον η ΑΟ έχει ενοχοποιηθεί ως επιβαρυντικός παράγοντας στην παθογένεση των διαβητικών επιπλοκών<sup>49</sup>. Δεν πρέπει επίσης να παραβλέπεται το γεγονός ότι όλες οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί αφορούν βραχυχρόνια χορήγηση του rhIGF-1 και είναι άγνωστο εάν οι θετικές επιδράσεις του διατηρούνται και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χορήγησης. Είναι φανερό λοιπόν ότι απαιτούνται περισσότερες και ιδιαίτερα μακροχρόνιες μελέτες, με προσεκτική παρακολούθηση μεγαλύτερου αριθμού διαβητικών, προτού ο rhIGF-1 γίνει αποδεκτός ως συμπληρωματική θεραπευτική αγωγή στο ΣΔ-I και ΣΔ-II. Τέλος, είναι πιθανό στο μέλλον, μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA, να παραχθεί ένα ανάλογο του IGF-1 που θα έχει όλες τις μεταβολικές του δράσεις αλλά θα στερείται τις αντίστοιχες δράσεις στην προαγωγή της ανάπτυξης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού<sup>50</sup>.

### Βιβλιογραφία

1. Holly JMP, Amiel SA, Sandhu RR, Rees LH, Wass JAH. The role of growth hormone in diabetes mellitus. *J Endocrinol* 1988; 118: 353-364.
2. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentration in diabetic compared with normal adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1336-1362.
3. Cohen RM, Abplanalp WA. Resistance of GH secretion to somatostatin in men with type 1 diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 1251-1258.

4. Krassowski J, Felber JP, Rogola H, Jeske W, Zgliczynski S. Exaggerated growth hormone response to growth hormone releasing hormone in type 1 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 117: 225-229.
5. Schaper NC, Tamsma JT, Sluiter WJ, Roelse H, Reitsma WD, Doorenbos H. Growth hormone autoregulation in Type 1 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122 (suppl 2): 32-39.
6. Press M, Tamborlane WV, Thorner MO, et al. Pituitary response to growth hormone releasing factor in diabetes. Failure of glucose mediated suppression. *Diabetes* 1984; 33: 804-806.
7. Miller JD, Wright NM, Lester SE, et al. Spontaneous and stimulated growth hormone release in adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: Effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1087-1091.
8. Press M, Caprio S, Tamborlane WV, et al. Pituitary response to growth hormone-releasing hormone in IDDM. Abnormal responses to insulin and hyperglycaemia. *Diabetes* 1992; 41: 17-21.
9. Wurzbarger MI, Prelevic GM, Sonksen PH, Peric LA, Till S, Morris RW. The effects of improved blood glucose on growth hormone and cortisol secretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 787-797.
10. Shisko PI, Kovaler PA, Goncharov VG, Zajarny IU. Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients. *Diabetes* 1992; 41: 1042-1049.
11. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DV, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycaemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215-219.
12. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 277-282.
13. Dunger DB. Evidence for a role for insulin and growth hormone in the overnight regulation of 3-hydroxybutyrate in normal and diabetic adolescents. *Diabetes Care* 1993; 16: 1011-1019.
14. Campbell PJ, Bolli GB, Cryer PE, Gerich JE. Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Accelerated glucose production and impaired glucose utilization due to nocturnal surges in growth hormone secretion. *N Engl J Med* 1985; 312: 1473-1479.
15. Edge JA, Matthews DR, Dunger DB. The dawn phenomenon is related to overnight growth hormone release in adolescent diabetics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 729-737.
16. Taylor AM, Dunger DB, Grant DB, Preece MA. Somatomedin-C/IGF-I measured by radioimmunoassay and somatomedin bioactivity in adolescents with insulin dependent diabetes compared with puberty matched control. *Diabetes Res* 1989; 9: 177-181.
17. Batch JA, Baxter RC, Wether G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 964-998.
18. Berelowitz M, Szabo M, Frohmann LA, Firestone S, Chu L, Hintz R. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science* 1981; 212: 1279-1281.
19. Brazeau P, Guillemin R, Ling N, Van Wyk J, Humbil R. Inhibition par le somatomedines de la secretion de l'hormone de croissance stimulee par le factor hypothalamique somatotrope (GRF) ou le peptide de synthese hpGRF. *Comptes Rendus de L'Academie des Sciences (Series D)* 1982; 295: 651-654.
20. Ceda GP, Davis RG, Rosenfeld RG, Hoffman AR. The growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH)-GH-somatomedin axis: evidence of rapid inhibition of GHRH elevated GH release by insulin-like growth factors I and II. *Endocrinology* 1987; 120: 1658-1662.
21. Baxter RC, Bryon JM, Turtle JR. Somatogenic receptors of rat liver: regulation by insulin. *Endocrinology* 1980; 107: 1176-1181.
22. Leyng DW, Spencer SA, Cachianes G, et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987; 330: 537-543.
23. Menon RK, Arslanian S, May B, Cutfield WS, Sperling MA. Diminished growth hormone-binding protein in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 934-938.
24. Arslanian S, Ohki Y, Becker DJ, Drash AL. The dawn phenomenon: comparison between normal and insulin-dependent diabetic adolescents. *Ped Res* 1992; 31: 203-206.
25. Holly JMP, Biddlecombe RA, Dunger DB. Circadian variation of GH independent IGF-binding protein in diabetes mellitus and its relationship to insulin. A new role for insulin? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29: 667-675.
26. Taylor AM, Dunger DB, Preece MA, et al. The growth hormone independent insulin - like growth factor - I binding protein BP-28 is associated with serum insulin - like growth factor - I inhibitory bioactivity in adolescent insulin dependent diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 229-239.
27. Dunger DB, Cheetham TD, Holly JMP, Matthews DR. Does recombinant insulin - like growth factor I have a role in the treatment of insulin - dependent diabetes mellitus during adolescence? *Acta Paediatr* 1993; Suppl 388: 49-52.
28. Cheetham TD, Jones J, Taylor AM, Holly JMP, Matthews DR, Dunger DB. The effects of recombinant insulin - like growth factor - I administration on growth hormone levels and insulin requirements in adolescents with Type 1 (Insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 678-681.
29. Bach MA, Chin E, Bondy CA. The effects of subcutaneous insulin - like growth factor - I infusion in insulin - dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol*

- Metab 1994; 79: 1040-1045.
30. *Bowley CA, Underwood LF, Clemmons DR, Guler HP, Bach MA, Skarulis M.* Clinical uses of insulin - like growth factor I. *Ann Intern Med* 1994; 120: 593-601.
  31. *Dunger DB, Cheetham TD, Crowne EC.* Insulin - Like Growth Factors (IGFs) and IGF-1 treatment in the adolescent with Insulin - Dependent Diabetes Mellitus. *Metabolism* 1995; 44 (suppl 4): 119-123.
  32. *Dunger DB, Crowne EC, Cheetham TD.* Metabolic effects of treatment with Insulin-Like Growth Factor I in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Endocrinol and Metab* 1996; 3 (suppl A): 77-81.
  33. *De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E.* Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-366.
  34. *DeFronzo RA.* Lilly Lecture: The triumvirate: b-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-687.
  35. *DeFronzo RA, Ferrannini E.* Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
  36. *Clemmons DR, Moses AC, Young CJS, Morrow LA, O'Brien M.* Insulin sensitivity is increased in type II diabetes mellitus in response to human Insulin - Like Growth Factor I. *Endocrinol and Metab* 1996; 3 (suppl A): 83-89.
  37. *Zenobi PD, Jaeggi-Groisman SE, Riesen WF, Roder ME, Froesch ER.* Insulin - like growth factor - I improves glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 90: 2234-2241.
  38. *Schalch DS, Turman NJ, Marcstsin VS, Heffernan M, Culer HP.* Short-term effects of recombinant human insulin - like growth factor I on metabolic control in patients with type II diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1563-1568.
  39. *Jabri N, Schalch DS, Schwartz SL, et al.* Adverse effects of recombinant human insulin - like growth factor I in obese insulin - resistant type II diabetic patients. *Diabetes* 1994; 43: 369-374.
  40. *Young SCJ, Clemmons DR.* Changes in insulin - like growth factor (IGF) - binding proteins after IGF-I injections in non-insulin-dependent diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 609-614.
  41. *Zenobi PD, Holzmann P, Glatz Y, Riesen WF, Froesch ER.* Improvement of lipid profile in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by insulin-like growth factor I. *Diabetologia* 1993; 36: 465-469.
  42. *Cusi K and De Fronzo RA.* Treatment of NIDDM, IDDM, and other insulin - resistant states with IGF-I. Physiological and clinical considerations. *Diabetes Rev* 1995; 3: 206-236.
  43. *Bornfeldt KE, Arqvist HJ.* Actions of insulin - like growth factor - I and insulin in vascular smooth muscle: receptor interaction and growth promoting. In *Growth Hormone and Insulin - Like Growth Factor I in Human and Experimental Diabetes*. Flyvbjerg A, Orskov H, Alberti KGMM, Eds. New York, Wiley 1993; p. 159-192.
  44. *Flyvbjerg A.* The role of insulin like growth factor I in initial renal hypertrophy in experimental diabetes. In: *Growth Hormone and Insulin - Like Growth Factor I in Human and Experimental Diabetes*. Flyvbjerg A, Orskov H, Alberti KGMM, Eds. New York Wiley 1993; p. 271-306.
  45. *Sharp PS.* Diabetic retinopathy: an analysis of the possible pathogenic roles of growth hormone and insulin - like growth factor I: In *Growth Hormone and Insulin - Like Growth Factor I in Human and Experimental Diabetes*. Flyvbjerg A, Orskov H, Alberti KGMM, Eds. New York, Wiley 1993; p. 203-228.
  46. *Heickendorff L, Thogersen V, Lebet T.* Diabetic macroangiopathy: the possible roles of growth hormone and insulin - like growth factor I. In: *Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor I in Human and Experimental Diabetes*. Flyvbjerg A, Orskov H, Alberti KGMM, Eds. New York, Wiley, 1993; p. 193-202.
  47. *Jarvelainen H, Ronnema T, Kaiho V.* Insulin - like growth factor I in type 2 (non-insulin-dependent) diabetics with myocardial infarction and without macroangiopathy. *Atherosclerosis* 1986; 59: 335-340.
  48. *Wang Q, Dills DG, Klein R, Moss SE, Klein BEK.* Is insulin - like growth factor predictive of 6-year incidence and progression of diabetic retinopathy? *Diabetes* 1994; 43 (Suppl. 1): 25A.
  49. *Rymaszewski Z, Cohen RM, Chomczynski P.* Human growth hormone stimulates proliferation of human retinal microvascular endothelial cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 617-621.
  50. *Stoelcr LJ, Brooke GS, Chance RE, et al.* Insulin and IGF-I analogs: novel approaches to improved insulin pharmacokinetics. In: *Current Directions in Insulin-Like Growth Factor Research*. Le Roith D, Raizada MK, Eds. New York, Plenum, 1994; p. 25-31.

#### Λέξεις κλειδιά

σακχαρώδης διαβήτης τύπου I  
σακχαρώδης διαβήτης τύπου II  
IGF-1  
αυξητική ορμόνη

**Ευθυμίου:** Είμαστε στην διάθεσή σας για πιθανές ερωτήσεις ή σχόλια.

**Καραμήτσος:** Η τελευταία διαφάνεια που έδειξε ο κ. Καλτσάς σαν «ένδειξη στον έφηβο» θεωρείται σήμερα σαν πραγματική ένδειξη ή είναι εντεταγμένη στη πειραματική μόνο χρήση;

**Καλτσάς:** Ακόμη δεν είμαστε πλήρως κατοχυρωμένοι ώστε να δίνουμε το φάρμακο αυτό χωρίς να φοβόμαστε τις συνέπειες. Ίσως στο μέλλον στους έφηβους που έχουν μια πραγματική υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης η χορήγησή του για ορισμένο χρονικό διάστημα αποτελέσει μια εναλλακτική συμπληρωματική θεραπεία.

**Ευθυμίου:** Η χρήση προορίζεται για τις καταστάσεις εκείνες που παρατηρείται εξαιρετική αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης. Τα παιδιά στην εφηβεία έχουν μια αύξηση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, ενώ στα διαβητικά παιδιά το φαινόμενο αυτό επιτείνεται ακόμη περισσότερο. Τα παιδιά αυτά είναι μειονεκτικά γιατί μη έχοντας ινσουλίνη δεν παράγεται IGF. Σε εκείνες τις εξιδικευμένες καταστάσεις που παρουσιάζεται αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης και δεν ψηλώνουν παρά τον καλό μεταβολισμό έλεγχο υπάρχει η ένδειξη χορήγησης.

**Μπακατσέλος:** Από τους δύο πρώτους ομιλητές είδαμε ότι σε πειράματα ο IGF-1 είναι αυξημένος ενώ ο τελευταίος ομιλητής ανέφερε ότι στους διαβητικούς ο IGF-1 είναι ελαττωμένος και όλη η ιστορία της παρουσίας στηρίζεται στο ότι αυξημένος IGF-1 κάνει βλάβες στα νεφρά, στον αμφιβληστροειδή, έχουν αυξημένη αυξητική ορμόνη αυτά τα πειραματόζωα. Ποιά είναι τελικά η κλινική σημασία των ευρημάτων σε πειραματικό επίπεδο.

**Παπαδοπούλου:** Πρέπει να διακρινίσουμε, κατ' αρχήν, ότι δεν διαπιστώνεται αύξηση στην συστηματική κυκλοφορία αλλά μόνο αυξημένα επίπεδα στους επί μέρους ιστούς. Αυτό είναι το πρόβλημα. Παράγεται εκεί ή από τον αυξητικό παράγοντα που κυκλοφορεί φυσιολογικά παγιδεύεται ένα μεγάλο μέρος. Δεν παρατηρούμε, επαναλαμβάνω, αύξηση στην συστηματική κυκλοφορία στους διαβητικούς, τα επίπεδα είναι φυσιολογικά.

**Παζαΐτου:** Οι εισηγητές στην τράπεζα τελούν σε απόλυτη ομοφωνία ως προς το θέμα αυτό. Όλοι μιλήσαμε για χαμηλό ή φυσιολογικό IGF στην συστηματική κυκλοφορία και αυξημένα τοπικά.

**Μπακατσέλος:** Είπαμε ότι η ινσουλίνη είναι ένας από τους παράγοντες που συμμετέχει στην αύξηση του IGF-1. Από την στιγμή που έχουμε έλλειψη συστηματική θα έχουμε και έλλειψη ιστική, τουλάχιστον ινσουλίνης, η οποία ινσουλίνη δεν μπορεί να δράσει αφού είπαμε ότι το κύριο όργανο παραγωγής του IGF-1 είναι το ήπαρ. Άρα αφού το κατ' εξοχήν όργανο παραγωγής του IGF-1 είναι το ήπαρ, Άρα αφού το κατ' εξοχήν όργανο παραγωγής του IGF-1 (60% της παραγωγής) δεν το παράγει λόγω έλλειψης ινσουλίνης, πως θα το παράγει ο νεφρός υπό τις ίδιες συνθήκες έλλειψης ινσουλίνης; Μήπως τα ανευρισκόμενα αυξημένα επίπεδα του IGF οφείλονται όχι σε αυξημένη παραγωγή αλλά στον ελαττωμένο

καταβολισμό και επομένως είναι ανενεργά και δεν έχουν καμιά κλινική σημασία;

**Παπαδοπούλου:** Η ινσουλίνη κ. Συνάδελφε δεν είναι ομόλογο ερέθισμα για την έκκριση του IGF-1. Η ινσουλίνη έχει σημασία μόνο για το ήπαρ ενώ η ρύθμιση στο νεφρό γίνεται από άλλους παράγοντες όπου τον πρώτο ρόλο παίζει η αυξητική ορμόνη, η ινσουλίνη δεν εμπλέκεται σ' αυτήν την περίπτωση, πιθανόν να συμμετέχει και ο επιδερμικός αυξητικός παράγων αλλά όχι η ινσουλίνη.

**Ευθυμίου:** Υπό φυσιολογικές συνθήκες για να παραχθεί στο ήπαρ πρέπει να έχεις αυξητική ορμόνη παρουσία της ινσουλίνης. Πέραν της ηπατικής παραγωγής ένα μέρος παράγεται και στον νεφρό. Εξάλλου εκτός από την παραγωγή του IGF-1 επηρεάζεται και η σύνθεση των πρωτεϊνών γιατί είναι πεπτίδια που έχουν δικά τους συστήματα μεταφοράς. Όταν δεν έχουμε ινσουλίνη παράγεται λιγότερος IGF-1 και περισσότερη δεσμευτική πρωτεΐνη BP-1 και του περιορίζει την δράση. Οι ποσότητες τώρα που υπάρχουν και ενοχοποιούνται για την διαβητική νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια δεν είναι αυξημένες αλλά όσες υπάρχουν θεωρούνται υπεύθυνες για τις βλάβες.

**Κρασσάς:** Για να ξανακαθίσουμε το πρόβλημα κ. Μπακατσέλο, αυτό που έχει ενδιαφέρον στο όλο παιχνίδι δεν είναι το τι κυκλοφορεί στο αίμα από την άποψη των αυξητικών παραγόντων οι οποίοι βρίσκονται πάντοτε είτε σε φυσιολογικά ή σχετικά χαμηλά επίπεδα. Έχει βρεθεί ότι όργανα όπως για παράδειγμα ο νεφρός, ο αμφιβληστροειδής, η ωθήκη έχουν την ικανότητα να παράγουν αυξητικούς παράγοντες, είναι αυτόνομοι, δουλεύουν μέσα από την ιστική παραγωγή του συγκεκριμένου στόχου και αυτό ακριβώς είναι εκείνο που μας ενδιαφέρει. Αυτό δείξαμε σήμερα στο Τραπέζι.

**Σάιλερ:** Υπάρχει υπό μορφήν σκευάσματος στο ελεύθερο εμπόριο;

**Καλτσάς:** Όχι δεν υπάρχει.

**Ευθυμίου:** Χρησιμοποιείται σε εν εξελίξει έρευνες σε παθήσεις της υπόφυσης όπου υπάρχει έλλειψη της αυξητικής ορμόνης και όπου προσπαθούμε να δούμε την αποκατάσταση του μυϊκού ιστού. Πληροφοριακά σας υπενθυμίζω ότι όταν το δίνουμε θα πρέπει να μετράμε τον μυϊκό ιστό και όχι το ολικό βάρος σώματος. Επίσης σχετικά με την μιτογόνο δράση, αυτή παρουσία ινσουλίνης ελαχιστοποιείται. Γίνεται προσπάθεια παραγωγής αναλόγων ινσουλίνης που να πε-

ριορίζουν περισσότερο την μιτογόνο δράση ή να παραχθεί ένα νέα IGF-1 χωρίς μιτογόνο δράση.

**Κουπίδης:** Τι πρακτική σημασία θα έχει ο προσδιορισμός αυτών των αυξητικών παραγόντων στο πρόβλημα της θεραπευτικής εκτίμησης της πορείας του ασθενούς και στην πρόγνωση αυτής της πορείας;

**Καλτσάς:** Δεν μπορεί να γίνει οποιαδήποτε εκτίμηση όπως την θέσατε με την μέτρηση αυτών των παραγόντων. Απλά είναι παράγοντες η έλλειψη ή η υπερέκκριση των οποίων μπορεί να δημιουργεί ή να συντελεί στην εμφάνιση των επιπλοκών. Επίσης σας πληροφορώ ότι είναι και πολύ δύσκολη η μέτρησή τους γιατί η δράση τους είναι κυρίως τοπική.

**Ευθυμίου:** Σχετικά με την εκτίμηση, υπάρχουν ορισμένες παθήσεις όπως η διαβητική νε-

φροπάθεια υπάρχουν ενδείξεις σε πειραματόζωα όπου μετά την χορήγηση παρατηρούσαν την αύξηση ορισμένων παραμέτρων του νεφρού όπως το μέγεθος του νεφρού, η σπειραματική διήθηση, η νεφρική αιμάτωση και έκαμαν τους ανάλογους συσχετισμούς. Χορήγησαν μάλιστα οκτρεοτίδη, που αντιπαρέρχεται αυτή την δράση και διαπίστωσαν καλά αποτελέσματα. Ότι αφορά τον οφθαλμό πρόκειται περί απλής υπόθεσης γιατί εκεί σπουδαιότερο ρόλο παίζει η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και τα συνοδά γι' αυτό και η καλή ρύθμιση έχει μεγάλη σημασία. Μετά έρχονται οι αγγειακές αλλοιώσεις και οι αυξητικοί παράγοντες οι οποίοι καταστρέφουν το ενδοθήλιο, παχαίνουν την μεμβράνη του αγγείου και προκαλούν αιμοδυναμικές διαταραχές ενώ παράλληλα εξαφανίζουν και τα κύτταρα.