

İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörünün Beslenmeyle Düzenlenmesi

Regulation of Insulin-Like Growth Factors with Nutrition

Can ERGÜN,^a
Dr. Meral AKSOY^b

^aAnkara Veremle Savaş Derneği
Nusret Karasu Göğüs Hastalıkları ve
TBC Hastanesi,
^bHacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 12.06.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Can ERGÜN,
Ankara Veremle Savaş Derneği
Nusret Karasu Göğüs Hastalıkları ve
TBC Hastanesi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
cergun@hacettepe.edu.tr

ÖZET İnsülin-benzeri büyüme faktörleri [insulin-like growth factor (IGF)] yapısal olarak insüline benzeyen polipeptidlerdir. Karaciğerin dolaşımdaki IGF'lerin en büyük kaynağı olduğu düşünülmektedir. IGF'ler hemen tüm organlarda sentezlenir ve biyolojik etkisini tüm hücre tiplerinde gösterirler. Serumdaki biyoaktif somatomedin miktarı kuvaşiorakorlu çocuklarda azalır; bu durum serum albümin miktarında bir azalmaya sonuçlanır. Serum IGF-II konsantrasyonları da marasmus ve kuvaşiorakordan bağımsız olarak kronik malnütrisyonlu çocuklarda azalmış durumdadır. Açlık durumunda erişkinlerde birkaç gün içerisinde serum immünoaktif IGF-I düzeyleri düşüş gösterir. Açlık durumundaki insanlarda düşük düzeylerdeki IGF-I konsantrasyonları, büyüme hormonu salgılanmasındaki azalmaya bağlı değildir. Diyetteki akut kısıtlamanın insan serum IGF-II üzerindeki etkilerini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Besin ögesi fazlalığı; IGF-I düzeylerinin artırılmasında, kısıtlamanın oluşturduğu düşüşler kadar güçlü bir uyarıcı değildir. Gönüllü kişilerde yapılan çalışmalar açlık sonrası IGF-I'nin normal seviyelerine geri dönmesi için enerji ve proteine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Serum IGF-I düzeylerinin diyetle alıma bağlı olarak değişim göstermesi, IGF-I konsantrasyonlarının beslenme durumu için bir gösterge olabileceği fikrini geliştirmiştir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde ve beslenme desteğinin etkinliğinin takip edilmesinde IGF-I düzeylerinin takibi birbirinden ayrı olarak ele alınmalıdır. Bu çalışmada, IGF'lerin kronik yetersiz beslenme, aşırı beslenme, açlık ve diyetteki kısıtlama durumlarına nasıl yanıt verdikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca enerji alımı, protein alımı ve malnütrisyon durumunda beslenme desteği ile IGF arasındaki ilişkiler de tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Somatomedinler, insülin-benzeri büyüme faktörü 1, insülin-benzeri büyüme faktörü 2, malnütrisyon, aşırı beslenme, beslenme desteği

ABSTRACT The insulin-like growth factors (IGFs) are polypeptides with high sequence similarity to insulin. It is assumed that the liver is the major source for IGFs in the circulation. IGFs are synthesized in almost all of the body organs and showed their biological activities on all types of cells. Serum bioactive somatomedin concentrations may decrease among children with kwashiorkor; and this situation leads to a decrease in the serum levels. Serum IGF-II concentrations of children with chronic malnutrition are low, independent of marasmus or kwashiorkor. In hunger conditions, serum immunoreactive IGF-I concentrations of the adults tend to decrease in few days. Low levels of IGF-I in humans with hunger conditions does not related to a decrease in the secretion of growth hormone. Limited number of studies has shown effects of acute dietary restraint on human serum IGF-II concentrations. Effects of nutrient abundance on increasing IGF-I concentrations is not a powerful stimulus as much as dietary restraint which cause a decrease in the IGF-I levels. Results of the clinical trials conducted on volunteers has shown that there is a requirement for energy and protein for raise IGF-I levels to normal after the hunger situations. Changes in the serum IGF-I levels related to nutritional intake possibly become a marker for the nutritional status. Tracking the serum IGF-I levels for determining the nutritional status and efficacy of nutritional support should be considered independently. In this review article, it is evaluated that how IGFs respond the situations such as chronic under nutrition, over nutrition, hunger and dietary restraint. Moreover; relationships between IGFs and energy intake, protein intake and nutritional support in malnutrition has been discussed.

Key Words: Somatomedins, insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor II, malnutrition, overnutrition, nutritional support

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2009;4(2):53-9

İnsülin-benzeri büyüme faktörleri [insulin-like growth factor (IGF)], I ve II olarak bulunmakta (IGF I, IGF II) olup, yapısal olarak insüline benzemektedir. İnsan IGF'leri (jenerik olarak somatomedinler olarak isim-

lendirilir) 7.5 kilodalton ağırlığında tek zincir peptid şeklinde, IGF-I için 70 ve IGF-II için 67 aminoasitten oluşmaktadır. IGF moleküllerinde A, B, C, D şeklinde 4 bölge tanımlanmıştır. A ve B bölgeleri, insülinin A ve B zincirleriyle homologdur. Tüm hormonal peptidlerin aksine IGF'ler üretildikleri gibi salgılanırlar. Bunun bir sonucu olarak, IGF'nin yoğunlaştığı bir organ bulunmamaktadır. Karaciğerin dolaşımdaki IGF'nin en büyük kaynağı olduğu düşünülmektedir; bununla birlikte, IGF'nin en yüksek konsantrasyonları kanda saptanmıştır. IGF'ler hemen tüm organlarda sentezlenir ve biyolojik etkisini tüm hücre tiplerinde gösterir. Üretim merkezleri ve etki alanlarının her yerde olması bu peptidlerin klasik endokrin mekanizmaların yanında otokrin ve parakrin mekanizmalar da gösterdiği fikrini oluşturmaktadır.^{1,2}

Serum ve tüm vücut sıvılarındaki IGF'ler, yüksek çekiciliği olan bağlama proteinleriyle (IGFBP) kompleks oluştururlar. Birbirinden farklı 6 IGFBP tanımlanmış olup, bunların dördü serumda önemli miktarlarda bulunmaktadır. Dolayısıyla IGF'lerin %5'inden daha azı serbest haldedir ve büyük çoğunluğu (> %90) IGFBP-3 ile taşınmaktadır. Bu taşıyıcı kompleksinin IGF'nin temel taşıyıcı formu olduğu düşünülmektedir (150 kD kompleks). IGFBP-I, IGFBP-II veya IGFBP-IV dolaşımda 30-40 kD'luk kompleksler oluşturur. Bağlayıcı proteinlerin her biri, boyutları ve farklı fonksiyon göstermelerini sağlayan faktörlere göre farklı şekillerde düzenlenmektedir.^{1,2}

IGF reseptörleri tüm hücre tiplerinde bulunmaktadır. IGF-I, insülin reseptörleri ve benzer şekilde tirozin kinaz alt ünite içeren Tip 1 IGF reseptörüne bağlanır. IGF-I reseptörü, IGF-I > IGF-II ≥ insülin şeklinde hiyerarşik çekiciliğe sahiptir. IGF-II reseptörü mannoz-6-fosfat reseptörüyle tanımlanır, IGF-II'ye IGF-I'den daha fazla çekiciliğe sahiptir ve insülini bağlamaz. Alternatif olarak, IGF-I ve II insülin reseptörlerine bağlanır ancak sadece %1'i insüline çekicilik gösterir.¹⁻³

■ KRONİK BESLENME YETERSİZLİĞİNİN SERUM IGF-I ÜZERİNE ETKİSİ

Serumdaki biyoaktif somatomedin miktarı kuvaşiorokorlu çocuklarda azalır; bu durum serum albü-

min miktarında bir azalmayla sonuçlanır. Bazı raporlarda, marasmusta da somatomedin biyoaktivitesinde bir azalma bulunduğu, ancak serum albümin konsantrasyonlarında bir değişim gözlenmediği bildirilmiştir. Bozulmuş beslenme durumlarında somatomedin aktivitesini belirlemeye yönelik biyolojik yöntemler; dolaşımdaki IGF'lerin azalması veya IGF inhibitörlerinin artması gibi başka faktörlerin de etkisi nedeni ile zordur.¹

Serum IGF-II konsantrasyonları da marasmus ve kuvaşiorokordan bağımsız olarak kronik malnütrisyonlu çocuklarda azalmış durumdadır. Kronik beslenme yetersizliği olan çocuklarda, düşük serum IGF-I düzeyleri yeterli beslenme desteğiyle normal hale getirilebilir, ancak bu normale dönüş sürecinin zamanı belirsizdir.⁴

Serum büyüme hormonu [growth hormon, (GH)] konsantrasyonlarının malnütrisyonlu çocuklarda yüksek olması, GH aktivitesine bir direnç bulunduğunu göstermektedir. Bunun aksi şekilde, bazal insülin konsantrasyonları normal veya düşük olabilir. Düşük IGF-I ve insülin düzeyleri ile yüksek düzeylerdeki GH konsantrasyonları lipolizi destekler ve periferel dokularda yağ asidi bulunabilirliğini sağlayan uyum mekanizmaları oluşturur.^{4,5}

Azalmış durumdaki IGF-I konsantrasyonları sadece malnütrisyonun klasik formlarında görülmez. Anoreksia nervosa adölesanlarda IGF konsantrasyonları düzenli biçimde azalır.^{6,7} İnflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan çocuklarda büyümenin bozulduğu durumlarda IGF-I konsantrasyonlarının düşük, büyümenin normal olduğu durumlarda ise normal konsantrasyonlarda bulunduğu saptanmıştır.⁸ Düşük serum IGF-I düzeyleri ayrıca çölyak hastalığında da görülür, glutensiz bir diyetle kısa sürede normale döner.⁹

■ AÇLIK VE DİYETTE KISITLAMANNIN SERUM IGF-I ÜZERİNE ETKİSİ

Açlık durumunda erişkinlerde birkaç gün içerisinde serum immünoreaktif IGF-I düzeyleri düşüş gösterir. Oransal olarak ideal vücut ağırlığının %120-170'inden fazlasına sahip obez erkek bireylerde 10 günlük bir açlık, serum IGF-I düzeylerini GH-yetersiz olan hastaların düzeyine indirmek için yeterlidir (0.83 U/mL açlık öncesi, 0.21 U/mL açlık sonrası). Serum IGF-I konsantrasyonundaki azal-

manın idrarla azot atımındaki bir azalmayla ilişkili olması ($r = 0.74$, $p < 0.001$); serum IGF-I ölçümlerinin, azot kaybının bir belirtici olduğu fikrini ortaya çıkartmaktadır.¹⁰

Açlık durumundaki insanlarda düşük düzeylerdeki IGF-I konsantrasyonları, GH salgılanmasındaki azalmaya bağlı değildir. GH ve IGF-I arasındaki bu durum, açlık durumundaki bireylerde GH direnci bulunduğunu işaret etmektedir.¹

Diyetteki akut kısıtlamanın insan serum IGF-II üzerindeki etkilerini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada¹¹ IGF-II antikoru kullanılmış, IGF-I ile %10 çapraz reaktivite sağlanmış; 5 gün açlık sonrası serum IGF-II düzeylerinde %27 azalma saptanmıştır. Bunun aksi olarak, IGF-I ile minimal çapraz reaktivite oluşturan IGF-II antikoru kullanılan daha yeni bir çalışmada ise 5 günlük açlık sonrası IGF-II konsantrasyonları sabit kalmış, bununla birlikte IGF-I %42 azalmıştır. IGF-I, IGF-II ile karşılaştırıldığında kısa dönem besin ögesi kısıtlamalarına çok daha fazla hassastır.¹²

Hayvanlarda yapılan bir çalışmada,¹³ yaşları 2 gün 2 yıl arası değişen dişi koyunlar 24-72 saat süresince aç bırakılmış veya beslenmiştir. IGF-I'in plazma konsantrasyonları, beslenmiş hayvanlarda artan yaşla birlikte yükselirken ($p < 0.001$) tüm yaş gruplarında açlıkla beraber azalmıştır ($p < 0.001$). IGF-II'nin plazma konsantrasyonları hayvanlar olgunlaştıkça artış gösterirken ($p < 0.001$), açlık döneminin IGF-II üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Yaş ve beslenme arasındaki etkileşim ($p < 0.001$) neonatal hayvanlarda açlığa bir yanıt olarak plazma IGF-II düzeylerinde bir azalmayla ($p < 0.01$) sonuçlanmıştır. Bunun aksi olarak, açlık durumundaki olgun hayvanlarda plazma IGF-II düzeyleri artış göstermiştir ($p < 0.01$). Peripubertal yaştaki aç koyunlarda plazma IGF-II düzeylerinde bir değişim saptanmamıştır. Plazma IGF-II'nin açlığa yanıtı, hayvanların yaşına bağlı olarak nütrisyonel (beslenmeye bağlı veya ilişkili) stres aracılığında fonksiyon gösterdiği ve erişkinlerde IGF-II'nin IGF-I'den rolünün farklı olduğu fikrini oluşturmaktadır.

Farklı etnik gruplarda besin ögesi alımının IGF sistemine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, Manchester' da yaşayan ve etnik kökeni beyaz Av-

rupalı, Afrika kökenli Karayipli ve Pakistanlı 257 kişiye yiyecek tüketim sıklığı anketi uygulanarak önceki 12 ay için besin ögesi alımları değerlendirilmiştir. Açlık durumundaki IGF-I, IGF-II ve IGFBP-I konsantrasyonları ölçülmüş ve besin ögesi alımlarıyla ilişkileri araştırılmıştır.¹⁴

Yiyecek alımları, %20'lik dilimler halinde analiz edilmiş, dolaşımdaki IGF-I konsantrasyonlarının artan yağ alımı ($F = 3.9$, $p < 0.01$), doymuş yağ alımı ($F = 3.3$, $p = 0.01$) ve protein alımıyla ($F = 4.2$, $p < 0.01$) birlikte önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Ayrıca IGF-II; benzer şekilde, diyetle protein alımındaki artışa bağlı olarak ($F = 2.7$, $p < 0.05$) yükseliş göstermektedir. IGF-I düzeylerindeki artış ve artan enerji alımı arasında bir eğilim bulunmaktadır. IGFBP-I için yağ ve protein alımı arasındaki ilişkiler ise IGF-I ve IGF-II'nin tam tersidir.¹⁴

Yapılan analizler, Pakistan kökenlilerin ($p < 0.001$) ve yaşlı bireylerin ($p < 0.001$) daha düşük IGF-I konsantrasyonlarına sahip olduklarını göstermektedir. IGF-I ve diyetle karbonhidrat alımı arasında bağımsız ve zıt bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0.036$). Bu bulgunun biyolojik temeli, IGF-I düzeylerinin postprandiyal hiperglisemi veya hipoglisemi tarafından düzenlenen GH aracılığında kontrol edilmesidir. Yapılan bu çalışmada; diyet faktörlerinin IGF sistemi üzerine etkisi, etnik kökenden daha az bulunmuştur.¹⁴

Normal ağırlıktaki bireylerle karşılaştırıldığında, obez hastalarda kalori kısıtlamasına bağlı serum IGF-I konsantrasyonlarındaki düşme daha az olmakta ve buna karşı direnç göstermektedir. Obez bireylerde normal serum IGF-I düzeyleri, yeterli protein alımı sağlandığı sürece enerji alımına daha az bağlıdır. Obez bireyler enerji kısıtlaması boyunca yağ depolarını normal protein sentezi için enerji kaynağı olarak kullanmakta ve böylece normal serum IGF-I düzeyleri korunmaktadır.¹⁵

■ AŞIRI BESLENMENİN SERUM IGF-I ÜZERİNE ETKİSİ

Besin ögesi fazlalığı; IGF-I düzeylerinin artırılmasında, kısıtlamanın oluşturduğu düşüşler kadar güçlü bir uyarıcı değildir. Yapılan bir çalışmada, normal ağırlıktaki kadınların günlük 1200-1600 kkal' den fazla tüketmeleri 14 günde IGF-I'de %19 artışla sonuçlanmıştır. Kazanılan ağırlığın %46'sı yağsız vücut kütlesi, %54'ü ise yağdır. Açlık durumunda

insülin iki katına çıkmış, idrar c-peptid ve plazma testosteron düzeyleri önemli derecede artmıştır. Bu durum, hormonlardan birinin veya tümünün aşırı beslenme durumunda yağsız doku kazanımına katkıda bulunduğu fikrini ortaya çıkartmaktadır.¹⁶

ENERJİ ALIMININ IGF-I'İN DÜZENLENMESİNDEKİ ROLÜ

Gönüllü kişilerde yapılan çalışmalar, açlık sonrası IGF-I'in normal seviyelerine geri dönmesi için enerji ve proteine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Enerji ve protein alımının serum IGF-I konsantrasyonunu düzenlemesindeki rölatif öneminin araştırıldığı bir çalışmada; 3 farklı dönemde 5 gün boyunca aç bırakılan normal ağırlıktaki bireyler, takip eden 5 gün boyunca farklı kompozisyonlarda diyet tüketmişlerdir. Açlık, IGF-I düzeylerinde %36 azalma oluşturmuştur. Normal bir diyetle beslenme (35 kkal/kg/gün, 1.35 g protein/kg/gün) serum IGF-I düzeylerini açlık öncesi değerlerin %70'ine kadar yükseltmiştir. Protein yetersiz izokalorik bir diyet (0.43 g protein/kg/gün) IGF-I'in yükselme eğilimini 2 gün geciktirmiş ve açlık öncesi değerlerin %50'sine ulaşabilmiştir. Buna zıt olarak, protein ve enerji yönünden yetersiz bir diyet %17'lik bir azalma daha oluşturmuştur. Açlık ve geri beslenme döneminde azot dengesindeki ve IGF-I düzeylerindeki değişim arasında oldukça yüksek bir bağlantının bulunması ($r=0.90$), serum IGF-I düzeylerinin protein metabolizmasındaki değişiklikleri yansıttığı fikrini oluşturmaktadır. IGF-I protein sentezini uyarmasına rağmen; serum IGF-I'in düzeyinin düşmesi, protein sentezindeki azalmayı kolaylaştırdığı fikrini oluşturmuştur.¹⁷

Protein enerji malnütrisyonunun dalak üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla, özel bir yöntemle üretilen karaciğer-spesifik IGF-I yetersiz fareler 10 gün boyunca farklı oranlarda protein içeren (%20, %12, %4 ve %0) izokalorik diyetler tüketmişlerdir. Düşük protein alımı, dolaşımda salınan karaciğer kökenli olmayan IGF-I miktarını azaltırken dolaşımdaki GH düzeylerinde artış oluşturmuştur. Bu durum, karaciğer kökenli olmayan IGF-I üretiminin dolaşımdaki IGF-I düzeylerine katkıda bulunduğu fikrini desteklemektedir.¹⁸

Diyetle alınan proteindeki yetersizlik dalakta GH ve IGF-I reseptör ekspresyonunun yukarı yön-

de düzenlenmesine yol açarken, IGF-I mRNA düzeyleri değişmeden sabit kalmıştır. B lenfositlerinin yukarı yöndeki GH/IGF-I reseptör ekspresyonu düzenlemesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. IGFBP-III mRNA düzeylerinde yukarı yönde bir düzenleme bulunması, protein yetersizliğinin dolaşımdaki veya lokal olarak sentezlenmiş IGF-I'in bulunabilirliğinde artışa neden olduğu fikrini oluşturmaktadır. Bu sonuçlar; dalak GH/IGF-I ekseninin düşük protein almından kaynaklanan beslenmeye bağlı strese, doku homeostazını korumak amacıyla yanıt verdiği hipotezini desteklemektedir.¹⁸

PROTEİN ALIMININ IGF-I'İN DÜZENLENMESİNDEKİ ROLÜ

Açlık durumundaki bireylerin düşük protein-yeterli enerji ile geri-beslenmesi; IGF-I düzeylerinde, yeterli enerji ve protein ile geri-beslenen bireylerden daha yavaş ve az artışlara neden olmuştur. Tüketilen protein miktarına ek olarak elzem aminoasitlerin yüzdesi de önemlidir. Proteinden kısıtlı diyetlerin elzem aminoasitlerle desteklenmesi azot dengesini iyileştirmektedir. Diyetle azot kısıtlamasının bulunduğu durumlarda elzem aminoasitlerin alınması, protein yıkımından elde edilen aminoasitlerin daha verimli biçimde geri kullanılmasını sağlamaktadır.¹⁷

Postmenopozal 119 kadında hesaplanan besin ögesi alım düzeyleri ile IGF-I ve IGFBP-I düzeyleri arasındaki ilişkilerin incelendiği bir çalışmada, başlangıçta ve 2 yılın sonunda 4 günlük diyet kayıtları alınmıştır. Başlangıçtaki ($172 \pm 57 \mu\text{g/L}$) ve 2 yıl sonundaki ($142 \pm 43 \mu\text{g/L}$) ortalama IGF-I konsantrasyonları ile ortalama yaş (63 ± 4 yıl), ağırlık (66 ± 9 kg) ve besin ögesi alım miktarları arasında bir bağlantı mevcuttur. IGF-I konsantrasyonlarının; ortalama protein ve çinko alımıyla, çalışma başlangıcında (sırasıyla $r=0.313$, $p=0.001$; $r=0.298$, $p=0.001$) ve 2 yıl sonunda ($r=0.256$, $p=0.008$; $r=0.331$, $p=0.001$) ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁹

IGF-I ($r=0.710$, $p<0.001$), IGFBP-III ($r=0.717$, $p<0.001$), IGFBP-IV ($r=0.235$, $p<0.015$) ve IGFBP-V ($r=0.430$, $p<0.001$)'in başlangıç ve 2 yılın sonundaki değerlerinin eşleştirilmiş çiftleri kendi aralarında önemli derecede bağlantı göstermektedir. Tüm grup için, IGF-I ($p<0.001$) ve IGFBP-III ($p<0.03$)

konsantrasyonları 2 yıl boyunca azalırken, IGFBP-IV konsantrasyonları önemli derecede artmıştır ($p < 0.001$). IGFBP-III başlangıçta ortalama riboflavin alımıyla ($r = 0.392$, $p < 0.009$) bağlantı gösterirken, IGFBP-IV ortalama fosfor alımıyla negatif yönde ilişkilidir. ($r = -0.273$, $p < 0.003$). IGFBP-V ortalama sodyum ($r = -0.194$, $p < 0.035$) ve fosfor ($r = 0.205$, $p < 0.026$) alım düzeyleriyle ilişkilidir. Çalışma sonunda IGFBP-III hiçbir besin ögesiyle ilişkili bulunmamış, IGFBP-IV ise ortalama toplam yağ alımı ($r = 0.210$, $p < 0.031$) ve ortalama doymuş yağ alımı ile ($r = 0.248$, $p < 0.013$) ilişki gösterdiği saptanmıştır. IGFBP-V ortalama C vitamini alımıyla ($r = -0.291$, $p < 0.002$) negatif yönde bağlantı göstermektedir. Bu sonuçlar, düşük çinko alımının sağlıklı postmenopozal kadınlarda düşük IGF-I konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğunu ve çinkonun etkilerinin protein alımından bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.¹⁹

Aminoasit kısıtlamasının hepatik hücre kültürlerinde IGFBP-I ekspresyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, insan HepG2 hücreleri ve izole rat hepatositleri kullanılmıştır. Lösün konsantrasyonlarının IGFBP-I ekspresyonunu etkileme olasılığını test etmek amacıyla HepG2 hücreleri farklı konsantrasyonlarda lösün içeren bir çözeltide 16 saat inkübe edilmiştir. Lösün içermeyen çözeltide bekletilen HepG2 hücrelerinde IGFBP-I mRNA düzeylerinin zaman analizi incelendiğinde; 6 saat sonra mRNA ölçülebilir hale gelmiş, 24 saat sonra en yüksek düzeyine ulaşmıştır.²⁰

Lösün yetersiz bir çözeltide IGFBP-I ekspresyonundaki indüklenmenin, lösün eklenmesiyle geri dönüşlü olup olmadığı incelendiğinde; lösün eklenmesinden 4 saat sonra IGFBP-I mRNA içeriği %90 oranında azalmıştır. Lösün yokluğunda IGFBP-I mRNA'daki artışlar *de novo* protein sentezine bağlıdır. Farklı aminoasitlerin (lösün, arginin, valin, izölösün, metionin, fenilalanin, teronin, histidin, triptofan, lizin, sistin) yokluğuna yanıt olarak IGFBP-I mRNA düzeyleri önemli derecede artmıştır. Fenilalanin (10 katlık artış), sistin, metionin, valin ve lösün (8 kat artış) yokluğu en yüksek artışları sağlamıştır.²⁰

Elde edilen veriler lösün kısıtlamasının, insan HepG2 hücrelerinde ve izole rat hepatositlerinde IGF-I ve IGF-II ekspresyonunu etkilemeden

IGFBP-I'i önemli derecede indüklediğini göstermektedir. Arginin, sistin ve tüm elzem aminoasitlerin tükenmesi doza bağımlı bir şekilde IGFBP-I mRNA ve protein ekspresyonunu indükler.²⁰

Primer domuz hepatosit kültür sisteminde glikoz ve farklı aminoasitlerin büyüme hormon reseptör [growth hormon receptor (GHR)] ve IGF-I mRNA ekspresyonu üzerine olası doğrudan etkilerinin araştırıldığı çalışmada; glikozun kültür solüsyonundan çıkarılmasından 40 saat sonra GHR ekspresyonunda önemli azalma (kontrolün %45'i, $p = 0.013$) oluşturmuştur. Glikozun, GHR ve IGF-I ekspresyonu üzerindeki etkisi doza bağımlıdır, ~1-2 g/L'de sabitlenir ($p = 0.031$).²¹

Arginin, prolin, teronin, triptofan veya valinin kaldırılması; T₃ deksametazon ve GH tarafından başlatılan IGF ekspresyonunun uyarılmasını baskılamaktadır (sırasıyla kontrol değerlerinin %15, %6, %11, %16 ve %16' sını, $p < 0.05$). Bu aminoasitlerden bazılarının (arginin, prolin, teronin ve triptofan) uyarıcı etkisi, IGF-I'in Tip 1 transkriptleri için doza bağımlıdır (sırasıyla $p = 0.041$, $p = 0.022$, $p = 0.016$, $p = 0.097$). Bununla birlikte GH ve Tip 2 transkriptler üzerinde etkisi bulunmamıştır. Besin öğelerinin mRNA üzerindeki etkileri, ister gen transkripsiyonuna direkt etkisine, ister mRNA kararlılığındaki farklılıklara bağlı olsun bu ilişkiler açıkça gösterilmiştir. Glikoz formundaki enerjinin glikokortikoid ve tiroid hormonlarıyla etkileşime girerek GHR ekspresyonunu kontrol etmekte; bununla beraber çeşitli aminoasitler formundaki proteinler, GH tarafından uyarılan IGF-I ekspresyonunu kontrol etmektedir.²¹

IGF-I BESLENME DURUMUNUN BİR BELİRTECİDİR VE BESLENME DESTEĞİNE YANIT VERİR

Serum IGF-I düzeylerinin diyetle alıma bağlı olarak değişim göstermesi, IGF-I konsantrasyonlarının beslenme durumu için bir gösterge olabileceği fikrini geliştirmiştir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde ve beslenme desteğinin etkinliğinin takip edilmesinde IGF-I düzeylerinin takibi birbirinden ayrı olarak ele alınmalıdır.¹

IGF-I BESLENME DURUMUNUN BELİRTECİDİR

Beslenme durumu cerrahi sonrası komplikasyonların bir belirtecidir ve hastaların komplikasyon oluş-

tuğunda hayatta kalma şansını artırır. Malnütrisyonlu hastalarda, erken dönemde müdahale; operasyon sonrası yara iyileşmesi, enfeksiyonlara direnç, solunum fonksiyon yetersizliklerini iyileştirir, morbidite ve mortaliteyi azaltır. Bu nedenle beslenme durumunun belirlenmesi son derece önemlidir. Kullanımdaki mevcut yöntemler, ciddi durumdaki hastaların kısa dönemde önemli değişiklikler gösterebilen beslenme durumlarına hassas olmalıdır (albümin, antropometri), spesifik olmayabilir (transferrin, retinol bağlayıcı protein, prealbümin) ve çoğunlukla elde edilmesi zordur (azot dengesi). IGF-I'in besin öğelerine bağlılığı, kısa yarılanma ömrü ve kararlılığı beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanımını gerekli kılmaktadır.¹

Unterman ve ark.,²² malnütrisyonlu ve hospitalize 31 hastada serum IGF-I düzeylerinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ortalama %38 azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca IGF-I düzeyleri, beslenme durumu ile ilgili olarak klasik laboratuvar kriterleri ve antropometriden daha fazla bilgi sağlamıştır. Gerçekten de; vücut ağırlığı, triseps deri kıvrım kalınlığı ve üst orta kol kas çevresi ölçüm değerlerinde önemli bir azalma olmamasına rağmen, serum IGF-I düzeyleri azalmıştır. Detay olarak; serum IGF-I, albümin (kontrol değerlerinin %66'sı) ve transferrinden (kontrol değerlerinin %59'u) önemli derecede bir düşüş saptanmıştır. IGF-I konsantrasyonları toplam lenfosit sayımıyla birlikte albümin ve transferrin konsantrasyonları ile bağlantı göstermesine rağmen antropometri ile böyle bir ilişki gösterilememiştir.

Donahue ve Phillips,²³ IGF-I'in beslenme indeksi olarak kullanılabilirliğini test etmek amacıyla malnütrisyonlu 15 hastayı beslenme desteği süresince takip etmişlerdir. Protein veya protein kalori malnütrisyonlu hastaların IGF-I düzeylerinin ($39 \pm 7 \mu\text{g/L}$) sadece kalori malnütrisyonu olan hastalarda ölçülen değerlerden ($109 \pm 25 \mu\text{g/L}$) önemli derecede daha düşük olduğu ($p < 0.005$) gösterilmiştir.

Beslenme desteği IGF-I düzeylerinde bir artış oluşturmuştur ($123 \pm 32 \mu\text{g/L}$, $p < 0.005$). IGF-I düzeylerindeki rölatif artış ($\%264 \pm 62$, $p < 0.001$) albümin veya transferrin düzeyindeki artışları [sırasıyla $\%9 \pm 6$ (istatistiksel açıdan önemli değil) ve $\%59 \pm 16$, $p < 0.0005$] önemli derecede aşmaktadır. Beslenme

desteğinin azaltılması ve sonlandırılması ile birlikte IGF-I'in zirve değerlerinde $\%59 \pm 9$ 'luk bir düşüş saptanmış; bununla birlikte, albümin ve transferrin değerleri önemli derecede azalmamıştır.²³

Malnütrisyon, vücut bileşimindeki değişimlerle değerlendirildiğinde (ekstraselüler hacmin artması ve vücut hücre kütlelerinin azalması) IGF, albümin ve transferrin ile karşılaştırıldığında çok daha fazla kesin ve güvenilir hale gelmektedir.²³

IGF-I ölçümlerinin, beslenmenin değerlendirilmesinde sınırlı olduğu noktalar bulunmaktadır. İlk olarak, IGF-I düzeyleri hastalığın kendisine bağlı olarak değişebilir; örneğin; karaciğer hastalıklarında azalırken, böbrek hastalıklarında IGF-BP konsantrasyonlarındaki değişimlere bağlı olarak suni bir şekilde yükselebilir veya azalabilir. İkinci olarak, serum IGF-I düzeylerinin normal bireylerde geniş güven aralığına sahip olması, malnütrisyonlu bireylerin tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Üçüncü olarak, malnütrisyonun değerlendirilmesinde evrensel olarak kabul edilen bir altın standardın bulunmaması nedeni ile IGF-I ölçümünün tanı kesinliğini belirlemek zordur.¹

Malnütrisyonun izlenmesinde IGF-I ölçümünün kullanımının normal bireylerden oluşan geniş bir popülasyonda araştırıldığı çalışmalarda serum IGF-I ile diyetle alım (toplam kalori, yağ, karbonhidrat ve protein) ve antropometrik belirteçler (vücut ağırlığı, üst orta kol çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı) arasında pozitif bir bağlantı bulunamamıştır. Bu sonuçlar, IGF-I'in beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılamayacağını göstermez. İlk olarak, serum IGF-I düzeylerinin beslenme durumuyla doğrusal bir ilişki gösterdiği varsayımı bir olasılıkla doğru değildir. Spesifik olarak besin ögesi alımı, IGF-I düzeyleri düşmeye başlamadan önce kritik bir eşik seviyesine gelmelidir. Bu eşğin üzerinde, çeşitli diyetle alım düzeylerinde bile IGF-I düzeyleri sabit kalacaktır. İkinci olarak malnütrisyon insidansının düşük olduğu bu çalışma gruplarında, IGF-I seviyelerindeki azalmalar malnütrisyonla çok hastalıklarla ilişkilidir.¹

IGF-I BESLENME DESTEĞİNİN İZLENMESİNDE BİR ARAÇTIR

Beslenme desteğine yanıt olarak serum IGF-I düzeylerinin ölçülmesi çeşitli çalışmalarda önerilmektedir.

Kronik malnütrisyonlu hastaların 10-16 gün beslenme rehabilitasyonu, 10. günde IGF-I düzeylerinde başlangıca göre 2.7 katlık bir artışla sonuçlanmıştır. IGF-I düzeylerindeki bu ciddi artışı 16. günde hafif bir azalma takip etmiştir. IGF-I'nin üstünlüğü; transferrin, prealbümin ve retinol bağlayıcı proteindeki minimal değişimlerle gösterilmiştir (<1.5 kat). Ayrıca her hasta beslenme desteği sırasında pozitif azot dengesine girmiş, 12. ve 16. günler arasında azot kaybı saptanmamıştır. IGF-I düzeylerinde beslenme desteğiyle ciddi yükselmeler başka çalışmalarda da gösterilmiştir. Bu durum protein döngüsündeki bir hızlanmayla ilişkili olabilir.²⁴

Kronik böbrek yetmezliği olan malnütrisyonlu çocuklarda beslenme desteğiyle serum IGF-I düzeyleri 4 günde artış göstermiştir. Aynı hastalarda serum fibronektin düzeyleri normal değerlerin altında kalmış, 2 hafta boyunca prealbümin düzeylerinde artış gözlenmemiştir. İki birlikte dikkate alındığında, elde edilen sonuçlar serum IGF-I düzeylerinin beslenme desteğinin albümin, transferin veya fibronektinden daha hassas bir belirteci olduğunu göstermektedir.²⁵

SONUÇ

Beslenme, dolaşımdaki IGF-I'ın temel düzenleyicilerinden biridir. İnsanlarda, serum IGF-I konsantrasyonları enerji ve/veya protein yetersizliğiyle önemli derecede azalmaktadır. Protein ve enerjinin her ikisi de serum IGF-I konsantrasyonlarının düzenlenmesinde oldukça önemlidir. Gerçekten de, açlık sonrası enerji ve proteinin en uygun düzeylerde alınması serum IGF-I düzeylerinin normal değerlerine yükseltilmesinde etkilidir. Bununla birlikte, enerji alımı öne çıkmaktadır. Enerji alımı yeterli düzeylerde olduğu sürece en düşük düzeylerdeki protein alımının bile serum IGF-I düzeylerini artırma potansiyeli vardır. Bu artışı engelleyecek alt seviyede bir enerji eşliğinin varlığı düşünülmektedir. Enerji alımı ciddi anlamda azaldığında diyetin karbonhidrat içeriği IGF-I'ın GH'ye yanıtında temel belirleyicidir. Ayrıca diyetin elzem aminoasit içeriği; protein alımının azaldığı açlık dönemi sonrası yenilenme için kritik önem taşımaktadır.¹

KAYNAKLAR

1. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994;15(1):80-101.
2. Çolak R. [Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(37):10-7.
3. Güler S. [Metabolic effects of IGF-1]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(37): 18-22.
4. Soliman AT, Hassan AE, Aref MK, Hintz RL, Rosenfeld RG, Rogol AD. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatr Res* 1986;20(11): 1122-30.
5. Phillips LS. Nutrition, somatomedins, and the brain. *Metabolism* 1986;35(1):78-87.
6. Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LM, Lesem M, Cutler GB Jr. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):762-7.
7. Scacchi M, Ida Pincelli A, Cavagnini F. Nutritional status in the neuroendocrine control of growth hormone secretion: the model of anorexia nervosa. *Front Neuroendocrinol* 2003;24(3):200-24.
8. Kirschner BS, Sutton MM. Somatomedin-C levels in growth-impaired children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;91(4):830-6.
9. Federico G, Favilli T, Cinquanta L, Ughi C, Saggese G. Effect of celiac disease and gluten-free diet on growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm Res* 1997;48(3):108-14.
10. Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE, McArthur JW, Ridgway EC, Beitins IZ, et al. Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(6):1247-50.
11. Merime TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(5):999-1002.
12. Davenport ML, Svoboda ME, Koeber KL, Van Wyk JJ, Clemmons DR, Underwood LE. Serum concentrations of insulin-like growth factor II are not changed by short term fasting and refeeding. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(6):1231-6.
13. Oldham JM, Martyn JA, Hua KM, MacDonald NA, Hodgkinson SC, Bass JJ. Nutrition regulation of IGF-II, but not IGF-I, is age dependent in sheep. *J Endocrinol* 1999;163(3): 395-402.
14. Heald AH, Cade JE, Cruickshank JK, Anderson S, White A, Gibson JM. The influence of dietary intake on the insulin-like growth factor (IGF) system across three ethnic groups: a population-based study. *Public Health Nutr* 2003;6(2):175-80.
15. Snyder DK, Clemmons DR, Underwood LE. Treatment of obese, diet-restricted subjects with growth hormone for 11 weeks: effects on anabolism, lipolysis, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(1):54-61.
16. Forbes GB, Brown MR, Welle SL, Underwood LE. Hormonal response to overfeeding. *Am J Clin Nutr* 1989;49(4):608-11.
17. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest* 1983;71(2):175-82.
18. Naranjo WM, Yakar S, Sanchez-Gomez M, Perez AU, Setser J, LEROth D. Protein calorie restriction affects nonhepatic IGF-I production and the lymphoid system: studies using the liver-specific IGF-I gene-deleted mouse model. *Endocrinology* 2002;143(6):2233-41.
19. Devine A, Rosen C, Mohan S, Baylink D, Prince RL. Effects of zinc and other nutritional factors on insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998;68(1):200-6.
20. Jousse C, Bruhat A, Ferrara M, Fafournoux P. Physiological concentration of amino acids regulates insulin-like-growth-factor-binding protein 1 expression. *Biochem J* 1998;334(Pt 1):147-53.
21. Brameld JM, Gilmour RS, Butterly PJ. Glucose and amino acids interact with hormones to control expression of insulin-like growth factor-I and growth hormone receptor mRNA in cultured pig hepatocytes. *J Nutr* 1999;129(7):1298-306.
22. Unterman TG, Vazquez RM, Slam AJ, Martyn PA, Phillips LS. Nutrition and somatomedin. XII. Usefulness of somatomedin-c in nutritional assessment. *Am J Med* 1985;78(2):228-34.
23. Donahue SP, Phillips LS. Response of IGF-I to nutritional support in malnourished hospital patients: a possible indicator of short-term changes in nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1989;50(5):962-9.
24. Clemmons DR, Underwood LE, Dickerson RN, Brown RO, Hak LJ, MacPhee RD, et al. Use of plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor I measurements to monitor the response to nutritional repletion in malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 1985;41(2):191-8.
25. Vehe KL, Brown RO, Moore LW, Acchiardo SR, Luther RW. The efficacy of nutrition support in infected patients with chronic renal failure. *Pharmacotherapy* 1991;11(4):303-7.