

## SÜT, İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF-1) ve SAĞLIK

Sedef Nehir El\*, Sibel Karakaya

Ege Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş / Received: 31.08.2022; Kabul / Accepted: 22.11.2022; Online baskı / Published online: 05.12.2022

El, S.N., Karakaya, S. (2022). Süt, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve sağlık. *GIDA* (2022) 47 (6) 1140-1152 doi: 10.15237/gida.GD22084

El, S.N., Karakaya, S. (2022). Milk, insulin like growth factor (IGF-1) and health. *GIDA* (2022) 47 (6) 1140-1152doi: 10.15237/gida.GD22084

### ÖZ

Tüm memeli sütlerinde farklı miktarlarda bulunan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) yenidoğan için büyüme gen sinyalizasyon sisteminin başlıca düzenleyicisidir. Önemli bir anabolik hormon olan IGF-1'in temel biyolojik fonksiyonları hücre metabolizmasının düzenlenmesi, büyüme, hücre çoğalması ve programlı hücre ölümüdür. Serumdaki IGF-1'in seviyesi ile insan sağlığı üzerine olumlu ve olumsuz etkilerini veya hastalık risklerini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Serum IGF-1 seviyesindeki azalma, kalp-damar hastalıkları, kalp otofaji, hipertansiyon, sarkopeni, sinir sistemi hastalıkları ve tip 2 diyabet riskleri ile ilişkilendirilirken, yüksek IGF-1 miktarı prostat, menopoz öncesi meme ve kolorektal kanserlerle ve yaşam süresinin kısalmasıyla bağlantılı bulunmaktadır. IGF-1'in Alzheimer, demans, Parkinson hastalıklarından koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Sistematik derlemeler ve meta analiz çalışmaları incelendiğinde, süt tüketiminin IGF-1 seviyesi ve sağlık üzerine etkileri ile ilgili daha tutarlı sonuçlar elde etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca sütteki IGF-1'in miktar olarak ve moleküler düzeyde, süte uygulanan ısısal olan veya olmayan işlemlerden ve sindirimden nasıl etkilendiğine dair çalışmalar yetersizdir.

**Anahtar kelimeler:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), in vitro sindirim, biyoyararlılık, süt tüketimi

## MILK, INSULIN LIKE GROWTH FACTOR (IGF-1) and HEALTH

### ABSTRACT

Insulin-like growth factor (IGF-1), present in varying amounts in all mammalian milks, is a major regulator of the growth gene signaling system in the newborn. The main biological functions of IGF-1, an important anabolic hormone, are the regulation of cell metabolism, growth, cell proliferation, and programmed cell death (apoptosis). There are studies that reveal positive and negative effects or disease risks on human health with the level of IGF-1 in serum. A low level of serum IGF-1 is associated with the risk of cardiovascular diseases, cardiac autophagy, hypertension, sarcopenia, nervous system diseases, and type 2 diabetes, while a high IGF-1 level is associated with prostate, premenopausal breast, and colorectal cancers and short life expectancy. IGF-1 is known to have a protective effect against Alzheimer's, dementia, and Parkinson's disease. When systematic reviews and meta-analysis studies are examined, it is clear that more studies are needed to obtain more consistent results regarding IGF-1 levels and the health effects of milk consumption. In addition, there are insufficient studies on how IGF-1 in milk is affected by milk processing and digestion, in terms of quantity and molecular level.

**Keywords:** Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), in vitro digestion, bioavailability, milk consumption

\* Yazışmalardan sorumlu yazar / Corresponding author

✉: sedef.el@ege.edu.tr,

☎: (+90) 232 311 3005

Sedef Nehir El; ORCID no: 0000-0002-2996-0537

Sibel Karakaya; ORCID no: 0000-0001-5514-9521

## GİRİŞ

Tüm memeli sütleri protein karbonhidrat lipit gibi makro besin öğelerini, vitamin ve mineral gibi mikro besin öğelerini ve bunların yanı sıra prostoglandin F2alfa ve E, insulin ve lactoferrin (Lf) gibi biyoaktif bileşikler ve büyüme hormonlarını içermektedir. Büyüme hormonları, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (Insulin-like growth factor, IGF-1 ve IGF-2), IGF bağlayan proteinleri (IGFBPs), epidermal büyüme faktörlerini (EGF) ve dönüştürücü büyüme faktörünü (Transforming Growth Factor, TGF-Beta) içerir (Kim ve Yi 2020; Panuganti vd., 2021; Lee vd., 2022).

Bu bileşiklerin konsantrasyonları ağız sütünde (kolostrum) yüksek iken laktasyon ile normal seviyelere iner. Kolostrumda IGF-1 miktarı oldukça farklılık gösterebilir, doğumdan 2 hafta öncesi 1158 ng/mL iken doğumdan 49 gün sonra 2 ng/mL seviyelerine düşmüştür (Kang vd., 2006). İlk 6 saatte toplanan inek kolostrumun IGF-1 konsantrasyonunu 870 ng/mL iken, 11-20 saat sonra %44'lük bir azalma olduğu, 31-80 saat sonra bu değer 150 ng/mL'de (başlangıç konsantrasyonunun %16'sı) sabit kaldığı saptanmıştır. Bu seviyelerdeki IGF konsantrasyonu özellikle yeni doğmuş bebeklerin gelişiminde veya prematüre bebeklerde tedavi edici rol oynamaktadır (Elfstrand vd., 2002; Lee vd., 2022, Upners vd., 2022). İnek sütlerindeki IGF-1 miktarları farklılık göstermektedir. IGF-1 miktarı, 409 inekten sağlanan sütlerde ortalama 2.6 ng/mL olarak 1.27-8.1 ng/mL aralığında bildirilirken, bir başka çalışmada ortalama 1.1ng/mL olarak saptanmıştır (Ollikainen ve Riihimäki, 2012, Ollikainen ve Muuronen, 2013). En son yapılan bir çalışmada, on bir farklı teknolojik işleme tabi tutularak (yağsız, yarım yağlı, pastörize, sterilize, mikrofiltrasyon vb.) elde edilen süt örneklerinde IGF-1 konsantrasyonları ortalama  $57.0 \pm 0.2$  olarak,  $11,2 \pm 0,3$  ng/mL ile  $346 \pm 8$  ng/mL arasındaki geniş bir aralıkta saptanmıştır. En yüksek IGF-1 miktarı taze tam yağlı süt örneklerinde bulunurken, sütün protein içeriği ile IGF-1 konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Remaggi vd., 2022)

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) molekül yapısı insüline çok benzeyen ve 7.5 kDA ağırlıkta büyük oranda karaciğerde üretilen küçük bir polipeptittir. Memeliler yapısal olarak birbirine oldukça benzeyen IGF-1 üretirler, insan ve inek yapılarındaki IGF-1'ler aynı amino asit dizilişine sahiptirler. IGF-1 aktivitesini birçok hücrenin membranında bulunan reseptör proteinlere bağlanarak gerçekleştirir (Watling vd., 2021). IGF 6 tane reseptör proteine sahiptir. Serum ve sütte en fazla bulunan IGF protein-3 dür (IGFFBP-3). IGF-1, IGF protein reseptörleri yoluyla protein sentezini sağlayarak hücre sayılarında ve büyüklüklerinde artışı, farklılaşmayı ve metabolizmayı düzenler (Kang vd., 2006). IGF-1'in IGF reseptör proteine bağlanma oranı, bağlanmamış IGF-1'in biyoyararlılığı hakkında bilgi veren bir indikatördür (Rzechak vd., 2013).

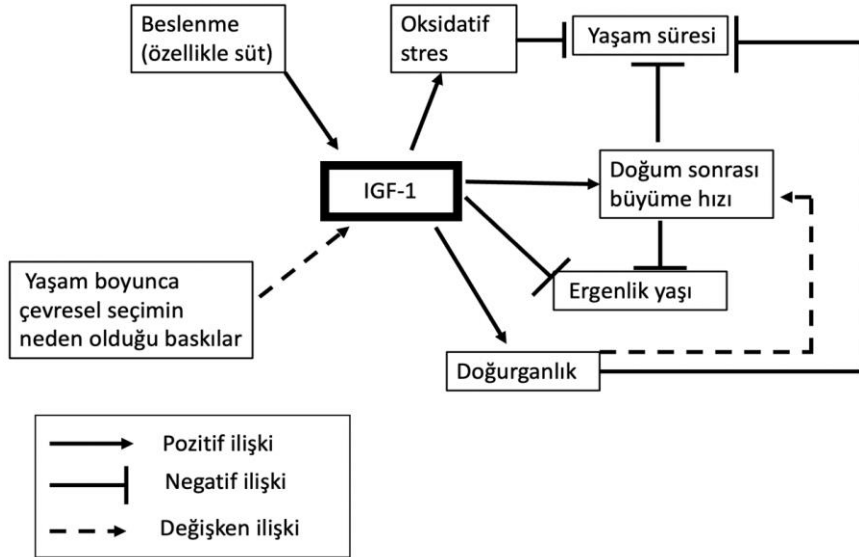
## İNSAN YAŞAMINDA IGF-1'in ÖNEMİ

Önemli bir anabolik hormon olan IGF-1 büyüme için gen sinyalizasyon sisteminin başlıca düzenleyicisidir. IGF-1'in temel biyolojik fonksiyonları hücre metabolizmasının düzenlenmesi, büyüme, hücre çoğalması ve programlı hücre ölümüdür (apoptosis). Doğal olarak yenidoğanda ve çocuklarda büyüme ve gelişmeyi sağlarken, yetişkinlerde anabolik özellikler gösterir. IGF-1 fonksiyonlarındaki bozukluklar sağlık üzerine olumsuz etkilere neden olur. Son çalışmalar IGF-1 seviyesi yüksek anne sütü ile beslenen bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı kilo artışı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, anne sütü IGF-1 konsantrasyonları ile bebeklerin kilo alımı arasındaki ilişkiye ilişkin literatürdeki sonuçlar hala uyumsuzdur. Bazı verilerle ilgili olarak bulunan tutarsızlık, yaşamın ilk yıllarında bebeğin vücut kompozisyonunu etkileyebilecek çeşitli ve farklı faktörlerin varlığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, daha tutarlı sonuçlar elde etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Vizzari vd., 2021).

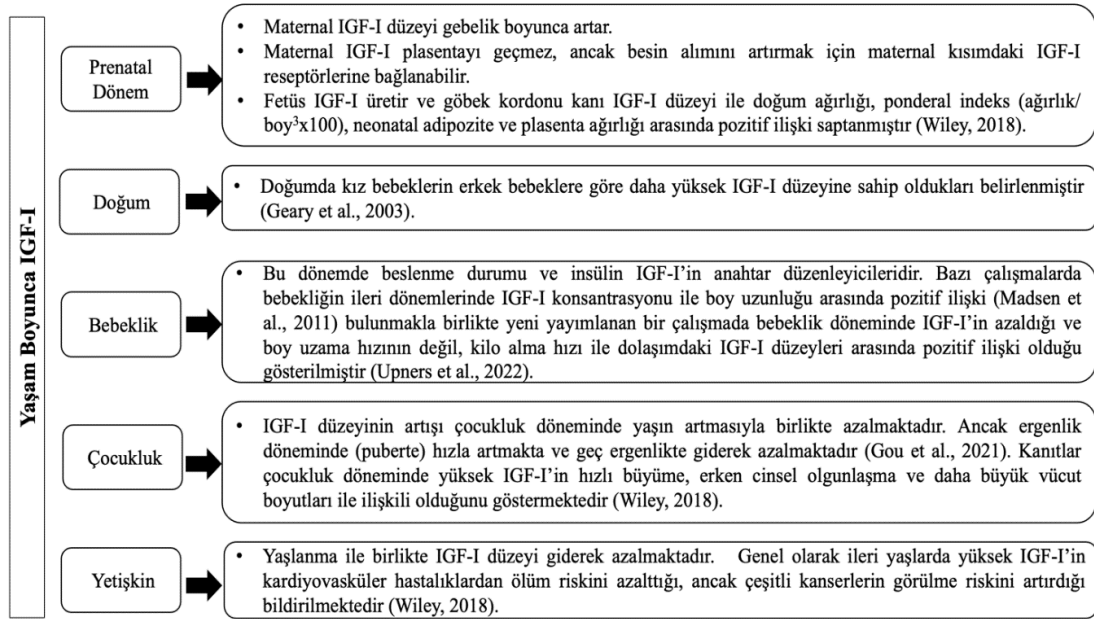
IGF-1'in insan sağlığı üzerine olumlu ve olumsuz etkilerini ortaya koyan çalışmalar (Kirovsky vd., 2021), serum IGF-1 seviyesindeki azalmayı kalp-damar hastalıkları, kalp otofaji, hipertansiyon, sarkopeni, sinir sistemi hastalıkları ve tip 2 diyabet riskleri ile ilişkilendirilmektedir (Lewitt ve Boyd,

2019; Givens 2020; Guijarro vd., 2021; Panuganti vd., 2021). Aynı zamanda Alzheimer, demans, Parkinson hastalıklarından koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (Kirovsky vd., 2021). Diğer taraftan, yüksek IGF-1 miktarı sadece akromegali ile değil, aynı zamanda prostat, menopoz öncesi meme ve kolorektal kanserlerle ve yaşam süresinin kısalmasıyla bağlantılı bulunmaktadır (Clatici vd., 2018; Sutariya vd., 2018; Guijarro vd., 2021; Guo vd., 2021). Ancak, IGF-1'in kanser gelişimini desteklediğine dair veriler hayvan (sıçan ve fare) ve hücre kültürü çalışmalarından elde edilmiştir, insanlarda aynı etkiyi gösterip göstermediği henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır (Kirovsky vd., 2021). Gittikçe ilerleyen ve dönüşümsüz olarak fizyolojik fonksiyonların zamanla kaybedilmesi olarak tanımlanan yaşlanma süreci IGF-1 gibi anabolik hormonların seviyesinin gittikçe azalması ile ilişkili bulunmuştur. Tüm bu nedenler ile optimum seviyelerde IGF-1 sirkülasyonu sağlık için yaşamsal bir önemdedir (Tang vd., 2017; Tunç

vd., 2021). Kan dolaşımındaki IGF-1 seviyesinin doğal değişkenliği genetik olarak kalıtsal olsa da beslenme alışkanlıkları, diyetin bileşenleri ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı faktörleri tarafından da modüle edilmektedir (Kang vd., 2006, Kord-Varkaneh vd., 2020). Endokrin sistemin bir parçası olarak IGF-1'in çevresel ipuçlarına uyum sağlayarak biyolojik yanıtlara dönüştürme potansiyeli vardır. İnsan yaşamında IGF-1'in etkileri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. IGF-1'in doğrudan oksidatif stres, doğum sonrası büyüme hızı ve doğurganlık ile pozitif, ergenlik yaşı ile negatif olarak ilişkili olduğu görülmektedir (Pardede vd., 2021). Ayrıca IGF-1'in yenidoğan döneminden yaşamın sonuna kadar vücut ağırlığı, boy, erken ergenlik ve ileri yaşlarda çeşitli kanserlerin görülme sıklığıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Şekil 2). Ancak bu ilişkinin yüksek miktardaki IGF-1 konsantrasyonlarına bağlı olduğu göz ardı edilmemelidir.



Şekil 1. IGF-1'in yaşam parametreleriyle ilişkisi (Wiley, 2018).



Şekil 2. Yaşam boyunca IGF-1'in etkileri

## BESLENMENİN VE SÜT TÜKETİMİNİN KANDAKİ IGF-1 MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

Protein, diyetle yer alan ve vücudun birçok fonksiyonu için gerekli olan bir besin ögesidir. Son yıllarda yüksek hayvansal protein ve düşük bitkisel protein ile beslenmenin çeşitli kronik hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. Ayrıca hayvansal ve bitkisel protein tüketiminin IGF-1 düzeylerini etkileme bakımından aralarında bir fark olup olmadığı üzerinde durulan araştırma sorularından biridir (Lee vd., 2022). Schüller vd., (2021) isokalorik diyet (enerjinin %30'u hayvansal veya bitkisel proteinden, %30'u yağdan ve %40'ı karbonhidrattan sağlanan diyet) tüketen 37 tip-2 diyabet hastasında hayvansal protein tüketimi ile bitkisel protein tüketiminin IGF-1 ve IGF bağlayan proteinler olan IGFBP-1 ve IGFBP-2 üzerine farklı etkilerinin olup olmadığını araştırmışlardır. Her iki diyetin IGF-1'de artışa neden olduğu ve bu artışın benzer olduğunu saptamışlardır. Bu sonuç IGF-1'deki artışın hayvansal ve bitkisel proteinlerdeki farklı amino asit örüntüsü ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ayrıca her iki diyet IGFBP-1 ve IGFBP-2

üzerinde benzer etkiye neden olmuştur. Lee vd., (2022) Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study araştırmasına katılmış olan 14709 katılımcının kan örnekleri ve detaylı gıda tüketim sıklığı anketi ile alınan tüketimlerinin analizine dayalı olarak hayvansal protein tüketimi ile insülin ve IGF-1 miktarları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Toplam enerjinin yüzdesi olarak hayvansal ve bitkisel protein tüketimi için medyan değerleri (%5-95 persentil) sırasıyla %13 (%8-19) ve %5 (%4-7) olarak saptanmıştır. Yüksek miktarda hayvansal protein tüketiminin IGF-1 konsantrasyonunda artışa, IGFBP-2 ve IGFBP-1 konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Hayvansal protein tüketimi açısından en düşük 1/5'lik dilimde olanlar (41.6 g hayvansal protein/gün) ile en yüksek 1/5'lik dilimde olanlar (76.8 g hayvansal protein/gün) kıyaslandığında, en yüksek 1/5'lik dilimde olanlarda IGF-1 konsantrasyonunun yüksek (%5.3) ve IGFBP-2 ve IGFBP-1 konsantrasyonlarının düşük olduğu saptanmıştır. Ancak hayvansal protein tüketimi ile C-peptid insülin ve IGFBP-3 arasında bir ilişki saptanmamıştır. Araştırmacılar ayrıca hayvansal

protein kaynağı olarak et ve et dışındaki hayvansal proteinlerin IGF-1 üzerine etkisini araştırmışlar ve yüksek miktarda et proteini tüketimi ile IGF-1 miktarının yüksek, IGFBP-1 ve IGFBP-2 miktarlarının düşük, oysa yüksek miktarda et olmayan hayvansal protein kaynaklarının tüketimi ile yüksek IGF-1 ve IGFBP-1, düşük C-peptit saptandığını bildirmişlerdir. Benzer sonuçlar bitkisel protein tüketimi için de elde edilmiştir. Bitkisel protein tüketimi açısından en düşük 1/5'lik dilimde olanlar (18.3 g bitkisel protein/gün) ile en yüksek 1/5'lik dilimde olanlar (30.7 g bitkisel protein/gün) kıyaslandığında, en yüksek 1/5'lik dilimde olanlarda yüksek IGF-1 ve IGFBP-1 konsantrasyonları ile düşük C-peptit konsantrasyonu saptanmıştır. Bitkisel proteinin hayvansal protein ile ikamesi ise daha düşük IGFBP-1 konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Bir başka çalışmada 12 hafta boyunca günde 20 g peynir altı suyu proteini tüketen kolej öğrencilerinde kandaki IGF-1 miktarının %48 düzeyinde arttığı belirlenmiştir (Shalaby, 2018). Diyetteki yüksek miktarda proteinin sistemde dolaşan IGF miktarının yükselmesine neden olduğu, ancak dolaşımdaki IGF-1 miktarı ile farklı protein kaynaklarının veya protein miktarının etkisi arasındaki ilişkinin tam olarak ne olduğuna ilişkin çalışmalar yeterli değildir. Diyetteki hayvansal protein kaynaklarından özellikle süt ürünlerindeki IGF-1'in insan sindirimi sırasındaki davranışı henüz çok detaylı çalışılmamıştır. Serumdaki IGF miktarı ile diyetteki hayvansal protein kaynağı ve kalsiyum minerali alımı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar, aynı zamanda IGF'nin bağlandığı proteinlerin biyoyararlılığını önemli ölçüde belirlediğini bildirmektedir (Crowe vd., 2009). Yüksek serum IGF konsantrasyonu ile meme, kolon ve prostat kanserleri oluşum riski ile arasında ilişkiyi, bunun yanı sıra kemik yoğunluğunu arttırıcı ve kemik kırıkları riskini azaltıcı etkisini ortaya koyan çalışmalar, sirkülasyondaki IGF-1 miktarını etkileyen faktörlerin saptanması ve bu faktörlerin modifiye edilip edilemeyeceğinin belirlenmesinin hastalık risklerinin azaltılması açısından önemli olduğunu bildirmektedir (Watling vd., 2021).

Crowe vd., (2009)'ün gerçekleştirdikleri dokuz Avrupa ülkesini kapsayan diyet ile serum IGF-1 konsantrasyonu arasındaki ilişkinin kanser ve beslenmeye yönelik prospektif araştırması ve Watling vd. (2021)'in İngiliz halkı üzerine gerçekleştirdikleri diyetteki protein ve diğer makrobesin öğelerinin kandaki IGF-1 üzerine etkisi üzerine yapılan çalışma sonuçları geniş örnekleme dayanan çalışmalardır. Her iki çalışmada da elde edilen benzer sonuçlar değerlendirildiğinde; süt ürünlerinden alınan protein ve kalsiyum ile serumdaki IGF-1 miktarındaki artışın sebebi ile ilgili birkaç mekanizma bildirilmektedir. Bunlar, süt proteininde belirli konsantrasyonlarda bulunan spesifik zorunlu amino asitlerin hepatik IGF-1 gen ekspresyonunu yükselterek sentezine neden olmaları (Crowe vd., 2009; Kirovski vd., 2021) veya IGF-1'in dolaşımdan temizlenmesini azaltarak IGF-1 konsantrasyonunu yüksek kalmasıdır. Alternatif olarak, serumdaki IGF-1 miktarı ile süt ürünlerinden sağlanan protein arasındaki pozitif ilişkiyi yönlendiren, inek sütündeki IGF-1 veya büyüme hormonu gibi başka bir bileşen olabilir. Daha önceki hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, inek sütünde bulunan IGF-1'in iyi emilmediğini göstermekle birlikte; yeni bulgular, denek hayvanlarının I-etiketli IGF-1 ile beslendiğinde, kan dolaşımdaki etiketli IGF-1 konsantrasyonlarında küçük ama biyolojik olarak anlamlı artışlar olduğunu göstermektedir (Zhang vd., 2018; Ventura vd., 2020).

Diyetdeki kalsiyumun IGF-1 konsantrasyonunu yükseltmedeki rolünü destekleyen kanıtlar vardır. Ancak, süt serumdaki IGF-1 yükselmesine neden olabilecek protein ve kalsiyum değişkenlerini birlikte içerdiği için bu değişkenlerin hangisinin etkili olduğunu ayırt etmek güçtür. Bu konudaki açıklama ise sütte serum IGF-1 konsantrasyonunu artıran başka bileşenler olduğu üzerinedir, çünkü süt olmayan kaynaklardan alınan protein ve kalsiyum IGF-1 üzerine böyle bir etki göstermemektedir. Ayrıca kalsiyum destekleri alındığında IGF-1 seviyesini arttırdığına dair çok az kanıt vardır. Süt proteini veya kalsiyum alımı ile IGF-1 konsantrasyonları arasındaki pozitif ilişkiye ve makul biyolojik mekanizmalara

rağmen, süt veya süt tüketimini veya kalsiyum alımını azaltmanın serum IGF-1 ve IGFBP konsantrasyonları üzerindeki etkisi test edilmemiştir. Ayrıca süt proteini alımı ile kalsiyum ve IGFBP-2 serum konsantrasyonları arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ek olarak IGF 1'in farklı mekanizmalarla kalsiyumun emilimini arttırdığı gösterilmiştir (Crowe vd., 2009; Watling vd., 2021; Wawrzyniak ve Suliburska, 2021). Benzer bulgular diyetin D vitamini ve likopence zengin olduğu zaman veya destek olarak kullanıldıkları zaman da saptanmıştır. Likopence zengin gıdaların serumdaki IGF miktarını azalttığı veya arttırdığına ilişkin çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Destek olarak likopen alımında serumdaki IGF bağlayan protein 3 (IGFBP-3) seviyesinin oldukça arttığını ancak IGF seviyesinin değişmediği, aynı zamanda likopence zengin gıda tüketimi ile serumdaki IGF-1 seviyesi ile ve/veya onun (IGFBP-3) ile molar oranı arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Xie ve Yang, 2021). Yine, bazı çalışmalar D vitaminin karaciğerde IGF-1 sentezini arttırdığını, D vitamini desteğinin bu durumda önemli etkisi olabileceğini göstermiştir. Ancak, meta analiz ve sistematik derlenmiş çalışmalar, D vitamini ile IGF-1 konsantrasyonunu arasındaki korelasyona ilişkin uyumsuz sonuçları ve D vitamininin gıdalar ile veya destek olarak alındığındaki dozu ve sürenin etkileyen faktörler olduğunu bildirmektedir (Kord-Varkaneh vd., 2020).

Watling vd (2021) 11.815 katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmada 24 saatlik diyet kayıtları ile başlangıçta ölçülen serum IGF-1 konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Katılımcıların yüksek serum IGF değerleri ile diyetteki toplam protein, hayvansal protein ve süt ve ürünlerinden (süt ve yoğurt) gelen protein miktarları arasındaki pozitif ilişki diyetin diğer makro besin öğeleri, lif, alkol alımlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Diyetteki yağ alımı ve peynir tüketimi ile serum IGF miktarı arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Sütte ve yoğurtta bulunan whey proteinde bulunan dallanmış zincirli amino asitlerin (lösin, izolösin ve valin) kan dolaşım sistemine peynirde bulunan kazein proteinindeki amino asitlere kıyasla daha hızlı absorbe olması

daha yüksek serum IGF konsantrasyonu ile açıklanırken, zorunlu amino asitlerden triptofanın süt ürünleri ile alınması ile karaciğerde IGF-1 geninin düzenlenmesi ve sinyalizasyon ile karaciğerde IGF-1 sentezinin arttığı da potansiyel mekanizmalardan bir diğeridir. Bu çalışmada araştırmacılar metodolojik olarak uygulamada karşılaştıkları sınırlamaların dikkate alındığında daha detaylı çalışmalara gereksinim olduğunu bildirmişlerdir (Watling vd., 2021).

Süt tüketimi ve buna bağlı olarak insanda iskelet gelişimi ilişkisi yakın zamana kadar sütün içerdiği kalsiyum minerali ile ilişkilendirilmiştir. Ancak çalışmalar kalsiyum tüketiminin tek başına boy uzaması ile ilişkilendirilmeyeceğini göstermiştir. Bir meta analiz çalışması kalsiyum desteğinin kemik yoğunluğu üzerine etkili olduğunu ancak kırık riskini azaltmadığını göstermiştir (Tai vd., 2015). Ayrıca süt tüketiminin insan ömrü boyunca sistemik dolaşımında ve serumda yüksek IGF-1 konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Young vd., 2012; Harrison vd., 2017). Süt tüketimindeki 3 porsiyonluk artış dolaşımdaki serbest IGF-1 miktarında %18.6 artışa neden olmuştur. Başlıca inek sütü proteinlerinin IGF-1 ve insülin sinyalini stimüle ettiği gösterilmiştir. Dolaşımdaki IGF-1'in kazeinden, insülindeki artışın ise peynir altı suyu proteinlerinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Domuz ve inek sütlerindeki IGF-1'in yenidoğanın gastrointestinal bölgesindeki büyüme ve gelişmeyi desteklediği ve laktaz aktivitesini stimüle ettiği gösterilmiştir. Bağırsaklarda kanıtlanmış en belirgin etkileri kas gelişimi, ince bağırsağın distal bölgesi ve kolon üzerine olmakla birlikte bağırsağın olgunlaşması ve besin öğelerinin transportu gibi pozitif etkileri de gösterilmiştir. IGF-1 bileşiklerinin amino asit sekansı memeliler arasında yüksek oranda korunur ve insan ve inek için özdeştir. Süt ve süt ürünleri tüketimi ile dolaşımdaki IGF-1 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar peynir ve yoğurt gibi süt ürünleri tüketimi ile dolaşımdaki IGF-1 veya büyüme indisleri ve gelişme arasında hiç ya da çok zayıf bir ilişki olduğunu göstermiştir (Wiley vd., 2018; Wiley, 2018). Bebeklik döneminde anne sütü veya bebek mamaları ile beslenen bebeklerdeki IGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında, anne sütü ile beslenenlerdeki IGF-1 düzeylerinin

çok daha düşük olduğu görülmüştür (Ong vd., 2002). Yağsız inek sütü ile beslenen bebeklerde ise mamayla beslenenlere göre çok daha yüksek IGF-1 saptanmıştır (Larnkjaer vd., 2009).

### IGF-1'in BİYİYARAYIŞLILIĞI

IGF sistemi ve süt tüketimi arasındaki ilişki açısından kilit soru sütte bulunan IGF bileşiklerinin bağırsaklarda emilip, IGF bileşiklerinin sistematik konsantrasyonuna katkı sağlayıp sağlamayacağıdır. Teorik olarak bu mümkün olmakla birlikte birçok çalışmada IGF-1'in orogastrik emiliminin sistemik IGF-1 konsantrasyonuna katkı sağlayacak kadar yüksek olmadığı gösterilmiştir. Süt tüketiminin sistemik IGF konsantrasyonunu indirekt mekanizmalarla artırabileceği öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan bir tanesi süt proteinlerinde bulunan dallanmış amino asitlerin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Hoeflich ve Meyer, 2017). Bir diğer soru ise intestinal sistemin gelişiminde IGF bileşiklerinin etkisinin olup olmadığıdır. Birçok çalışmanın sonuçları IGF bileşikleri ve IGFB'lerin ince bağırsak sistemin gelişiminde katkısı olduğunu göstermiştir. Yenidoğan buzağılarda gastro-intestinal sistem (GIS) üzerine IGF-1'in etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; parenteral IGF-1 uygulamalarının mukozal, submukozal ve muskularis kalınlığını artırdığı, GIS'in boylamasına ve kesitsel gelişimini artırdığı, sodyum emilimini ve sodyum bağımlı besin ögesi (glukoz) absorpsiyonunu artırdığı saptanmıştır. Yavru domuzların beslendiği formülasyona rekombinant insan IGF-1 eklenmesinin ince bağırsaktaki villusun gelişimini, laktaz aktivitesini ve laktaz mRNA ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır (Blum ve Baumrucker, 2008). Özellikle yenidoğanda doğumdan kısa bir süre sonra intestinal bölgenin gelişimi üzerinde sadece morfolojik olarak değil, aynı zamanda fonksiyonlar açısından da katkısı olduğu bildirilmiştir (Hoeflich ve Meyer, 2017).

İnek sütünde bulunan IGF-1 yine inek sütü proteinleri tarafından insan sindirimi sırasında ortam pH'sı veya sindirim enzimlerine karşı korunmakta ve böylece emilimi gerçekleşmektedir. Fazla miktarda süt tüketimi ile serum IGF-1 miktarında çocuklarda %20-30,

yetişkinlerde ise %10-20 düzeyinde artış olduğu gözlenmiştir (Kirovsk vd., 2021; Remaggi vd., 2022).

Grenov vd., (2021) 4 hafta süreyle günde 1 L süt ve kolza tohumu (35 g protein içerecek miktarda) tüketen 7-8 yaşlarındaki sağlıklı çocukların lineer büyümesini araştırdıkları çalışmalarının sonuçları ve sundukları geniş literatür verileri dikkate alındığında, süt tüketimi ile kandaki IGF-1 seviyesinin arttığı, bunun çocuklarda boy uzunluğunun artması ve büyüme ile ilişkilendirildiği anlaşılmaktadır. Tüm bu sonuçlar IGF-1'in büyük ölçüde sindirim sisteminde emildiğini göstermektedir.

Ancak, bu çalışmalarda denek tüketim protokolünde içilen süt miktarlarının en az 1-1.5 L olması çalışma metodolojisi için doğru bir yaklaşım iken, her yaş için önerilen günlük süt ve süt ürünleri miktarlarından (TÜBER, 2016; Willett vd., 2019) çok fazla olması nedeniyle sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gerekir.

Çalışmalar süttteki IGF-1'in kompleks bir molekül veya proteine bağlı olarak bulunduğunu, biyolojik olarak da ince bağırsaktan bu formda emildiğini göstermektedir. İnsan sindirim sisteminin simülasyonu ile keçi sütü protein fraksiyonlarının *in vitro* sindiriminin IGF-1 stabilitesi üzerine etkisini araştıran bir çalışma, saf IGF-1 içeren çözelti ile kıyaslanarak yapılmıştır. Keçi sütünde ve saf IGF-1 çözeltisinde sindirim süresi uzadıkça IGF-1'de azalma olduğu, 1 saat sonra IGF-1 miktarının saf çözeltide %70, sütte ise %90 düzeyinde kaldığı bulunmuştur. Sindirim süresi 3-4 saat uzadığında, süttteki IGF-1 %60 düzeyinde korunurken, bu değer saf çözelti için 2 saat sindirim sonrası saptanmıştır. Bu da saf haldeki IGF-1'in sindirim koşullarına keçi sütüne göre daha dayanıksız olduğunu göstermektedir. Sütün yapısındaki whey proteininin IGF-1'in enzimlere karşı hidrolizini kazein fraksiyonuna göre daha fazla inhibe ettiği ve mide pH'ında (2.0, yemek sonrası 4.0-5.0'a yükselir) stabil kalmasını sağladığı saptanmıştır. Whey fraksiyonunda simüle edilmiş sindirim koşullarında pepsin ve tripsin aktivitelerini azaltabilen ve IGF-1'in bozulmasını etkili bir şekilde önleyebilen bileşenler olduğu ve

buğların ileri çalışmalar ile saptanması gerektiği belirtilmiştir (Zhang vd., 2018). Benzer sonuçlar IGF-1 peptitlerin bağırsaktaki terapatik etkisini belirlemek üzere etiketlenmiş IGF-1 ile beslenen sıçanlarda elde edilmiştir. IGF-1'in midede ve kolonda önemli ölçüde daha stabil kaldığı, ancak duodenum ve ileumda çok hızlı bir şekilde parçalandığı bulunmuştur. Oral olarak alınan IGF-1'in hızla proteoliz olduğu ancak kazein, BSA (inek serum albümini) ve laktoferrinin hem mide hem de duodenum sıvılarında IGF-1 yapısal bütünlüğünü ve reseptör bağlama aktivitesini korumada etkili olduğu vurgulanmıştır (Xian vd., 1995). Park vd., (2020) diyabete bağlı kırıkların iyileştirilmesinde iskelet kasının yenilenmesi ve kemik yoğunluğunun artırılması için karaciğerde sentezlenen IGF-1 miktarının yeterli olmadığını belirterek, dışarıdan takviye olarak hazırladıkları insan IGF-1 içeren biyokapsülleri oral yoldan vermek üzere farelere diyetine eklemişlerdir. Araştırıcılar bu şekilde IGF-1 biyoyararlılığında yaklaşık 3 kat artış saptamış ve bunun bitki hücreleri içine enkapsüle edilen IGF-1'in enkapsüle edilmemiş forma göre midedeki sindirim enzimlerinin hidrolizinden veya aşırı asidik pH' dan korunduğu için gerçekleştiğini belirtmişlerdir.

Danimarkalı erkek çocuklar ile gerçekleştirilen bir çalışmada bir hafta boyunca günde 1.5 L inek sütü tüketen çocuklarda serum IGF miktarındaki artışın benzer miktarda et proteini tüketiminde saptanmaması, sütteki IGF-1'in sindirim sırasında bağlı olduğu protein ile korunduğu (Hoppe vd., 2005) veya 6 aylık bebeklerde IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin formüle sütlerdeki protein türüne göre değil, miktara göre (yüksek ve düşük) değiştiğinin (Rzehak vd., 2013) saptanması daha fazla çalışmaya gerek olduğunu ve yüksek dallı zincirli amino asit alımı ile farklı mekanizmaların devreye girdiğini göstermektedir. IGF-1 ile zenginleştirilmiş sütte ve beslenmelerinde rekombinant büyüme hormonu kullanılan inek sütünde, IGF-1'in hayvanlarda ve insanlarda biyoyararlanımı hakkındaki veriler eksiktir ve tüketilen süt ürünlerindeki IGF-1 ne oranda kan dolaşım sistemine ulaştığı henüz net değildir (Sutariya vd., 2018).

### **BAZI GIDA İŞLEME TEKNİKLERİNİN IGF-1 ÜZERİNE ETKİSİ**

Süt işleme yöntemlerinin süt hormonları üzerine etkisi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Süt işleme sırasında uygulanan homojenizasyon, sterilizasyon, püskürtmeli kurutma ve fermentasyon işlemlerinin inek sütündeki IGF-1 konsantrasyonu üzerine etkilerini araştıran bir çalışmanın sonuçlarına göre; çiğ sütte 36 ng/mL olan IGF-1 konsantrasyonunun homojenizasyon ve dondurarak kurutma ile çok az değiştiği, 75-85 °C de 15 dakika uygulanan pastörizasyon sırasında %45 düzeyinde azalma olduğu, ancak en fazla düzeyde kaybın fermentasyon sırasında gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Fermentasyon sırasında özellikle laktik asit bakterilerinin doğrudan IGF-1'i azot kaynağı olarak kullandığı saptanmıştır (Kang vd., 2006). Mann vd., (2020) 60 °C de 60 dakika süreyle uygulanan pastörizasyon işlemi sırasında inek kolostrumunun IGF-1 içeriğinde %10 bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. İnek sütüne mikrofiltrasyon ve ultrafiltrasyon işlemlerinin uygulandığında IGF-1 düzeyinde önemli azalmalar olduğu, buna IGF-1 doğal olarak sütte proteine bağlı olmasının neden olduğu ve filtrasyon sonrası katı kısmın IGF-1 ile zenginleştirilmiş bebek formüllerinde kullanılmak üzere uygun olduğu bildirilmiştir (Ollikainen ve Muuronen, 2013). Elfstrand vd., (2002) yağı alınmış kolostrumda IGF-1 miktarını 190 ng/mL olarak saptarken, uygulanan pastörizasyon, pastörizasyon sonrası filtrasyon ve dondurarak kurutma işlemleri sonrasında bu değerin saptanmadığını, pastörizasyon ve mekanik işlemlerin IGF-1 üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu bildirmişlerdir. İlk 6 saatte toplanan kolostrumun -20 °C de 2 ay süreyle depolanması da IGF-1 içeriğinde %32 lik bir azalmaya neden olmuştur. Kolostrumdan yağ, laktoz ve kazein gibi bileşenler uzaklaştırıldığında IGF-1'de daha fazla kayıp olmuştur, bu bileşenlerin işlemler sırasında IGF-1'i koruduğu belirtilmiştir. Yun vd., (2007) farklı sıcaklık (65-90 °C) uygulamalarında inek kolostrumundan ekstrakte edilmiş IGF-1 in termal stabilitesini whey proteinleri, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin ve laktoferrinden daha yüksek saptamışlardır.



Ancak, benzer sonuçların elde edildiği çalışmalarda örneğin bebek maması üretimi sırasında uygulanan yüksek sıcaklıktaki ısıl işlemin (121 °C, 5 dakika) denatürasyona neden olduğu ve analiz (radioimmunoassay) sırasında kullanılan antikorlar tarafından tanınmadığı bildirilmiştir, bu nedenle metodolojik hatalı veriler elde edilebileceği bildirilmiştir (Kang vd., 2006, Kılıc-Akyılmaz vd., 2022). Keçi sütüne uygulanan pastörizasyon, UHT, fermantasyon işlemlerinin IGF-1 üzerine etkisinin araştırılan bir başka çalışmada UHT uygulamanın (137 °C, 2 sn) pastörizasyondan (72 °C, 15 sn) daha fazla IGF-1 içeriğinde azalmaya, fermantasyonun önemli düzeyde azalmaya neden olurken, homojenizasyonun hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (Xu vd., 2017). Benzer olarak, Ollikainen ve Riihimäki (2012) çalışmalarında UHT sıcaklıklarının sütteki, IGF miktarında azalmaya (%0-18) neden olduğunu ancak bir taraftan da ısıl işlem sırasında denatüre olan beta-laktoglobulinin IGF tayininde uygulanan immuno analizi interfere ettiği için IGF-1'in düşük saptandığını açıklamışlardır. Isıl işlem görmemiş sütlerde IGF-1 latent formda proteine bağlıdır ve süte UHT uygulamaları ile immuno kimyasal analize dirençli IGF-1 formunun oluşması ve bu form kazein fraksiyonunda yer almasıyla, bu IGF-1 konsantrasyonu whey ve kazein fraksiyonlarındaki protein başına hesaplandığında teknik açıdan önem kazanır. İnek sütü tüketimi ile alınan IGF-1 in potansiyel biyoaktivitesinin alınan miktarın yanı sıra örneğin ısıl, işlemlere bağlı olarak değişebilecek proteomik özellikleri ile de değerlendirilmesi gerekir (Mann vd., 2020). Bu tarih itibarıyla kısıtlı çalışma verileri ve henüz geniş kapsamlı proteomik verilerin olmayışı bu konuda yapılacak tartışmaları kısıtlamaktadır.

## SONUÇ

Avrupa Gıda ve Güvenliği Otoritesi (EFSA, European Food and Safety Authority) bilimsel komitesinin gıdaların risk-fayda değerlendirmesi ilgili panel görüşü, belirli bir gıda veya gıda bileşenine maruz kalmanın (veya maruz kalmamanın) insan sağlığı üzerine yararlarını ve risklerini saptamayı ve bunları karşılaştırılabilir ölçümler ile birleştirmeyi amaçlayarak karar

vermeyi destekleyen bir yaklaşım olması gerektiği üzerinedir. Tek bir gıda maddesinin veya tek bir gıda bileşeninin alımı ile olumlu ve olumsuz sağlık etkileri, aynı popülasyon içinde eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir. Bu, olumsuz etkilere yönelik herhangi bir eyleminin aynı zamanda faydalı etkilerin derecesini de etkilediği veya tersi anlamına da gelir. Bu nedenle sağlık üzerine kıyaslanabilir risk-fayda değerlendirmeleri için beslenme, toksikoloji, mikrobiyoloji, kimya ve epidemiyolojisi bilgilerinin bütünleştirilmesi gerekmektedir (Assunção vd., 2019). IGF-1, normal büyüme ve gelişme için gerekli olan büyümeyi teşvik etme sürecinde önemli bir rol oynar. Süt tüketiminin serum IGF-1 seviyesini yükselttiği ile ilgili çalışmalar olası potansiyel metabolik mekanizmaları kısmen açıklayabilmektedir. Süt tüketimi ile IGF-1 ve farklı kanserler arasındaki ilişkiyi destekleyen çeşitli çalışmalar olduğu gibi bu bulgularla çelişen çalışmalar da mevcuttur. Bununla birlikte, çeşitli araştırmacılar, güçlü bir kesin korelasyon kurmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğuna dikkat çekmektedirler. Bu çalışmalarda bireyin IGF üretme kapasitelerindeki doğal varyasyonun dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Çünkü süt tüketmeyen ancak çok yüksek derecede IGF-1 üretim kapasitesine sahip bireyler olduğu ve bu çalışmalara dahil edilmesinin yanıltıcı olacağı açıktır. Bu çalışmalarda önemli diğer yaklaşımlarda optimum beslenme çerçevesinde tüketilmesi önerilen gıda grupları, gıdalar ve porsiyon miktarlarının dikkate alınması ve diyetin diğer bileşenlerinin etkilerinin göz ardı edilmemesidir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarların, başka kişiler ve/veya kurumlar ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## YAZAR KATKILARI

Tüm yazarlar makalenin yapılmasında, yazılmasında ve yayınlanmasında eşit katkı sağlamışlardır. Makalenin hazırlanmasında başka kişi ve/veya kurumların katkısı yoktur.

## KAYNAKLAR

Assunção, R., Pires, S. M., Nauta, M. (2019). Risk-Benefit Assessment of Foods. *EFSA Journal*,

- 17(S2). <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2019.E170917>
- Blum, J. W., Baumrucker, C. R. (2008). Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: Role in the Newborn. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 606, 397–422. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-74087-4\\_16](https://doi.org/10.1007/978-0-387-74087-4_16)
- Clatici, V. G., Voicu, C., Voaides, C., Roseanu, A., Icriverzi, M., Jurcoane, S. (2018). Diseases of Civilization – Cancer, Diabetes, Obesity and Acne – the Implication of Milk, IGF-1 and mTORC1. *Madiva*, 13(4), 273. <https://doi.org/10.26574/MAEDICA.2018.13.4.273>
- Crowe, F. L., Key, T. J., Allen, N. E., Appleby, P. N., Roddam, A., Overvad, K., Grønbaek, H., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Dossus, L., Boeing, H., Kröger, J., Trichopoulou, A., Dilis, V., Trichopoulos, D., Boutron-Ruault, M-C., De Lauzon, B., Clavel-Chapelon, F., Palli, D., ...
- Elfstrand, L., Lindmark-Månsson, H., Paulsson, M., Nyberg, L., Åkesson, B. (2002). Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. *International Dairy Journal*, 12(11), 879–887. [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(02\)00089-4](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(02)00089-4)
- gastrointestinal tract is limited by a specific antiserum or the dietary protein casein.
- Givens, D. I. (2020). MILK Symposium review: The importance of milk and dairy foods in the diets of infants, adolescents, pregnant women, adults, and the elderly. In *Journal of Dairy Science* (Vol. 103, Issue 11, pp. 9681–9699). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18296>
- Grenov, B., Larnkjær, A., Ritz, C., Michaelsen, K. F., Damsgaard, C. T., Mølgaard, C. (2021). The effect of milk and rapeseed protein on growth factors in 7–8 year-old healthy children – A randomized controlled trial. *Growth Hormone and IGF Research*, 60–61. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101418>
- Guijarro, L. G., Cano-Martínez, D., Toledo-Lobo, M. V., Salinas, P. S., Chaparro, M., Gómez-Lahoz, A. M., Zoullas, S., Rodríguez-Torres, R., Román, I. D., Monasor, L. S., Ruiz-Llorente, L., del Carmen Boyano-Adánez, M., Guerra, I., Iborra, M., Cabriada, J. L., Bujanda, L., Taxonera, C., García-Sánchez, V., Marín-Jiménez, I., ... on behalf of the PREDICROHN study group from GETECCU. (2021). Relationship between IGF-1 and body weight in inflammatory bowel diseases: Cellular and molecular mechanisms involved. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112239>
- Guo, J. Y., Zhang, Y. Q., Li, Y., Li, H. (2021). Comparison of the difference in serum insulin growth factor-1 levels between chronological age and bone age among children. *Clinical Biochemistry*, 96(March), 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.07.008>
- Harrison, S., Lennon, R., Holly, J., Higgins, J. P. T., Gardner, M., Perks, C., Gaunt, T., Tan, V., Borwick, C., Emmet, P., Jeffreys, M., Northstone, K., Rinaldi, S., Thomas, S., Turner, S. D., Pease, A., Vilenchick, V., Martin, R. M., Lewis, S. J. (2017). Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes and Control*, 28(6), 497–528. <https://doi.org/10.1007/S10552-017-0883-1>
- Hoeflich, A., Meyer, Z. (2017). Functional analysis of the IGF-system in milk. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 31, Issue 4, pp. 409–418). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.002>
- Hoppe, C., Mølgaard, C., Vaag, A. vd., (2005). High intakes of milk, but not meat, increase insulin and insulin resistance in 8-year-old boys, *Eur. J. Clin. Nutr.* 59, 393–398, <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602086>
- in model systems. *Le Lait*, INRA Editions, 87, (2), 139-148. Hal-00895637.
- Journal of Endocrinology*, 146, 215–225.
- Kaaks, R. (2009). The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology, Biomarkers* ,

- Prevention*, 18(5), 1333-40. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0781>
- Kang, S. H., Kim, J. U., Imm, J. Y., Oh, S., Kim, S. H. (2006). The effects of dairy processes and storage on insulin-like growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-I-fortified dairy products. *Journal of Dairy Science*, 89(2), 402–409. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72104-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72104-X)
- Kilic-Akyilmaz, M., Ozer, B., Bulat, T., Topcu, A. (2022). Effect of heat treatment on micronutrients, fatty acids and some bioactive components of milk. In *International Dairy Journal* (Vol. 126). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2021.105231>
- Kim, S. Y., Yi, D. Y. (2020). Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(8), 301. <https://doi.org/10.3345/CEP.2020.00059>
- Kirovski, D, Knezevic, D. Golic, B. vd., (2021). Cow milk insulin like growth factor-1: risk
- Kord-Varkaneh, H., Rinaldi, G., Hekmatdoost, A., Fatahi, S., Tan, S. C., Shadnough, M., Khani, V., Mousavi, S. M., Zarezadeh, M., Salamat, S., Bawadi, H., Rahmani, J. (2020). The influence of vitamin D supplementation on IGF-1 levels in humans: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 57(July 2019), 100996. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100996>
- Larnkjaer, A., Hoppe, C., Mølgaard, C., Michaelsen, K. F. (2009). The effects of whole milk and infant formula on growth and IGF-I in late infancy. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63, 956–963. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.80>
- Lee, D. H., Tabung, F. K., Giovannucci, E. L. (2022). Association of animal and plant protein intakes with biomarkers of insulin and insulin-like growth factor axis. *Clinical Nutrition*, 41(6), 1272–1280. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.04.003>
- Lewitt, M.S., Boyd, W.G. (2019) The Role of Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor–Binding Proteins in the Nervous System. *Biochemistry Insight*, 12, 1-18. DOI: 10.1177/1178626419842176.
- Mann, S., Curone, G., Chandler, T. L., Moroni, P., Cha, J., Bhawal, R., Zhang, S. (2020). Heat treatment of bovine colostrum: I. Effects on bacterial and somatic cell counts, immunoglobulin, insulin, and IGF-I concentrations, as well as the colostrum proteome. *Journal of Dairy Science*, 103(10), 9368–9383. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18618>
- Ollikainen, P., Muuronen, K. (2013). Determination of insulin-like growth factor-1 and bovine insulin in raw milk and its casein and whey fractions after microfiltration and ultrafiltration. *International Dairy Journal*, 28(2), 83–87. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2012.09.001>
- Ollikainen, P., Riihimäki, A. M. (2012). Effects of heat-treatment on insulin-like growth factor-1 in bovine milk. *International Dairy Journal*, 23(2), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.11.002>
- Ong, K., Kratzsch, J., Kiess, W., Dunger, D. (2002). *Circulating IGF-I Levels in Childhood Are Related to Both Current Body Composition and Early Postnatal Growth Rate*. <https://academic.oup.com/jcem/article/87/3/1041/2846704>
- or benefit for human health? Proceedings of the XII International Scientific Agricultural Symposium. Agrosym, 1196-1203. <https://veterinar.vet.bg.ac.rs/handle/123456789/2274>
- Panuganti, P. L., Bazzano, L. A., Ley, S. H. (2021). Hormones in human milk: a summary of the quantity, determinants, and health outcomes of milk hormones. *Human Milk*, 235–274. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815350-5.00009-7>
- Pardede, B. K., Utari, A., Mexitalia, M. (2021). Insulin-like growth factor-1 and growth in infants 0-6 months of age. *Paediatrica Indonesiana(Paediatrica Indonesiana)*, 61(2), 89–93. <https://doi.org/10.14238/pi61.2.2021.89-93>
- Park, J., Yan, G., Kwon, K. C., Liu, M., Gonnella, P. A., Yang, S., Daniell, H. (2020). Oral delivery of novel human IGF-1 bioencapsulated in lettuce cells promotes musculoskeletal cell proliferation,

- differentiation and diabetic fracture healing. *Biomaterials*, 233(August 2019), 119591. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119591>
- Remaggi, G., Saleri, R., Andrani, M., Satolli, F., Rodighiero, E., Elviri, L. (2022). Development and single laboratory validation of a targeted liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry-based method for the determination of insulin like growth factor-1 in different types of milk samples. *Food Chemistry: X*, 13. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100271>
- Rzehak, P., Grote, V., Lattka, E., Weber, M., Gruszfeld, D., Socha, P., Closa-Monasterolo, R., Escribano, J., Giovannini, M., Verduci, E., Goyens, P., Martin, F., Langhendries, J. P., Demmelmair, H., Klopp, N., Illig, T., Koletzko, B. (2013). Associations of IGF-1 gene variants and milk protein intake with IGF-I concentrations in infants at age 6months - Results from a randomized clinical trial. *Growth Hormone and IGF Research*, 23(5), 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2013.05.002>
- Schüler, R., Markova, M., Osterhoff, M. A., Arafat, A., Pivovarova, O., Machann, J., Hierholzer, J., Hornemann, S., Rohn, S., Andreas, Pfeiffer, F. H. (2021). Similar dietary regulation of IGF-1- and IGF-binding proteins by animal and plant protein in subjects with type 2 diabetes. *European Journal of Nutrition*, 60, 3499–3504. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02518-y>
- Shalaby, M. N. (2018). The Effect of Whey Protein (Natural Nanoparticle) on Muscle Strength, GH, IGF, T. Protein and body composition. *Available Online Wwm.Ijpras.Com International Journal of Pharmaceutical Research , Allied Sciences*, 7(1), 126–132. [www.ijpras.com](http://www.ijpras.com)
- studies on the thermal denaturation of bovine milk insulin-like growth factor-I
- Sutariya, S., Sunkesula, V., Kumar, R., Shah, K. (2018). Milk and Milk Products, Insulin-like Growth Factor-1 and Cancer. *EC Nutrition*, 11(October), 696–705.
- Tai, V., Leung, W., Grey, A., Reid, I. R., Bolland, M. J. (2015). Stratification of risk for hospital admissions for injury related to fall: cohort study. *BMJ*, 351:h4183. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4183>
- Tang, J. J., Podratz, J. L., Lange, M., Scrabble, H. J., Jang, M. H., Windebank, A. J. (2017). Mechano growth factor, a splice variant of IGF-1, promotes neurogenesis in the aging mouse brain. *Molecular Brain*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0304-0>
- Tunç, B. S., Toprak, F., Toprak, S. F., Sozer, S. (2021). In vitro investigation of growth factors including MGF and IGF-1 in neural stem cell activation, proliferation, and migration. *Brain Research*, 1759(September 2020), 147366. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147366>
- TÜBER, Türkiye Beslenme Rehberi, (2015), T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016.
- Upners, E. N., Ljubicic, M. L., Busch, A. S., Fischer, M. B., Almstrup, K., Petersen, J. H., Jensen, R. B., Hagen, C. P., Juul, A. (2022). Dynamic Changes in Serum IGF-I and Growth during Infancy: Associations to Body Fat, Target Height, and PAPA2 Genotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(1), 219–229. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab653>
- Ventura, R. E., Konigorski, S., Rohrmann, S., Schneider, H., Stalla, G.K., Pischon, T., Linseisen, J., Nimptsch, K. (2020) Association of dietary intake of milk and dairy products with blood concentrations of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in Bavarian adults. *European Journal of Nutrition*, 59, 1413-1420. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01994->
- Vizzari, G., Morniroli, D., Ceroni, F., Verduci, E., Consales, A., Colombo, L., Cerasani, J., Mosca, F., Gianni, M. L. (2021). Human Milk, More Than Simple Nourishment. *Children* 2021, Vol. 8, Page 863, 8(10), 863. <https://doi.org/10.3390/CHILDREN8100863>
- Watling, C. Z., Kelly, R. K., Tong, T. Y. N., Piernas, C., Watts, E. L., Tin Tin, S., Knuppel, A., Schmidt, J. A., Travis, R. C., Key, T. J., Perez-Cornago, A. (2021). Associations of circulating insulin-like growth factor-I with intake of dietary proteins and other macronutrients. *Clinical*

- Nutrition*, 40(7), 4685–4693. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.021>
- Wawrzyniak, N., Suliburska, J. (2021). Nutritional and health factors affecting the bioavailability of calcium: A narrative review. *Nutrition Reviews*, 79(12), 1307–1320. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa138>
- Wiley, A. S. (2018). The evolution of lactase persistence: Milk consumption, insulin-like growth factor i, and human life-history parameters. *Quarterly Review of Biology*, 93(4), 319–345. <https://doi.org/10.1086/700768>
- Wiley, A. S., Joshi, S. M., Lubree, H. G., Bhat, D. S., Memane, N. S., Raut, D. A., Yajnik, C. S. (2018). IGF-I and IGF-BP-3 concentrations at 2 years: Associations with anthropometry and milk consumption in an Indian cohort. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(4), 564–571. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0108-z>
- Willett, W., Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S., Garnett, T., Tilman, D., DeClerck, F., Wood, A., Jonell, M., Clark, M., Gordon, L. J., Fanzo, J., Hawkes, C., Zurayk, R., Rivera, J. A., De Vries, W., Majele Sibanda, L., ... Murray, C. J. L. (2019). Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. In *The Lancet* (Vol. 393, Issue 10170, pp. 447–492). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
- Xian, C. J., Shoubridge, C. A., Read, L. C. (1995). Degradation of IGF-1 in the adult rat
- Xie, Z., Yang, F. (2021). The effects of lycopene supplementation on serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels and cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 56, 102632. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102632>
- Xu, L., Hou, L., Wang, B., Zang, F. (2017). Effects of processing modes on the concentration of insulin-like growth factor 1 in goat milk. *Food and Fermentation Industry* 43,2, 62–66. Doi:10.13995/j.cnki11-1802/ts.201702011.
- Young, N. J., Metcalfe, C., Gunnell, D., Rowlands, M.-A., Lane, J Athene, Gilbert, R., Avery, K. N. L., Davis, M., David, Neal, E., Hamdy, F. C., Donovan, J., Martin, R. M., Holly, J. M. P. (2012). A cross-sectional analysis of the association between diet and insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in men in the United Kingdom. *Cancer Causes Control* 23, 907–017. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9961-6>
- Yun, Z., Zhang, H. P., Cai, X. W., Zhang, L. B. (2007). Kinetic and thermodynamic
- Zhang, F., Xu, L., Chen, S., Wang, B., Shao, Y., Zhao, A., Han, X. (2018). Effects of goat milk fractions on the stability of IGF-I in simulated gastrointestinal conditions. *LWT - Food Science and Technology*, 91(December 2017), 229–234.