

Tip 1 Diyabetli Kız Olgularında Glisemik Kontrolün Plazma Ghrelin ve Serum IGF-1 Düzeylerine Etkisi

The Effect of Glycemic Control on Plasma Ghrelin and Serum IGF-1 Levels in Type 1 Diabetic Girls

**Tolga Altuğ Şen, Reşit Köken,
Tevfik Demir, Ayşegül Bükülmez**

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZET

Giriş: Çalışmamızda Tip 1 diyabetli kız olgularda glisemik kontrolün plazma ghrelin düzeyleri ve serum IGF-1 düzeyleri üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda yaşları 14-20 yıl arasında, puberte Tanner evre 5 olan 32 tip 1 diyabetli kız olgu seçildi. Bu olgular son 1 yıllık ortalama glikozile hemoglobin ölçümlerine göre 18'i metabolik kontrolü iyi, 14'ü metabolik kontrolü kötü olarak 2 gruba ayrıldılar. Kontrol grubu olarak yaş ve puberte açısından benzer 15 sağlıklı kız çocuk seçildi. Olguların sabah açlık plazma ghrelin düzeyleri ve serum IGF-1 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Ortalama ghrelin düzeyleri metabolik kontrolü iyi olan tip 1 diyabetli olgularda $483,4 \pm 221,9$ pg/ml, metabolik kontrolü kötü olan olgularda $310,7 \pm 110,2$ pg/ml ve sağlıklı kontrollerde $471,9 \pm 175,0$ pg/ml bulundu. Ortalama IGF-1 düzeyleri iyi metabolik kontrollü olgularda $233,9 \pm 59,2$ ng/ml, kötü metabolik kontrollü olgularda $183,9 \pm 36,7$ ng/ml, sağlıklı kontrollerde ise $247,3 \pm 48,5$ ng/ml bulundu. İyi metabolik kontrollü olgularla sağlıklı kontroller arasında plazma ghrelin ve serum IGF-1 düzeyleri için anlamlı fark yoktu. Metabolik kontrolü kötü olan diyabetlilerde ghrelin ve IGF-1 düzeylerinin diğer iki gruba göre baskılandığı gözlemlendi.

Sonuç: Tip 1 diyabetli olgularda metabolik kontrol plazma ghrelin ve serum IGF-1 düzeyleri için belirleyici bir faktör olabilir. Metabolik kontrolü iyi olan olgularda ghrelin ve IGF-1 düzeyleri kontrol grubundaki olgularla benzer bulunurken, metabolik kontrolü kötü olan olgularda ghrelin ve IGF-1 düzeylerinin baskılandığı görülmüştür. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 104-10*)

Anahtar kelimeler: Ghrelin, IGF-1, diyabet

SUMMARY

Introduction: The aim of this study was to investigate the effect of glycemic control on plasma ghrelin levels and serum IGF-1 levels in girls with type 1 diabetes.

Materials and Method: The study group composed of 32 diabetic girls between the ages of 14.0-20.0 years with Tanner pubertal stage 5; and 15 healthy girls in similar ages with Tanner pubertal stage 5 formed the control group. Diabetic girls were classified as well glycemic controlled (n=18) and poor glycemic controlled (n=14) according to last year's mean glycosylated hemoglobin levels. All subjects were tested for fasting plasma ghrelin and serum IGF-1 levels.

Results: The mean fasting plasma ghrelin levels in girls with well controlled diabetes, in girls with poor controlled diabetes and in control group were 483.4 ± 221.9 pg/ml, 310.7 ± 110.2 pg/ml, 471.9 ± 175.0 pg/ml respectively. The mean serum IGF-1 levels in girls with well controlled diabetes was 233.9 ± 59.2 ng/ml, in girls with poor controlled diabetes 183.9 ± 36.7 ng/ml, and in healthy controls 247.3 ± 48.5 ng/ml. Plasma ghrelin levels and serum IGF-1 levels were similar in girls with well controlled diabetes and in the control group, however it was significantly suppressed in those with poorly controlled diabetes.

Conclusion: The metabolic control may be a determinative factor on plasma ghrelin and serum IGF-1 levels of type 1 diabetics. Plasma ghrelin and serum IGF-1 levels were similar in well glycemic controlled diabetics and control group, while they were suppressed in only poor glycemic controlled diabetics. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 104-10*)

Key words: Ghrelin, IGF-1, diabetes

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tolga Altuğ Şen
Ordu Bulvarı, Çamlı Apt. No: 62 Daire: 28
03200 Afyonkarahisar, Türkiye
Tel.: +90 272 214 20 65/3014 - 214 20 67/3014
Faks: +90 272 246 33 22
E-posta: tolgasen69@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 13.07.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 24.09.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Giriş

Başlıca mide ve duodenum olmak üzere birçok doku tarafından üretilen ghrelin hormonu, 28 aminoasitten oluşmaktadır, insanlarda enerji dengesi, besin alımı ve büyüme üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir (1). Keşfedilmesinden sonra ghrelin hormonunun çok çeşitli biyolojik fonksiyonları olduğu anlaşılmış, büyüme hormonu salınımını güçlü bir şekilde uyarmanın dışında ACTH, kortizol, katekolaminler ve prolaktin düzeylerini artırdığı, gonadotropinleri baskıladığı, gastrik motiliteyi ve asit salınımını artırdığı ve glukoz homeostazında rol oynadığı gösterilmiştir (2-5). Son zamanlarda ghrelinin pankreas ta bulunan bazı hücreler tarafından salgılandığı ve plazma glukoz düzeylerini artırdığı keşfedilmiştir (6-8). Bazı çalışmalarda ghrelinin insülin salınımını uyardığı, bazılarında ise baskıladığı gösterilmiştir (9-13). Ghrelin salınımı negatif enerji dengesinin olduğu durumlarda artmakta, pozitif enerji dengesinin olduğu durumlarda azalmakta ve intravenöz ghrelin uygulanması hiperglisemiye yol açmaktadır (12,13). İnsülin benzeri büyüme faktörü, IGF-1'in insanlarda büyümeyi sağlamanın dışında karbohidrat metabolizmasında rol aldığı ve kan glukoz düzeylerinde düşüşe yol açtığı bilinmektedir (14). Ghrelin ve karbohidrat metabolizması arasındaki ilişkiler tam olarak aydınlatılamasa da ghrelin, insülin, glukoz ve IGF-1/IGFBP-3 metabolizması arasında sıkı ilişki olduğu düşünülmektedir. Diyabetli çocuklarda IGF-1, IGFBP-3 ve ghrelin düzeylerini konu alan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, tip 1 diyabetli kız olgularda glisemik kontrolün ghrelin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Kasım 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında, diyabet hastalığı nedeniyle üç ayda bir düzenli olarak görülen olgular arasından, 32 tip 1 diyabetli kız olgu seçilerek gerçekleştirildi. Olgulara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, ebeveynleriyle birlikte çalışmaya katılım onayları alındı. Seçilen olguların yaşları 14 ile 20 arasında değişmekteydi ve hepsinin pubertesi Tanner evre 5'ti. Tip 1 diyabetli kızlar son 1 yıl içinde ölçülen glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerinin ortalamalarına göre "iyi metabolik kontrollü" ve "kötü metabolik kontrollü" olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. İyi metabolik kontrol için Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından önerilen HbA1c'nin %7'nin altında olması kriteri göz önüne alındı (15). Metabolik kontrolü kötü olan olgular arasında son 1

yıl içinde ortalama HbA1c düzeylerinin en düşük %8,2 olduğu gözlemlendi. Birinci grupta iyi metabolik kontrol sağlanan 18 kız olgu, ikinci grupta metabolik kontrolü kötü olan 14 kız olgu mevcuttu. Yaş ve puberte evresi benzer olan 15 kız olgu seçilerek sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Tip 1 diyabetli kız olguların tamamı yoğun insülin tedavisi (günde 4 kez insülin enjeksiyonu) alıyordu. Tip 1 diyabetli olguların 3 ayda bir HbA1c düzeyleri, yıllık rutin biyokimyasal analizleri ve tiroid fonksiyonları inceleniyordu. Olguların 6 ayda bir mikroalbumin düzeyleri, yılda bir elektromyografileri (EMG) ve retina muayeneleri yapılmaktaydı. Olguların antropometrik ölçümleri polikliniğimizin hemşiresi tarafından alınarak vücut-kitle indeksleri (VKİ-kg/m²) hesaplandı.

Bütün olguların 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08:30 ile 09:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Alınan örnekler santrifüj edildikten sonra -80°C'de saklandı ve ELISA yöntemiyle (Desacyl-Ghrelin-ELISA Kit, SCETI-Mitsubishi Kagaku Iatron) ghrelin düzeyleri ölçüldü. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri IRMA yöntemi kullanılarak ölçüldü (DSL-2800 Active IRMA kit and DSL-6600 Active IRMA kit, Texas, USA). Plazma glukoz düzey ölçümleri için glukoz oksidaz metodu (Roche/Hitachi Modular Analytics 917-P 800/D 2400 module) kullanıldı. İnsülin düzeylerinin ölçümlerinde otoanalizör (Roche Modular Analytics E 170) kullanıldı (Conversion factor: pmol/Lx0,144=µU/ml). Serum lipitleri için; total kolesterol düzeyleri Roche/Hitachi 747 Systems, trigliserit düzeyleri Roche/Hitachi 902 Systems ve HDL düzeyleri Roche/Hitachi 917 Systems (2nd generation) yardımıyla ölçülmüş, LDL seviyeleri ise "LDL=Total Kolesterol-(Trigliseritler/5+HDL)" formülüyle hesaplanmıştır.

Elde edilen veriler için SPSS 16.0 programı (SPSS for Windows software (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Verilerin normal dağılımını görmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Üç grubun aralarındaki farklılıkları göstermek için nonparametrik test olan Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ölçülen değişkenler arasındaki korelasyonları göstermek için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Bütün değerler "ortalama+standart sapma" şeklinde ifade edilerek, p değerinin %5'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Üç grubun yaş ortalamaları benzer bulundu; iyi metabolik kontrollü olguların ortalama yaşları 16,2±1,65 yıl, kötü metabolik kontrollü olguların 17,2±1,9 yıl, kontrol grubundaki olguların ise 15,8±2,0 yıl idi (Tablo 1, p=0,161).

Metabolik kontrolü kötü olan olguların ortalama diyabet süresi $6,9\pm 2,33$ yıl, metabolik kontrolü iyi olan olguların, $4,5\pm 1,27$ yıl idi. Kötü metabolik kontrollü olguların ortalama diyabet süresi iyi metabolik kontrollü olgulardan daha uzun idi ve aradaki fark anlamlı bulundu (Tablo 1, $p=0,024$). Son 1 yıl içinde bakılmış olan HbA1c düzeylerinin ortalaması iyi metabolik kontrollü diyabetli olgularda $6,2\pm 0,56$ ve kötü metabolik kontrollü diyabetli olgularda $9,5\pm 0,89$ idi ($p<0,05$, Tablo 2). Kötü metabolik kontrollü olguların 5'inde tip 1 diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar mevcuttu. Bu olguların üçüne erken evre retinopati tanısı konulmuştu. İki olgu sebat eden mikroalbuminüri nedeniyle ACE inhibitörü-Ramipril kullanılmaktaydı. Kötü metabolik kontrollü olguların 2'sinin izleminde otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) tespit edilerek tiroid hormonu (Na-L-tiroksin) replasmanı başlanmıştı. Lipit profilleri açısından ortalama değerlere bakıldığında, iyi ve kötü metabolik kontrollü diyabetli olguların kendi aralarında ve diyabetli olgularla

sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$, Tablo 2). Kötü metabolik kontrollü olguların dördünde hiperkolesterolemi saptandı. Bunların üçünde ailevi hiperkolesterolemi mevcuttu ve kolesterol düşürücü Atorvastatin başlanmıştı. Metabolik kontrolü iyi olan kızların hiçbirinde diyabete bağlı herhangi bir komplikasyon saptanmamıştı.

Olguların ortalama ağırlıkları iyi metabolik kontrollü olgularda $48,0\pm 4,4$ kg, kötü metabolik kontrollü olgularda $52,7\pm 6,2$ kg, kontrol grubunda $49,4\pm 3,1$ kg bulundu (Tablo 1). Ağırlık SDS'lerinin ortalamaları iyi metabolik kontrollü olgularda $-1,5\pm 0,72$, kötü metabolik kontrollü olgularda $-0,18\pm 0,89$, kontrol grubunda $-1,31\pm 0,64$ olarak hesaplanırken, kötü kontrollü grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 1, $p<0,05$). Olguların ortalama boyları iyi metabolik kontrollü grupta $159,3\pm 12,4$ cm, kötü metabolik kontrollü grupta $153,2\pm 14,0$ cm, sağlıklı kontrol grubunda $160,1\pm 13,5$ cm idi (Tablo 1). Vücut kitle indekslerinin ortalamaları iyi

Tablo 1. Diyabetli çocukların ve sağlıklı kontrollerin genel özellikleri

	İyi metabolik kontrollü olgular	Kötü metabolik kontrollü olgular	Sağlıklı kontroller	p
Olgu sayısı	18	14	15	
Yaş (Yıl)	$16,2\pm 1,65$	$17,2\pm 1,9$	$15,8\pm 2,0$	$>0,05$
Ağırlık (kg)	$48,0\pm 4,4$	$55,7\pm 6,2^*$	$49,4\pm 3,1$	$<0,05$
Ağırlık SDS	$-1,5\pm 0,72$	$-0,18\pm 0,89$	$-1,31\pm 0,64$	$<0,05$
Boy (cm)	$159,3\pm 12,4$	$154,2\pm 14,0$	$160,1\pm 13,5$	$>0,05$
Boy SDS	$-0,23\pm 0,92$	$-1,61\pm 1,1$	$-0,11\pm 0,99$	$<0,05$
VKİ (kg/m^2)	$18,94\pm 1,8$	$23,9\pm 2,2^*$	$19,33\pm 1,4$	$<0,05$
VKİ SDS	$-1,3\pm 1,21$	$0,79\pm 1,01$	$-0,85\pm 1,63$	$<0,05$
Ortalama diyabet süresi (yıl)	$4,5\pm 1,27$	$6,9\pm 2,33^*$		$<0,05$

Kruskal-Wallis testi. * $p<0,05$ = Anlamlı

Tablo 2. Diyabetli çocukların ve sağlıklı kontrollerin metabolik özellikleri

	İyi metabolik kontrollü olgular	Kötü metabolik kontrollü olgular	Sağlıklı kontroller	p
Olgu sayısı	18	14	15	
HbA1c (%)	$6,2\pm 0,56$	$9,5\pm 0,8^*$		$<0,05$
Trigliserit (mg/dl)	$139\pm 15,2$	$145\pm 18,5$	$143\pm 16,5$	$>0,05$
Kolesterol (mg/dl)	$158\pm 22,4$	$162\pm 35,9$	$154\pm 23,9$	$>0,05$
HDL (mg/dl)	$38,9\pm 8,8$	$36,8\pm 7,0$	$40,2\pm 7,5$	$>0,05$
LDL (mg/dl)	$98,7\pm 9,9$	$104,8\pm 10,4$	$00,1\pm 12,1$	$>0,05$
Retinopati	-	3/14		
Mikroalbuminüri	-	2/14		
Hashimoto tiroiditi	-	3/14		
Hiperkolesterolemi	-	4/14		

Kruskal-Wallis testi. * $p<0,05$ = Anlamlı

metabolik kontrollü grupta $18,81 \pm 1,34$ kg/m², kötü metabolik kontrollü grupta $22,5 \pm 2,2$ kg/m² kontrol grubunda $19,33 \pm 1,4$ kg/m² idi (Tablo 1). Boy SDS'lerinin ortalama değeri kötü kontrollü grupta diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Sırasıyla $-1,61 \pm 1,1$, $-0,23 \pm 0,92$ ve $-0,11 \pm 0,99$, Tablo 1, $p < 0,05$). Ancak VKİ SDS'lerinin ortalama değeri kötü kontrollü grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Sırasıyla $0,79 \pm 1,01$, $-1,3 \pm 1,21$, $-0,85 \pm 1,63$, Tablo 1, $p < 0,05$).

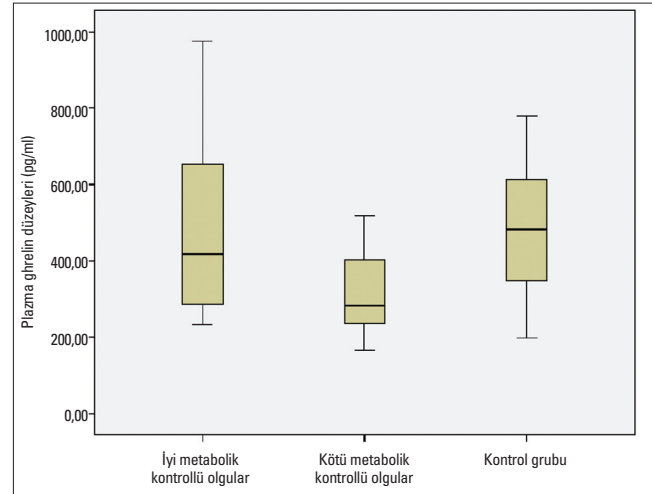
Ortalama plazma ghrelin düzeyleri iyi metabolik kontrollü olgularda $483,4 \pm 221,9$ pg/ml, kötü metabolik kontrollü olgularda $310,7 \pm 110,2$ pg/ml, kontrol grubunda $471,9 \pm 175,0$ pg/ml bulundu (Tablo 3, Şekil 1). Ghrelin düzeyleri iyi metabolik kontrollü olgularla sağlıklı kontroller arasında benzer bulunurken (Tablo 3, $p > 0,05$), kötü metabolik kontrollü olguların ghrelin düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 3, $p < 0,05$).

Ortalama serum IGF-1 düzeyleri iyi metabolik kontrollü olgularda $233,9 \pm 59,2$ ng/ml, kötü metabolik kontrollü olgularda $183,9 \pm 36,7$ ng/ml, kontrol grubunda $247,3 \pm 48,5$ ng/ml idi (Tablo 3). Serum IGF-1 düzeyleri kötü metabolik kontrollü olgularda iyi metabolik kontrollü olgulara ve kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu (Tablo 3, $p < 0,05$). İyi metabolik kontrollü olgularla kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3, $p > 0,05$). Ortalama serum IGFBP-3 düzeyleri iyi metabolik kontrollü olgularda $3,3 \pm 0,53$ mg/L, kötü metabolik kontrollü olgularda $3,0 \pm 0,46$ ve kontrol grubunda $3,4 \pm 0,49$ mg/L bulundu (Tablo 3). IGFBP-3 düzeyleri için 3 grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3, $p > 0,05$). İyi metabolik kontrollü grupta ghrelin ve IGF-1 düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı ($p = 0,879$, $r = -0,039$). Benzer şekilde ghrelinle ortalama HbA1c düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($p = 0,192$, $r = -0,323$). İyi metabolik kontrollü diyabetli olgularda ghrelinle VKİ arasında negatif yönde, güçlü korelasyon bulunmaktaydı ($p = 0,001$, $r = -0,699$). Kötü metabolik kontrollü diyabetli olgularda ghrelinle IGF-1 düzeyleri arasında korelasyon

bulunamazken ($p = 0,770$, $r = 0,086$), ghrelinle HbA1c arasında negatif yönde ilişki mevcuttu ($p = 0,045$, $r = -0,543$). Ghrelinle VKİ arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p = 0,020$, $r = -0,610$). Kontrol grubundaki olgularda ghrelinle IGF-1 düzeyleri arasında ve ghrelinle VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Sırasıyla $p = 0,864$, $r = -0,050$ ve $p = 0,122$, $r = -0,433$).

Tartışma

Hormonal faktörler ve beslenme ghrelinle sıkı ilişkilidir, öğünler öncesi artan ghrelin beslenmeyle birlikte baskılanır ve intravenöz uygulanan glukozun ağızdan alınan glukozu benzer şekilde ghrelini baskıladığı bilinmektedir (6,16,17). Plazma ghrelin düzeyleri insülin düzeyleriyle ters yönde ilişkilidir, postprandial artış gösteren insülinin ghrelin düzeylerini baskılayan başlıca faktör olduğu düşünülmektedir (18). Bazı araştırmalarda ilk fazdaki kısa süreli insülin artışının, bazılarında ikinci fazdaki uzun süreli insülin artışının postprandiyal ghrelin düzeylerini baskıladığı ileri sürülmüştür (19-22). Daha önceki çalışmalarda tip 1 diyabetli olgularda ghrelin



Şekil 1. Diyabetik çocuklarda ve sağlıklı kontrollerde plazma ghrelin düzeyleri

Tablo 3. Diyabetli çocukların ve sağlıklı kontrollerin ghrelin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri

	İyi metabolik kontrollü olgular	Kötü metabolik kontrollü olgular	Sağlıklı kontroller	p
Olgu sayısı	18	14	15	
Ghrelin (pg/ml)	483,4 ± 221,9	310,7 ± 110,2*	471,9 ± 175,0	<0,05
IGF-1 (ng/ml)	233,9 ± 59,2	183,9 ± 36,7*	247,3 ± 48,5	<0,05
IGFBP-3 (mg/L)	3,3 ± 0,53	3,0 ± 0,46	3,4 ± 0,49	>0,05

Kruskal-Wallis testi. * $p < 0,05$ = Anlamlı

düzeylerinin baskılandığı gösterilmiştir (23,24). Bu çalışmalardaki diyabetli olgular iyi metabolik kontrollü veya kötü metabolik kontrollü olmak üzere ayrılmamışlardır. Tip 1 diyabetli olgularda kronik hiperglisemiye bağlı olarak ghrelin düzeylerinin baskılanması beklense de, iyi metabolik kontrol sağlanan tip 1 diyabetli olgularda gliseminin sağlıklı kişilere yakın düzeylerde olmasının ghrelinin baskılanmasını engelleyebileceğini düşündük. Bizim çalışmamızda sadece glisemik kontrolü kötü olan olgularda ghrelin düzeyleri baskılanmıştır. Soriano-Guillén ve ark.'nın (24) çalışmalarında tip 1 diyabetli olgularda ghrelin düzeylerinin ilk tanı anından itibaren baskılanmış olduğu ve insülin tedavisine başlanmasıyla birlikte bu baskılanmada anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (24). Obez, tip 2 diyabetli olgularda yapılan çalışmalarda ghrelinle insülin duyarlılığı arasında sıkı bir ilişki bulunduğu ortaya konulmuştur (25,26). Kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabetli olgularda baskılanan ghrelin düzeyleri oluşan kısmi insülin direnci nedeniyle daha fazla miktarda uygulanan insülin miktarına bağlı olabilir. Murdolo ve ark. (27) normal bireylerde postprandiyal insülin artışının ghrelin düzeylerinde hiperinsülinemik bireylere göre daha hızlı düşüşe yol açtığını, ancak hiperinsülinemik bireylerde ghrelin baskılanmasının daha uzun sürdüğünü göstermişlerdir. İnsülin gastrik mukoza hücrelerinden ghrelin sekresyonunu direk veya indirek yollarla baskılayabilir, nitekim sağlıklı insanlarda plazma ghrelin düzeylerinin insülinle indüklenen hipoglisemiye bağlı olarak düştüğü gösterilmiştir (28). Kötü glisemik kontrollü olgular daha yüksek VKİ'ne sahip, daha fazla insülin direnci olan, daha yüksek doz insülin ihtiyacı olan olgular olarak düşünüldüğünde, kötü metabolik kontrollü diyabetlilerin VKİ SDS'lerinin diğer iki gruptakilere göre belirgin yüksek olması ghrelinin baskılanmasına katkı sağlıyor olabilir. Daha önceki çalışmalar ghrelin düzeyleriyle VKİ ve insülin direnci arasında negatif yönde ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (29-31). Ghrelin düzeyleriyle HbA1c düzeyleri arasında iyi metabolik kontrollü olgularda ilişki yokken kötü metabolik kontrollü olgularda negatif yönde ilişki saptamış olmamız, tip 1 diyabetli olguların metabolik kontrol düzeyine göre ayrılmalarının isabetli olduğunu ve kronik hipergliseminin ghrelini belirli bir düzeyden sonra etkilediğini, insülin direncinin de işin içine girmiş olabileceğini aklımıza getirmiştir. Benzer bir çalışmada Bideci ve ark. (32) tip 1 diyabetli çocuklarda plazma ghrelin düzeyleriyle açlık glükozu ve HbA1c arasında ilişki bulamamışlardır. Bu çalışmada plazma ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen

diyabetlilerin serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin kontrol grubundaki olgulardan düşük olduğu görülmüştür (32). Bizim çalışmamızda kötü metabolik kontrollü diyabetlilerin serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri kontrol grubundaki olgulardan düşük, iyi metabolik kontrollü olanların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleriye benzer bulunmuştur (Tablo 2). Li ve ark. (33) kötü metabolik kontrollü diyabetlilerde büyüme hormonu-IGF-1 aksının bozulması sonucu büyüme geriliği görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Kötü kontrollü olguların boyları diğer iki gruptakilere göre daha kısa gözükse de aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1). Kötü kontrollü olgularda IGF-1'in daha düşük olmasına rağmen IGF-1'i bağlayan başlıca protein olan IGFBP-3 düzeylerinin düşük olmaması da IGF-1'in etkinliğini azaltarak büyüme üzerine olumsuz katkı sağlayabilir. Radetti ve ark. (34) diyabetli olgularda IGF-1/IGFBP-3 oranının sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu, bunun IGF-1'in biyo-yararlanımını azalttığını ve böylece bu çocuklarda büyüme geriliği görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Benzer çalışmalarda tip 1 diyabetli çocuklarda metabolik kontrolün kötü olmasıyla orantılı büyüme hormonu direnci bulunduğu, buna bağlı olarak büyüme hormonu düzeylerinin artmış, IGF-1 düzeylerinin ise azalmış bulunduğu bildirilmiştir (35,36). Ghrelin için olduğu gibi IGF-1 düzeyleriyle HbA1c arasında da korelasyon bulamadık. Diyabetli olgularda ghrelin ve IGF-1 düzeyleri için persistan hipergliseminin mi, yoksa insülin direnci ve kullanılan insülin düzeyinin mi daha etkili olduğu net olarak anlaşılammıştır. Diyabetli olgularda büyüme hormonu duyarlılığının azalmış olmasının serum IGF-1 düzeylerinde baskılanmaya yol açtığı düşünülmektedir (37). Tip 1 diyabetli olgularda daha önce yapılmış olan çalışmalarda hem IGF-1 hem IGFBP-3 düzeylerinin kontrol grubundaki olguların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinden düşük olduğu gözlenmiştir (38, 39). Munoz ve ark.'nın çalışmalarında (35) bizimkine benzer şekilde IGF-1 düzeyleri daha düşük olduğu halde, IGFBP-3 düzeylerinin tip 1 diyabetli olgularda kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, tip 1 diyabetli olgularda ghrelin düzeyleri için metabolik kontrol oldukça önemlidir. Tip 1 diyabetli olgularda daha önceki çalışmalarda tespit edildiği gibi IGF-1 düzeyleri metabolik kontrolün derecesiyle orantılı olarak baskılanmakta, IGFBP-3 düzeyleri değişmemektedir. Tip 1 diyabetli olgular için iyi metabolik kontrol sağlanmasının komplikasyonların gelişiminin ve büyüme üzerine olabilecek olumsuz etkilerin önlenmesi bakımından değerli bir kez daha anlaşılmalıdır.

Kaynaklar

- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-60.
- Broglio F, Prodam F, Me E, Riganti F, Lucatello B, Granata R et al. Ghrelin: endocrine, metabolic and cardiovascular actions. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:23-5.
- Ghigo E, Broglio F, Arvat E, Maccario M, Papotti M, Muccioli G. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol* 2005; 62:1-17.
- Sun Y, Asnicar M, Smith RG. Central and peripheral roles of ghrelin on glucose homeostasis. *Neuroendocrinology* 2007; 86:215-28.
- Dezaki K, Sone H, Yada T. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol Ther* 2008; 118:239-49.
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908-13.
- Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107:63-9.
- Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V et al. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol* 2002; 117:511-9.
- Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2002; 14:555-60.
- Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143:185-90.
- Egido EM, Rodríguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:241-4.
- Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M et al. Ghrelin, natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5083-6.
- Broglio F, Benso A, Castiglioni C, Gottero C, Prodam F, Destefanis S et al. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1537-42.
- Mauras N, Haymond MW. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? *Growth Horm IGF Res* 2005; 15:19-27.
- American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30:48-65.
- Shiiba T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:240-4.
- Baldelli R, Bellone S, Castellino N, Petri A, Rapa A, Vivenza D et al. Oral glucose load inhibits circulating ghrelin levels to the same extent in normal and obese children. *Clin Endocrinol* 2006; 64:255-9.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50:1714-9.
- Caixa's A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer FX, Laferrere B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Endocrinol Metab* 2002; 87:1902-6.
- Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Woltz M, Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin. *Diabetes* 2003; 52:16-20.
- Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Endocrinol Metab* 2002; 87:3997-4000.
- Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:313-6.
- Celi F, Bini V, Papi F, Santilli E, Ferretti A, Mencacci M et al. Circulating acylated and total ghrelin and galanin in children with insulin-treated type 1 diabetes: relationship to insulin therapy, metabolic control and pubertal development. *Clinical Endocrinology* 2005; 63:139-45.
- Soriano-Guillén L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen JA, Argente J. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Research* 2004; 55:830-5.
- Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:2546-53.
- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1630-5.
- Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, Parlanti N, De Cicco A, Fatone C et al. Insulin is required for prandial ghrelin suppression in humans. *Diabetes* 2003; 52:2923-7.
- Lucidi P, Murdolo G, Di Loreto C, De Cicco A, Parlanti N, Fanelli C et al. Ghrelin is not necessary for adequate hormonal counterregulation to insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2002; 51:2911-4.
- Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5625-9.
- Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes* 2002; 51:3408-11.
- Park HS, Lee KU, Kim YS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism* 2005; 54:925-9.
- Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F. Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:1433-9.
- Li G, Mick G, Wang X, Xue J, McCormick K. Growth hormone-IGF-I axis and growth velocity in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:1313-8.

34. Radetti G, Paganini C, Antoniazzi F, Pasquino B, Valentini R, Gentili L et al. Growth hormone-binding proteins, IGF-I and IGF-binding proteins in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 1997; 47:110-5.
35. Munoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-Like Growth Factor I, Its Binding Proteins 1 and 3, and Growth Hormone-Binding Protein in Children and Adolescents with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Clinical Implications. *Pediatrics Research* 1996; 39:992-8.
36. Giustina A, Wehrenberg WB. Growth hormone neuroregulation in diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5:73-8.
37. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetes compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1356-62.
38. Bach JA, Baxter RC, Werther G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:964-8.
39. Brismar K, Fernquist-Forbes E, Wahen J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3 and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:872-8.