

فهرست مطالب

شماره صفحه	عنوان
	فصل اول (مقدمه)
۱	مقدمه ، اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق
۱	سابقه و ضرورت انجام تحقیق
۷	تعریف واژه های اختصاصی
	فصل دوم (مروری بر متون)
۱۰	تغییرات هورمون رشد در سنین مختلف
۱۱	عوامل تغییر دهنده ترشح هورمون رشد
۱۲	تاثیر هورمون رشد بر بافتهای مختلف بدن
۱۲	تغییرات هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و IGFBP۳ در دوران مختلف زندگی
	فصل سوم (مواد و روشها)
۱۵	بیماران
۱۵	محل و مدت انجام مطالعه
۱۵	نمونه مورد مطالعه ، تعداد و روش نمونه گیری

۱۵	روش انجام مطالعه
۱۶	ملاحظات اخلاقی
۱۶	معیارهای ورود به مطالعه
۱۶	معیارهای خروج از مطالعه
۱۷	موارد بررسی شده
۱۷	آنالیز آماری

فصل چهارم (نتایج)

۱۸	نتایج پژوهش
۱۹	بررسی وزن در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
۲۱	بررسی قد در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
۲۳	بررسی هورمون رشد پایه در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
۲۵	بررسی هورمون رشد ۶۰ دقیقه بعد مصرف کلونیدین در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
۲۷	بررسی هورمون رشد ۹۰ دقیقه بعد مصرف کلونیدین در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
۲۹	بررسی سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
۳۱	بررسی سطح سرمی پروتئینهای باند شوونده به فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
۳۳	بررسی پاسخ نرمال و غیر نرمال هورمون رشد به تحریک با کلونیدین در زنان یائسه

در گروه‌های سنی مختلف

فصل پنجم

۳۵	بحث
۳۷	نتیجه گیری
۳۸	پیشنهادات
۳۹	منابع

فهرست جداول

شماره صفحه

عنوان

- ۱۸ جدول ۴-۱: آزمون نرمال بودن توزیع داده ها در متغیرهای مورد بررسی
- ۱۹ جدول ۴-۲: مقایسه وزن در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۱۹ جدول ۴-۳: آنالیز واریانس Anova برای میانگین وزن زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۱ جدول ۴-۴: مقایسه قد در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۱ جدول ۴-۵: آنالیز واریانس Anova برای میانگین قد زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۲ جدول ۴-۶: آزمون تعقیبی دانکن جهت مقایسه میانگین قد در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۳ جدول ۴-۷: مقایسه هورمون رشد پایه در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۴ جدول ۴-۸: آزمون کروسکال والس برای میانگین هورمون رشد پایه زنان یائسه گروههای سنی مختلف
- ۲۵ جدول ۴-۹: مقایسه هورمون رشد ۶۰ دقیقه بعد مصرف کلونیدین در زنان یائسه گروههای سنی مختلف
- ۲۶ جدول ۴-۱۰: آزمون کروسکال والس برای میانگین هورمون رشد ۶۰ دقیقه بعد مصرف کلونیدین در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۷ جدول ۴-۱۱: مقایسه هورمون رشد ۹۰ دقیقه بعد مصرف کلونیدین در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف

- ۲۸ جدول ۴-۱۲: آنالیز واریانس Anova برای هورمون رشد ۹۰ دقیقه
بعد مصرف کلونیدین در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۹ جدول ۴-۱۳: مقایسه فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در زنان یائسه در گروههای
سنی مختلف
- ۲۹ جدول ۴-۱۴: آنالیز واریانس Anova برای میانگین فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در
زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۳۱ جدول ۴-۱۵: مقایسه پروتئینهای بانداشونده به فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در
زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۳۱ جدول ۴-۱۶: آنالیز واریانس Anova برای میانگین پروتئینهای بانداشونده به
فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۳۳ جدول ۴-۱۷: بررسی پاسخ نرمال و غیر نرمال هورمون رشد بعد تحریک
با کلونیدین در زنان یائسه در گروههای سنی مختلف

فهرست نمودارها

عنوان

شماره صفحه

- ۲۰ نمودار ۱-۴: مقایسه وزن زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۲ نمودار ۲-۴: مقایسه قد زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۴ نمودار ۳-۴: مقایسه هورمون رشد پایه زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۲۶ نمودار ۴-۴: مقایسه هورمون رشد ۶۰ دقیقه بعد مصرف کلونیدین زنان یائسه در
گروههای سنی مختلف
- ۲۸ نمودار ۴-۵: مقایسه میانگین هورمون رشد در سه زمان (پایه-۶۰ و ۹۰ دقیقه) در
گروههای سنی مختلف در زنان یائسه
- ۳۰ نمودار ۴-۶: مقایسه فاکتور رشد شبه انسولین ۱ زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۳۲ نمودار ۴-۷: مقایسه پروتئینهای باند شونده به فاکتور رشد شبه انسولین ۱
زنان یائسه در گروههای سنی مختلف
- ۳۴ نمودار ۴-۸: مقایسه پاسخ نرمال و غیر نرمال هورمون رشد به تحریک با
کلونیدین در زنان یائسه گروههای سنی مختلف

مقدمه ،اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق:

در خلال دوره گذر از یائسگی به تدریج، تغییراتی در تولید و متابولیسم هورمونی رخ می دهند. پس از حدود ۴ دهه تولید سیکلیک استروژن و پروستروژن توسط تخمدانها، این اعضا از میزان تولید استروژن می کاهند و در نهایت هر گونه فعالیت سیکلیک خود را از دست می دهند اکثر زنان در دوران یائسگی دچار برخی از آثار کمبود استروژن می شوند. به عبارت دیگر علائمی که غالباً با یائسگی در ارتباط هستند ممکن است مستقیماً مربوط به کمبود استروژن نباشد و چند عاملی یا ناشی از روند پیری باشد. آثار کمبود استروژن ، از ناراحتی کوتاه مدت تا تغییرات طولانی مدتی که می توانند اثر شدیدی بر سلامت زنان داشته باشند متغیر هستند.

قبل از یائسگی سرعت کاهش استخوان کمتر از یک درصد کل بافت استخوان در سال است. پس از یائسگی ، در زنان دچار کمبود استروژن، سرعت کاهش استخوان افزایش می یابد و به پنج درصد در سال می رسد. شواهد نشان می دهند که این کاستی ممکن است با کاهش تدریجی میزان هورمون رشد در اثر افزایش سن ارتباط داشته باشد بنابراین این مطالعه با هدف بررسی رابطه وضعیت ترشحی هورمون رشد، فاکتور رشد شبه انسولین IGF₁ و IGFBP₃ در خانمهای یائسه صورت گرفته است (Jonatan s Berek ۲۰۰۲).

سابقه و ضرورت انجام تحقیق:

بیش از ۳۰ درصد جمعیت زنان در ایالات متحده، در دوران پس از یائسگی به سر می برند و این میزان در حال افزایش است. با وجود همه گیر بودن این دوره از تغییر زندگی، اهمیت طبیعی و روانشناختی این دوران فقط در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است. چون پاسخ زنان به یائسگی متغیر است، اختلالاتی نیز که در این دوران میانه حیات رخ می دهند باید براساس نیازهای هر فرد درمان شوند.

در دوران پس از یائسگی ، میزان بروز اختلالات طبی وابسته به سن به نحو قابل توجهی افزایش می یابد. با وجود این، مشخص شده است که برخی از این اختلالات به ویژه استئوپروز و بیماریهای قلبی عروقی، علاوه بر سن با کمبود استروژن نیز در ارتباط هستند. به همین علت مراقبت از زنان یائسه، باید با تاکید بر درمان جایگزینی هورمونی انجام می شد (Jonatan s Berek ۲۰۰۲).

مکانیسم دقیق عمل حفاظتی استروئیدهای جنسی ناشناخته باقی مانده است. بهر حال معلومات در حال افزایش در این مورد بیانگر وجود واکنش های پیچیده در سطح مولکولی است. عواملی که احتمالاً در این خصوص نقش دارند عبارتند از افزایش جذب کلسیم (احتمالاً به خاطر افزایش متابولیت فعال ویتامین D یا همان ۱ و ۵ دی هیدروکسی ویتامین D در اثر استروژن و نقش رسپتورهای استروژن در استئوبلاستها) تعداد زیادی فاکتورهای رشد وابسته به استروژن و سیتوکین در بازسازی استخوان نقش دارند استروژن تولید سیتوکینهای جذب کننده استخوان از قبیل اینترلوکین ۶ و ۱، عوامل محرک استخوان مانند فاکتور رشد شبه انسولین I و II و همچنین فاکتور رشد تغییر شکل دهنده را تنظیم می کند (لئون، اسپیروف ۱۳۷۹ صفحه ۵۳۰).

عامل دیگری که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است ارتباط بین هورمونها و چاقی است. چاقی تنه ای یک ریسک فاکتور بیماریهای کرونر قلب در زنان است و همراه با وضعیت هورمونی نسبتاً آندروژنتیک هیپرتانسیون، اختلالات متابولیسم چربی و کربوهیدرات است. توزیع چربی در مرکز بدن در خانمها ارتباط مستقیم با افزایش کلسترول توتال، تری گلسیریدها و LDL ارتباط معکوسی دارد.

وضعیت آندروژنتیکی چربیها که در چاقی شکمی دیده می شود، حداقل تا حدودی به واسطه تداخل عمل استروژن و انسولین ایجاد می شود (لئون، اسپیروف، ۱۳۷۹، صفحه ۵۳۰). هورمون رشد آثار وسیعی در بدن دارد. بنابراین حتی اگر نحوه ارتباط بین عملکرد داخل سلولی و آثار کلی هورمون در بدن ناشناخته باشد جای تعجب نیست که همانند انسولین، هورمون رشد بسیاری از روندهای آبخاری آنزیمی داخل سلولی مختلف را فعال نماید. هورمون رشد به سرعت متابولیزه می شود و احتمالاً این عمل تا حدی در کبد انجام می شود نیمه عمر هورمون رشد گردش خون در انسان ۲۰-۶ دقیقه است. برون ده روزانه هورمون رشد در بزرگسالان ۱-۰/۲ میلی گرم در روز محاسبه شده است. غلظت هورمون رشد پایه پلاسما که توسط

رادیو الیمونوآسی در انسان بزرگسال اندازه گیری شده به طور طبیعی کمتر از ۳ نانو گرم در میلی لیتر است. (گانونگ، ویلیام، ۱۳۸۱، صفحه ۲۹۰)

استروژن در تنظیم ترشح GH نقش بازی می کند اخیراً گزارش شده است که این استروئید جنسی زنانه اثرات گوناگونی روی نسبت هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین

(GH/IGF α) اعمال می کند و بستگی به مسیر دادن استروژن دارد که احتمالاً روی تولید IGF α کبدی اثر می گذارد.

تجویز دهانی استروژن به زنان یائسه IGF α را کاهش و غلظت GH را افزایش داد بدون اینکه سطح GH بطور قابل توجهی تغییر یابد. در اینجا به خوبی مشخص است که استروژن می تواند عملکرد GH را تنظیم کند منظور از تجویز دهانی استروژن ، دادن اتینیل استرادیول به صورت خوراکی به مقدار دوز روزانه ۲۰mgr می باشد. GH باعث رشد و توسعه بافت‌های مختلف بدن شامل بافت‌های اسکلتی و بافت‌های مرتبط می شود و غلظت پروپیتیدهای در گردش برای کلاژن را افزایش می دهد. چون در طول درمان با GH سنتز کلاژن تحریک شد.

بعلاوه تشکیل استخوان و turnover استخوان به وسیله GH سرم تحریک می شود و استئوکالین و دفع هیدروکسی پرولین ادراری افزایش می یابد. این احتمال وجود دارد که این اثرات آنابولیک GH به واسطه IGF α و از گیرنده مخصوص IGF α که در فیبروبلاستها و استئوبلاستها وجود دارد انجام می شود و IGF α مستقیماً سنتز کلاژن و نسخه برداری این سلولها را تحریک می کند. نتایج حاصل از دریافت trans dermal استروژن بیان می کند که استروژن تولید IGF α را تحریک

می کند و عملکرد استئوبلاستیک را افزایش داده و باعث تحریک سنتز کلاژن استخوانی و غیر استخوانی می گردد منظور از دریافت trans dermal دریافت $1\alpha,25(OH)_2D_3$ سترادیول به میزان روزانه ۱۰۰ μ gr بصورت skin patch می باشد (Journal of bone and mineral research ۲۰۰۲). IGF α یک تنظیم کننده بزرگ متابولیسم در بدن است. اثرات آنابولیکی روی عضله و استخوان و اثرات کاتابولیکی روی چربی دارد و همچنین یک نقش در میانگین رشد دارد. تنظیم دقیق اثرات IGF α میان تولیدات بافت‌های نزدیک اتفاق می افتد. IGFBP مختلف که به عنوان مهار کننده و تحریک کننده می باشند اثر تنظیمی را اغلب به وسیله IGFBP پروتئاز های ویژه و غیر ویژه انجام می دهند. (Robert .c (۲۰۰۳).

شروع درمان بزرگسالان با کمبود هورمون رشد در ابتدا نتایج درهمی داشت و در مطالعات کوتاه مدت تغییراتی در BMD ایجاد نشد و یا یک کاهش در BMD دیده شد. با وجود این، علائمی هم برای تشکیل استخوان و هم افزایش جذب مجدد استخوان مشاهده شد. در مطالعات طولانی مدت یک الگویی یافت شد بطوری که در روی استخوان با BMD

کم درمان به GH انجام شد و بعد ۶ ماه مورد بررسی قرار گرفت و فهمیدند یک مقدار افزایش در BMD ایجاد شده و بعد ۶ سال درمان مشخص شد که به طور مزمین مقدار BMD افزایش یافته و این افزایش حتی بعد توقف درمان با GH هم ادامه یافته است (Becker KL ۲۰۰۱, ۲۲۷۶)

یک تعداد مطالعات آزمایشگاهی انجام شده تا مشخص شد که هورمون رشد در متابولیسم استخوانها یک اثر مستقیمی روی استئوبلاستهای انسان دارد و تکثیر و تحریک استئوبلاستها را افزایش می دهد و این عمل را از راههای مختلفی مثل افزایش محصولات آکالین فسفاتاز، سنتوکالین و کلاژن انجام می دهد. اثر IGF₁ روی استئوبلاستها هم یک اثر آنابولیکی می باشد و باعث افزایش تعداد سلولها و تحریک تولید ماتریکس می شود.

نسبت GH/ IGF₁ می تواند به وسیله سوء تغذیه نیز تغییر یابد برای همین پایداری GH را ارزیابی می کنیم در این موارد سطح IGF₁ کاهش می یابد اما میزان GH در گردش افزایش می یابد (Robert . c (۲۰۰۳).

طبق مطالعات انجام شده معین شد که در کودکان با مرحله نهایی بیماری کبدی بیشترین تغییرات در سطوح سرمی IGF₁ و IGFBP ایجاد می شود. فرض شده که این تغییرات در اثر ایجاد تغییر در میان mRNA در کبد ایجاد می شود. سطوح سرمی IGF₁ و IGFBP₂ به وسیله رادیوایمونواسی اندازه گیری می شود و IGFBP₃ به وسیله رادیوایمونومتريک اسی ارزیابی می شود. در بیماران سیروزی طبق مطالعات انجام یافته، آنومالیهای بزرگی در محور GH – IGF₁ – IGFBP یافت شد. میزان GH سرم افزایش می یابد. سطوح IGF₁ عموماً در عیوب کبدی کاهش می یابد. ایجاد تغییرات قابل ملاحظه در IGFBPs منجر به افزایش در IGF₁ و IGFBP₂ و کاهش در IGFBP₃ می شود.

Richard I.G , PAUL A.Crossey S.Jones , ALASTAIR J. BAKER, BERNARD (ORTMAN and JOHN P. MIELL. ۲۰۰۱)

GH به طور مستقیم یا غیر مستقیم با تولید IGF₁ باعث توسعه و افزایش پروتئین و باعث تجزیه چربی بدن می گردد. GH باعث تولید IGF₁ در بیشتر بافتها هدف مخصوصاً در کبد می شود که بیشترین IGF₁ در گردش را تولید می کند.

GH در گردش به دو فرم باند شده و آزاد وجود دارد. تقریباً ۵۰٪ هورمون رشد سرم با پروتئین متصل شونده به GH (GHBP) در اتصال می باشد که به وسیله جدا شدن قسمت پروتئینی بخش خارج سلولی گیرنده GH کبد تولید می شود.

در طول رشد بلوغی میزان GH ناگهان افزایش می یابد و غلظت GH سرم از غلظت GHBP بیشتر می شود یعنی یک افزایش در فعالیت بیولوژیکی GH یعنی در میزان GH آزاد ایجاد می شود. رها شدن GH از سوماتوتروپهای غده هیپوفیز بطور اولیه به وسیله عکس العمل دو هورمون هیپوتالاموسی (GHRH) و سوماتواستاتین کنترل میشود (James n. ۱۹۹۹) Roemmich and Aland . Rog ۲۰۹-۲۰۴

سوماتواستاتین رها شدن GH را کاهش می دهد ولی اثر کمی روی سنتز آن دارد. عکس العمل نوروآندوکراین رهایی هورمون رشد یک ریتم روزانه شبانه ایجاد کرده و بیشترین رهایی GH در طول خواب شبانه اتفاق می افتد و باعث ایجاد یک افزایش در میزان GH می شود استروئیدهای جنسی رهایی GH را افزایش می دهد. میزان GH سرم در طول اواسط رو به پایان بلوغ بالا می رود که همراه با افزایش مشخص هورمونهای استروئیدی در گردش می باشد. استروژن و تسترون ترشح GH را با افزایش حجم ترشح و سرعت ترشح GH افزایش می دهد اما اثری روی نیمه عمر GH یا تکررترشح GH ندارد. (James n. ۱۹۹۹) Roemmich and Aland . Rog ۲۰۹-۲۰۴

غلظت GH سرم در دختران بیش از پسران می باشد که به دلیل غلظت بالای استروژن در زنان می باشد. حتی در پسران به نظر می رسد که میزان آن به همان مقدار دوران ابتدایی بلوغ می باشد.

این سوال اخیراً توسط Gemer oglu مطرح شد که در سال ۱۹۹۷ بعد تزریق استرادیول در پسران در ترشح طبیعی هورمون رشد بعد از ۲۰ ساعت کاهش رخ داده است. این تزریق همچنین غلظت تستوسترون را کاهش داد پس پیشنهاد شد که بین استروژن و تستوسترون در کنترل ترشح GH ارتباط مهمی وجود دارد.

ارزیابیهای مهمی بین تغییرات بلوغ در غلظت استروئیدهای جنسی سرم که به دنبال آن تغییراتی در میزان GH اتفاق می افتد انجام گرفت. هورمونهای استروئیدی جنسی شاید علامت بیولوژیکی مهمی برای شروع تغییرات GH دوران بلوغ و وضعیت بدن و توزیع چربی باشد.

در کودکان با کمبود GH، تعداد سلول چربی زیر پوست کم بوده و اندازه سلولهای چربی زیر پوست و حجم کلی چربی افزایش یافته است درمان با GH باعث افزایشی تعداد سلولها و حجم آنها و نهایتاً کاهش حجم کلی چربی می شود (James n. Roemmich and ۱۹۹۹) (Aland . Rog ۲۰۹-۲۰۴).

افزایش سن با کاهش ترشح هورمون رشد و کاهش غلظت سرمی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ همراه است. محور هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ توسط فاکتور های مربوط به روش زندگی نیز تحت تاثیر قرار می گیرد بطور مثال سیگار کشیدن فاکتور رشد شبه انسولین ۱ سرم را کاهش می دهد حال آنکه فعالیت فیزیکی باعث افزایش ترشح هورمون رشد می گردد تصور می شود محور هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ یکی از تعیین کننده های اساسی میزان توده استخوانی بالغین باشد. (Rudolf Froesh , Mehboob A, Hussain , Ghristoph schmid and Jurgen Zapf ۲۰۰۳)

هدف کلی:

در خانمهای یائسه GH، IGF۱ و IGFBP۳ تعیین وضعیت ترشحاتی

اهداف اختصاصی:

۱. تعیین وضعیت ترشحاتی GH خانمهای یائسه
۲. تعیین وضعیت ترشحاتی IGF۱ در خانمهای یائسه
۳. تعیین وضعیت ترشحاتی IGFBP۳ در خانمهای یائسه

فرضیات یا سوالات:

- ۱) آیا ارتباطی بین مقادیر هورمون رشد و میزان بروز اختلالات طبی دوران یائسگی وجود دارد؟
- ۲) آیا مقادیر هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ پروتئینهای باند شونده به فاکتور رشد شبه انسولین در دوران یائسگی تغییر می یابد؟
- ۳) آیا رابطه ای بین سن و میزان هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و پروتئینهای باند شونده به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ در خانمهای یائسه وجود دارد؟

تعریف واژه های اختصاصی:

GH (Growth hormone):

هورمون رشد که یک هورمون پلی پپتیدی تک زنجیره دارای ۱۹۱ اسید آمینه است و وزن مولکولی آن ۲۲۰۰۵ می باشد و از غده هیپوفیز قدامی ترشح می شود. ترشح هورمون رشد توسط هورمون محرک ترشح هورمون رشد (GHRH) در هیپوتالاموس که یک تنظیم کننده مثبت می باشد. تنظیم می گردد ترشح هورمون رشد تا پایان عمر ادامه دارد اگر چه بعد از بلوغ قسمت اعظم رشد بدن متوقف می شود. اخیرا هورمون ghrelin کشف شده که میزان ترشح GH را تعیین می کند اگر چه نقش فیزیولوژیک آن هنوز ناشناخته می باشد. GH در گردش با GHBP که یک جزء پروتئولیتیک از گیرنده GH است ارتباط دارد. محل اولیه فعالیت هورمون رشد، کبد است و آن عملکرد (فاکتور رشد شبه انسولین را تعیین می کند اگر چه هورمون رشد اثر مستقیمی روی تعدادی از بافتها مثل استخوان و رشد اپی فیز دارد.

هورمون رشد دارای اثرات پایه زیر در روند متابولیسمی بدن می باشد:

- ۱: افزایش میزان سنتز پروتئین در همه سلولهای بدن
- ۲: کاهش میزان مصرف کربوهیدرات توسط همه یا اکثر سلولها
- ۳: افزایش بسیج چربیها و مصرف چربیها برای تولید انرژی
- ۴: احتباس سدیم، پتاسیم و آب و افزایش سطح سرمی فسفات غیر آلی (Robert . c ۲۰۰۳, گایتون، آرتور، ۱۳۸۵، صفحه ۵۳۰).

IGF₁ (Insulin like Growth factor):

فاکتور رشد شبه انسولین ۱ که یک پلی پپتید تک زنجیره ای است و به وسیله بافتهای مختلف زیادی تولید می شود. منبع اولیه IGF₁ در گردش، کبد است ۹۰-۹۵٪ IGF₁ در گردش به صورت ترکیب با IGFBP₃ می باشد (Robert . c ۲۰۰۳).

IGF₁ هورمون هدف محیطی GH است و بصورت فیدبکی باعث مهار GH می شود استروژنها سبب القای ترشح GH و در مقابل، افزایش مزمن گلوکوکورتیکوئیدها باعث مهار ترشح این هورمون می گردد (دنيس كاسپر آنتونی، فوسی، ۲۰۰۸، صفحه ۱۴۴)

IGFBP₃ (Insulin-like growth factor binding protein 3):

پروتئین های اتصال با تمایل زیاد به IGF موجود در گردش خون که فعالیت زیستی IGF را کنترل می نماید. شش پروتئین اتصال IGF مختلف، با الگوهای مختلف توزیعی در بافتهای متفاوت، شناسایی شده اند. همه آنهايي که در پلاسما حضور دارند و پروتئین اتصال IGF شماره ۳ (IGFBP₃) مسئول ۹۵٪ اتصال در گردش خون می باشند (گانونگ، ویلیام، ۱۳۸۱ صفحه ۲۹۰).

سطح IGFBP₃ بستگی به میزان GH دارد و به عنوان پروتئین ناقل اصلی IGF₁ در گردش خون عمل می کند. کمبود هورمون رشد و سوء تغذیه معمولا با کاهش سطوح IGFBP₃ همراه است (Jonatan s Berek ۲۰۰۲).

خانم یائسه :

یائسگی بصورت قطع دائمی قاعدگی در مدت یکسال تعریف می شود. از نظر فیزیولوژیک با کاهش سطح استروژن که از فقدان عملکرد فولیکولی ناشی می شود ارتباط دارد. این دوران معمولا از اواسط دهه پنجم زندگی آغاز می شود و اغلب اختلالاتی نیز در این دوران میانه حیات رخ می دهد که باید براساس نیازهای هر فرد درمان شوند (Jonatan s Berek ۲۰۰۲).

دکتر الفت بخش عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران با اشاره به این مطلب که سن یائسگی در زنان کاملا متفاوت با یکدیگر است اظهار داشت در اغلب موارد یائسگی بین ۴۰ تا ۵۰ سالگی اتفاق می افتد ولی عوامل مختلفی از جمله ارث در تغییر این سن دخالت دارند و ندرتا بعضی از افراد در سنین ۳۰-۴۰ سالگی و حتی زودتر ممکن است دچار یائسگی شوند که از آن تحت عنوان یائسگی زودرس یاد می شود که در این حالت ممکن است که تخمدانها کاملا از کار بیافتند. ارگانهایی که در طول دوران یائسگی بسیار سخت تحت تاثیر قرار می گیرند عبارتند از: استخوانها که ساخت و ساز آنها کاهش یافته و احتمال بروز پوکی استخوان در این افراد بسیار بالا است.

گرگرفتگی از دیگر عوارض مشکل ساز برای زنان یائسه است که آنها را به تعویق بیش از حد در طی روز و یا مواجهه با چندین نوبت حملات گرگرفتگی مبتلا می کند به این شکل که اول فرد احساس گرمای زیاد می کند و افزایش تعریق خصوصا در ناحیه سر و گردن و به دنبال آن از دست دادن گرما، لرز را به همراه دارد. Key K.Y. Ho and ANDREW J. (۲۰۰۰)

هورمون درمانی که در زنان یائسه برای مقابله با پوکی استخوان انجام می شود احتمال ابتلا به سرطان روده را کاهش می دهد. براساس مقاله ای که در مجله همه گیرشناسی سرطان چاپ شده ، یافته جدید همراه با افزایش مشکلات قلبی عروقی و سرطان سینه در اثر هورمون درمانی در زنان یائسه را پیچیده تر می کند. در این مطالعه اطلاعات مربوط به ۵۷ هزار زن را که به مدت ۱۵ سال بررسی کرده و متوجه شدند که تا ۲۶٪ کاهش احتمال ابتلا به سرطان روده در زنانی که از هورمون درمانی استفاده کرده اند دیده شده است. جالب توجه است که در زنانی که هورمون درمانی حداقل ۵ سال است که متوقف شده ، کاهش احتمال ابتلا به سرطان روده ۴۵٪ بوده است . هنوز مکانیسم دقیق اثر این هورمونها در کاهش سرطان روده مشخص نشده و نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه وجود دارد . (Key K.Y. Ho and ANDREW J.(۲۰۰۰).

تغییرات هورمون رشد در سنین مختلف:

الگوهای رشد از هر گونه ای به گونه دیگر متغیر است. در انسان دو روده رشد سریع وجود دارد. مرحله اول در کودکی و مرحله دوم در آخر بلوغ درست قبل از توقف رشد قرار دارد. رشد سریع مرحله اول تا حدی ادامه رشد جنینی است. اوج دوره رشد دوم، در زمان بلوغ به علت هورمون رشد، آندورژنها و استروژنها است و توقف بعدی رشد تا حد زیادی به علت بسته شدن اپی فیزها توسط استروژنها می باشد. از آنجایی که دختران زودتر از پسران بالغ می شوند این اوج رشد در دخترها زودتر ظاهر می شود. البته در هر دو جنس میزان رشد تک تک بافتها متفاوت است .

غلظت پلاسمایی هورمون رشد در نوزادان زیاد است. به دنبال آن، متوسط غلظت در حال استراحت افت می کند اما نیزه های ترشح هورمون رشد به ویژه حین بلوغ ، بزرگتر می شوند بنابراین میانگین غلظت پلاسمایی ۲۴ ساعته افزایش می یابد: مقدار آن در بزرگسالان طبیعی ۲-۴ نانوگرم در میلی لیتر است اما در کودکان ۵-۸ mg/ml می باشد.

غلظت IGF₁ پلازما حین طفولیت بالا می رود و در سن ۱۳-۱۷ سالگی به پیک خود می رسد در مقابل ، غلظت IGFII در سراسر رشد بعد از دوران جنینی ثابت است.

اوج رشد که در زمان بلوغ رخ می دهد تا حدی به علت اثر آنابولیکی پروتئین آندروژنهاست و ترشح آندروژنهای غده فوق کلیه را در این زمان در هر دو جنس افزایش می دهد. البته این رشد به علت میان کنش بین استروئیدهای جنسی، هورمون رشد و IGF₁ نیز می باشد. درمان با استروژنها و آندروژنها پاسخهای هورمون رشد به تحریکاتی مثل انسولین و آرژنین را افزایش می دهد. استروئیدهای جنسی نیز IGF₁ پلازما را افزایش می دهند اما افراد مبتلا به کمبود هورمون رشد نمی توانند این افزایش را ایجاد کنند. لذا بدیهی است که هورمون جنسی موجب افزایش دامنه نیزه ها در ترشح هورمون رشد که ترشح IGF₁ را افزایش می دهد شود و این روند به نوبه خود باعث رشد می گردد (گانونگ ، ویلیام ، ۱۳۸۱ صفحه ۲۹۰).

ترشح هورمون رشد به صورت ضربانی انجام می شود و هنگام شب سطح آن به بالاترین حد خود می رسد که عموماً با شروع خواب ارتباط دارد. میزان ترشح هورمون رشد با

افزایش سن به شکل قابل ملاحظه ای کاهش پیدا می کنند به نحوی که میزان تولید آن در دوران میانسالی حدود ۱۵٪ میزان تولید آن در دوران بلوغ است. این تغییرات موازی با کاهش توده خالص عضلانی بدن با افزایش سن رخ می دهند (Key K.Y. Ho and ANDREW J. ۲۰۰۰).

عوامل تغییر دهنده ترشح هورمون رشد:

ترشح GH همچنین در افراد چاق نیز کاهش می یابد ولی سطح IGF۱ معمولاً حفظ می شود. این مساله نشان می دهد که نقطه تنظیم کنترل فیدبکی در این افراد تغییر کرده است. افزایش سطح GH در طی یک ساعت از شروع خواب عمیق و همچنین پس از ورزش، استرس فیزیکی، تروما و سپسیس رخ می دهد. مجموع ترشح ۲۴ ساعته هورمون رشد در زنان بیشتر است و همچنین با درمان جایگزینی استروژن نیز تشدید می شود.

ترشح هورمون رشد عمیقاً تحت تاثیر عوامل تغذیه ای قرار دارد. با استفاده از روشهای جدید اندازه گیری هورمون رشد براساس لومینسانس شیمیایی فوق حساس، می توان با حساسیت ۰.۰۰۲ میکروگرم بر لیتر نشان داد که مصرف گلوکز باعث مهار تولید هورمون رشد به میزان کمتر از ۰.۷ میکروگرم بر لیتر در رتان و کمتر از ۰.۰۷ میکروگرم بر لیتر در مردان می شود. سوء تغذیه مزمن یا گرسنگی طولانی مدت باعث افزایش تناوب ضربانات و حداکثر ترشح هورمون رشد می گردد. ترشح هورمون رشد به وسیله تجویز وریدی آرژینین دوپامین و آپومورفین که یک آگونیست گیرنده دوپامین است و نیز به واسطه مسیره های آلفا آدرنرژیک تحریک می شود. بلوک بتا آدرنرژیک سبب افزایش هورمون رشد پایه و تشدید هورمون رشد به واسطه GHRH و انسولین می شود.

ترشح هورمون رشد در مردان حالت ضربانی بیشتری دارد، در مقایسه با زنان که ترشح هورمون رشد در آنها نسبتاً مداوم است این مساله می تواند عامل بیولوژیک مهمی در تعیین الگوهای رشد خطی و القای آنزیمهای کبدی باشد (دنیس کاسپر آنتونی، فوسی، ۲۰۰۸، صفحه ۱۴۴).

تاثیر هورمون رشد بر بافتهای مختلف بدن:

رشد خطی استخوان در نتیجه فعالیتهای پیچیده هورمونها و فاکتورهای رشد مختلف، از جمله IGF α رخ می دهد. GH تمایز سلولهای پر کند روسیت اپی فیز را تحریک می نماید. این سلولهای پیش ساز به صورت موضعی IGF α تولید کرده و همچنین به این فاکتور رشد پاسخ می دهد.

با اینکه هورمون رشد اثرات مستقیمی بر بافتهای هدف اعمال می کند ولی بسیاری از اثرات فیزیولوژیک آن بصورت غیر مستقیم و از طریق IGF α صورت می گیرند که یک فاکتور قوی رشد و تمایز است. منبع عمده IGF α موجود در گردش خون، کبد است. IGF α در بافتهای محیطی، اثرات پاراکرین موضعی اعمال می کند که ظاهراً هم مستقل و هم وابسته به GH هستند. بنابراین تجویز هورمون رشد سبب افزایش سطح IGF α موجود در گردش خون و همچنین تحریک تولید IGF α در بافتهای مختلف می گردد (Key K.Y. Ho and (ANDREW J. ۲۰۰۰).

تغییرات هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و پروتئینهای باند شونده به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ در دوران مختلف زندگی:

IGFBP α و IGFBP α فعالیت موضعی بافتی IGF را تنظیم می کنند ولی به مقادیر قابل توجهی از IGF α موجود در گردش خون اتصال نمی یابند. غلظت IGF α سرم عمیقاً تحت تاثیر فاکتورهای فیزیولوژیک مختلف است. سطح این عامل در طی بلوغ افزایش یافته و در ۱۶ سالگی به حداکثر خود می رسد و متعاقباً با افزایش سن بیش از ۸۰٪ کاهش می یابد. غلظت IGF α در زنان بیشتر از مردان است. از آنجا که هورمون رشد مهم ترین عامل تعیین کننده سنتز IGF α به وسیله کبد است. بنابراین ناهنجاری های سنتز یا عملکرد GH، سطح IGF α را کاهش می دهند. در شرایط هیپوکالریک مقاومت به هورمون رشد افزایش می یابد. بنابراین سطح IGF α در کاشکسی، سوء تغذیه و سپسیس ترول می کند (دنیس کاسپر آنتونی، فوسی، ۲۰۰۸، صفحه ۱۴۴).

میزان ترشح هورمون رشد از روزی به روزی با توجه به نیاز متابولیکی بدن تغییر واضحی می یابد بعد از بلوغ، ترشح هورمون رشد کمی کاهش مییابد ولی هرگز متوقف نمی شود. هورمون مانند سابق به عمل خود ادامه داده و سنتز پروتئین را تحریک کرده و

تشکیل سایر عناصر سلولی را موجب می شود. با این همه تا این سن اکثر استخوان های بدن تا آخرین حد ممکن رشد یافته اند بنابراین رشد اسکلت بدن متوقف می شود (گایتون، آرتور، ۱۳۸۵ صفحه ۳۸۵).

ترشح هورمون رشد در زمان بلوغ بیشتر از هر وقت دیگر است و در بزرگسالی کاهش می یابد. این امر ممکن است تا حدودی مسئولیت افت وزن بی چربی بدن و افزایش وزن چربی باشد که از خصایص پیری است.

هورمون رشد و فاکتورهای مربوط به آن می توانند بر ترشح هورمونهای جنسی موثر باشند. نشان داده شده که درمان با هورمون رشد موجب پیش برد بلوغ می شود این احتمال وجود دارد که هورمون رشد و عوامل مرتبط با آن نظیر فاکتور رشد شبه انسولین ۱ با افزایش توانایی ترشح سلولهای لیدبگ باعث سرعت بخشیدن به روند بلوغ شود. با در نظر گرفتن درصد نسبتا بالای افراد مبتلا به بیماریهای مربوط به تغییرات ترشح هورمونهای جنسی؛ در یک مطالعه اثر هورمون رشد و IGF α بر تحریک گنادها برای ترشح تستوسترون مورد مطالعه قرار گرفته است و نتیجه گیری شد که IGF α بر ترشح تستوسترون و لذا بلوغ جنسی موثر نبوده و حتی اثر هورمون رشد و hcG را بر ترشح تستوسترون کاهش می دهد ولی تزریق GH باعث افزایش چشمگیر ترشح تستوسترون شد.

ترشح هورمون رشد از طریق هیپوتالاموس کنترل می شود. هیپوتالاموس هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GRH) و هورمونهای مهار کننده رشد یعنی سوماتواستاتین، به داخل خون هیپوفیزی باب ترشح می شود و آسیبهای هیپوتالاسمی یا برش ساقه هیپوفیز، ترشح هورمون رشد را مهار می نماید. اگر هورمون رشد به صورت ثابت و پیوسته و فقط در کودکان ترشح می شد کنترل هیپوتالاموسی ترشح آن احتمالا عجیب به نظر می رسد. اما مقادیر زیادی GH در هیپوفیزهای بزرگسالان همانند کودکان وجود دارد و هم در کودکان و هم بزرگسالان میزان ترشح هورمون رشد دچار نوسانات خود بخودی و سریع شده و در پاسخ به تحریکات ویژه ی به طور مشخص تحت تاثیر قرار می گیرد و افزایش یا کاهش می یابد. ترشح GH دوره ای است و با اکثر تغییرات GH (نه همه آنها) منطبق است. Key (K.Y. Ho and ANDREW J. ۲۰۰۰).

ترشح هورمون رشد ، همانند ترشح سایر هورمونهای هیپوفیز پیشین تحت کنترل است . هورمون رشد ، IGF₁ گردش خون را افزایش می دهد و IGF₁ به نوبه خود با عمل مهارى مستقیم بر ترشح هورمون رشد در هیپوفیز اثر خود را اعمال می کند. این هورمون ترشح سوماتواستاتین را نیز تحریک می کند (گانونگ ، ویلیام ، ۱۳۸۱ صفحه ۲۹۰).

ترشح GH در افراد مسن کاهش می یابد و توجه زیادی به تزریق هورمون رشد برای مقابله با پیری معطوف شده است. میزان ترشح IGF₁ قبل از تولد مستقل از GH است اما بعد از تولد توسط هورمون رشد تحریک می شود و فعالیت تحریک کننده رشد از خود نشان می دهد. غلظت آن در پلاسما حین کودکی بالا می رود و در زمان بلوغ به حداکثر خود می رسد؛ آنگاه در سن پیری غلظت آن کاهش می یابد. IGF II به مقدار زیادی مستقل از هورمون رشد است و در رشد جنینی قبل از تولد نقش دارد. در بزرگسالان ژن IGF II فقط در شبکه کروئید و پرده های مننژ بیان می شود. تغییرات IGFBP₃ نیز هماهنگ با IGF₁ در بدن صورت می گیرد. (گانونگ ، ویلیام ، ۱۳۸۱ ، صفحه ۲۹۰).