

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE BÜYÜME HORMONU-İNSULİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF) AKSI

INSULIN LIKE GROWTH FACTOR AND GROWTH HORMON AXIS IN END STAGE RENAL FAILURE

Şükran Darcan, Sevgi Mir*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı,
*Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

Büyüme çocuk sağlığının değerlendirilmesinde en iyi bir göstergelerden biri olup, pek çok faktör tarafından yönlendirilmektedir. Organik ya da psikososyal hastalıklar büyüme hızının azalmasına yol açabilir. Postnatal büyümede beslenme ve büyüme hormonu, tiroid hormonları ve cinsiyet hormonları gibi endokrin faktörlerin önemli bir rolü vardır. Kronik böbrek yetersizliğinde de (KBY) büyüme bozulmaktadır. Bu bozulmanın nedenlerinden yalnız bir kısmı iyi bilinmektedir. Kalori ve protein alımının azalması, asidoz, anemi, azalmış vitamin D sentezi ve artmış parathormon, büyüme hormonu (BH)-insulin benzeri growth faktör (IGF)-doku ve gonadotropin-gonadal akstaki değişiklikler büyümenin yetersiz olmasından sorumlu tutulmaktadır. Böbrek transplantasyonundan sonra ise daha önce sayılan faktörlerin büyük kısmı ortadan kalkarken immunosupressif olarak uygulanan kortikosteroidlerin katabolik etkileri görülmektedir (1). Beslenmenin bozulması da sıklıkla önemli nedendir. Beslenme desteği ile büyümenin hızlandırıldığını gösteren çalışmalar vardır (2).

KBY'de büyümenin bozulmasından sorumlu olan diğer önemli neden BH-IGF ve doku akstaki değişikliklerdir. Bu yazımızda bu akstaki değişikliklerden söz edilecektir.

Büyüme Hormonu (BH) ve Büyüme Hormonu Bağlayıcı Proteinler (GHBP)

BH ön hipofizde somatotrop hücrelerden salgılanan, % 75' i 191 aminoasitli, 22 kDa, % 5-10'u ise 20 kDa ağırlığında peptidlerdir. Diğerlerini ise BH'nun çeşitli isomerleri oluşturur (3). BH'nun büyüme üzerinde etkilerinin büyük kısmı karaciğerde ve bir kısmı dokularda sentez edilen IGF aracılığı ile büyüme üzerine etkilidir; bu hormonun büyüme plağı üzerinde

doğrudan etkisi de vardır (4). BH salınımı pulsatif bir özellik gösterir ve bu pulsasyonun tipi gece ve gündüz arasında farklılık gösterirken yaşla da değişir. Gece uykunun III. ve IV evresinde en yoğun salınım görülür. Bu nedenle BH salınımını değerlendirmede bazı güçlükler yaşanmaktadır. Salınım fizyolojik koşullarda (uyku) ve farmakolojik (L-dopa, insulin arginin v.b) ve fizyolojik uyarı testleri (egzersiz) ile değerlendirilmektedir. KBY'de farmakolojik uyarı BH sekresyonu normal yada artmış olduğu gösterilmiştir. Yirmidört saatlik profilde pik değerlerin ve pulsasyonların sıklığının arttığı da gösterilmiştir. Yirmidört saatlik idrarda da artmış sekresyonu yansıtabilecek şekilde atılım artmıştır (5,6).

Artmış sekresyondan BH salınımını düzenleyen hipotalamik hormonlardan somatatinin azalması ve GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon) salınımının artışı sorumlu tutulmaktadır. KBY'de GHRH pulsasyon sıklığının arttığı gösterilmiştir. Somatatinin azalması, GHRH aktivitesinin artışının nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen (insulin benzeri büyüme faktörü) IGF' nin, BH ve insulinin azalmış feed back etkisi sorumlu tutulmaktadır (5,6). Tirotropik hormon salgılatıcı hormon (TRH) uyarısı sağlıklı bireylerde BH salınımını değiştirmez iken KBY'de salınımını artırdığı gözlenmiştir (5).

Plazma BH konsantrasyonunu hormonun sekresyonundan başka klirensi de etkiler. Bilindiği gibi, böbrek peptid hormonların metabolize oldukları önemli bir organdır. BH' nun metabolik klirensinin yaklaşık 1/2-2/3' ü glomerüler filtrasyon ve proksimal tübülde parçalanma ile gerçekleşir. Metabolik klirensin geri kalan kısmı karaciğer ve diğer dokularda reseptör aracı endositoz ve lisosomal parçalanma ile olmaktadır (1). KBY olan hastalarda büyüme hormonunun metabolik klirensi, glomerüler filtrasyon hızının azalmasına

uyumlu olarak %50 oranında azalmıştır ve BH yanlanma süresi anlamlı olarak artmıştır (1,6). Bu veri uyku salınımı ve uyarı ile artmış BH değerlerinin bir kısmını açıklar.

BH hipofizden salgılandıktan sonra dolaşımında büyüme hormonu bağlayıcı proteinlere (GHBP) bağlanır. GHBP ler yaklaşık 55-61 kDa ağırlığındadır. Bu moleküler ağırlık nedeni ile sağlıklı böbrekte glomerüllerden filtre olmaz (1). İki tip GHBP vardır: Yüksek affiniteli ve düşük affiniteli şekiller. Yüksek affiniteli GHBP ler periferik dokularda lokalize olan BH reseptörlerinin solubl ve ekstrasüller parçasıdır, plazma düzeyleri BH nun dokulardaki reseptörlerinin düzeyini yansıtır. GHBP plazma konsantrasyonları spontan BH sekresyonu ile de ilişki göstermezler (1,7). Dolaşımdaki serbest BH (20-22 kDa) glomerüllerden filtre olurken GHBP lere bağlı olan kompleks (BH-GHBP kompleks 120-150 kDa ağırlığında) renal atılım için çok büyüktür. Bu şekilde GHBP' ler BH'yi hem renal hem de reseptör aracılı temizlemeden korur. Bu şekilde BH nun yarı ömrü uzar. GHBP ve BH kompleksi normal koşullarda dolaşımdaki BH'nun yarısı kadardır. KBY de GHBP'ler azalmış olarak bulunmuştur. Bu değerler BH tedavisi ile artmaz. KBY de dolaşımdaki GHBP gibi BH reseptörünün doku ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. KBY de GHBP düzeylerinin azalmasının yanısıra, GH'nun bağlanma kapasitesi normalin % 40-80'i kadar azalmıştır. KBY'de serbest BH düzeyi, düşük bağlanma aktivitesi ve aynı zamanda azalmış bağlayıcı protein düzeyi nedeni ile sağlıklı bireylere göre çok yüksektir. Yüksek serbest BH düzeyine karşın büyümenin sağlanamamasının nedeninin, BH'na doku duyarsızlığının olduğu bildirilmektedir(1). Buradaki BH duyarsızlığının özelliği; a) yüksek BH değerlerine rağmen iyi olmayan bir büyüme, b) IGF düzeyinde azalma, c) farmakolojik dozda uygulanan BH ile duyarsızlığın ortadan kalkmasıdır. Kısaca KBY'de BH değerleri artmış, GHBP'ler ve BH doku reseptörleri azalmıştır.

insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) - insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) ve IGFBP proteazlar

BH'unun büyümeyi sağlayıcı etkilerinin çoğu insulin benzeri büyüme faktörü-I ve H'ye bağlıdır. IGF-I postnatal büyümeden ve GH etkilerinden sorumlu olanıdır ve sentezi BH tarafından uyarılır. IGF-II intrauterin yaşamda büyümeden sorumludur. IGF-I'in sentezi IGF-II'ye göre büyüme hormonu ile daha yakından ilişkilidir. IGF-I düzeyleri yaş, puberte ve beslenmeden etkilenir. 5 yaşından küçük çocuklarda

oldukça düşük değerlerdir. IGF-II düzeyleri ise yaşa bağımlı olarak daha az değişim gösterir, BH düzeyini ise daha az yansıtır. IGF'lerin yapısı % 50 oranında insuline benzerlik gösterir. IGF'lere ait iki tip reseptör gösterilmiştir. Tip-1 IGF reseptörleri insulin reseptörlerine çok benzerlik gösterir. İki alfa ve iki beta subunit içerir. Alfa subunitler IGF için bağlanma bölgeleridir ve disulfid bağları ile bağlanır. Hem IGF-I hemde IGF-II ye affinite gösterir. İnsuline affiniteleri 100 kez daha azdır. Bu insulinin zayıf mitojenik etkilerini açıklar. Tip-2 IGF reseptörleri insulin reseptörlerine benzemez. Bu reseptörler yalnız IGF-II'ye affinite gösterirler. IGF-II tip 2 reseptörlere bağlandığında daha az mitojen etkilidir (8).

IGF'ler dolaşımda ve dokularda kendilerine ait bağlayıcı proteinlere (IGBP) bağlanır. IGFBP'ler bir protein ailesidir. IGFBP'ler özel proteolitik enzimlerle parçalanır. IGF-I, IGF-II, IGFBP ve IGFBP proteazların (BP-Pr) somatik büyüme ve hücre düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. IGFBP'lere bağlı olmayan serbest IGF'ler IGF reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Serbest IGF düzeyini IGF üretim hızı, klirensi ve IGFBP'lere bağlanma hızı belirler. Bugüne kadar 7 adet IGFBP bildirilmiştir. Bu proteinlerin etkileri yalnız IGF'leri bağlamak değildir. Dokularda kendilerine ait reseptörleride vardır. Farklı dokularda üretilirler, değişik dokularda ve dolaşımda farklı düzeyde bulunurlar. BP-Pr ile IGBP lerin yıkım hızı serbest IGF düzeyinde önemli rol oynar (8).

IGFBP'lerin ve BP-Pr'lann IGF üzerindeki etkileri için iki mekanizma ileri sürülmektedir.

1. IGFBP'ler IGF reseptörleri ile yarışarak IGF'leri bağlarlar ve serbest IGF konsantrasyonunu düşürürler,

2. BP-Pr'larla IGF'ler için daha az duyarlı olan parçalara ayrılan IGFBP'ler IGF reseptör aktivasyonunun artmasını sağlar.

IGF'ler ve IGFBP'ler dolaşımda üçlü yada ikili kompleksler halinde bulunur. İkili kompleks IGF ve IGFBP den oluşur. IGFBP-3, IGF'ler ve asit labil subunit de (ALS) denilen bir glikoprotein ile de üçlü kompleks oluşur. Bu üçlü kompleks yalnız dolaşımda bulunur ve kapiller membranı geçemez. Bu kompleks IGF ve IGFBP'lerin yarılanma süresini uzatır. Normalde IGFBP'lerin yarılanma süresi 30-90 dakika, IGF in ise 10 dakikadır. 150 kDa ağırlığındaki bu üçlü kompleksin yanlanma süresi ise yaklaşık 12 saattir. BH salınımını pulsatif olması nedeni ile bu kompleks sayesinde dolaşıma sürekli IGF salınması sağlanır (8).

IGF'ler normalde otokrin ve parakrin fonksiyon gösterdikleri çeşitli dokularda fizyolojik olarak önemli miktarda salınır. Dolaşımdaki düzeyinden karaciğer sorumludur. Karaciğer IGFBP-3 ve ALS içinde esas kaynaktır. IGFBP-3 karaciğer endotel hücrelerinde ve Kupffer hücrelerinde, ALS ve IGF ler hepatositlerde üretilir. Üretimin hızı BH tarafından düzenlenir. BH eksikliğinde, BH direnci durumlarında kompleks elemanlarının üretimi azalır. BH fazlılığında artar (8).

IGFBP-1 ve IGFBP-2' nin gün içinde ve metabolik durum ile düzeyleri değişir. IGFBP-1 sentezi BH'dan bağımsızdır, insulin tarafından sentezi düzenlenir. IGFBP-4-6 düzeylerinde çeşitli durumlarda değişikliklerin yanısıra yaşa bağlı değişkenlikler de olduğu bilinmektedir. IGFBP-3 serumda en çok bulunan bağlayıcı proteindir. 2000-5000 ng/ml düzeyindedir. IGFBP lerin yapıları % 50 oranında benzerlik gösterir. N ve C terminal bölgeleri büyük benzerlik gösterirken orta parça daha az benzerdir. IGFBP-4-5-6 genellikle dokularda üretilir dolaşımdaki rolleri sınırlıdır (8).

IGF bağlayıcı proteinlerin fonksiyonları şöyledir.

1. IGF' lerin yarılanma sürelerini uzatır.
2. IGF'lerin hipoglisemik etkilerini önlerler
3. IGF'lerin intravasküler bölgeden ekstrasvasküler bölgeye geçişini düzenler
4. IGF reseptörlerini etkileyerek serbest IGF'in biyoyararlığını sınırlar
5. Doğrudan kendi reseptörlerine bağlanarak hücreler üzerinde etki gösterirler.

IGFBP'ler proteazlar tarafından parçalanır. En az 3 sınıf IGFBP-proteaz tanımlanmıştır. Kallekreinler (prostat spesifik antijen gama nerve growth faktör), Katapsin ve matriks metalloproteinazlar (MMP) (interstisyel kolejenaz= MMP-1, gelatinaz A= MMP-2, stromolysin= MMP-3, gelatinaz B= MMP-9 . IGFBP' lerin dolaşımda proteolizi IGF'leri dolaşıma serbest olarak verir ve IGF ekstrasvasküler alana geçer. Ekstrasvasküler alanda da IGF'ler çeşitli IGFBP'lere bağlanır. Doku düzeyinde çeşitli proteazlar ile parçalanarak reseptörleri ile bağlanırlar. Bu enzimler hem normal hemde malign dokularda gösterilmiştir (8).

KBY'nde dolaşımda azalmış veya artmış IGF düzeyleri gösterilmiştir. Artmış IGF düzeyleri, asit jel kromatografi ile IGFBP'lerin ölçümde uzaklaştırılmadığı döneme aittir (9). Serbest IGF'ler BH doku reseptörlerinin azalmasına bağlı azalmıştır. KBY de dolaşımda IGFBP-3 düzeylerinde artma gösterilmiştir ve son yıllarda dolaşımdaki IGF'lerin

biyoaktivitesinde inhibisyondan IGF'lere affinitesi fazla olan IGFBP sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. IGFBP'ler IGF'leri dolaşımda ve ekstrasvasküler kompartmanda sıkıca bağlarlar. Yüksek IGFBP düzeylerinde serbest IGF'ler azalır. Ek olarak IGFBP -3 doğrudan hücre proliferasyonunu azaltıcı etkileri vardır. IGFBP-3' ün BH sekresyonu üzerine pozitif etkileri vardır. Artmış IGFBP'ler artmış BH'dan da sorumlu olabilirler (10).

IGFBP'lerin KBY olan hastalarda büyüme inhibitörü olarak rolleri önemlidir. Serumda RIA ile ölçülen IGF'ler, IGFBP lere bağlı olan düzeyi de yansıttığından değeri yoktur. Özellikle KBY olan hastalarda artmış IGFBP'lerin serumdan uzaklaştırılması gerekmektedir. KBY de IGFBP -1 ılımlı, IGFBP-2 ve 3 anlamlı düzeyde artmıştır. GFR hızı ile bu artışlar arasında ters yönde ilişki vardır. IGFBP artmasına bağlı serbest IGF'lerin azalması durumunda derhal karaciğerde IGFBP üretimi durdurulur. (8). Ancak KBY de IGF-IGFBP-ASL kompleksinin azalmış proteaz aktivitesi nedeni ile parçalanmaması, üretim hızının azaltılmasına rağmen dolaşımdaki IGFBP düzeyinin artması ile sonuçlanmaktadır. Normal koşullar altında azalmış serbest IGF düzeyi ile IGF üretimi uyarılır. Ancak büyük molekülü IGF-IGFBP-3 ve ASL kompleksininin dolaşımdan parçalanmaması ve IGF in yarılanma süresinin artması IGF üretimini 1 ila 100 kez azaltır. IGFBP'lerin artmasından yıkımın azalması yanısıra üretimin artması da sorumlu olabilir. Açlık, enerji ve protein kısıtlamasında IGFBP-1 ve IGFBP-2 düzeylerinde artma görülmektedir. KBY de artmış insulin düzeyleri nedeni ile IGFBP -1 deki artışlar ılımlıdır. GFR hızını azalması ile küçük molekülü IGFBP' lerin artışı arasında ilişki olduğu bulunmuştur (10).

KBY de eksojen uygulanan IGF-1'in anabolik etkilerine iskelet kası düzeyinde bir direnç olduğu gösterilmiştir. İskelet kasında protein sentezi azalmış, proteinlerin parçalanması artmıştır. IGF-1 reseptöründe tirozinkinaz otofosforilasyonu ve IGF-1 tirozin kinaz aktivitesi azalmıştır. KBY de IGF-1 in etkilerine postreseptör düzeyinde bir defekt olduğu da düşünülmektedir (11).

Sonuç olarak KBY de; yüksek BH değerlerine göre anlamlı olarak azalmış serbest IGF düzeyi, BH reseptörlerinde azalma, artmış IGFBP ler ve azalmış proteaz aktivite ve IGF reseptörlerinde postreseptör defekt büyümenin bozulmasından sorumlu olduğu savunulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Baumann G. Growth hormone binding protein and free growth hormone in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1995; 10: 328-330.
2. Scharer K : Growth and development of children with chronic renal failure: *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1990; 366:90-92.
3. Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed), *Pediatric Endocrinology*. WB Saunders, Philadelphia 1996, pp 117-169.
4. Kopple JD. The rationale for the use of growth hormone or insulin-like growth factor I in adult patients with renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18:269-275.
5. Schaefer F, Mehls O. Endocrine and growth disorders. In: Holliday MA (ed) *Pediatric Nephrology*. Williams and Wilkins, Baltimore 1993, pp 1243-1247.
6. Veldhuis JD, Johnson ML, Wilkowski MJ. et al. Neuroendocrine in the somatotrophic axis in chronic renal failure. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1991; 379: 12-22
7. Cuttler L: The regulation of growth hormone secretion. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; 25 (3): 543-565.
8. Collet-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; 25 (3):591-614.
Tönshoff B, Blum WF, Wingen AM, Mehls O. Serum insulin like growth factor (IGF) and IGF binding proteins 1, 2 and 3 in children with chronic renal failure: Relationship to height and glomerular filtration rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(9): 2684-2691.
10. Tönshoff B, Blum WF, Mehls O: Insulin like growth factors (IGF) and IGF binding proteins in children with chronic renal failure. In: Blum WF, Hall K (eds), *Progress in Growth Factor Research*. Elsevier Science Ltd, Oxford 1996; pp 481-489
11. Ding H, Gao X-L, Hirschberg R, et al. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. *J Clin Inves* 1996; 97(4): 1064-1075