

Ενημερωτικά άρθρα

Ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης (GH) και των ινσουλινομορφών αυξητικών παραγόντων I (IGF-I) και II (IGF-II) στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη

Περίληψη

Β.Κ. Σαραντοπούλου

Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η αναφορά στις πρόσφατες απόψεις για την αυξητική ορμόνη (GH) και τους ινσουλινομορφους αυξητικούς παράγοντες (IGFs) καθώς και ο ρόλος τους στην παθογένεια του Σακχαρώδους Διαβήτη. Εξ' αιτίας της δομικής σχέσης τους με την προΐνσουλίνη, οι IGFs βρίσκονται στην κορυφή του ερευνητικού ενδιαφέροντος σε σχέση με την αύξηση και ανάπτυξη τόσο κατά την ενδομήτρια ζωή όσο και κατά την περίοδο μετά τη γέννηση. Ο ρόλος τους στην παθογένεια των επιπλοκών του Σακχαρώδους Διαβήτη φαίνεται ότι είναι σημαντικός. Γίνεται προσπάθεια για ανακεφαλαίωση των βασικών γνώσεων για την GH και τους IGFs καθώς και για παρουσίαση νεότερων δεδομένων.

Αυξητική ορμόνη ή σωματοτροπίνη

Η GH είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 191 αμινοξέα. Εκκρίνεται από την αδenoϋπόφυση. Συντίθεται και αποθηκεύεται στα σωματοτρόφα κύτταρα αυτής. Αυτά αποτελούν το 35-45% του αδένου. Δεν είναι ομοιομορφα κατανομημένα αλλά εντοπίζονται κυρίως στα πλάγια της υποφύσεως. Η αδenoϋπόφυση του ανθρώπου περιέχει 5-10 mg GH. Το γονίδιο που ευθύνεται για τη σύνθεσή της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17¹, σε μια ομάδα 5 γονιδίων: το GH-N εκφράζει την ανθρώπινη GH, το GH2 εκφράζει μια ποικιλία της GH που παράγεται στον πλακούντα, το CSH1 και CSH2 εκφράζουν την προλακτίνη και το CSHP1 εκφράζει μια ποικιλία του μορίου της προλακτίνης. Είναι γνωστές σήμερα οικογένειες με ανεπάρκεια GH, που παρουσιάζουν έλλειψη του GH-N γονιδίου.

Η έκκριση της GH ρυθμίζεται από την εκλυτική ορμόνη της σωματοτροπίνης, GHRH, του υποθαλάμου. Ερεθίσματα που προκαλούν υπερέκκριση GH είναι: ο ύπνος, η άσκηση, το stress, η υπογλυκαιμία, οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές, οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, το GABA, η ουραιμία. Αναστολή της GH προκλήεται από τη σωματοστατίνη (υποθαλαμική ορμόνη).

Η GH κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη σε μικρό πο-

σοστό με μια πρωτεΐνη (GH-binding protein ή GHBP), η οποία χαρακτηρίζεται από αλληλουχία ισοδύναμη μ' εκείνη του υποδοχέα της GH και συγκεκριμένα του εξωμυμβρανικού τμήματός του. Η φυσιολογία της GHBP έχει τεράστια σημασία για τη φυσιολογική ανάπτυξη. Αυτή η πρωτεΐνη ρυθμίζεται από το μεμβρανικό υποδοχέα της GH και πιθανολογείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στο status των υποδοχέων.

Τα επίπεδα της GH στο πλάσμα παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση κατά τη διάρκεια του εικοσιτετραώρου. Ο βιολογικός χρόνος υποδιπλασιασμού της στο πλάσμα είναι 20-25 min. Η μεταβολική της κλίση είναι 110 ml/m²/min. Η βιοσυνθετική GH, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία, έχει συνταθεί με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA σε κολοβακτηρίδια και έχει την ίδια δομή και βιολογική δράση με τη φυσική GH. Η χορήγηση της GH έχει σαν αποτέλεσμα: αύξηση του μεγέθους του σώματος (αναβολική δράση), επιμήκυνση των μακρών οστών, λακτογόνο δράση (η οποία είναι εντονότερη της προλακτινής).

Η GH δρα μέσω διέγερσης της παραγωγής των ινσουλινομορφων αυξητικών παραγόντων (insuline-like growth factors) από το ήπαρ. Υπάρχει μηχανισμός παλινδρομής αλληλορύθμισης μεταξύ GH και IGF-I. Συγκεκριμένα, η αύξηση του IGF-I αναστέλλει την GH (αρνητική παλινδρομή αλληλορύθμιση) μέσω δράσης απ' αυθείας στην υπόφυση, είτε στον υποθάλαμο ή και στα δύο επίπεδα.

Μετά από χορήγηση GH αρχικά προκαλείται ελάττωση της γλυκόζης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των αμινοξέων στο πλάσμα, όπως γίνεται και μετά τη χορήγηση ινσουλίνης. Λίγο αργότερα εμφανίζονται οι κύριες δράσεις της GH, συγκεκριμένα: 1) Αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, διότι εμποδίζεται η σύνδεσή της με τα περιφερικά κύτταρα. Έτσι τελικά υπερσχύει η υπεργλυκαιμική δράση της GH και μπορεί να προκληθεί Σακχαρώδης Διαβήτης (η GH θεωρείται διαβητογόνος ορμόνη). Αυτή η δράση της GH παρατηρείται σαφώς στη μακροχρόνια εξωγενή χορήγηση ή στην ενδογενή υπερέκκριση. 2) Αύξηση της λιπόλυσης από τα λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της γλυκερόλης στο πλάσμα, που οδηγεί σε αύξηση της κετογένεσης. Η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων συμμετέχει και αυτή στη μείωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους μύες και η αύξηση της γλυκερόλης,

στην αύξηση της νεογλυκογένεσης και της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ (η GH θεωρείται και λιπολυτική ορμόνη)².

Ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας I

Το γονίδιο που ευθύνεται για τη σύνθεσή του βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12. Ο υποδοχέας της κυτταρικής μεμβράνης για τον IGF-I μοιάζει με τον υποδοχέα της ινσουλίνης στη δομή του: αποτελείται από δύο α και δύο β αλυσίδες. Η σύνδεση του IGF-I στον υποδοχέα ενεργοποιεί την κινάση της τυροσίνης, προκαλείται αυτοφωσφορύλωση των μορίων της τυροσίνης, η οποία προάγει την κυτταρική διαφοροποίηση ή διαιρέση ή και τα δύο. Οι υποδοχείς του IGF-I υπόκεινται στο φαινόμενο Down-Regulation σε περίπτωση αύξησης των συγκεντρώσεων του IGF-I ενώ μειωμένες συγκεντρώσεις IGF-I μειώνουν τους υποδοχείς των IGF-I³. Ο IGF-II δεσμεύεται κατά το 1/3 από τον ίδιο υποδοχέα ενώ η ινσουλίνη δεσμεύεται ασθενώς απ' αυτόν.

Ο IGF-I αποτελείται από 70 αμινοξέα, κυριότερα δε, ήταν γνωστός με τον όρο σωματομεδίνη C. Συντίθεται στο ήπαρ (είναι η κυριότερη πηγή των κυκλοφορούντων ποσών του IGF-I), στην υπόφυση, στα χονδροκύτταρα, στους νεφρούς, στους μύς, στο γαστρεντερικό σωλήνα. Μεταφέρεται στο πλάσμα συνδεδεμένος με διάφορες πρωτεΐνες μη γλυκού μοριακού βάρους που ονομαζονται πρωτεΐνες-φορείς των ινσουλινομορφων αυξητικών παραγόντων (Insulin-Like Growth Factors Binding Proteins IGFBP). Αυτή είναι μια ουσιαστική του διαφορά από την ινσουλίνη: ενώ οι IGF-I και IGF-II κυκλοφορούν συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες φορείς, η ινσουλίνη κυκλοφορεί ελεύθερη⁴.

Οι πρωτεΐνες φορείς των IGFs συντίθενται επίσης στο ήπαρ και σε διάφορους ιστούς και συμμετέχουν στη ρύθμιση της δράσης των IGFs. Στην αρχή πιστευόταν ότι οι IGFBP εμποδίζουν τη δραστηριότητα του IGF-I. Σήμερα υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι κάτω από κάποιες προϋποθέσεις οι IGFBP μπορεί να αυξάνουν τη δραστηριότητα του IGF-I. Προς το παρόν υπάρχουν πληροφορίες για το Μοριακό Βάρος και άλλες ιδιότητες 6 IGFBP. Από αυτές, πιο γνωστές είναι οι IGFBP-1, είναι μια 25kDa πρωτεΐνη. Τα επίπεδα της IGFBP-1 ορσού είναι αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα ινσουλίνης. Όμως αυτή η πρωτεΐνη δεν φαίνεται να ρυθμίζεται από την GH. 2) Η IGFBP-2 είναι μια 33kDa πρωτεΐνη. Τα επίπε-

δα της IGFBP-2 ορού είναι αντιστρόφως ανάλογα των επιπέδων GH και ινσουλίνης. γ) Η IGFBP-3 είναι η κύρια πρωτεΐνη-φορέας του IGF-I. Πρόκειται για μια 150kDa πρωτεΐνη. Τα επίπεδα της IGFBP-3 είναι ευθέως ανάλογα με τα επίπεδα GH και παρουσιάζουν συσχέτιση με το επίπεδο διατροφής. Σε κακή διατροφή οι IGF-I και IGFBP₃ μειώνονται ενώ η GH αυξάνει. Ο IGF-I ρυθμίζει ευθέως την IGFBP₃.

Η μέση συγκέντρωση του IGF-I στο πλάσμα είναι περίπου 200 ng/ml στον ενήλικα. Τα επίπεδά του είναι σχετικά σταθερά κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ποικίλλουν με την ηλικία: παρουσιάζουν ένα peak στην εφηβεία, όπου οι τιμές γίνονται υψηλότερες απ' ό,τι σ' οποιαδήποτε άλλη περίοδο στη ζωή. Κατά την ενήλικη ζωή, μειώνονται οι τιμές αυτές, διατηρούνται βέβαια υψηλότερες απ' ό,τι στην παιδική ηλικία αλλά πάντα χαμηλότερες απ' ό,τι στην εφηβεία. Καθώς προχωρά η ηλικία τα επίπεδα GH και IGF-I στον ορό μειώνονται. Στην ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης παρατηρούνται χαμηλές συγκεντρώσεις IGF-I και IGF-II. Στη μεγαλακρία, παρατηρείται υπερέκκριση GH και αύξηση IGF-I πλάσματος. Σε καταστάσεις μειωμένης πρόσληψης τροφής, ο IGF-I είναι χαμηλότερος του φυσιολογικού.

Η σύνθεση του IGF-I προάγεται όταν αυξάνει η GH και αναστέλλεται από τα γλυκοκορτικοειδή, τα οιστρογόνα, τη νηστεία, την έλλειψη ινσουλίνης. Ο βιοσυνθετικός IGF-I έχει συντεθεί με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA. Ο IGF-I μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος στη θεραπεία διαφόρων κλινικών περιστατικών όπως: σε εφήβους με IDDM και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, σε άτομα με αντίσταση στη δράση της GH, σε ασθενείς με ινσουλινοθεραπευόμενο NIDDM και πτωχό μεταβολικό έλεγχο, σε σπάνια γενετικά σύνδρομα ινσουλινοαντοχής, σε βαριά καχεξία, χειρουργικές επιπλοκές (σήψη, τραύμα), στην οστεοπόρωση, στην καχεξία του AIDS κ.ά.⁵

Ο IGF-I (όπως και ο IGF-II) είναι δομικά ομόλογος με την προΐνσουλινη, πράγμα που εξηγεί την έντονη ινσουλινοειδή τους δράση. Συγκεκριμένα, οι βιολογικές δράσεις του IGF-I διακρίνονται σε μεταβολικές (που μοιάζουν με τις δράσεις της ινσουλίνης) και αυξητικές. Οι μεταβολικές είναι: η μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ και η κατανάλωση γλυκόζης από το λιπώδη και το μυϊκό ιστό (η δεύτερη αποτελεί την ισχυρότερη δράση). Οι αυξητικές δράσεις συνοψίζονται στο ότι ο IGF-I είναι ο μεσάζοντας στη

δράση της αυξητικής ορμόνης στους σκελετικούς χόνδρους και άλλους ιστούς. Επίσης έχει διεγερτικές δράσεις στην μιμοποίηση, στην ωθητική στεροειδογέννεση, στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μυοβλαστών και στη διαφοροποίηση των κυττάρων του κρυσταλλοειδούς φακίου.

Η δράση του IGF-I μπορεί να είναι ενδοκρινική (δια μέσου της γενικής κυκλοφορίας) ή παρακρινική-αυτοκρινική (από την τοπική του έκκριση). Σε κυτταρικό επίπεδο ο IGF-I προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση στα χονδροκύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα. Συγκεκριμένα, ένα κύτταρο το οποίο βρίσκεται στην κατάσταση G₀ του κυτταρικού κύκλου, εκκρίθεται στον αρμόδιο παράγοντα και μεταπίπτει στην G₁ κατάσταση. Αν σ' αυτήν την G₁ κατάσταση εκτεθεί στον IGF-I υφίσταται διαίρεση και μπαίνει στην S φάση του κυτταρικού κύκλου.

Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας II

Το γονίδιο που ευθύνεται για τη σύνθεση του IGF-II βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Υπάρχει ειδικός υποδοχέας στην κυτταρική μεμβράνη που συνδέει τον IGF-II, ο οποίος έχει μειωμένη συγγένεια για τον IGF-I και καθόλου για την ινσουλίνη. Ο υποδοχέας του IGF-II κυριαρχεί στις κυτταρικές μεμβράνες του ήπατος ποντικών και στον πλακούντα. Η βασική του δομή είναι διαφορετική απ' αυτήν του υποδοχέα του IGF-I. Ο IGF-II αποτελείται από 67 αμινοξέα, παλαιότερα ήταν γνωστός με τον όρο σωματομεδίνη Α. Μεταφέρεται στο πλάσμα συνδεδεμένος με τις IGFBP (όπως και ο IGF-I). Είναι και αυτός δομικά ομόλογος με την προΐνσουλινη οπότε έχει ινσουλινοειδή δράση. Παράλληλα προάγει την αύξηση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στους ιστούς.

Φαίνεται να εξαρτάται λιγότερο από την GH σε σχέση με τον IGF-I. Στην ανεπάρκεια της αυξητικής τα επίπεδα του IGF-II είναι 30-50% του φυσιολογικού, ενώ στην υπερέκκριση GH τα επίπεδα του IGF-II δεν είναι καθόλου αυξημένα. Στά ποντίκια, ο IGF-II είναι αξιοσημείωτα αυξημένος στα έμβρυα και στα νεογνήνια. Δεν είναι γνωστό αν συμβαίνει κάτι παρόμοιο στους ανθρώπους.

Είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι οι ορμόνες που ευθύνονται για την αύξηση πιθανόν να προάγουν την καρκινογέννεση. Πράγματι οι

IGF-I και IGF-II φαίνεται να διεγείρουν την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών και των νεοπλασματικών κυττάρων. Πολλά ογκογονίδια είναι ανάλογα των αυξητικών παραγόντων ή των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων. Αποτελεί ενδιαφέρον ζήτημα η σχέση που υπάρχει μεταξύ των μηχανισμών που προάγουν την αύξηση σε κυτταρικό επίπεδο και των προϊόντων των ογκογονιδίων.

Τα δεδομένα που εμπλέκουν την GH και τους IGFs στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη και στην επιδείνωση της νευρολογικής του εξέλιξης

Ένας από τους πιο μελετημένους αυξητικούς παράγοντες σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη είναι ο IGF-I. Ασθενείς με κακώς ρυθμισμένο διαβήτη έχουν μειωμένα, φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IGF-I⁹. Οι συγκρίσεις των σχετικών εργασιών είναι πολύ δύσκολες διότι υπάρχουν διαφορές στη μέθοδο προσδιορισμού των IGFs, μπορεί να συμβαίνει ανάμιξη των IGFBP στα δείγματα των IGFs και αυτές δεν αφορούν πληθυσμούς με κοινές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τελικά, σε ασθενείς με κακώς ρυθμισμένο διαβήτη τύπου I παρατηρείται αύξηση της έκκρισης GH και ελάττωση των επιπέδων IGFs, ενώ ο σωστός έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογικό επίπεδο IGF-I. Έτσι, προτάθηκε ότι η χειροτέρευση της μεταβολικής κατάστασης οδηγεί σε μειωμένη βιοσύνθεση του IGF-I και συνεπώς σε μειωμένα επίπεδα IGF-I στον ορό. Οπότε η υπερέκκριση GH συμβαίνει σαν αποτέλεσμα της απώλειας της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης GH-IGFs.

Εξ' αιτίας της σχέσης της GH και του Διαβήτη, πολλοί ερευνητές μελετούν το ρόλο των IGFs σαν μεσολαβητές σε κάποιες από τις επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη. Η σχέση μεταξύ αμφιβληστροειδοπάθειας, GH και μεταβολικού ελέγχου του διαβητικού ασθενή είναι πολύ λίγο ευκρινής. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι αποκλεισμός της υπερέκκρισης GH με φάρμακα όπως η σωματοστατίνη, πιθανόν να βελτιώνουν την αμφιβληστροειδοπάθεια⁷ και ότι η υποφυσεκτομή σε διαβητικούς ασθενείς οδηγεί σε βελτιωμένη οπτική οξύτητα⁸. Έχει προταθεί ότι η επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά τη διάρκεια προσπαθειών για να πετύχουμε πολύ αυστη-

ρό έλεγχο γλυκόζης, συσχετίζεται με μεταβολές στα επίπεδα του IGF-I στον ορό¹⁰. Βέβαια έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα¹¹.

Είναι δεδομένο ότι ο IGF-I παίζει ρόλο στην ανάπτυξη νεοαγγείωσης. Συγκεκριμένα, ο IGF-I είναι GH-εξαρτώμενος και έχει βρεθεί σε μεγάλες ποσότητες στα τριχοειδή, δια μέσω των οποίων διαφεύγει σε περίπτωση κακώσεως και διεγείρει ευθέως τη διαίρεση των ενδοθηλιακών κυττάρων όπως επίσης και τη διαίρεση των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου του αμφιβληστροειδή. Τα επίπεδα του IGF-I στο υαλοειδές έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένα σε μερικούς ασθενείς με σοβαρή προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια¹².

Υπάρχουν επίσης αποδείξεις του ρόλου του IGF-I στην παθογένεια των επιπλοκών από τους νεφρούς στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη. Ασθενείς με ανεπάρκεια GH έχουν χαμηλή νεφρική ροή πλάσματος και GFR, τα οποία γίνονται φυσιολογικά μετά τη χορήγηση GH¹³. Έχει πιθανολογηθεί ο ρόλος του IGF-I στην αύξηση του μεγέθους των νεφρών σε ασθενείς με διαβήτη. Έχει βρεθεί ότι αυστηρή θεραπεία με ινσουλίνη καταργεί τη συστοίρευση του IGF-I και την αύξηση της ανάπτυξης των νεφρών¹⁵. Το εύρημα της συστοίρευσης του IGF-I στους νεφρούς κατά τη διάρκεια του διαβήτη έχει επιβεβαιωθεί. Μάλιστα η συστοίρευση αυτή είναι εμφανώς μεγαλύτερη στα ποντίκια μετά την εφηβεία παρά στα ποντίκια πριν την εφηβεία. Αν και κατά πόσο η ενδοαγγειακή μεταφορά είναι υπεύθυνη για την παρουσία IGF-I στους νεφρούς είναι άγνωστο.

Στη διαβητική οστεοπενία, ο ρόλος του IGF-I είναι ήδη τεκμηριωμένος: στον ορό διαβητικών ασθενών αλλά και πειραματόζωων υπάρχουν αναστολείς των αυξητικών παραγόντων που πιθανόν ευθύνονται για την πρόκληση της διαβητικής οστεοπενίας. Σε φυσιολογικά άτομα ο IGF-I αποτελεί ισχυρό διεγέρτη του σχηματισμού οστού. Φτάνει στα οστά με την κυκλοφορία του αίματος αλλά και παράγεται τοπικά από ινοβλάστες και οστεοβλάστες. Η αναβολική δράση της παραθορμόνης ασκείται μέσω της διέγερσης της σύνθεσης IGF-I από τους οστεοβλάστες.

Ο ρόλος των IGFs όπως και των άλλων αυξητικών παραγόντων (Fibroblast Growth Factor-FGF, Platelet-Derived Growth Factor-PDGF, Epidermal Growth Factor-EGF), στην παθογένεια του διαβήτη και στις επιπλοκές του, χρειάζεται περισσότερη μελέτη. Πάντως φαίνεται ότι είναι δεδομένος και σημαντικός.

Νεότερα δεδομένα

Πρόσφατες εργασίες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της GH και της GHBP με το υψηλό ανάστημα, ενώ κάποιος ρόλος πιθανόν να παίζουν τα επίπεδα του IGF-I και της IGFBP¹⁶. Η συγκέντρωση της IGFBP₃ στον ορό συσχετίζεται θετικά με τη συγκέντρωση IGF-I και με την τιμή αιχμής της GH και φαίνεται να έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στο διαχωρισμό παιδιών με χαμηλό ανάστημα που οφείλεται σε ανεπάρκεια GH ή σε άλλες αιτίες¹⁷. Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν υψηλότερα επίπεδα IGF-I και IGFBP₃ ενώ τα επίπεδα του IGFBP₁ είναι χαμηλότερα (προφανώς λόγω της συνυπάρχουσας υπερινσουλιναιμίας). Η χορήγηση διαζοξιδης ελαττώνει τα επίπεδα του IGF-I και την υπερινσουλιναιμία καθώς επίσης και τις τιμές των ανδρογόνων είτε λόγω μείωσης της απευθείας δράσης της ινσουλίνης στην ωοθήκη είτε λόγω αύξησης των τιμών της SHBG¹⁸. Σε ασθενείς με μυοτονική δυστροφία αναφέρεται ότι η μακροχρόνια αγωγή με IGF-I προβάλλει σαν μία βιώσιμη θεραπεία, διαθέτοντας τη μεταβολική δράση που ενδέχεται να αναστρέψει την πορεία της νόσου¹⁹.

Μεγάλη προσπάθεια γίνεται για τη μελέτη των υποδοχέων της ινσουλίνης και του IGF-I. Πρόσφατα εξετάστηκε κατά πόσο ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη διαθέτουν γενετική μεταβλητότητα στην κωδική περιοχή του Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) στο υποήφιο γονίδιο το οποίο συναντάται πάντα σε ιστούς ευαίσθητους στην ινσουλίνη και στον IGF-I. Ο IRS-1 έχει κεντρικό ρόλο στο μόριο που συνδέει τις κινάσες του υποδοχέα της ινσουλίνης και του υποδοχέα του IGF-I με ένζυμα που ρυθμίζουν τον κυτταρικό μεταβολισμό και την αύξηση. Ανάλυση των φαινοτύπων έδειξε ότι ασθενείς με NIDDM (μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη) που είχαν παραλλαγές στο IRS-1 δεν διέφεραν ως προς την αντίσταση στην ινσουλίνη, συγκρινόμενα με ασθενείς χωρίς γνωστούς πολυμορφισμούς του IRS-1. Φορείς της παραλλαγής Codon 972 είχαν αξιοσημείωτα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και C-πεπτιδίου πλάσματος στη νηστεία. Τα αποτελέσματα προεβίβουν ότι οι πολυμορφισμοί των εμνοζίων στο IRS-1 μπορεί να συσχετίζονται με την αιτιολογία του μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη²⁰. Μεγαλύτερες μελέτες της έκφρασης της ινσουλίνης όπως επίσης και της δράσης της ινσουλίνης και του IGF-I σε άτομα με διαταραγ-

μένη ανοχή γλυκόζης που έχουν δομικές αλλαγές στον IRS-1 πρέπει να γίνουν και είναι αποφασιστικής σημασίας για την κατανόηση της ενδεχόμενης συνεισφοράς των παραλλαγών σ' αυτό το γονίδιο σε σχέση με την ευαισθησία για NIDDM.

Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει για τους μητρικούς και εμβρυϊκούς γενετικούς παράγοντες που συνηγορούν για τη μακροσωμία στα έμβρυα διαβητικών εγκύων. Η εμβρυϊκή μακροσωμία έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες ακόμα και σε περιπτώσεις με άριστο μεταβολικό έλεγχο του διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές στις ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη κατά την κύηση. Η εμβρυϊκή μακροσωμία σχετίζεται με τον μητρικό παράγοντα PGMI (Rhesus blood group), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και με τον εμβρυϊκό παράγοντα RFLP (Restriction fragment length polymorphism) που είναι συνδεδεμένος με τον IGF-I και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12. Ρυθμιστικός ρόλος του IGF-I στην ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου έχει ξεκαθαριστεί και σε ανθρώπους και σε ποντίκια. Υπάρχει σχέση ανάμεσα στα επίπεδα IGF-I πλάσματος και χαρακτηριστικών αύξησης. Έχει δείχθει, μέσω ανάλυσης του DNA, συσχέτιση μεταξύ της φυσιολογικής δομικής μεταβλητότητας του γονιδίου του IGF-I και της αύξησης της εμβρυϊκής μάζας²¹.

Μέχρι πρόσφατα πιστεύαμε ότι η εμβρυϊκή μακροσωμία αποτελεί αποτέλεσμα της αλυσίδας: μητρική υπεργλυκαιμία → εμβρυϊκή υπεργλυκαιμία → εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία → εμβρυϊκή μακροσωμία (λόγω αυξημένου αναβολισμού στο έμβρυο). Σήμερα πιστεύεται ότι κι άλλες ουσίες που περνούν τον πλακούντα μπορεί να παίζουν ρόλο στην εμβρυϊκή μακροσωμία. Άγνωστη ακόμα είναι η σημασία των δύο τύπων αυξητικής ορμόνης (HGH V₁ και HGHV₂), που παράγονται από τον πλακούντα. Πρόκειται για κρεατινικές ορμόνες των οποίων η παραγωγή αυξάνεται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της κύησης και μειώνεται άμεσα μετά τον τοκετό. Πιθανολογείται ότι η παρουσία τους συνδέεται με την παραγωγή IGF-I στην μητέρα.

Στην παρακολούθηση της διαβητικής εγκύου σπουδαίο ρόλο παίζει το NST (non stress test) με το οποίο ελέγχεται η εμβρυϊκή καρδιακή λειτουργία. Πολλοί μάλιστα πιστεύουν ότι το stress του εμβρύου μπορεί να σχετίζεται με το συνδυασμό υποξίας και υπεργλυκαιμίας στο έμβρυο ή με μυ-

οκαρδιακή δυσλειτουργία του εμβρύου. Άραγε σε ποιό βαθμό και με ποιό ακριβώς τρόπο μπορεί ο IGF-I να εμπλέκεται στη γέννηση ενός μακροσωμικού εμβρύου από μία διαβητική μητέρα; Μήπως υπάρχουν ομοιότητες ανάμεσα σ' ένα μακροσωμικό έμβρυο και σ' έναν μεγαλακρικό ασθενή; Χρειάζεται ν' αναφερθεί ότι στους μεγαλακρικούς ασθενείς, στους οποίους υπάρχει αύξηση της GH και του IGF-I συναντάμε σε ποσοστό 70% διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης (υπεργλυκαιμία-υπερινσοιλαιμία). Από τις κυριότερες, δε, αιτίες θανάτου σ' αυτούς τους ασθενείς είναι η υπέρταση (καρδιακή δυσλειτουργία). Πολλές μελέτες πρέπει να γίνουν ακόμα για να καθορισθεί ο ρόλος των IGFs στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στο βαθμό συσχέτισής τους με τις μειωτικές επιπλοκές που αφορούν τα νεογνά διαβητικών μητέρων. Οφείλουμε να καθορίσουμε το τρόπο παρακολούθησης αλλά και θεραπευτικής παρέμβασης σ' αυτές τις περιπτώσεις.

Summary

Saradopolou VK. The role of growth hormone and insulin-like growth factors in diabetes mellitus pathology. *Hellen Diabetol* 1997; 2: 131-137.

The purpose of this article is to review the recent concepts of Growth-Hormone (GH) and Insulin-like Growth Factors (IGFs). The role of them in pathogenesis of Diabetes Mellitus is discussed. IGF-I and IGF-II have structures similar to the proinsulin molecule. This is the reason they are at the top of the investigation during the intrauterine and the postnatal growth. The relationship with the complications of Diabetes Mellitus is an essential part. We have tried to review the basic knowledge of GH and IGFs and to present the new elements.

Βιβλιογραφία

1. Williams. Textbook of Endocrinology, 7th Edition. Wilson and Foster, p. 159-160.
2. Κούρης ΑΙ, Αδαμιάκος ΑΙ, Ράπτης ΣΑ, Σουβατζίδου ΑΜ. Βασική Ενδοκρινολογία, 1η έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Γρηγ. Παρισίανος, Αθήνα, 1994: 96-98.
3. Guyton JM, Baylis JD. Basic and Clinical Endocrinology 4th edition, Appleton and Lange, 1974: 128-155.
4. Kahn CR, Wier GC. Joslin's Diabetes Mellitus 13th Edition, 1994: 177-192.
5. Διακουλάκης Ν, Παπαδοπούλου Φ, Παζόπου Κ, Καλαϊτάρης Θ.

6. Διαιτητικοί παράγοντες και σακχαρώδη διαβήτης. Στρογγυλή τράπεζα Συντονιστής ΗΑ. Ειθιμίος. «Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά». 1997, 10,1: 17-46.
6. Flyvbjerg A. Growth factors and diabetic complications. *Diabetic Med* 1991; 90: 387-99.
7. Sharps 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: 203-228.
8. Fawcett JE, Hughes III, Titterton J. Somatostatin analog: an inhibitor of angiogenesis? *Clin Res* 1988; 36: 896A.
9. Lee HK, Suh KU, Koh C-S, et al. Effect of SMS 201-995 in rapidly progressive diabetic retinopathy (Letter). *Diabetes Care* 1988; 11: 441-443.
10. Hansen K, Dahl Jorgensen K, Lauritzen T, et al. Diabetic control and microvascular complications: the near-normoglycaemic experience. *Diabetologia* 1986; 29: 677-684.
11. Hyer SL, Sharps PS, Brooks RA, et al. A two-year follow-up study of serum insulin-like growth factor-I in diabetics with retinopathy. *Metabolism* 1989; 38: 586-9.
12. King GL, Goodman AD, Bizney S, et al. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 5: 1028-36.
13. Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in vitreous: Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; 35: 416-20.
14. Christiansen JS, Gammelgaard J, Orskov H, et al. Kidney function and size in normal subjects before and during growth hormone administration for one week. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 487-90.
15. Flyvbjerg A, Theodorakis-Ussing O, Naeraa R, et al. Kidney tissue somatomedin C and initial renal growth in diabetic and uninephrectomized rats. *Diabetologia* 1988; 31: 310-4.
16. Κρησιός Γ, Γαλιάνου Ι, Κοιτακίδης Ν, Καλαϊτάρης Θ, Παζόπου Κ, Παπαδοπούλου Κ, Gunnareson R. Ο άξονας GH, GHBP και IGF1 σε υγιήσωμους άρρενες. 22ο Πανελλήνιο Ενδοκρινολογικό Συνέδριο, Πάτρα, 6-9/4/95. Abstr No 11.
17. Καραχάλου Φ, Γουρβίλη Ε, Σταμογιάννου Α, Μαραβέλλας Κ, Μπαρτσιώτας Κ, Κουταλιάνης Α. Χρησιμότητα της IGFBP-3 στη διάγνωση της ανεπάρκειας GH. 22ο Πανελλήνιο Ενδοκρινολογικό Συνέδριο, Πάτρα 6-9/4/95 (Abstr No 80).
18. Κουταλιάνης Θ, Κοιτακίδης Ν, Κρησιός Γ, Τσιλιούρα Μ, Σαμαράκης Κ, Αδόλης Α, Μαστοράκης ΙΕ. Η επίδραση της διαζολιδης στα επίπεδα ινσουλίνης, ανδρικών και αυξητικών παραγόντων σε γυναικες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCO). 23ο Πανελλήνιο Ενδοκρινολογικό Συνέδριο, Αθήνα 29-31/3/96 (Abstr No 4).
19. Βλαχουτσιαννοπούλου Ε, Cserfaei JM, Jachowicz M, Matthews DE, Sironi AE. Μεταβολική δράση του IGF-1 σε

ασθενείς με μυοτονική δυστροφία. 23ο Πανελλήνιο Ενδοκρινολογικό Συνέδριο, Αθήνα 29-31/3/96 (Abstr No 25).

20. *Almind K, Bjorbaek C, Velsgaard H, Hansen T, Echwald S, Petersen O.* Aminoacidopolymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent dia-

betes mellitus. *Lancet* 1993, 342: 829-832.

21. *Gloria-Bottini F, Gerlini G, Lucarini N, Amante A, Lucarelli P, Borgiani P, Bottini E.* Both maternal and foetal genetic factors contribute to macrosomia of diabetic pregnancy. *Hum Hered* 1994; 44: 24-30.

Λέξεις ευρετηρίου:

Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας I, ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας II, μακροσωμία και Σακχαρώδης διαβήτης

Key words:

Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I), Insulin-like Growth Factor-II (IGF-II), Macrosomia and Diabetes Mellitus