

## مطالعه ارتباط بین میزان سطوح سرمی IGF-1 و IGFBP-3 با رتینوپاتی دیابتی

دکتر نصرت‌اله ضرغامی<sup>(۱)</sup>، دکتر حسین یزدی‌زاده<sup>(۲)</sup>، دکتر علی خسروبیگی<sup>(۱)</sup>، دکتر فاطمه خردمند<sup>(۳)</sup>،  
دکتر ناصر صفایی<sup>(۳)</sup>

### چکیده

**مقدمه:** دیابت شایع‌ترین بیماری غدد درون ریز در انسان و رتینوپاتی دیابتی یکی از مهم‌ترین عوارض چشمی این بیماری است که علت بروز آن به طور کامل شناخته نشده است، ولی تصور می‌شود فاکتور شبه انسولین (IGF-1) یکی از عوامل مؤثر در ایجاد و پیشرفت آن باشد. هدف از این مطالعه بررسی همبستگی بین میزان سطوح سرمی IGF-1 و پروتئین ناقل پلاسمایی IGFBP-3 با رتینوپاتی دیابتی بود. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع مورد - شاهدهی تحلیلی مقطعی با روش نمونه‌گیری تصادفی سیستماتیک روی ۶۳ بیمار دیابتی (انواع ۱ و ۲) فاقد سابقه افزایش فشار خون صورت پذیرفت. در این بیماران وجود یا عدم وجود رتینوپاتی و همچنین نوع آن به وسیله معاینه چشمی تعیین گردید و این افراد سپس به دو گروه شاهد (فاقد رتینوپاتی) و مورد (دارای رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو یا پرولیفراتیو) تقسیم‌بندی شدند. میزان سطوح سرمی FBS به طریق آنزیمی، IGF-1 تام و IGFBP-3 به روش ایمونواسی و HbA1c به روش کالریمتری اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** در تجزیه و تحلیل آماری نتایج در این مطالعه میزان بروز رتینوپاتی و نیز شدت آن با افزایش سن و طول مدت بیماری ارتباط معنی‌داری نشان داد ( $p < 0.05$ )، اما همبستگی معنی‌داری با میزان سطوح سرمی FBS، IGF-1، IGFBP-3، HbA1c و نیز HbA1c نداشت. میزان IGF-1 در هر دو گروه شاهد و مورد دارای همبستگی معکوس معنی‌داری با سن بود ( $p < 0.05$ ). همبستگی معنی‌داری بین میزان IGF-1 تام و IGFBP-3 در گروه مورد دیده شد که در گروه شاهد معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان داد که سطح IGF-1 تام و IGFBP-3 سرم همبستگی معنی‌داری با بروز رتینوپاتی و شدت آن ندارد، اما پیشنهاد می‌گردد که مطالعات با تعداد نمونه بیشتر انجام گیرد.

**واژگان کلیدی:** رتینوپاتی دیابتی، IGF-1، IGFBP-3

### مقدمه

دیابت شایع‌ترین بیماری غدد درون ریز انسان است و رتینوپاتی دیابتی یکی از مهم‌ترین عوارض چشمی این بیماری است. نتوواسکولاریزاسیون شبکه‌ای مرحله پایانی عمومی رتینوپاتی دیابتی است که علت اصلی نابینایی در سنین ۲۰ تا ۷۴ سالگی است، به طوری که احتمال بروز

(۱) دپارتمان بیوشیمی بالینی و آزمایشگاه RIA، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز  
(۲) گروه بیماری‌های چشم، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ارومیه  
(۳) گروه جراحی قلب، بیمارستان شهید مدنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز  
**نشانی مکاتبه:** تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دپارتمان بیوشیمی بالینی و آزمایشگاه RIA، کدپستی ۵۱۶۵۶-۶۵۸۱۱ دکتر نصرت‌اله ضرغامی  
E-mail: nzarghami@hotmail.com

نابینایی در افراد مبتلا به دیابت، در حدود ۲۵ برابر بیشتر از افراد غیر مبتلا به دیابت است.<sup>۱۰</sup> فاکتور رشد شبه انسولین<sup>۱</sup> (IGF-1) یک هورمون پلی پپتیدی است که از نظر توالی آمینواسیدی ۴۸٪ با پروانسولین شباهت دارد.<sup>۲</sup> هر چند که برخی از مطالعات نقش تحریک کننده یا شتاب دهنده IGF-1 را در رتینوپاتی دیابتی نشان داده‌اند، نتایج برخی دیگر از مطالعات کلینیکی و تجربی تناقض‌های فراوانی نشان می‌دهد. مطالعه بر مدل‌های حیوانی نشان داده است که تزریق IGF-1 در زجاجیه طی یک فرایند وابسته به دوز باعث میکروآنژیوپاتی در خوک‌ها<sup>۴</sup> و نئوواسکولاریزاسیون در خرگوش‌ها<sup>۵</sup> می‌گردد. در مقابل، کاهش سطح سرمی IGF-1 در موش‌های ایسکمیک از نئوواسکولاریزاسیون جلوگیری می‌کند.<sup>۶</sup> حاصل تحقیق ماریمی و همکاران در سال ۱۹۸۳ این بود که سطح سرمی IGF-1 تام در بیماران دیابتی در فاز ابتدایی نئوواسکولاریزاسیون شبکه افزایش گذرایی نشان می‌دهد.<sup>۷</sup> لامبرتون و همکاران در سال ۱۹۸۴ گزارش کردند که سطح سرمی IGF-1 تام در افراد مبتلا به دیابت وابسته به انسولین (IDDM) در مقایسه با افراد شاهد هم‌سن و هم‌جنس در محدوده طبیعی قرار دارد، بنابراین نتیجه گرفتند که سطح سرمی IGF-1 تام احتمالاً نقش مهمی در پاتوژنز بیماری میکروواسکولار دیابتی ندارد.<sup>۸</sup> بولتون و همکاران در سال ۱۹۹۷ گزارش کردند که در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی در پاسخ به درمان با انسولین سطح فاکتورهای رشد از جمله IGF-1 در مایع زجاجیه افزایش می‌یابد.<sup>۹</sup> در گزارشی افزایش سطح سرمی IGF-1 در یک بیمار دیابتی نوع ۱ نابالغ مطرح شد، که در او کمبود مزمن انسولین (سندرم موریاک<sup>۱۱</sup>) با درمان مناسب با انسولین تصحیح شده بود و این امر باعث پیشرفت رتینوپاتی گردید.<sup>۱۰،۱۱</sup>

پروتئین ناقل IGF-1 در پلاسما و مایع خارج سلولی به نام پروتئین متصل شونده به IGF<sup>۱۱</sup> موسوم است و ۶ دسته از آنها شناخته شده است که IGFBP-3 فراوان‌ترین آنهاست و بیشترین میل ترکیبی را با IGF-1 دارد. این پروتئین به عنوان تنظیم کننده اصلی سطح IGF-1 در پاسخ به تغییرات سطح سرمی هورمون رشد است و به عنوان یک منبع ذخیره برای آن عمل می‌کند. در حالی که به نظر می‌رسد IGFBP-1

تنظیم کننده اصلی سطح سرمی IGF-1 در پاسخ به تغییرات سطح سرمی انسولین باشد.<sup>۱۲</sup>

با توجه به تناقض‌هایی که درباره نقش IGF-1 به عنوان یک عامل محرک و / یا شتاب دهنده در بروز رتینوپاتی دیابتی وجود دارد، ما مطالعه‌ای مورد - شاهدی - تحلیلی مقطعی با روش نمونه‌گیری تصادفی سیستماتیک انجام دادیم تا مشخص سازیم که آیا ارتباطی بین میزان سطوح سرمی IGF-1 تام و IGFBP-3 با بروز رتینوپاتی دیابتی و شدت آن وجود دارد یا خیر و در صورت وجود آیا می‌توان از این عوامل به عنوان نشانگرهای بیوشیمیایی در پیش‌بینی رتینوپاتی دیابتی استفاده نمود؟

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۶۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی چشم (رتین) بیمارستان امام خمینی ارومیه که سابقه پرفشاری خون نداشتند، انتخاب شدند و سپس توسط فوق تخصص رتین در آنها معاینه ته چشمی از نظر وجود یا عدم وجود رتینوپاتی و نیز تعیین نوع رتینوپاتی صورت گرفت. سپس بیماران بر اساس وجود یا عدم وجود رتینوپاتی به دو گروه ۳۴ نفری شاهد (فاقد رتینوپاتی) و ۲۹ نفری مورد (دارای رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو یا پرولیفراتیو) تقسیم‌بندی شدند. گروه شاهد شامل ۱۸ زن و ۱۶ مرد با میانگین سنی  $59 \pm 21/10$  سال و طول مدت بیماری  $71/86 \pm 9/79$  ماه بود که ۱۷ نفر از آنها به دیابت نوع ۱ و ۱۷ نفر به دیابت نوع ۲ مبتلا بودند. گروه مورد شامل ۱۴ زن و ۱۵ مرد با میانگین سنی  $52/66 \pm 13/33$  سال و طول مدت بیماری  $66 \pm 84/50$  ماه بود که ۲۰ نفر از آنها به دیابت نوع ۱ و ۹ نفر به دیابت نوع ۲ مبتلا بودند. پس از تکمیل پرسشنامه‌های حاوی اطلاعات مربوط به سن، نوع دیابت و طول مدت بیماری و نوع داروهای مصرفی تحت نظر متخصص بالینی از این بیماران که به مدت ۸ تا ۱۲ ساعت ناشتا بودند، ۱۰ سی‌سی نمونه خون وریدی گرفته شد. وضعیت کنترل قند خون در هر دو گروه تحت نظر متخصص بالینی بود. کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع ۱ در هر دو گروه مورد و شاهد از طریق تجویز انسولین و در بیماران دیابتی نوع ۲ در هر دو گروه به وسیله تجویز داروی گلی‌بن‌کلامید صورت گرفت. اندازه‌گیری سطح سرمی گلوکز خون ناشتا (FBS) به روش

i- Insulin-Like Growth Factor-I

ii- Mauriac's syndrome

iii- IGF-Binding Protein (IGFBP)

آنزیمی (گلوکز اکسیداز) (کیت شرکت زیست شیمی، تهران، ایران، شماره کاتولوگ 505-10) انجام شد. روش کالریمتری سازمان جهانی بهداشت (WHO)<sup>۱۲</sup> برای اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) (کیت شرکت مه‌سایاران، تهران، ایران، شماره کاتولوگ 02-GH-031) استفاده گردید. ابتدا ۵ میلی‌لیتر از نمونه خون وریدی گرفته و در یک لوله CBC حاوی ۱۰۰ μL محلول ۱۰ درصد EDTA ریخته شد و در دمای ۶-۲ درجه سلسیوس نگهداری گردید. هموگلوبین تام (Hb) اندازه‌گیری شد. به همین منظور هموگلوبین تحت تأثیر معرف درابکین، که حاوی پتاسیم فری سیانید است، به سیانومتهموگلوبین تبدیل گردید، سپس جذب نوری آن در ۵۴۰ nm خوانده شد و از روی منحنی استاندارد غلظت هموگلوبین تام به دست آمد. برای اندازه‌گیری HbA1c، ابتدا نمونه تحت اثر اسید استیک هیدرولیز گردید و به ۵-هیدروکسی متیل فورفورال (5-HMF) تبدیل شد، سپس پروتئین‌های موجود در محیط به وسیله معرف رسوب دهنده رسوب داده شد و بعد قسمت رویی با یک معرف رنگزا واکنش داده، جذب نوری آن در ۴۴۳ نانومتر خوانده شد و با استفاده از 5-HMF به عنوان استاندارد غلظت HbA1c بر حسب درصد (نسبت به Hb تام) به دست آمد. غلظت HbA1c در افراد طبیعی در محدوده ۵٪ تا ۸٪ متغیر است. در افراد دیابتی ۹٪ < HbA1c بیانگر کنترل خوب دیابت، ۱۱٪ < HbA1c بیانگر کنترل متوسط دیابت است و HbA1c بیشتر از ۱۱٪ نشان دهنده این است که کنترل دیابت به خوبی صورت نگرفته است. برای اندازه‌گیری IGF-1 از روش رادیو ایمنونواسی (RIA) (کیت شرکت Biosource، سوئیس، شماره کاتولوگ 3015860/KIP1588) استفاده شد.<sup>۱۳</sup> به همین منظور ابتدا ۵۰ μL از سرم نمونه‌های مورد یا شاهد به ۱ mL بافر رقیق‌کننده افزوده و شدیداً ورتکس شد. سپس ۱۰۰ μL از آن به لوله‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی اختصاصی اضافه و ۵۰۰ μL از محلول Tracer (حاوی آنتی ژن نشاندار) به آن افزوده شد. در ضمن به منظور اندازه‌گیری فعالیت رادیواکتیو تام، علاوه بر لوله‌های حاوی آنتی ژن، ۵۰۰ μL از Tracer در یک لوله فاقد آنتی ژن نیز اضافه گردید. سپس Rack حاوی نمونه‌ها به ملایمت تکان داده شد تا تمامی حباب‌های موجود در لوله خارج گردند و لوله به مدت یک شبانه روز در دمای اتاق نگهداری گردید. بعد از این مدت هر یک از نمونه‌ها با ۳ mL محلول شوینده شستشو داده شد و دو دقیقه بعد این کار تکرار

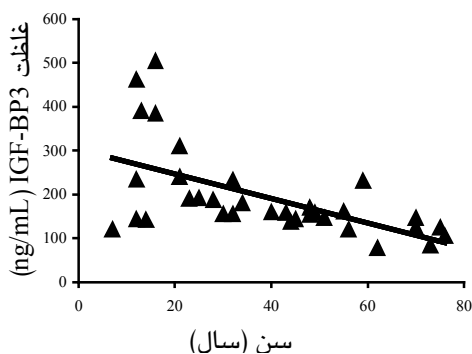
گردید (جهت خروج آنتی ژن‌های متصل نشده به آنتی‌بادی) و پس از خشک کردن، در دستگاه گاماکانتر (LKB، سوئد، مدل 1272) cpm آنها خوانده شد. با رسم منحنی cpm بر اساس غلظت استانداردها، که در این بررسی منحنی نزولی و قابل تأیید بود، غلظت IGF-1 محاسبه گردید. لازم به ذکر است که برای مقادیر طبیعی IGF-1، استاندارد خاصی در دسترس نیست و در هر آزمایش باید دامنه طبیعی IGF-1 تعیین گردد و نیز مقادیر طبیعی IGF-1 بر حسب سن متفاوت است. اندازه‌گیری IGFBP-3 به طریق ایمنونورادیومتریکی اسی (IRMA) (کیت شرکت Biosource، سوئیس، شماره کاتولوگ KIPB1014) انجام گرفت.<sup>۱۴</sup> ابتدا ۱۰ μL از نمونه سرمی با ۱ mL از محلول رقیق‌کننده در دمای اتاق مخلوط گردید. در مرحله بعدی ۵۰ μL از هر یک از محلول‌های استاندارد، شاهد و مورد به لوله‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی اختصاصی اضافه گردید و پس از آن ۴۰۰ μL از Tracer به لوله‌های شاهد و مورد افزوده شد. Tracer، حاوی آنتی‌بادی نشاندار با ید رادیواکتیو ۱۲۵ است و برای مشخص نمودن آنتی ژن (IGFBP-3) استفاده می‌گردد. پس از مراحل فوق Rack حاوی لوله‌ها در لرزاننده<sup>۱۵</sup> قرار داده شد و به مدت سه ساعت در دمای اتاق انکوبه گردید. سپس محتویات لوله‌ها به دقت خالی و ۲ mL از محلول شوینده به هر کدام افزوده گردید. بعد از خشک شدن، آنها در دستگاه گاماکانتر خوانده شد. در مورد IGFBP-3 نیز همانند IGF-1 تاکنون مقادیر استاندارد طبیعی تعیین نشده است و در هر آزمایشی باید دامنه طبیعی تعیین گردد. پس از مراحل فوق داده‌های حاصل با استفاده از نسخه شماره ۱۰ نرم‌افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد. از آزمون t زوجی برای مقایسه میانگین‌های کمی و از آزمون مربع کای برای مقایسه میانگین‌های کیفی بین دو گروه مورد مطالعه استفاده گردید. ضرایب همبستگی (r) با استفاده از آنالیز همبستگی پیرسون<sup>۱۶</sup> به دست آمد. اختلاف آماری به میزان  $p < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

i- Count per minute

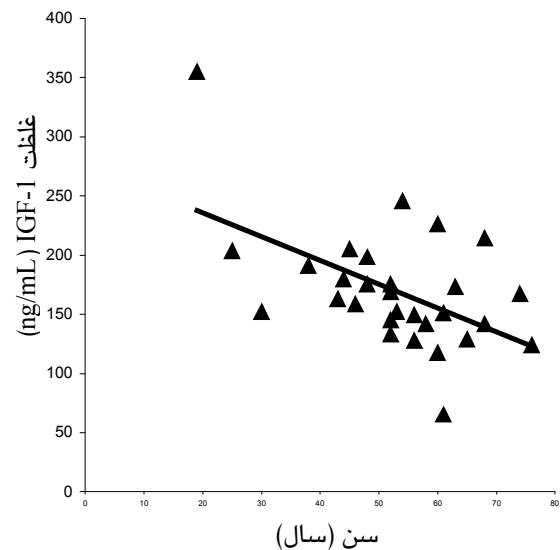
ii- Shaker

iii- Pearson

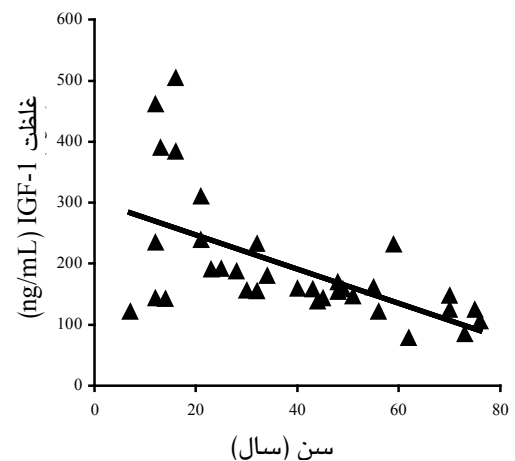
آورده شده است. در بررسی اختلاف میانگین‌ها بین این دو گروه تنها اختلاف میانگین سن و طول مدت بیماری معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ) (جدول ۱). در بررسی اختلاف توزیع فراوانی سنی در دو گروه مورد و شاهد به وسیله آزمون مربع کای نیز، این اختلاف تنها در بین طبقات سنی و طبقات طول مدت بیماری از نظر آماری معنی‌دار بود. میزان سطوح سرمی IGF-1، IGF-3، FBS و HbA1c اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد نداشت ( $p > 0.05$ ). همچنین در بررسی اختلاف بین توزیع فراوانی طبقات سنی در دو گروه شاهد و مورد بر اساس شدت بیماری نیز، این اختلاف تنها در مورد سن و طول مدت بیماری معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ) و در سایر موارد اختلاف معنی‌داری بین متغیرها مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). در بررسی همبستگی‌ها از طریق تعیین ضریب همبستگی نیز ارتباط بین متغیرهای سن، طول مدت بیماری، IGF-1، HbA1c، FBS و IGF-3 بین دو گروه شاهد و مورد بررسی گردید. در هر دو گروه بین سطح سرمی IGF-1 و سن، همبستگی معکوس معنی‌داری مشاهده شد (نمودارهای ۱ و ۲). در گروه شاهد بین سطح سرمی FBS و HbA1c نیز همبستگی مستقیم معنی‌داری مشاهده شد ( $p < 0.05$ )، اما این همبستگی در گروه مورد معنی‌دار نبود. همچنین در گروه مورد همبستگی مستقیم معنی‌داری بین سطوح سرمی IGF-1 و IGF-3 وجود داشت (نمودار ۳) اما این همبستگی در گروه شاهد معنی‌دار نبود.



نمودار ۳- همبستگی بین سطوح IGF-3 و IGF-1 در گروه مورد ( $r = 0.415$ ,  $p < 0.02$ )



نمودار ۱- همبستگی بین سطوح IGF-1 و سن در گروه شاهد ( $r = -0.583$ ,  $p < 0.001$ )



نمودار ۲- همبستگی بین سطوح IGF-1 و سن در گروه مورد ( $r = -0.524$ ,  $p < 0.004$ )

## یافته‌ها

۶۳ فرد دیابتی بر اساس وجود یا عدم وجود رتینوپاتی در دو گروه مورد (۲۹ نفر) و شاهد (۳۴ نفر) قرار گرفتند. میانگین سنی، طول مدت بیماری، FBS، HbA1c، IGF-1 و IGF-3 در دو گروه بررسی گردید. نتایج در جدول (۱)

جدول ۱ - مقایسه میانگین متغیرهای سن، طول مدت بیماری، FBS، HbA1c، IGF-1 و IGFBP-3 بین دو گروه شاهد و مورد

| متغیر                 | شاهد (n=۳۴)              | مورد (n=۲۹)     |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|
| سن (سال)*             | ۳۸/۵۹±۲۱/۱۰ <sup>†</sup> | ۵۲/۶۶±۱۳/۳۳     |
| طول مدت بیماری (ماه)* | ۹۰/۷۹±۷۱/۸۶              | ۱۴۸/۶۶±۸۴/۵۰    |
| FBS (mg/dL)           | ۱۹۲/۳۲±۹۴/۱۳             | ۱۷۱/۱۷±۶۷/۷۷    |
| HbA1c (%)             | ۹/۷۷±۱/۶۹                | ۹/۴۲±۰/۹۶       |
| IGF-1 (ng/mL)         | ۱۹۴/۶۷±۱۰۱/۷۴            | ۱۶۹/۷۴±۵۱/۱۷    |
| IGFBP-3 (ng/mL)       | ۳۵۰۷/۷۶±۷۹۴/۱۸           | ۳۶۶۹/۵۱±۱۰۷۴/۳۴ |

\* معنی‌دار (p < ۰/۰۵)

<sup>†</sup> اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean±SD) آمده‌اند.

## بحث

مطابق نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، میزان FBS و HbA1c و نیز سطوح سرمی IGF-1 و IGFBP-3 بین دو گروه شاهد و مورد اختلاف معنی‌داری نداشتند. در مقابل، طول مدت بیماری و همچنین سن بیماران دارای تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بود، به طوری که سن و طول مدت بیماری، در افراد دارای رتینوپاتی بیشتر از سن و طول مدت بیماری افراد فاقد رتینوپاتی بود و در بین افراد دارای رتینوپاتی نیز سن و طول مدت بیماری در افراد مبتلا به رتینوپاتی پرولیفراتیو، بیشتر از سن و طول مدت بیماری در افراد مبتلا به رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو بود. با توجه به اینکه فاکتورهای سن و طول مدت بیماری در بروز و شدت رتینوپاتی تأثیر دارد و در صحت نتیجه‌گیری مطالعه مؤثر است، اختلاف معنی‌دار این عوامل بین دو گروه مورد و شاهد به عنوان یک عامل کاستی در مطالعه ما مطرح است. در این مطالعه به جای اینکه افراد شاهد را از بین نمونه‌های طبیعی و غیر دیابتی انتخاب نماییم، افراد دیابتی فاقد رتینوپاتی را به عنوان شاهد در نظر گرفتیم که این امر یک جنبه تفاوت با سایر مطالعات است.<sup>۱۰،۱۴</sup> جانسن و همکاران مطالعه‌ای بر ۵۶ فرد دیابتی تیپ ۱ انجام دادند و سطح سرمی تام و آزاد IGF-1 و نیز IGFBP-3 را در مقایسه با ۵۲ فرد دیابتی هم جنس و هم سن به عنوان شاهد مقایسه کردند.<sup>۱۲</sup> در مطالعه حاضر، سطح سرمی تام و آزاد IGF-1 در افراد مورد به میزان معنی‌داری پایین‌تر از افراد شاهد بود که این نتیجه بر خلاف برخی دیگر از تحقیق‌هاست.<sup>۱۰،۱۴</sup> طبق مطالعه آنها سطح سرمی IGFBP-3 تام با افزایش سن در

افراد دیابتی کاهش معنی‌داری نشان می‌داد که در تحقیق ما این کاهش معنی‌دار نبود، اما برای IGF-1 تام این کاهش در هر دو گروه مورد مطالعه معنی‌دار بود. آنها همچنین همبستگی مستقیم معنی‌داری را بین IGF-1 و IGFBP-3 در افراد مورد به دست آوردند که ما نیز این همبستگی را در افراد مورد ملاحظه کردیم. با توجه به اینکه افراد شاهد در مطالعه ما نیز دیابتی بودند، با نتیجه آنها تا حدودی هم خوانی دارد. در نهایت آنها به این نتیجه رسیدند که اندازه‌گیری IGF-1 آزاد هیچ برتری مشهودی نسبت به فرم تام آن در افراد دیابتی تیپ یک ندارد. در دوران قبل از بلوغ که سطح IGF-1 پایین است، پیشرفت رتینوپاتی دیابتی نادر است اما در دوره بلوغ با افزایش ترشح هورمون رشد و به تبع آن IGF-1 سرمی پیشرفت رتینوپاتی دیابتی شدت می‌یابد.<sup>۱۵</sup> در این تحقیق بین سن و IGF-1 تام سرم همبستگی معکوس معنی‌داری در هر دو گروه تحت مطالعه وجود داشت. با توجه به اینکه اکثر بیماران مورد مطالعه (حدود ۸۷٪) در رده سنی بالاتر از ۱۸ سال بودند، این ارتباط نیز کاملاً منطقی به نظر می‌رسد، زیرا سطح سرمی IGF-1 از دوران کودکی تا دوران بلوغ افزایش و سپس با افزایش سن کاهش می‌یابد.<sup>۱۵</sup> شواهد زیادی دال بر نقش مهم فاکتور رشد مشتق از اندوتلیال عروق (VEGF)<sup>۱</sup> در اتیوپاتولوژی رتینوپاتی دیابتی وجود دارد.<sup>۱۶،۱۷</sup> اما در مطالعه‌ای که توسط سیمو و همکاران در سال ۲۰۰۲ درباره همبستگی بین این فاکتور و IGF-1 در مایع زجاجیه انجام گرفت، این همبستگی اثبات نگردید.<sup>۲</sup> برخی از مطالعات سطح IGF-1 را در مایع

افزایش معنی‌داری می‌یابد و سپس به سطح ثابتی می‌رسد. همچنین این افزایش در IGF-1 تام دارای همبستگی معنی‌داری با پیشرفت رتینوپاتی بود. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه ما و سایر تحقیقات توصیه می‌گردد که جهت بررسی دقیق‌تر، مطالعات آینده‌نگر در سطح گسترده‌تری، با تعداد نمونه بیشتر و با در نظر گرفتن عواملی مانند نوع دیابت، نوع رتینوپاتی، طول مدت بیماری و سن و نیز در زمینه IGF-1 و IGF-3 آزاد و تام سرم و مایع زجاجیه انجام گردد.

زجاجیه افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی اندازه‌گیری نمودند که به طور معنی‌داری نسبت به افراد شاهد غیر دیابتی بالاتر بود.<sup>۲۰،۲۱</sup> اما با توجه به اینکه نمونه‌گیری و نیز مطالعه این مایع به مراتب مشکل‌تر از سرم است، نمی‌تواند به عنوان هدفی برای کاربرد روتین و بالینی مورد نظر واقع شود. لاسوز و همکاران در سال ۲۰۰۳ درباره همبستگی بین سطح سرمی IGF-1 تام و پیشرفت رتینوپاتی در زنان حامله مبتلا به دیابت نوع ۱ تحقیقی انجام دادند.<sup>۱۸</sup> آنها ملاحظه کردند که سطح سرمی IGF-1 تام در این زنان تا هفته ۳۲ حاملگی

## References

1. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 143-56.
2. Simo R, Lecube A, Segura RM, Garcia Arumi J, Hernandez C. Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:376-82.
3. Clemmons DR, Moses AC, McKay MJ, Sommer A, Rosen DM, Ruckle J. The combination of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces insulin requirements in insulin-dependent type 1 diabetes: evidence for in vivo biological activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1518-24.
4. Danis RP, Bingaman DP. Insulin-like growth factor-I retinal microangiopathy in the pig eye. *Ophthalmology* 1997; 104:1661-9.
5. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Ellis EA, Aboufrikha M, Guy J. Insulin-like growth factor I acts as an angiogenic agent in rabbit cornea and retina: comparative studies with basic fibroblast growth factor. *Diabetologia* 1993; 36:282-91.
6. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F, Daley D, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science* 1997; 276:1706-9.
7. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med* 1983; 309:527-30.
8. Lamberton RP, Goodman AD, Kassoff A, Rubin CL, Treble DH, Saba TM, et al. Von Willebrand factor (VIII R:Ag), fibronectin, and insulin-like growth factors I and II in diabetic retinopathy and nephropathy. *Diabetes* 1984; 33:125-9.
9. Boulton M, Gregor Z, McLeod D, Charteris D, Jarvis-Evans J, Moriarty P, et al. Intravitreal growth factors in proliferative diabetic retinopathy: correlation with neovascular activity and glycaemic management. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:228-33.
10. Chantelau E. Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration can trigger acceleration of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:725-30.
11. Chantelau E, Eggert H, Seppel T, Schonau E, Althaus C. Elevation of serum IGF-1 precedes proliferative diabetic retinopathy in Mauriac's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:169-70.
12. Janssen JA, Jacobs ML, Derckx FH, Weber RF, van der Lely AJ, Lamberts SW. Free and total insulin-like growth factor I (IGF-1), IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 and their relationships to the presence of diabetic retinopathy and glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2809-15.
13. Alberti KG MM, Skrablo Z. Standardization of biochemical methods in the diagnosis and management of diabetes. With particular reference to developing countries. *WHO/IDF Bulletin* 1982; January: 1-3.
14. van Setten G, Brismar K, Alverre P. Elevated intraocular levels of insulin-like growth factor I in a diabetic patient with acromegaly. *Orbit* 2002; 21:161-7.
15. Murphy RP, Nanda M, Plotnick L, Enger C, Vitale S, Patz A. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:215-8.
16. Suzuma I, Hata Y, Clermont A, Pokras F, Rook SL, Suzuma K, et al. Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2: potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes* 2001; 50:444-54.
17. Hofman P, van Blijswijk BC, Gaillard PJ, Vrensen GF, Schlingemann RO. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:861-6.
18. Lauszus FF, Klebe JG, Bek T, Flyvbjerg A. Increased serum IGF-1 during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2003; 52:852-6.