مجله دیابت و لیپید ایران. پاییز ۱۳۸۶؛ دوره۷ (شماره ۱):۴۲-۳۵

مطالعه ژن کاندیدا در رتینوپاتی دیابتی: ژن IGF–I

جواد توکّلی بزّاز[۱] *، ورا پراویکا[۲]، آندره بولتون[۳]، یان هاچینسون[٤]

چکیده

مقدمه: تغییرات سطح سرمی IGF-I در زمینه بیماری دیابت، حتی در صورت عدم کاهش و احیاناً افزایش سطوح تام آن، عملاً با کاهش سطح آزاد و کاهش فراهمی زیستی (Bioavailability) این فاکتور رشد بروز می یابد. با توجه به پتانسیل های مثبت و تأثیرات حمایتی IGF-I در فرآیندهای ترمیم بافتی و باززایش (Regeneration) سلول های تحت آزار، کاهش سطح آزاد این ماده زمینه ساز بروز و یا تشدید اختلالات و عوارض مختلفی می‌گردد. جهت بررسی این نکته که آیا تفاوت های موجود در بروز و یا عدم بروز عارضه رتینوپاتی دیابتی در نزد بیماران مبتلا به دیابت نوع یک می‌تواند به نوعی مرتبط با تغییرات ساختمانی ژن IGF-I باشد، مطالعه حاضر برای نخستین بار به این موضوع می پردازد.

روش‌ها: در تحقیق حاضر فراوانی آلل‌های مربوط به دو پلی مورفیسم ژن IGF-I در موقعیت‌های۳۸۳*C/T– و ۱۰۸۹*C/T– در نزد ۲۴۸ بیمار بریتانیایی- قفقازی مبتلا به دیابت نوع یک (۱۳۵ نفر با رتینوپاتی و ۱۱۳ نفر بدون رتینوپاتی) با استفاده از روش ARMS-PCR مورد بررسی قرار گرفت .

یافته‌ها: توزیع فراوانی آلل ها و ژنوتیپ‌های مربوط به این دو پلی مورفیسم تفاوت معناداری را از نظر آماری بین دو جمعیت بیماران دیابتی با توجه به وجود یا فقدان رتینوپاتی نشان نداد ($P\geq ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نقش برجسته IGF-I در پاتوفیزیولوژی عوارض دیررس بیماری دیابت به ویژه رتینوپاتی دیابتی، یافته‌های ما در وهله اول ممکن است بر فقدان عملکرد پلی مورفیسم های مطالعه شده دلالت نماید که به معنی تأثیرات غیرقابل ملاحظه این دو پلی مورفیسم بر میزان نسخه برداری از ژن IGF-I و در نهایت تعیین غلظت سرمی/ شبکیّه ای پروتئین IGF-I است. پیام دیگر این تحقیق می‌تواند اشاره به عواملی باشد که علاوه بر ژن IGF-I، در عملکرد این محور نقش دارند. مطالعه مجدد فرضیه حاضر در قالبی جامع که دیگر متغیرهای سیستم IGF-I را نیز شامل گردد، قابل توصیه به نظر می رسد.

واژگان کلیدی: ژنتیک، پلی مورفیسم، رتینوپاتی دیابتی، IGF-1

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دانشکده علوم بیولوژی، دانشگاه منچستر، انگلستان

۳- مرکز دیابت و بیمارستان رویال منچستر، انگلستان

٤- انستیتو ملی پیوند، لوس آنجلس، امریکا

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ تلفن: ۳-۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: tavakkolybazzazj@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۶/۲/۳۰

تاریخ پذیرش: ۸۶/۸/۲۱

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-22]

مقدمه

در پی شناخت نقش بنیادین هیپرگلیسمی و نقصان انسولین در اتیوپاتوژنز رتینوپاتی دیابتی در بیش از نیم قرن قبل و با مشاهده پس رفت این عارضه به دنبال انفارکتوس هیپوفیز، محققان دریافتند که عوامل دخیل در این عارضه محدود به این دو مورد نبوده و حداقل یک عامل دیگری نیز در این میان نقش آفرینی می‌کند[۱]. بعدها با ارائه فرضیه هورمون رشد[۲]، نقش محوری هورمون رشد در ایجاد عوارض عروقی دیابت به ویژه رتینوپاتی دیابتی، مطرح گردید. این فرضیه اگرچه با مشاهدات متعدد دیگری همچون افزایش هورمون رشد در گردش[1] در بیماران دیابتی و تشدید این افزایش به موازات پیشرفت اختلال در وضعیت کنترل متابولیکی، پسرفت و یا توقف در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی در دنباله هیپوفیزکتومی و بالاخره فقدان نئوواسکولاریزاسیون شبکیه ای در نزد یکصد بیمار دیابتی در طی یک مطالعه آینده نگر ۱۰ ساله در نتیجه کاشت "Yttrium – 90" در غده هیپوفیز این بیماران[۳] ، همخوان بود؛ اما پس از چند دهه، با شناخت IGFs و پی بردن به این نکته که عمده تأثیرات آنابولیک هورمون رشد توسط این عوامل، به ویژه IGF-I اعمال می‌گردد، اصلاح و جای خود را به نظریه جدید نقصان IGF-I داد. افزایش هورمون رشد در زمینه بیماری دیابت در واقع به علت کاهش IGF-I و در نتیجه حذف یا تضعیف تأثیرات مهاری IGF-I بر روی ترشح هورمون رشد و اختلال محورIGF-GH رخ می‌دهد. از علل عمده در کاهش سطح IGF-I در بیماری دیابت (و در نتیجه آن، افزایش ترشح هورمون رشد)، کاهش سطح پورتال انسولین و ترشح بیش از اندازه IGF-BP1 توسط کبد می‌باشد. مطابق نظریه نقصان IGF-I ، کاهش زودرس و پیشرونده در فراهمی زیستی IGF-I سرمی که به موازات افزایش سن[2] در بیماران دیابتی اتفاق می‌افتد، در یک مقطعی موجب می‌گردد که تأثیرات محافظتی و حمایتی IGF-I بر روی کلیه‌ها، چشم‌ها و نورون‌ها ناکافی باشد و زمینه بروز عارضه در این اندام‌ها فراهم گردد[۴]. مطالعات متعددی هم که افزایش وقوع عوارض دیابت را در بیماران مسن تر گزارش نموده‌اند، به نوعی اشاره به این مفهوم دارند که وقوع عوارض، نتیجه تأثیرات متقابل بیماری دیابت و تغییرات عمومی مربوط به افزایش سن (کاهش ظرفیت های فیزیولوژیک) می باشند که نوعاً مستقل از نحوه مراقبت‌های بالینی و شاخص های متابولیکی عمل می‌کنند [۵و۶].

سازوکار عمده‌ای که طی آن کاهش IGF-I، تسهیل بروز یا تشدید آسیب های بافتی را در پی دارد، به نقش برجسته‌ای برمی‌گردد که IGF-I در فرآیند ترمیم بافتی[3] و باززایش[4] سلول های تحت آزار دارد. بیماران دیابتی به مراتب بیشتر از افراد طبیعی به جراحت‌های بافتی[5] مبتلا می‌شوند که می‌توان آن را به دلایل متعددی از جمله تغییرات مربوط به مسیر سوربیتول، تشکیل محصولات AGE و Shear stress نسبت داد [۷]. از آن جا که پدیده ترمیم بافتی در موارد متعددی نیازمند یک افزایش موضعی IGF-I در ناحیه آسیب دیده است [۸]، کاهش میزان آزاد IGF-I می‌تواند مانع از شکل گیری و تکوین واکنش‌های مربوط به ترمیم بافت شده و زمینه انتشار و پیشرفت آسیب اولیه را فراهم سازد [۴]. تأکید ویژه ای که این نظریه بر نقش توأمان و موازی افزایش سن و ابتلای طولانی مدت به دیابت[6] دارد، شاید در خصوص بیماری‌های عروق بزرگ[7] قابل توجیه باشد، در حالی که این تأکید در مورد بیماری های عروق کوچک[8] چندان جای طرح ندارد [۹] .

سیستم IGF از اجزای متعددی تشکیل گردیده که شامل IGF-I و IGF-II، گیرنده های نوع یک و دو (IGFR1,2) IGF و بالاخره پروتئین های متصل شونده IGF است که تاکنون ۶ نوع از آنها (IGFBP1-6) شناسایی شده اند. بخش عمده (تقریباً ۹۹٪) IGF-I در گردش، توسط پروتئین های متصل شونده حمل می‌شود و تنها در حدود ۱- ۰/۵ درصد از IGF-I در گردش به صورت آزاد (Free IGF-I) حمل می‌گردد. میزان فراهمی زیستی[9] IGF-I در

1- Circulatory GH
2- Aging

3- Tissue repair
4- Regeneration
5- Tissue wounding
6- Long-term diabetes
7- Macrovascular
8- Microvascular
9- Bioavailability

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-22]

نسوج مختلف توسط IGFBPs و نیز پروتئازهای آنها (IGFBP-Proteases) تنظیم می‌گردد[۱۰]. تولید کبدی IGF-I بطور عمده توسط هورمون رشد و انسولین تنظیم می‌گردد. هورمون رشد همچنین نقش مهمی در تنظیم میزان IGF-BP3 دارد[۱۱].

سطح سرمی IGF-I در دیابت معمولاً نه تنها افزایشی را نشان نمی دهد، بلکه در موارد متعددی کاهش این عامل مشاهده می‌شود که در زمینه مراقبت‌های نامناسب متابولیکی، این کاهش برجسته تر است[۱۲]. در چنین شرایطی کاهش میزان IGF-I mRNA کبدی نیز در مطالعات تجربی مشاهده شده است[۱۳].. میزان IGF-I آزاد در سطح بافت‌ها نیز هم بواسطه کاهش سطح کلی IGF-I و هم افزایش میزان IGF-BP1 رو به نقصان می گذارد[۱۴] .

اما در محیط چشم و در بستر بیماری دیابت با یک افزایش در میزان این عامل مواجه هستیم. رابطه بین ایسکمی شبکیّه‌ای با تولید موضعی IGF-I (به همراه IGF-II و IGF-BPS) و نیز آنژیوژنز از مدت‌ها پیش مطرح شده است. با این حال تا کنون یافته قطعی و قانع کننده‌ای بدست نیامده تا نقش IGF-I را در ایجاد انواع مختلف رتینوپاتی دیابتی (PDR و BDR) به عنوان عاملی ضروری و بنیادین نشان دهد. البته افزایش IGF-I در محیط ویتره منحصر و مختص به دیابت نیست، بلکه هر وضعیتی همراه با ایسکمی شبکیّه‌ای می‌تواند این افزایش را درپی داشته باشد. در خصوص علل و منبع IGF-I افزایش یافته در شبکیّه، مواردی چون افزایش تولید یا آزادسازی IGF-I بوسیله غشاهای فعال واجد عروق جدید (Active Neo-vascularized membranes)، مشارکت توسط منابع سیستمیک IGF-I و نیز کاهش تجزیه IGF-I (عمدتاً در اثر عملکرد IGF-BPS) ذکر گردیده‌اند [۱۵]. تأثیرات کموتاکتیک IGF-I برروی سلول‌های اندوتلیال شبکیّه‌ای هم راستا و مؤید نقش بالقوه این فاکتور در نئوواسکولاریزاسیون است. در طی این جریان، سلول‌های اندوتلیال از لایه‌های عمیق شبکیّه به حفره ویتره، یعنی جایی که توانایی ایجاد عروق جدید را دارند، مهاجرت می‌نمایند[۱۶]. IGF-I اگرچه یک میتوژن ضعیف برای بافت عروقی شبکیّه است، اما در شرایط مساعد توان تقویت و یا تنظیم اثر سایر عوامل آنژیوژنیک – همچون VEGF- را مثلاً در رتینوپاتی پرولیفراتیو (PDR) بخوبی داراست. در این زمینه، IGF-I بیش از آنکه بصورت یک عامل مستقل عمل کند، بعنوان عامل پیش‌برنده[1]، حمایت و تقویت تأثیرات سایر عوامل رشد را موجب می‌گردد[۱۷].

با توجه به دخالت زمینه های وراثتی و ژنتیکی در ایجاد رتینوپاتی دیابتی [۲۰–۱۸]، فرضیه مورد آزمون در مطالعه حاضر دخالت و یا تنظیم نسبی استعداد/ مقاومت ژنتیکی به رتینوپاتی دیابتی در نتیجه تأثیرات ناشی از تغییرات ساختمانی ژن IGF-I بوده است. این فرضیه در قالب یک مطالعه همراهی[2] مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه میزان تأثیر دو پلی‌مورفیسم ژن IGF-I در موقعیت های C/T*۳۸۳– و C/T*۱۰۸۹– بر روی ایجاد و بروز عارضه رتینوپاتی دیابتی در نزد بیماران مبتلا به T1DM ارزیابی گردید. جمعیت مورد مطالعه شامل ۲۴۸ نفر بیمار بریتانیایی- قفقازی بوده که ۱۳۵ نفر آنها مبتلا به رتینوپاتی (DR^+) و ۱۱۳ نفر آنها بدون رتینوپاتی (DR^-) بوده اند. جهت آنالیز و تعیین آلل ژنوتیپ افراد از روش ARMS-PCR استفاده شد.

روش‌ها

الف – بیماران

مرکز دیابت منچستر در مقام مرجع و کانون اصلی ارائه خدمات پزشکی و بهداشتی به بیماران دیابتی در حوزه شمال غرب کشور انگلستان، جهت تامین بیماران مورد نیاز مطالعه انتخاب گردید. در مجموع تعداد ۲۴۸ نفر از بیماران مبتلا به T1DM که دارای پرونده و سابقه مستند پزشکی بودند و در مقطع زمانی انجام مطالعه، حداقل ۵ سال از شروع و یا تشخیص بیماری دیابت آنها سپری شده بود، بصورت تصادفی انتخاب و وارد مطالعه شدند. کلیه بیماران از نژاد بریتانیایی- قفقازی و فاقد رابطه خویشاوندی با یکدیگر بودند.

با توجه به معاینات به عمل آمده و حسب حضور یا عدم حضور رتینوپاتی دیابتی، بیماران به دو زیر گروه فاقد

1- Progression factor
2- Association Study

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-22]

رتینوپاتی (DR^-) (۱۱۳ نفر) و دارای رتینوپاتی (DR^+) (۱۳۵ نفر) تقسیم شدند.

تشخیص رتینوپاتی دیابتی برای افرادی لحاظ شد که حداقل یکی از این موارد را دارا بودند: بیش از پنج Dot یا Blot در یک چشم، اگزودای نرم یا سخت، شواهد مربوط به تشکیل عروق جدید، ماکولوپاتی و بالاخره سابقه درمان با لیزر. ورود افراد جمعیت های شاهد و بیمار به مطالعه حاضر، پس از تأیید پروپوزال مربوطه توسط کمیته اخلاق پزشکی بیمارستان رویال منچستر (Royal Infirmary) و در نهایت اخذ رضایت از کلیه افراد، صورت گرفت.

ب – تعیین نوع آلل/ ژنوتیپ پلی‌مورفیک

پس از تهیه حدود ۵ cc خون وریدی از افراد مورد مطالعه، از گلبول های سفید DNA استخراج گردید. تعیین نوع آلل/ ژنوتیپ افراد در ارتباط با پلی مورفیسم مورد بررسی، به وسیله روش ARMS-PCR انجام گرفت. پس از طراحی پرایمرهای اختصاصی برای قطعات کنترل و هدف – قطعه خاصی از زنجیره DNA که دربردارنده موقعیت پلی‌مورفیک مورد نظر می باشد-، تکثیر آنها صورت گرفت و سرانجام با بررسی و مقایسه تصویر بدست آمده از محصول PCR برروی ژل آگاروز، نوع آلل/ ژنوتیپ افراد در گروه‌های شاهد و بیمار تعیین گردید. توالی پرایمرهای طراحی شده (اختصاصی برای هر پلی‌مورفیسم) و نیز توالی پرایمر کنترل که قطعه‌ای غیر پلی‌مورفیک از ژن هورمون رشد انسانی (HGH) انتخاب شده بود، در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- توالی پرایمرهای طراحی شده برای پلی‌مورفیسم های ژن IGF-I در موقعیت های C/T*۳۸۳- و C/T×۱۰۸۹- و پرایمر کنترل

Internal control primers (Human Growth Hormone)			اندازه محصول PCR
HGH1 5'- GCCTTCCCAACCATTCCCTTA-3' HGH2 5'- CAAGGATTTCTGTTGTGTTTC-3'			**٤٢٩ bp**
Gene specific primers			
IGF-I (-383*C/T)	Generic primer Primer C (anti-sense) Primer T (anti-sense)	5'-GTGACAGGCAGCCTAGTAGA-3' 5'-TCCCAGTTGCCAAGTGAGG-3' 5'-GTCCCAGTTGCCAAGTGAGA-3'	**١٨٩ bp**
IGF-I (-1089*C/T)	Generic primer Primer C (sense) Primer T (sense)	5'-CACTTGCCTTTGCCATTGAG-3' 5'-AGTCCCCTGAGAGTCATGC-3' 5'-CAGTCCCCTGAGAGTCATGT-3'	**٢٤٤ bp**

جدول ۲- توزیع فراوانی ژنوتیپ/آلل پلی‌مورفیسم ژن IGF-I در موقعیت C/T*۳۸۳- در بیماران T1DM (P) با رتینوپاتی (+DR) و بدون رتینوپاتی (DR^-)

IGF-I -383*C/T	بیماران n (%)	DR^+ n (%)	DR^- n (%)
ژنوتیپ†			
CC	۲۲۳(۹۰/۰)	۱۲۱(۸۹/۶)	۱۰۲(۹۰/۳)
CT	۲۳(۹/۲)	۱۲(۸/۹)	۱۱(۹/۷)
TT	۲(۰/۸)	۲(۱/۵)	۰(۰/۰)
آلل†			
C	۴۶۹(۹۴/۶)	۲۵۴(۹۴/۰)	۲۱۵(۹۵/۰)
T	۲۷(۵/۴)	۱۶(۶/۰)	۱۱(۵/۰)

* نوع مطالعه Association study بود. † در مقایسه گروه +DR و -DR مقادیر P معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

تعداد بیماران DR^+ : ۱۳۵ نفر تعداد بیماران DR^- : ۱۱۳ نفر

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-22]

جدول۳- توزیع فراوانی ژنوتیپ/آلل پلی‌مورفیسم ژن IGF-I در موقعیت C/T×۱۰۸۹− در بیماران T1DM (P) با رتینوپاتی (+DR) و بدون رتینوپاتی (−DR)

IGF-I -1089*C/T	بیماران n (%)	DR^+ n (%)	DR^- n (%)
ژنوتیپ†			
CC	۱۳(۵/۰)	٦(٤/٤)	۷(۶/۲)
CT	۹۹(٤۰)	٤۹(۳٦/۳)	۵۰(٤٤/۲)
TT	۱۳٦(۵۵)	۸۰(۵۹/۳)	۵٦(٤۹/٦)
آلل†			
C	۱۲۵(۲۵)	٦۱(۲۲/٦)	٦٤(۲۸/۳)
T	۳۷۱(۷۵)	۲۰۹(۷۷/٤)	۱٦۲(۷۱/۷)

* نوع مطالعه Association study بود. † در مقایسه گروه +DR و -DR مقادیر P معنی‌دار نبود(P>۰/۰۵).
تعداد بیماران DR^+ : ۱۳۵ نفر تعداد بیماران DR^- : ۱۱۳ نفر

پ- بررسی های آماری

جهت بررسی نحوه توزیع آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف بین دوگروه شاهد و بیمار از نسبت‌های (Odds Ratio), OR و شاخص (CI) ۹۵٪ استفاده گردید.

آزمون های Chi Square و Fisher Exact جهت سنجش معنی دار بودن انتخاب گردیدند. عملیات آماری با برنامه و نرم افزار (ویرایش ۱۱،۵) صورت گرفت.

یافته‌ها

با توجه به توزیع فراوانی آلل/ ژنوتیپ حاصله از دو پلی‌مورفیسم ژن IGF-I در موقعیت های C/T*۳۸۳− و C/T*۱۰۸۹− تفاوت معنی‌داری از نظر آماری در مقایسه بین دو جمعیت مورد بررسی یعنی بیماران دیابتی فاقد و واجد رتینوپاتی قابل مشاهده نبود (P≥۰/۰۵)(جداول۲ و۳).

بحث

در مطالعه حاضر که برای اولین بار به بررسی رابطه بین تغییرات ساختمانی ژن IGF-I و یکی از عوارض دیررس دیابت نوع یک می‌پردازد، همراهی مشخصی بین دو پلی‌مورفیسم ناحیه پروموتور ژن IGF-I و وجود رتینوپاتی دیابتی در بیماری دیابت نوع یک مشاهده نگردید. این مشاهده از چند جنبه قابل تفسیر است. برداشت اول می تواند این نکته باشد که چه خود این پلی‌مورفیسم ها و چه پلی‌مورفیسم های دیگری از این ژن یا ژن های همسایه که می توانند احیاناً با این دو دارای پیوستگی باشند، قابلیت برجسته ای در تنظیم و کنترل سطح بیان محصول ژن یعنی پروتیین IGF-I را ندارند.

وضعیت دوم آن است که اگر بر خلاف مورد قبل، بنا را بر آن بگذاریم که این پلی‌مورفیسم‌ها از چنان موقعیت و کارکرد موثری برخوردار هستند: الف) دامنه این تغییر در بیان ژن که وابسته به آرایش ساختمانی آن است، از نظر کمی و آماری تا چه اندازه معنی‌دار است؟ ب) آیا در صورت برخورداری از برجستگی آماری، در ابعاد بیولوژیک هم این تغییرات اهمیت دارند؟ با توجه به اینکه بخش فعال IGF-I تولید شده بخش آزاد آن است و از آنجا که سطح کمّی این بخش و میزان اثر آن به نوبه خود تحت کنترل اعضای دیگرسیستم IGF-I از جمله IGFBPs و IGFRs است، تخمین تاثیر نهایی این تغییرات که خود تحت تاثیر شرایط و فاکتورهای بیوشیمیایی موجود در ریز محیط[1] مربوطه است، امر آسانی نیست.

ج) و بالاخره آیا این موضوع در سطح بالینی و در ابعاد یک فنوتیپ کلان مثلا رتینوپاتی دیابتی می تواند عنصری اثرگذار و تعیین کننده تا حد ایجاد یا عدم ایجاد آن باشد؟ برای اینکه یک چند شکلی ساختمانی ژن حتی واجد اثر عملکردی بتواند تاثیرات فنوتیپیک خود را تا مرز تظاهرات

1- Microenvironment

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-22]

بالینی به پیش ببرد، باید محصول ژن مربوطه جایگاه بسیار برجسته ای را در میان عوامل و علل ایجاد کننده آن فنوتیپ (در اینجا DR) دارا باشد. از این جهت اگر چه IGF-I دارای موقعیتی ویژه است، ولی تفسیر فراگیر و واحدی برای تبیین نحوه مداخله آن در جریان رتینوپاتی دیابتی در دسترس نمی باشد و نتایج مطالعات صورت گرفته در این زمینه تا حدی قابل جمع نیستند. یکی از مواردی که سبب این اختلاف آرا شده، نقش های مستقلی است که به سطوح پلاسمایی و موضعی IGF-I در زمینه بیماری دیابت برمی گردد. در حالی که غلظت پلاسمایی این فاکتور رشد به موازات پیشرفت اختلالات متابولیک و کنترل نامناسب هیپرگلیسمی کاهش می یابد و نسوج و سلول های مختلف بدن را از آثار حمایتی[1] و حیاتی[2] خود محروم می کند، در سطح شبکیه چشم و بصورت موضعی میزان ترشح این ماده افزایش چشمگیری می یابد[۴] . در شرایطی که مثلا نقصان شدید در میزان در دسترس این فاکتور برای سلول های عصبی یکی از علل اصلی آغاز و پیشرفت نوروپاتی دیابتی می باشد[۲۱] ، افزایش بیش از حد آن در سطح شبکیه به عنوان یکی از زمینه های ایجاد و تشدید کننده رتینوپاتی دیابتی عمل می نماید. همین نقش دوگانه و متباین IGF-I در سطوح سیستمیک و داخل چشمی، ابهاماتی را در تفسیر مشاهدات بالینی ایجاد کرده بود. در مطالعه DCCT، با درمان اکید دیابت و کنترل مناسب قند خون مشاهده شد که در طی دوره زمانی ۱۲-۶ ماه از هنگام شروع درمان، در درصدی از بیماران سیر پیشرفت رتینوپاتی شدت بیشتری بخود می گیرد (Early Worsening). البته این وضعیت گذرا بود و با ادامه درمان از بین می‌رفت[۲۲]. در چنین شرایطی یعنی با بهبود شرایط متابولیکی، سطح سرمی IGF-I (عمدتاً در نتیجه کارکرد بهتر کبدی) معمولاً افزایش می‌یابد[۲۳] ؛ یافته ای که می تواند مشاهده گروه DCCT را توجیه نماید. این مشاهده که به پدیده Bush Fire معروف است، بدین صورت است که رتینوپاتی دیابتی (به ویژه اشکال پرولیفراتیو آن)، علیرغم اعمال مراقبت‌های دقیق‌تر و تنظیم بهتر قند خون، تنها برای دوره کوتاهی شدّت بیشتری به خود می‌گیرد. این در حالی است که مطابق انتظار، علایم و شدّت پروتئینوری و نوروپاتی سمپتوماتیک طی همین دوره تخفیف می‌یابند [۲۴]. پدیده Bush Fire شاید دلالت بر وجود رابطه و تناسب مستقیم بین غلظت ویتره ای IGF-I و میزان سرمی آن در رتینوپاتی دارد، حال آن که چنین تناسبی در نزد افراد سالم به علت حفظ تمامیت سد خونی شبکیّه‌ای (BRB) و نفوذ ناپذیری این سد وجود ندارد. لذا افزایش غلظت ویتره ای IGF-I در یک بیمار دیابتی، با توجه به غلظت سرمی IGF-I که حدوداً ۵۰ برابر بیشتر از غلظت ویتره ای آن است، در زمینه غلظت های طبیعی و یا حتی پایین‌تر از طبیعی این ماده در سرم پدیده ای معمول است. البته یکی از علل افزایش موضعی IGF-I در ویتره چشم تولید این ماده توسط شبکیّه ایسکمیک است که اهمیت آن نسبت به علت قبلی کمتر است[۲۵].

بنا بر مطالب فوق روشن است که نمی توان برای IGF-I یک نقش مشخص و ثابتی را در رتینوپاتی دیابتی برای تمامی موارد در نظر گرفت. برای یافتن و مشاهده این رابطه و پرهیز از حصول نتایج منفی کاذب یک چاره افزایش قدرت مطالعه با افزودن تعداد بیماران و استفاده از رویکرد Prospective بجای نگاه Retrospective است. مطالعه ای که اخیرا وجود یک همراهی بین پلی مورفیسم IGF-I (البته در موقعیت دیگری از ژن) و رتینوپاتی دیابتی در نزد بیماران دیابتی نوع ۲ را گزارش نموده، ضمن برخوداری از حجم نمونه بسیار کافی (۳۹۴ بیمار T2DM، ۷۷۵ نفر دارای IGT و ۴۳۳۶ نفر گروه کنترل)، این افراد را برای مدت دو سال Follow-up نموده است[۲۶]

یک راهکار دیگر برای افزایش قدرت مطالعه، تقسیم فنوتیپ مورد بررسی به اشکال اختصاصی و زیرمجموعه ای است تا بتوان ضمن افزایش میزان مشابهت و قرابت بالینی آنها، شاهد تقویت احتمال مشابهت و همانندی زیرساخت پاتوفیزیولوژیک آنها از جمله ساختار ژنتیکی بود. در چنین وضعی با افزایش احتمال مشابهت و در واقع تکرار یک آرایش مشخص ساختمانی ژن مفروض در نزد این افراد، شانس شناسایی این آرایش خاص بیشتر می شود. نظر به نقش برجسته تر IGF-I در PDR نسبت به

1- Protective
2- Pro-survival

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-22]

BDR امکان دریافت پاسخ در صورت انتخاب بیماران PDR بیشتر خواهد بود.

نکته دیگری که به کلیه مطالعات ژنتیکی در رتینوپاتی دیابتی برمی گردد نسبت و ارتباط نه چندان قوی عوامل ژنتیکی با این عارضه در قیاس با عوارض دیگر همچون نفروپاتی و نوروپاتی دیابتی است. معنای دیگر این سخن، رابطه مستحکم‌تر رتینوپاتی دیابتی با شاخص‌های متابولیک و هیپرگلیسمی (مجموعاً به عنوان عوامل محیطی در مقایسه با عوامل ژنتیکی) در قیاس با آن دو عارضه دیگر می باشد. این مفهوم از گزارشDCCT در خصوص میزان پیشگیری از وقوع این عوارض با استفاده از انسولین درمانی اکید که برای DR بیشتر از DN و DNU بوده نیز قابل استخراج است[۲۷]. در این خصوص تطبیق بیماران از نظر طول دوره بیماری دیابت، سن، جنس و سن بیمار در هنگام آغاز تشخیص بیماری دیابت یا DR، بر قدرت مطالعه می افزاید.

عدم مشاهده همراهی بین پلی مورفیسم های مورد بررسی و رتینوپاتی دیابتی در بیماران مبتلا به T1DM در این مطالعه به عوامل محدود کننده ای بر می گردد که در چند سطح قابل بررسی اند. تداخل و تباین کارکردها و میزان در دسترس فاکتور IGF-I در ترازهای موضعی و سیستمیک، دخالت عوامل دیگر مربوط به سیستم IGF-I شامل IGFBPs و IGFRs در تنظیم سطح آزاد و میزان اتصال IGF-I به گیرنده های مربوطه و نقش ضعیف تر عوامل ژنتیکی در بروز DR (در مقایسه با DN و DNU) از جمله این عوامل هستند. راه غلبه بر این عوامل محدود کننده، افزایش قدرت مطالعه با استفاده از راههای مختلفی همچون: افزایش تعداد جمعیت مطالعه، تقسیم بندی جمعیت بیماران بر اساس شدت و شاخص های بالینی به زیرگروه‌های مختلف، تغییر رویکرد مطالعه به آینده نگر و افزایش تعداد مارکرهای پلی مورفیک مورد بررسی می باشد. بالاخره در راستای تکمیل تحقیق حاضر، بررسی سایر فاکتورهای سیستم IGF-I که در تنظیم عملکرد این فاکتور رشد نقش دارند، قابل توصیه اند.

سپاسگزاری

حمایت مالی این مطالعه توسط دانشگاه منچستر انگلستان و انجمن ایمونولوژی بریتانیا (BSI) صورت گرفته است.

مآخذ

1. Poulsen JE. Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds' disease. *Diabetes* 1953;2:7-12.
2- Lundbaek K, Christensen NJ, Jensen VA, Johansen K, Olsen TS, Hansen AP, Orskov H, Osterby R. Diabetes, diabetic angiopathy, and growth hormone. *Lancet* 1970;2:131-3.
3. Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ, Sandler L, Joplin GF, Kohner EM. Long-term follow-up of patients who underwent yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1987;30: 199 -207.
4. Janssen JA, Lamberts SW. Circulating IGF-I and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy. Clin Endocrinol (Oxf).2000;52:1-9.
5. Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986;35:1332-9.
6. Naliboff BD, Rosenthal M. Effects of age on complications in adult onset diabetes. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:838-42.
7. Merimee TJ. Diabetic retinopathy. A synthesis of perspectives. *N Engl J Med* 1990;322:978-83.
8. Merimee T. The interface between diabetic retinopathy, diabetes management, and insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2806-8.
9. Moller N, Orskov H. Growth hormone, IGF-I and diabetic angiopathy revisited. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2000;52:11-2.
10. Collett-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:591-614.
11. Kanety H, Karasik A, Klinger B, Silbergeld A, Laron Z. Long-term treatment of Laron type dwarfs with insulin-like growth factor-1 increases serum insulin-like growth factor-binding protein-3 in the absence of growth hormone activity. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 144-9.
۱۲. Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, Gertner JM, Press CM, Tamborlane WV. Effect of diabetes and its controL on insulin-like growth factors in the young subject with type I diabetes. *Diabetes* 1984; 33:1175-9.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-22]

13. Goldstein S, Sertich GJ, Levan KR, Phillips LS. Nutrition and somatomedin. Molecular regulation of insulin-like growth factor-1 in streptozotocin-diabetic rats. *Mol Endocrinol* 1988; 2:1093-100.
14. Janssen JA, Lamberts SW. Circulating IGF-I and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2000; 52:1-9.
15. Pfeiffer A, Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Schatz H. Growth factor alterations in advanced diabetic retinopathy: a possible role of blood retina barrier breakdown. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2) :S26-S30.
16. Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; 35:416-20.
17. Merimee TJ. Diabetic retinopathy. A synthesis of perspectives. *N Engl J Med* 1990; 322:978-83.
18. Uhlmann K, Kovacs P, Boettcher Y, Hammes HP, Paschke R. Genetics of diabetic retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:275-94.
19. Tavakkoly Bazzaz J, Pravica V, Boulton AJM, Hutchinson IV. Candidate gene analysis in diabetic retinopathy: eNOS gene. *Iranian Journal of Diabetes & Lipid Disorders*, 2004;4:1-7. [Persian].
20. Tavakkoly Bazzaz J, Pravica V, Boulton AJM, Hutchinson IV. Genetics of diabetic retinopathy: study of VEGF gene. *Iranian Journal of Diabetes & Lipid Disorders,* 2006;5:197-207. [Persian].
21. Sima AA, Li ZG, Zhang W. The insulin-like growth factor system and neurological complications in diabetes. *Exp Diabesity Res* 2003;4:235-56.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
23. Hyer SL, Sharp PS, Sleightholm M, Burrin JM, Kohner EM. Progression of diabetic retinopathy and changes in serum insulin-like growth factor I (IGF I) during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Horm Metab Res* 1989 ; 21:18-22.
24. Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K, Lauritzen T, Feldt-Rasmussen B, Brinchmann-Hansen O, Deckert T. Diabetic control and microvascular complications: the near-normoglycaemic experience. *Diabetologia* 1986; 29: 677-84.
25. Boulton M, Gregor Z, McLeod D, Charteris D, Jarvis-Evans J, Moriarty P, Khaliq A, Foreman D, Allamby D, Bardsley B. Intravitreal growth factors in proliferative diabetic retinopathy: correlation with neovascular activity and glycaemic management. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:228-33.
26. Rietveld I, Ikram MK, Vingerling JR, Hofman A, Pols HA, Lamberts SW, de Jong PT, van Duijn CM, Janssen JA. An igf-I gene polymorphism modifies the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2006;55:2387-91.
27. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-22]