

Diabetik Retinopati'de Growth Hormon, İnsülinemi ve Prolaktin Düzeyleri

Necdet ÜNÜVAR*, Rüştü SERTER*, Sema ARAL",
Zeliha YAZAR***, Yalçın ARAL****

SUMMARY

GROWTH HORMON, INSULINEMIA AND PROLACTIN LEVELS IN DIABETIC RETINOPATHY

One of the most important causes of acquired vision loss is diabetic retinopathy. This study investigates the role of growth hormone, insulin and prolactin in 50 cases of diabetic patient, 14 being insulin-dependent and 36 non-insulin-dependent. In this group of patients we found a statistically significant positive correlation between severity of retinopathy and insulin level ($p<0,01$) and, statistically significant negative correlations between severity of retinopathy and prolactin ($p<0,01$) and growth hormone levels.

Because the negative correlation between the severity of retinopathy and prolactin and growth hormone levels found in this study is contrary to the reports published previously detailed studies and dynamic tests related to this problem are needed. [Oftalmoloji 1993; 2(3): 286-290]

Key Words: Diabetic retinopathy, Growth Hormon, Prolactin, Insulin

ÖZET

Akkiz görme kaybının en önemli nedenlerinden birisi olan Diabetik Retinopati oluşumunda rol oynayan growth hormon, insülin ve prolaktin düzeylerini tesbite dayanan bu çalışma; 14 İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitu* (IDDM), 36 İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes (NIDDM)'lu toplam 50 vaka üzerinde gerçekleştirildi.

Olgu grubumuzda retinopati şiddeti ile; insülin düzeyi arasında anlamlı ($p<0,01$) pozitif korelasyon, prolaktin düzeyi arasında anlamlı ($p<0,01$) negatif korelasyon vardı.

Özellikle prolaktin ve growth hormon düzeyi ile retinopati şiddeti arasındaki negatif korelasyonunun literatüre aykırı olması, konu ile ilgili ay-

nıtlı ve dinamik testlerin yapılması-
nı gerekli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabetik Retinopati,
Growth Hormon, Prolaktin,
insülin

GİRİŞ

Diabetes mellitus çok eski yıllarda tanımlanmış ve günümüze kadar ayrıntılı olarak incelenmiş olmasına karşın, karmaşık tiyopatolojik mekanizması nedeni ile açıklanmayan yönleri sanıldığından çok olan bir sendromlar bileşkesidir. Modern tedavi yöntemlerinin hastaların yaşam süresini uzatması, olgularda organ komplikasyonlarının daha sık ve çeşitli şekil ve derecelerde ortaya çıkmasına yol açmıştır. Damar lezyonları, gözün sklera katmanı dışında tüm katmanlarında patolojik değişimlerle ortaya çıkmaktadır. Günümüzde akkiz görme kaybının ilk sıradaki nedeni olması diabetik komplikasyonlar içerisindeki önemi arttırmaktadır (1).

Diabetes mellitus komplikasyonları insüline bağımlı olmayan (NIDDM) tiplerde manifest hastalığın ortaya çıkışın-

dan önce de gelişebilir. Metabolik bozukluğun 5-10 yıl gibi uzun bir süre devamlılığının varlığı söz konusu edilir. İnsuline bağımlı (IDDM) tiplerde ise prepuberal dönemde göz komplikasyonlarının süre ne olursa olsun çok nadir olduğu bilinmektedir (2).

Diabetes mellitus komplikasyonlarının, özellikle retinopatinin etyopatogenezine yönelik çalışmalar tarihsel dizin içerisinde karmaşık ve çelişkili sonuçlar vermiştir. Örneğin, geçmiş yıllarda diabetik retinopati etyopatogenezinde insülin yokluğu veya azlığı veyahut da etkisizliği suçlanırken (3), son yıllara ait çalışmalarda hiperinsülineminin önemi vurgulanmaktadır (4). Benzer olarak değişik araştırmacı grupları growth hormon veya insüline-like growth faktör fazlalığını sorumlu tutmaktadırlar (3).

Çalışmamızda insülin ve growth hormon düzeylerinin retinopati şiddeti ile olan ilişkisini araştırırken, literatürde belirgin bir kayıt saptayamadığımız prolaktin düzeylerindeki değişimleri de araştırdık.

Geliş: 20.2.1993

Kabul: 11.3.1993

* Dr. S.B. Ankara Hast. İ. İç Hast. Kliniği

** Biok. S.B. Ankara Hast. Endokrinoloji
Kliniği

*** Dr. S.B. Ankara Hast. Göz Hast. Kli.

**** Dr. S.B. Ankara Hast. Metabolizma Kli.

DIABETİK RETİNOPATİ'DE GROWTH HORMON, İNSÜLİNEMİ VE PROLAKTİN DÜZEYLERİ

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubumuza alınan 14 IDDDM (insuline Bağımlı Diabète Mellitus) ve 36 NIDDM (insuline Bağımlı Olmayan Diabète Mellitus) olgusunda açlık kan şekeri, glukohemoglobin, growth hormon, insülin ve prolaktin düzeylerini ölçümledik. Ölçümlerde kan ve serum örnekleri çift çalışıldı ve ortalama değerleri hesaplandı. Olgu grubunun ayrıca funduskopik muayeneleri ile Fluorescein Fundus Anjiyografileri (FFA) ile retinopati tutulum oran ve dereceleri saptandı. Retinopati tutulum dereceleri ağırlıklarına göre puanlandırıldı. Elde edilen veriler istatistik olarak değerlendirilip, literatür ile karşılaştırılmalı olarak tartışıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuza alınan 28 erkek, 22 kadın 50 Diabetik olgunun yaş ortalamaları 54,4±15,8 yıl olup, diabetik süreleri 112,96± 90,85 ay idi. Yaş ortalamaları 33,8± 13,97 yıl olan IDDDM olgularının diabetik süreleri 101,6± 125,04 ay; yaş ortalamaları 61,3± 8,9 olan NIDDM olgularının diabetik süreleri 122,1± 86,97 ay idi.

Araştırdığımız parametrelere ait ortalama değerler Tablo 1'de verilmiştir.

Olgu grubumuzu oluşturan 50 Diabetik olgunun 14'ünde FFA normal bulundu. 20 olguda Background Retinopati (BR)) vardı (BR şiddet puanları 1-4). 16 olguda ise Proliferatif Retinopati (PR) saptandı (PR şiddet puanları 6-9).

Araştırdığımız parametreleri IDDDM ve NIDDM olguları arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirdiğimizde 2 grup arasında retinopati şiddeti açısından anlamlı fark olmadığını saptadık. (P<0.1) (Tablo 2). Growth hormon düzeylerinin IDDDM olgularında NIDDM olgularına

oranla daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık (P<0.05) (Tablo 3),

IDDDM olguları ile NIDDM olguları arasında insülinemi düzeylerinde fizyopatolojik özelliklerinin gereği bilinen özellik saptanmış olup aradaki fark da doğal olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01).

NIDDM olgu grubunda IDDDM olgu grubuna oranla sayısal olarak daha düşük değerlerde bulunan ortalama prolaktin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p<0.05).

Olgular arasında tedavi yöntemlerine bağımlı olarak parametreleri karşılaştırdığımızda growth hormon, prolaktin ve retinopati şiddetleri arasında anlamlı fark olmadığını gözledik (p>0.1).

Retinopati saptanmayan olgularla retinopati saptanan olguları karşılaştırmalı olarak araştırma parametreleri açısından değerlendirdiğimizde growth hormon ve prolaktin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamasına (p>0.1) karşın, insülinemi düzeylerinin retinopatili grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu gözledik (p>0.05) (Tablo 5). Background ve proliferatif retinopatili olguların growth hormon, prolaktin ve insülinemi düzeyleri arasında anlamlı fark bulamamıza (p>0.1) karşın, proliferatif retinopatili olgularda insülin/Body Mass index değerlerinin background retinopati olgularına oranla anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır (p>0.02) (Tablo 6).

Retinopati saptanmayan olgularla retinopatili olgular arasında prolaktin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulama-

Tablo 4. Prolaktin düzeyleri

	IDDDM	NIDDM
n	14	36
X	15.57	10.78
SdS	8.01	8.21
t	1.32733	
P	>0.05	

Tablo 5. insülin düzeyleri

	DR (-)	DR (+)
n	14	36
X	46.75	75.85
SdS	24.79	32.87
t	2.25087	
P	>0.05	

Tablo 6. insülin/Body mass index değerleri

	BR	PR
n	20	16
X	2.12	4.81
SdS	1.44	3.18
t	2.63341	
P	0.02	

Tablo 7. Prolaktin düzeyleri

	BR	PR
n	20	16
X	13.50	9.57
SdS	5.32	2.93
t	1.77817	
P	<0.05	

mamıza karşın proliferatif retinopati olgularında background retinopati olgularına oranla prolaktin düzeyleri anlamlı (p<0.05) düşüş göstermiştir (Tablo 7).

Diabetik retinopati şiddeti ile araştırdığımız parametreler arasındaki korelasyonu incelediğimizde ilişkinin karşılaştırma hesaplamalarında saptatıldan çok daha önemli düzeylerde olduğu gözlenmiştir.

Retinopati şiddeti ile olguların kronolojik yaşları arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Ancak diabet süresi ile retinopati şiddetinin ileri derecede anlamlı korelasyon gösterdiği gizlenmiştir (p<0.001) (Şekil 1).

Olgu grubumuzda saptanan insülinemi düzeylerinin retinopati şiddeti ile gösterdiği anlamlı (p>0.01) pozitif kore-

Tablo 1. Çalışma grubu ortalama değerleri

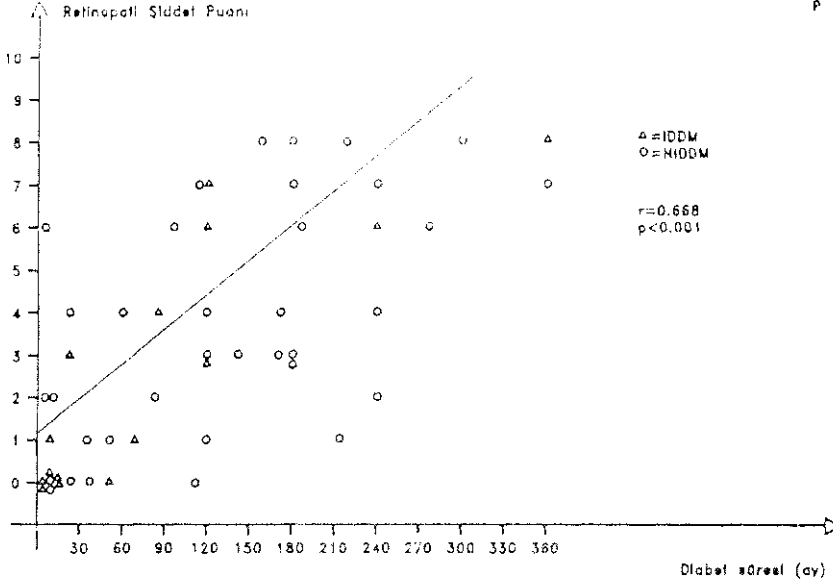
Açık Kan Şekeri (AKS)	137.101.111.971	mg/dl
İnsülinemi	67.530.162.110	ulU/ml
Glukohemoglobin	6.820*4.420	%
Growth Hormon	2.22312.698	ng/dl
Prolaktin	11.0371 8.099	ng/dl
Retinopati Şiddet Puanı	3.380* 2.769	

Tablo 2. Retinopati şiddet puanı

	IDDDM	NIDDM
n	14	36
X	4.00	3.04
SdS	3.21	2.18
t	0.89599	
P	>0.1	

Tablo 3. Growth hormon düzeyleri

	IDDDM	NIDDM
n	14	36
X	2.67	1.14
SdS	2.78	1.27
t	2.017198	
P	>0.05	



Şekil 1. Diabet süresi ile retinopati şiddeti arasındaki korelasyon.

lasyon İnsülin/Body Mass index değerleri arasında da gözlenmiştir ($p<0.001$) (Şekil 2, 3).

Retinopati şiddeti ile prolaktin düzeyleri arasında saptanan negatif korelasyon anlamlı ($p<0.01$) (Şekil 4) olup, kadın hastalarda saptanamayan bu ilişki erkek hastalarda anlamlılığını koruyordu ($p<0.01$) (Şekil 5).

Son parametremiz growth hormon da prolaktin düzeylerine benzer olarak retinopati şiddeti ile anlamlı negatif korelasyon içerisindeydi ($p<0.01$) (Şekil 6).

TARTIŞMA

Çalışma grubumuza aldığımız 14 IDDM ve 36 NIDDM olgusundan araştırma parametrelerimizi diabetik retinopatinin (DR) şiddeti ile olan bağıntısını inceledik. Bilindiği üzere akkiz görme kaybının birinci nedeni olan DR (1) tüm damar komplikasyonlarında olduğu gibi diabetin süresi (5,6) ve iyi kontrolü (7,8,9) ile yakından ilişkilidir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi olgularımızın kan şekeri iyi regülasyon sınırları içerisinde olup, insülinemi dışındaki parametreleri normal laboratuvar sınırları içerisinde bulunmuştur. Olgularımızı diabet tipine, hastanın cinsiyetine ve kullandıkları tedavi ajanlarına göre ayrı gruplar halinde ve ayrıca bir arada değerlendirdik.

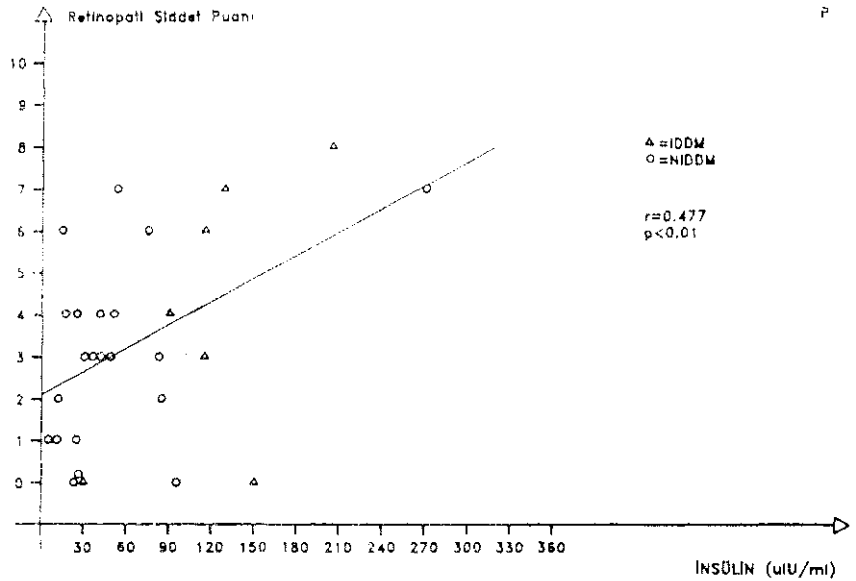
Retinopati şiddeti bakımından IDDM ve NIDDM olguları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 2). Doğala aykırı gibi ortaya çıkan bu durum olguların diabetik yaşından kaynaklanmaktadır. Olgularımızı tedavi yöntemine göre gruplandırdığımızda oral antidiabetik (OAD) tedavi altında olanlarda insülin tedavisine bağımlı olanlar arasında retinopati şiddeti farklı değildi. Olguların tedavi sürelerinin geniş bir zaman dilimine dağıl-

ması ve olguların çoğunun önce OAD tedavisi görmüş olması ve sonradan insülin tedavisine geçilmesi bu sonucu davet etmiştir. Literatür ile diskordans oluşturan bu durum (7,8,9) diabetin yaşı ile araştırdığımız parametrelerin korelasyonundan da görüleceği gibi relatifdir. Diabet yaşı yakın olan olguları karşılaştırdığımızda insülin tedavisi gören olgularda diabetik retinopati sıklık ve şiddetinin daha az olduğu dikkati çekmektedir.

Kadın ve erkek olgular arasında retinopati şiddeti erkeklerle oranla daha fazla bulundu ancak bu farkın istatistik anlamı çok kuvvetli değildi ($p<0.05$).

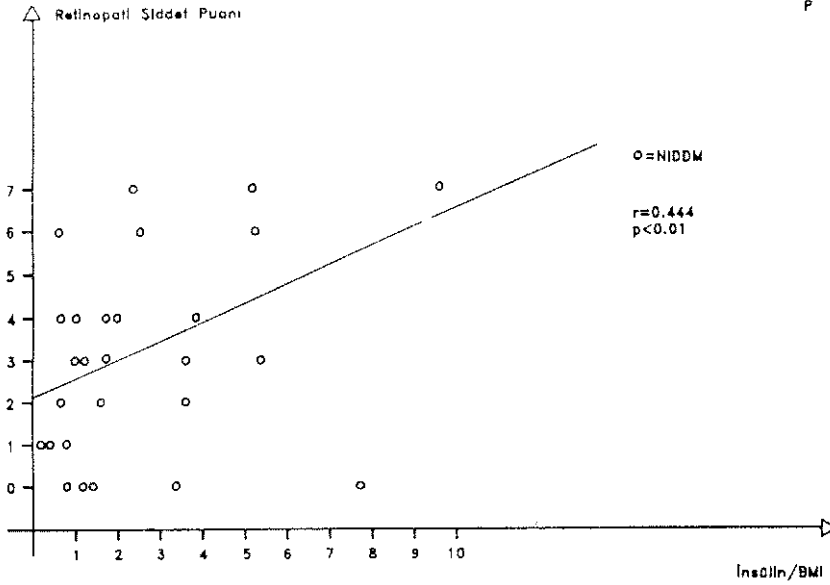
Çalışma parametrelerimizden growth hormon düzeyleri hastaların yaş dağılımına uygun olarak IDMM olgularında daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu yükseklik normal laboratuvar sınırlarını aşmamaktadır. Diabetik retinopati bulunan ve bulunmayan olgular arasında ise, growth hormonu düzeylerinin anlamlı bir fark göstermediği ve growth hormon düzeylerinin tedavi yönteminde, hastanın cinsiyetinden etkilenmediği gözlenmiştir (Tablo 3).

Prolaktin düzeyleri de olgu gruplarında normal sınırları aşmamıştır. IDMM ve NIDDM olguları arasında ve retinopati ve retinopatisiz olgular arasında prolaktin düzeyleri farklı bulunmamıştır ($p<0.1$) (Tablo 4). Background retinopa-



Şekil 2. İnsülin düzeyleri ile retinopati şiddeti arasındaki korelasyon.

DIABETİK RETİNOPATİ'DE GROWTH HORMON, İNSÜLİNEMİ VE PROLAKTİN DÜZEYLERİ



Şekil 3. İnsülin/dry mass index değerleri ile retinopati şiddeti arasındaki korelasyon.

tili olgularda prolaktin düzeyleri proliferatif retinopatili olgulara oranla daha yüksek bulunmuş, ancak anlamlılığı sınırda kalmıştır (p>0.05).

Olgu grubunda İnsülin düzeylerinin diabetik retinopati saptanan bireylerde anlamlı artış gösterdiğini (p<0.05). (Tablo 5), ancak bu farkın background ve proliferatif retinopatili olgular arasında çok belirgin olmadığı gözlenmiştir. Bu yanılgıyı İnsülin/Body Mass index değerlerinin proliferatif retinopatili olgularda anlamlı olarak yüksek bulunması gidermektedir (p<0.02) (Tablo 6). Retinopati etyopatogenezinde hiperinsülinemiyi itham eden görüşle uyumlu olan bu bulgumuzu olgu grubumuzda elde ettiğimiz c-peptid düzeyleri ile kanıtlamadık, insülin düzeylerindeki değişimlerin olasılıkla tedavi yöntemlerinden etkilendiğini reddetmek olanaksızdır. Eksojen insülin uygulamasının retinopatili etkileyip etkilemeyeceği konusundaki tartışmayı açık tutmak gerekir.

Diabetik retinopati şiddeti ile araştırdığımız parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde, ilişkinin, karşılaştırma hesaplamalarında saptandıktan çok daha önemli düzeylerde olduğu gözlenmiştir.

Retinopati şiddeti ile olguların kronolojik yaşları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamasına (p>0.1) karşın

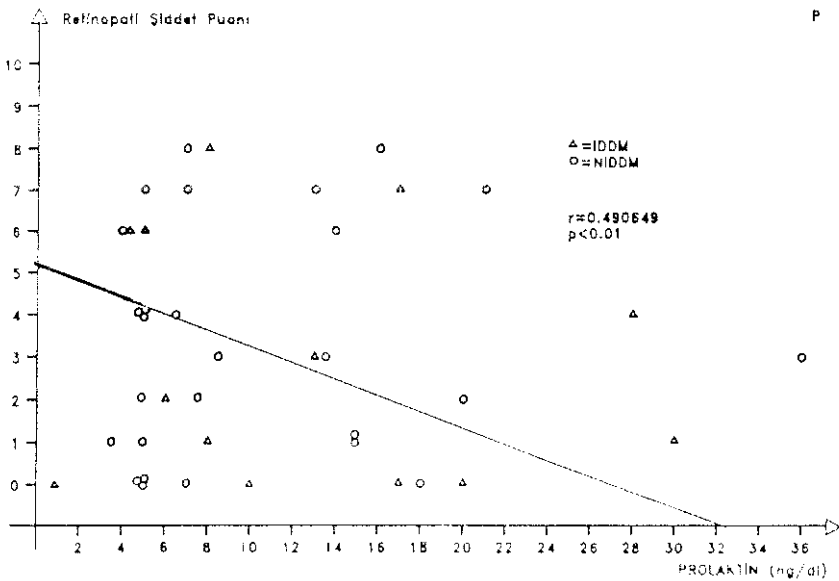
diabet süresi ile ileri derecede anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p<0.001) (Şekil 1).

Diabete ait tüm komplikasyonların gelişmesinde diabet süresinin önemi klasik bulgu grubumuz içerisinde (5,6,12). Bu süre içerisinde diabetin iyi kontrol altına alınamaması da aynı derecede etkili olarak bildirilmektedir (7,8,9). Olgu grubumuzun sosyo-kültürel özellikleri de dikkate alınacak olursa, bu

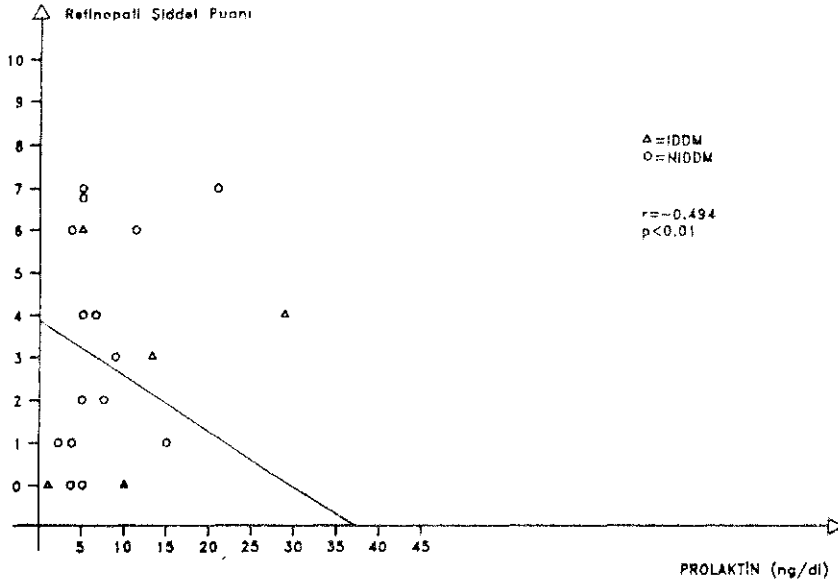
ilişki de diabet süresi kadar iyi kontrol faktörünün de göz ardı edilmemesi gerekir.

Olgu grubumuzda insülin düzeylerinin retinopati şiddeti ile gösterdiği anlamlı (p<0.01) pozitif korelasyon literatür verileri ile uyumlu olup (3,7,8), insülin/Body Mass index değerleri de aynı pozitif korelasyonu daha anlamlı olarak ortaya koyuyordu (p<0.005) (Şekil 2,3). Bu durum IDDM olguları hariç tutularak değerlendirildiğinde daha da belirginleşmektedir. Bu da, kan insülin düzeylerinin özellikle NIDDM olgularında retinopati etyopatogenez ve şiddeti üzerine direkt etkisi olduğu kanısını destekler özelliktedir. Tüm literatüre ve bulgularımıza karşın bu tür olgularda İnsülinin mi, yoksa insülin benzeri aktivitenin mi, veyahutta insülin benzeri growth faktörünün mü daha önemli olduğu konusunda kesin bir yargı yoktur.

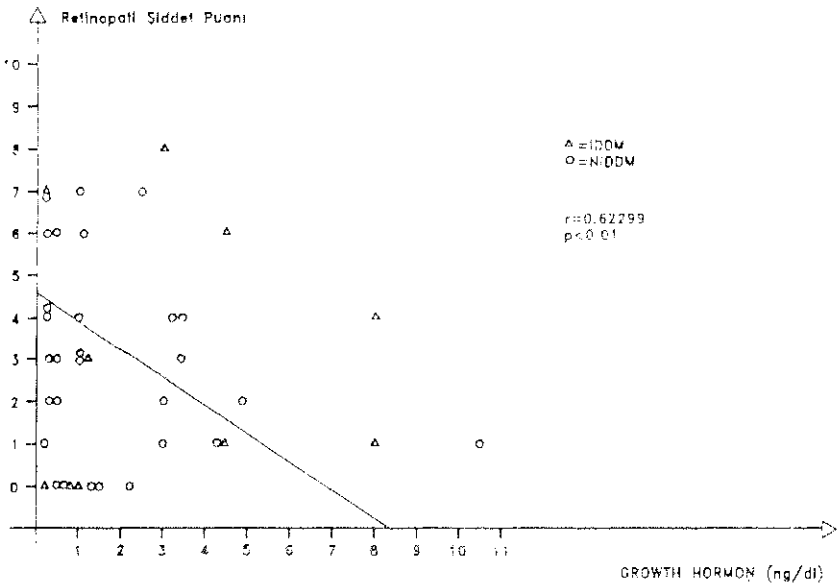
Olgu grubumuzda ilginç bulgu retinopati şiddeti ile prolaktin düzeyleri arasındaki anlamlı (p<0.01) negatif korelasyondur (Şekil 4). Bu ilişki erkek hastalarda anlamlılığını korurken kadın hastalarda bir özellik göstermiyordu (Şekil 5). Bu bulgu diabetik retinopati ve diğer diabetik mikrovasküler tutulumun monitörizasyonunda prolaktin düzeylerinin kullanılabilirliğini veya prolaktin düzeylerindeki azalmanın diabetik retinopati etyopatogenezinde rol alabilirliğini akla getirmek-



Şekil 4. Prolaktin düzeyleri ile retinopati şiddeti arasındaki korelasyon.



Şekil 5. Erkek olgulardaki prolaktin düzeyleri ile retinopati şiddeti arasındaki korelasyon.



Şekil 6. Growth hormon düzeyleri ile retinopati şiddeti arasındaki korelasyon.

tedir. Prolaktin düzeylerindeki azalmaya dabetik mikrovasküler tutulum nedeni ile hipotalamo-hipofizer dolaşımın bozulmasının yol açabileceği teorik olarak düşünülebilir. Bilindiği üzere prolaktin salınımının dinamiği stimulan faktörlerden çok prolaktin inhibe edici Faktör (PIF)

tarafından yönetilmektedir (10). Mikrosirkülasyonun bozulduğunun öne sürülebileceği bir durumda PIF etkinliği azalacağından prolaktin düzeylerinde azalmadan daha çok yükselme olmasını beklemek mantıklı olacaktır. Bu nedenler, prolaktin düzeylerindeki azalmanın dia-

betik retinopatideki yerinin daha ayrıntılı ve dinamik testlerle araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Son parametremiz growth hormon da prolaktin düzeylerine benzer olarak retinopati şiddeti ile anlamlı ($p < 0.01$) negatif korelasyon içerisinde idi (Şekil 6). Literatürde (3,11) retinopati etyopatgenizinde artarak etkili olduğu bildirilen growth hormonun çalışmamızda retinopati şiddeti ile gösterdiği bu tersine ilişki, konu üzerindeki spekülasyonların haksız olmadığını düşündürmektedir. Growth Hormon/Body Mass Index değerlerinin retinopati ile korelasyon göstermemesi growth Hormonunun dabetik retinopati üzerindeki etkisinin artıştan ziyade sekresyon profilinin otonom özellik kazanması ile olduğu kanısını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Başarer T. Diabet ve Söz. Hüsrev Halemli (Editör). Diabetes Mellitus. Yüce Gazetecilik, İstanbul 1988:180.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Retinopathy in younger-onset diabetic patients. Diabetes Care 1985;8:311.
3. Barnes AJ, Kohner EM. Severe retinopathy and mild carbohydrate intolerance. Possible role of insulin deficiency and elevated circulating growth hormone. The Lancet 1985;8444: 1466-68.
4. Stout RW. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. Metabolism 1985; 34 (suppl):7-12.
5. Barnett KC. Diabetic retinopathy in the dog. Br J Ophthalmol 1981; 65:312-4.
6. Nielsen NV. The Normal Fundus Fluorescein Angiogram and the Normal Fundus Photograph. Acta Ophthalmol Suppl 1986: 180-64.
7. Stowig S, Raskin p. Glycemic Control and Diabetic Complications. Diabetes Care 1992; 15 (9): 1126-40.
8. White MC, Kohner EM, Pickup JC. Reversal of Diabetic Retinopathy by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. Br J Ophthalmol 1981;65:307-11.
9. SjoHe AK. Ocular complications in Insulin Treated Diabetes Mellitus. Acta Ophthalmol Suppl 1985; 65:307-11.
10. Fitzgerald PA. Pituitary disorders. Fitzgerald PA (Ed) in: Handbook of Clinical Endocrinology, Appleton Lange East Norwalk 1002; pp:13.
11. Little HL. The role of abnormal hemorrheodynamics in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Trans Am Ophthalmol Soc 1976; 74:574.
12. Aiello LM, Rant IL, Weiss NJ. Nonocular Clinical Risk Factors in progression of Diabetic Retinopathy in Diabetic Retinopathy. Little, duck, Patz. Furshan (Eds), Time Stratton Inc. New York 1983;pp:21-31.