

دو فصلنامه طب جنوب

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال پنجم ، شماره ۱ ، صفحه ۱۶-۸ (شهریور ۱۳۸۱)

فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF - I) I

در بیماران تالاسمی و رابطه آن با تراکم استخوان و بلوغ

دکتر سید محمود طباطبایی^۱، دکتر محمد کامگار^۲، دکتر علیرضا عبدالله شمشریاساز^۳،

دکتر میررضا بخیرنیا^۴، دکتر محمدرضا حبیبزاده^۵، دکتر امیر هوشنگ عبدالله شمشریاساز^۶، دکتر باقر لاریجانی^۷*

^۱ استاد جراحی مغز و اعصاب ، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ پزشک عمومی ، پژوهشگر مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

^۳ پزشک عمومی ، بنیاد بیماریهای خاص ، معاونت آموزش و پژوهش

^۴ استاد، فوق تخصص غدد درون‌ریز ، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

چکیده

مقدمه : مطالعات گذشته نشان داده است که سطح IGF-I سرم در بیماران تالاسمیک پایین‌تر از افراد نرمال است. IGF-I نقش مهمی در رشد و تشکیل استخوان دارد. در این مطالعه وضعیت IGF-I در بیماران نوجوان تالاسمیک و ارتباط آن با بلوغ و اختلالات تراکم استخوانی بررسی شده است.

مواد و روشها : ۲۰۶ بیمار تالاسمیک و ۲۲۹ نفر به عنوان گروه شاهد از سن ۱۰ تا ۲۰ سالگی در این مطالعه شرکت کردند. IGF-I سرم توسط رادیوایمونواسی RIA و تراکم استخوان توسط Dual-Energy X-ray Absorptiometry اندازه‌گیری شد.

نتایج : میزان IGF-I سرم، تراکم استخوانی گردن ران و ناحیه فقرات کمری در بیماران تالاسمیک کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0.001$). در ۲۷/۹٪ بیماران تالاسمیک ، سطح IGF-I سرم ، زیر ۲ انحراف معیار از میانگین گروه شاهد (هم سن و هم جنس) بود (۳۰/۴٪ در پسرها و ۲۵/۳٪ در دخترها). این کمبود در مراحل تاثر I ، II و III بیشتر از مراحل IV و V تاثر دیده شد (۳۰/۸٪ در مقابل ۸/۷٪، $P = 0.027$). میانگین سطح IGF-I سرم به طور معنی‌داری در دختران (مرحله تاثر I) بیشتر از دختران (مرحله تاثر II) بود ($p = 0.013$)؛ ولی این قضیه در مورد پسران تالاسمیک صدق نمی‌کرد. در بیماران تالاسمیک در مقایسه با گروه شاهد ، Z-Score تراکم استخوانی در ناحیه فقرات کمری و استخوان ران به ترتیب در ۶۵/۸٪ و ۱۵/۶٪ موارد کمتر از -۲ بود ($p < 0.005$). فراوانی Z-Score تراکم استخوانی در ناحیه فقرات کمری در پسران تالاسمیک بیشتر از دختران تالاسمیک بود (۷۳/۳٪ در مقابل ۵۷/۴٪؛ $p = 0.018$). ارتباط مثبتی بین IGF-I SDS و Z-Score تراکم استخوانی ناحیه فقرات کمری در مراحل تاثر III ($p = 0.027$ و $r = 0.316$) و IV ($p = 0.027$ و $r = 0.519$) دیده شد؛ چنین ارتباطی در مراحل I و II تاثر دیده نشد. نتیجه‌گیری : بیماران تالاسمیک دارای سطح پایینی از IGF-I بوده و ارتباط مستقیمی که در مراحل بالای بلوغ بین آن و تراکم استخوان وجود دارد ، بیانگر نقش مهم IGF-I در مینرالیزاسیون استخوان در حضور هورمون های استروئیدی می باشد .

واژگان کلیدی: تالاسمی، تراکم استخوان، IGF-I، بلوغ

* تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم - تلفن: ۰۲۶۹۰۲۰۳-۸۰ فاکس: ۰۲۹۹۹۳-۸۰

مقدمه

معیارهای خونی (ارزیابی لام خون محیطی و الکتروفورز) در تمام موارد تایید شد. تمام این بیماران از اوایل دوران زندگی هر ۴-۵ هفته یکبار Packed RBC دریافت می‌کردند تا هموگلوبین قبل از ترانسفوزیون آنها بالای ۹/۵ mg/dl بماند. این بیماران روزانه ۲۰-۵۰ mg/kg دسفریوکسامین بعنوان چلاتور آهن دریافت می‌کردند. اطلاعات دموگرافیک و سابقه پزشکی بیماران که شامل زمان شروع و مدت انتقال خون و درمان با چلاتور نیز می‌شد توسط پزشکان گرفته شد.

تعداد ۲۲۹ (۵۲/۹ درصد پسر) فرد سالم به عنوان گروه شاهد از مدارس و دانشگاه‌های مختلف در تهران انتخاب شدند. معیارهای خروج از گروه شاهد شامل بیماریهای مزمن موثر بر روی سطح IGF-I سرم یا تراکم استخوانی، بیماری طولانی‌تر از ۲ هفته در ۶ ماه اخیر یا مصرف داروهایی از جمله گلوکوکورتیکوئید، هورمونهای استروئیدی، داروهای ضد تشنج، داروهای ضد جذب، فلوراید یا هورمون رشد می‌شد. جدول (۱) خصوصیات دموگرافیک و آنتروپومتریک بیماران و گروه شاهد را نشان می‌دهد. رضایت‌نامه از تمام شرکت‌کننده‌ها با قیم (ولی) آنها گرفته شد. مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران تایید شد. قد ایستاده تمام بیماران و گروه کنترل با دقت ۰/۱ سانتی‌متر و وزن توسط ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. صدکهای وزن و قد توسط منحنی رشدی^۱ NCHS بررسی شد. کوتاهی قد به صورت قد زیر صدک ۳ برای سن مشخص شد. شاخص توده بدنی (BMI) به صورت (kg/m^2) محاسبه شد. مراحل مارشال تانر براساس اندازه پستان در دختران و اندازه بیضه در پسران توسط متخصص غدد بررسی شد. اندازه بیضه با ارکیدومتر Prader مشخص شد در صورتی که دو بیضه اندازه یکسان نداشتند، بیضه بزرگتر ملاک قرار می‌گرفت. نمونه‌های خون در اوایل بعد از ظهر از ورید آنتی‌کوبیتال

بتا تالاسمی یک بیماری ارثی است که به صورت مغلوب به ارث می‌رسد. این بیماری اولین بار توسط کولی و Cooley و لی Lee توضیح داده شده است (۱). در این بیماری ساخت زنجیره بتای هموگلوبین دچار اشکال می‌شود (۲). در چندین مطالعه کاهش سطح IGF-I سرم در بیماران تالاسمی نشان داده شده است (۳-۶). IGF-I واسطه یک سری از اعمال هورمون رشد است. این پپتید اعمال درون‌ریز (اندوکراین)، پزاریز (پاراکراین) و خودریز (اتوکراین) دارد (۷).

IGF-I اثرات تنظیمی مهمی بر تمایز و تکثیر استئوبلاست‌ها، فعالیت کلاژناز و ترجمه ژن و ساخت کلاژن دارد و در نتیجه به عنوان یک عامل مهم در تشکیل ماتریکس استخوانی مطرح می‌شود (۸-۱۵). تغییرات میزان IGF-I در گردش و IGF-I اسکلتی در چندین مطالعه مشابه گزارش شده است و چنین نتیجه گرفته شده که غلظت سرمی این پپتید می‌تواند بیانگر وضعیت استخوانی باشد (۱۶). بتا تالاسمی ماژور همراه با مشکلات قابل توجه استخوانی است (۱۷). کاهش توده استخوانی، درد اسکلتی و شکستگی استخوان به طور شایع در بیماران تالاسمی ماژور دیده می‌شود (۱۸). استئوپروز با کاهش توان استخوانی، و افزایش خطر شکستگی مشخص می‌گردد (۱۹). محتوای غیر طبیعی استخوان حتی در بیماران تالاسمی که تحت درمان مناسب و کافی هستند نیز گزارش شده است (۱۹ و ۲۰). در این مطالعه سطح سرمی IGF-I و تراکم استخوانی ناحیه فقرات کمری و استخوان ران و ارتباط احتمالی آنها در بیماران بتا تالاسمیک نوجوان ایرانی بررسی شده است.

مواد و روشها

۲۰۶ (۴۷/۲ درصد پسر) بیمار بتا تالاسمی وابسته به انتقال خون به صورت تصادفی از ۶ مرکز مرجع تالاسمی در تهران انتخاب شدند. تشخیص بتا تالاسمی براساس

نتایج

در بیماران تالاسمیک میانگین IGF-I سرم به طور معنی‌داری از گروه شاهد پایین‌تر بود (جدول ۲). بین IGF-I سرم دختران و پسران در بیماران تالاسمیک و در گروه شاهد تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. ۲۷/۹٪ بیماران تالاسمی (۳۰/۴٪ در پسران و ۲۵/۳٪ در دختران)، IGF-I سرم زیر ۲ انحراف معیار نسبت به گروه شاهد (همانگ از لحاظ جنس و سن) داشتند. در بیماران تالاسمیک بین IGF-I SDS و سن ارتباط منفی وجود داشت (p=۰/۰۰۲ و r=-۰/۲۲۱). در بیماران تالاسمیک مورد مطالعه، میانگین قد، وزن و BMI به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (جدول ۱). در این بیماران میزان کوتاهی قد که با قد زیر صدک ۳ مشخص می‌شد، ۴۵/۴٪ بود. این میزان به طور معنی‌داری در پسران بیشتر بود (۵۶/۵٪ در پسران در مقابل ۳۳٪ در دختران، P=۰/۰۰۱). Z-Score تراکم استخوان در مناطق کمر و ران افراد تالاسمیک کوتاه قد (به ترتیب ۱/۳±۲/۸۷- و ۱/۳۵±۱/۱-) کمتر از بیماران تالاسمیک بلندتر صدک ۳ قد (به ترتیب ۱/۲±۲/۳۱- و ۱/۸۲±۰) بود (P=۰/۰۰۲). اگرچه که IGF-I SDS آنها تفاوتی نداشت.

گرفته شد و پس از سانتیفریژ تا زمان آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. IGF-I تام سرم (total IGF-I) توسط رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد (Immunotech kits, IBL, Hamburg).

تراکم استخوانی ناحیه رانی و کمری (L1-L4) توسط DXA (Lunar, Madison, WI#7164 Instrument) بوسیله یک تکنسین اندازه‌گیری شد. این دستگاه هر روز با توجه به پروتوکول‌های استاندارد که توسط راهنمای دستگاه مشخص شده بود، تنظیم می‌گردید. از آنجایی که اعضای شرکت کننده در این مطالعه زیر ۳۵ سال بودند، بجای T-Score از Z-Score استفاده شد. Z-Score تراکم استخوانی به صورت تعداد انحراف معیارها بالا یا پایین میانگین گروه کنترل که از لحاظ جنس و سن همانگ بودند تعریف گردید.

مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. Independent sample t test برای متغیرهای نرمال و Non-parametric tests برای متغیرهای غیر نرمال استفاده شد. جهت نشان دادن همبستگی بین متغیرها از Spearman یا r Pearson استفاده شد. متغیرها به صورت میانگین± انحراف معیار در جاهایی که امکان داشته بیان شده است.

جدول ۱- اطلاعات آنتروپومتریک بیماران تالاسمی و گروه کنترل

گروه کنترل	بیماران تالاسمیک	
تعداد = ۲۲۹	تعداد = ۲۰۶	
(۱۴/۸±۳/۲)	۱۵/۳±۳/۱	سن
*۱۵۷/۸±۱۳/۶	۱۴۸/۰±۱۲/۲	قد (سانتیمتر)
*۵۰/۹±۱۵/۲	۳۹/۵±۹/۸	وزن (کیلوگرم)
*۱۹/۹±۳/۹	۱۷/۸±۳/۳	شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر ^۲)

p<۰/۰۰۱*

SDS با سطح فریشتن خون، مقدار دسفریوکسامین مصرفی روزانه، هموگلوبین قبل از تزریق خون و سن آغاز تزریق خون ارتباطی نداشت، ولی بین زمان شروع دسفریوکسامین و IGF-I SDS یک ارتباط منفی وجود داشت ($P=0/011$ و $r=-0/187$). همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، مقادیر تراکم استخوان در بیماران تالاسمیک به طور معنی داری از گروه کنترل پایین تر بوده است. در $65/8\%$ و $15/6\%$ بیماران تالاسمیک مورد مطالعه مقادیر Z-Score تراکم استخوانی در ناحیه کمر و ران به ترتیب، زیر ۲ انحراف معیار بوده است ($P<0/05$). در ناحیه کمر Z-Score تراکم استخوانی کمتر از -۲ در پسرها ($73/3\%$) بیشتر از دخترها ($57/4\%$) دیده شد ($0/18/P$). این اختلاف در مورد تراکم استخوان ران بین دختر و پسر وجود نداشت.

جدول (۳) میانگین سن و IGFI سرم را در مراحل مختلف بلوغ در هر دو جنس نشان می دهد. میانگین IGFI سرم در دختران تالاسمیک در مراحل تانر بالاتر از یک (Pubertal) به طور معنی داری بیشتر از مرحله I (Prepubertal) بود ($P=0/013$). این تفاوت در پسران تالاسمیک مشاهده نشد. همانگونه که در جدول (۳) مشخص است، حداکثر مقدار IGF-I در دختران در مرحله III تانر و در پسران در مرحله IV بوده است. $30/8\%$ بیماران تالاسمیک در مراحل I و II و III تانر و $8/7\%$ در مراحل IV و V مقادیر IGF-I سرمی کمتر از ۲ انحراف معیار از میانگین برای گروه هم سن و هم جنس داشته اند، که به طور معنی داری با هم متفاوت بوده است ($P=0/027$). مقدار IGF-I سرم در بیماران تالاسمیک با مقادیر فریشتن بیشتر یا کمتر از 2000 mg/ml تفاوتی نداشت. IGF-I

جدول ۲- میانگین IGF-I سرم و تراکم استخوان فقرات کمری و گردن استخوان ران در بیماران تالاسمیک و گروه کنترل

IGF-I (ng/ml)	تراکم استخوانی فقرات کمری	تراکم استخوانی گردن استخوان ران		
$268/29 \pm 161$	$0/696 \pm 0/1$	$0/841 \pm 0/1$	پسرها	بیماران تالاسمیک
$317/24 \pm 190$	$0/7819 \pm 0/2$	$0/7900 \pm 0/1$	دخترها	
$291/78 \pm 84$	$0/7342 \pm 0/2$	$0/8164 \pm 0/1$	هر دو جنس	
$333/71 \pm 91$	$1/0025 \pm 0/2$	$0/9809 \pm 0/2$	پسرها	گروه شاهد
$337/70 \pm 78$	$1/0170 \pm 0/2$	$0/8822 \pm 0/1$	دخترها	
$335/82 \pm 84$	$1/0115 \pm 0/2$	$0/9260 \pm 0/2$	هر دو جنس	

* (تالاسمیک مقابل کنترل) $P < 0/001$

** (پسرها مقابل دخترها) $P < 0/005$

و ($P=0/027$, $r=0/519$ در مرحله ۴)؛ چنین ارتباطی بین IGF SD و Z-Score تراکم استخوانی در ناحیه ران دیده نشد.

در مراحل III و IV اثر IGF SD با Z-Score تراکم استخوان کمتر ارتباط مستقیم داشت ($P=0/027$, $r=0/316$ در مرحله ۳)

جدول ۳- سن و سطح IGF-I سرم در مراحل مختلف تانر در بیماران تالاسمیک دختر و پسر

پسر		مراحل تانر	دختر	
سن (سال)	IGF-I (ng/ml)		سن (سال)	IGF-I (ng/ml)
۱۳/۶±۳	۲۷۷/۰۶±۱۶۴/۳	I	۱۲/۷±۳	۲۴۲/۲۵±۱۲۳/۴
۱۶/۴±۲	۲۳۸/۳۷±۱۳۱/۹	II	۱۵/۹±۳	۲۸۳/۰۰±۱۴۰/۹
۱۷/۲۶±۲	۲۵۲/۷۶±۱۹۱/۵	III	۱۶/۳±۲	۴۳۲/۱۶±۲۳۹/۶
۱۵/۲±۲	۳۴۷/۳۷±۱۷۴	IV, V	۱۷/۷±۲	۲۶۴/۰۷±۱۲۰/۵

هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناده (۲۳)، تبدیل غیرطبیعی استروئیدها به متابولیت‌های فعال در کبد (۲۴) و بالاخره اختلال در ساخت سوماتومدین در کبد داشته باشد (۵). این نارسایی رشد خود را در دهه دوم زندگی نشان می‌دهد (۲۵) و رشد بیماران تالاسمیک در دهه اول زندگی طبیعی است. در مطالعه ما بیماران تالاسمیک همگی در دهه دوم زندگی بودند و قدشان به طور معنی‌داری کوتاه‌تر از گروه کنترل بود.

در مطالعه‌ای که بر روی بیماران تالاسمیک ۱۴ سال و بالاتر انجام شده بود، قد ۶۲٪ پسرها و ۳۵٪ دخترها زیر ۲ انحراف معیار از میانگین قد جامعه نرمال بود (۲۶). سلیمان و همکاران (۱۹) ارتباط قابل توجهی بین سطح IGF-I و انحراف معیار قد در میان بیماران تالاسمیک پیدا کردند ولی در مطالعه ما ارتباطی بین صدکهای قدی و IGF-I SDS یافت نشد. مشابه مطالعه کوان Kwan و همکاران (۳) سطح IGF-I سرم در بیماران کوتاه قد تالاسمیک ما کمتر از سایرین نبود. این مسأله ممکن است مطرح‌کننده این قضیه باشد که دلایل دیگری علاوه بر اختلالات محور هورمون رشد IGF-I می‌تواند عامل اشکالات رشدی در بیماران تالاسمی ماژور باشد.

میزان BMI بیماران تالاسمیک بطور معنی‌داری از

بحث

در این مطالعه سطح سرمی IGF-I بیماران تالاسمیک به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود، این مسأله در مطالعات دیگری هم گزارش شده است (۳-۶). کاهش سطح IGF-I سرم در بیماران تالاسمیک می‌تواند به علت اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز و در نتیجه کاهش ترشح هورمون رشد از هیپوفیز و یا مقاومت به هورمون رشد باشد (۱۹).

در مطالعه پریگنون Perignon و همکاران (۲۱) افزایش در سطح سرمی IGF-I در بیماران تالاسمی در هنگام بلوغ مشاهده نشده ولی در مطالعه ما سطح IGF-I سرمی دختران تالاسمیک در مرحله تانر I بطور معنی‌داری کمتر از سطح آن در مراحل II یا بالاتر بود. این تفاوت می‌تواند به علت افزایش سطح IGF-I در هنگام بلوغ در دختران تالاسمی باشد.

میزان کمتر اختلالات IGF-I در بیماران در مراحل تانر بالاتر می‌تواند مطرح‌کننده این موضوع باشد که بهبود وضعیت بلوغ می‌تواند همراه با بهبود وضعیت IGF-I باشد. تاخیر رشدی بعنوان یک مشکل شایع در بیماران تالاسمیک وابسته به تزریق خون گزارش شده است (۲۲).

www.SID.ir

ناحیه ران ۶۲٪ بود. شیوع بالاتر تراکم استخوانی پایین در مطالعه آنها نسبت به مطالعه ما شاید به دلیل سن بالاتر جمعیت مورد مطالعه آنها باشد. در این مطالعه تراکم استخوانی پایین ($Z\text{-Score} < -2$) در ستون فقرات کمری در پسران بیشتر از دختران مشاهده شد (۳۶). از سوی دیگر، در بعضی از مقالات هم اختلافی در تراکم استخوانی دختران و پسران تالاسمیک یافت نشده است (۳۷-۳۹). در بیماران تالاسمیک ما اختلافات تراکم استخوانی بیشتر در ناحیه کمر دیده شد. این یافته و همچنین بالاتر بودن میزان اختلافات تراکم استخوانی در پسران تالاسمیک شاید توجه کننده پایین تر بودن تراکم استخوانی کمر آنها نسبت به دختران باشد، یافته‌ای که در گروه کنترل دیده نشد. از آنجائی که در تالاسمی تراکم استخوانی در ناحیه ران کمتر درگیر می‌شود، تفاوت بین تراکم استخوانی این ناحیه در دختران و پسران تالاسمیک مشابه گروه کنترل بود.

کافمن (Kaufman) و همکاران مشاهده کردند که کاهش محتوای معدنی استخوان (Bone Mineral Content) در ناحیه فقرات کمری و ساعد در پسران بالغ جوان با کمبود هورمون رشد از دوران کودکی، شروع شده است (۴۰). این مسأله توسط دی بوئر (de Boer) و همکاران هم تایید شد (۴۱). آنها مشاهده کردند که سطح تراکم استخوانی/BMC سطح استخوان در بیماران با کمبود هورمون رشد در ناحیه فقرات کمری و Non-dominant hip بطور قابل توجهی کاهش یافته است. افزایش ناکافی در تراکم استخوان در دوران کودکی می‌تواند توجیه کننده کم بودن تراکم استخوانی مشاهده شده در این بیماران باشد. این نتایج بیانگر نقش مهم کمبود هورمون رشد در کاهش توده استخوانی در بیمارانی که دچار کمبود این هورمون از دوران کودکی هستند می‌باشد (۴۲). سلیمان و همکاران یک ارتباط مثبت بین سطح IGF-I سرم و تراکم استخوان ناحیه فقرات کمری در بیماران تالاسمیک پیدا کرده‌اند (۱۹).

ارتباط قابل توجهی که در مراحل بالای بلوغ بین IGF-I

گروه کنترل کمتر بود، این یافته می‌تواند دلایلی از جمله کاهش مصرف غذا (۲۷) اختلالات اگزوکراین پانکراس و سیروز کبدی (۲۹،۲۸) داشته باشد. هیپرمتابولیسم ناشی از افزایش فعالیت مغز استخوان و برون‌ده قلبی، نیز می‌تواند بر روی رشد و وضعیت تغذیه‌ای این بیماران تاثیر داشته باشد (۱۹). کاهش سطح IGF-I در مواردی که همراه با کاهش BMI است، مانند سوء تغذیه و بی‌اشتهایی عصبی (Anorexia nervosa) مشاهده شده است (۳۳-۳۰). در مطالعه ما ارتباطی بین BMI و IGF-I SDS یافت نشد که می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که کم بودن IGF-I بیماران تالاسمیک به علت کم بودن BMI آنها نیست.

اگر چه در این مطالعه ارتباطی بین سطح فریتین خون و IGF-I SDS یافت نشد، ارتباط منفی مشاهده شده بین IGF-I SDS و سن شروع درمان با دسفریوکسامین Desferrioxamine ممکن است نشانگر این نکته باشد که تاخیر در شروع درمان با چیلاتور و در نتیجه تجمع آهن در اوایل دوران زندگی می‌تواند اثرات جبران ناپذیری بر رشد و سطح IGF-I داشته باشد.

در این مطالعه هم IGF-I SDS و هم Z-Score تراکم استخوانی با سن ارتباط منفی داشت. این نتایج می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که سن بیمار و در نتیجه مدت زمان بیماری از عوامل موثری است که بر روی سطح IGF-I و تراکم استخوانی تاثیر دارند. اوزکان (Ozkan) و همکاران نیز مشاهده کردند که در بیماران تالاسمیک با افزایش سن سطوح پایین IGF-I بیشتر به چشم می‌خورد (۳۴).

پولاک (Pollak) و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که درمان با چلاتور آهن و هورمون رشد قادر به توقف کم شدن تراکم استخوانی نبوده است (۱۸) و این مسئله برخلاف مطالعه آنگاستینیوتیس (Angastiniotis) بود که نشان داد وضعیت تراکم استخوان در بیماران بالغ تالاسمیک با گذشت زمان بدتر نمی‌شود (۳۵).

در مطالعه پولاک (Pollak) و همکاران میزان تراکم استخوانی پایین ($Z\text{-score} < -2$) در ناحیه کمر ۸۹٪ و در

داشت بیانگر نقش مهم IGF-I در مینرالیزاسیون استخوان بخصوص در حضور هورمونهای استروئیدی می باشد.

SDS و Z-Score تراکم استخوان کمر در مطالعه ما وجود

REFERENCES:

1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925; 37: 29-30.
2. Depaz G, Deville A, Conssement N, et al. Thyroid function in thalassemia major. *Ann Pediatr* 1985; 32: 809-11.
3. Kwan EY, Lee AC, Li AM, et al. A cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassaemia major in Hong Kong. *J Ped Child Health* 1995; 31: 83-7.
4. Leger J, Girot R, Crosnier H et al. Normal growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in children with thalassemia major before puberty: a possible age-related effect. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 453-456.
5. Saenger P, Schwartz E, Markenson AL et al: Depressed serum somatomedin activity in β -thalassemia. *J Pediatr* 1980; 96: 214-8.
6. Herington AC, Werther GA, Matthews RN et al. Studies on the possible mechanism for deficiency of non suppressible insulin-like activity in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52, 393-398.
7. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68-91.
8. Gray TK, Mohan S, Linkhart TA, et al. Estradiol stimulates in vitro the secretion of insulin-like growth factors by the clonal osteoblastic cell line, UMR106. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 407-12.
9. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factors(IGF)and bone. *Connect Tissue Res* 1989; 20: 277-82.
10. Canalis E, Rydzek S, Delany AM, Varghese S, Jeffrey JJ. Insulin-like growth factors inhibit interstitial collagenase synthesis in bone cell cultures. *Endocrinology* 1995; 136: 1348-1354.
11. Langdahl BL, Kassen M, Moller MK, et al. The effects of IGF-I and IGF-II on proliferation and differentiation of human osteoblasts and interaction with growth hormone. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 176-183.
12. Kream BE, Petersen DN, Raisz LG, et al. Enhances the anabolic effects of insulin-like growth factor I on collagen synthesis and procollagen messenger ribonucleic acid levels in cultured 21-day fetal rat calvariae. *Endocrinology* 1990; 126: 1576-1583.
13. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Regulatory effects of insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology* 1989; 124: 301-309.
14. Scheven BA, Hamilton NJ, Fakkeldij TM, et al. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I and II (IGF-I/-II) and growth hormone (GH) on the growth of normal adult human osteoblast-like cell and human osteogenic sarcoma cell. *Growth Regul* 1991; 1: 160.
15. Mohan S, Strong D, Lempert UG, et al. Studies on regulation of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 and IGFBP-4 production in human bone cells. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 555-64.

16. Rosen JC. Serum Insulin-like Growth Factors and Insulin-like Growth Factor-binding Proteins: clinical implications. *Clin Chem* 1999; 45: 1384-90.
17. Bisbocci D, Livorno P, Modina P, et al. Osteodystrophy in thalassemia major. *Ann Ital Med Int* 1993; 8: 224-226.
18. Pollak RD, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, et al. Bone mineral metabolism in adults with β -thalassemia major and intermedia. *Br J Hematol* 2000; 111: 902-907.
19. Soliman AT, Banna NE, Fattah MA, et al. Bone mineral density in prepubertal children with β -thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism* 1998; 47: 541-548.
20. De Luca F, Simone E, Corona G, et al. Adult height in thalassemia major without hormonal treatment. *J Pediatr* 1985; 106: 150-155.
21. Perignon F, Brauner R, Souberbielle JC. Growth and endocrine function in major thalassemia. *Arch Francaise pediatri* 1993; 50: 657-663.
22. McIntosh N. Endocrinopathy in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51:195.
23. Canale VC, Steinherz P, New MI, et al. Endocrine function in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1974; 232: 333.
24. Baker HWG, Burger HK, De Kretser DM. A study of the endocrine manifestation of hepatic cirrhosis. *Q J Med* 1976; 45: 145.
25. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 175-84.
26. Borgna-Pignatti CB, De Stefani P, Zonta L, et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106: 150-5.
27. Fuchs GJ, Tienboon P, Linpisarn S, et al. Nutritional factors and thalassemia major. *Arch Dis Child* 1996; 74: 224-227.
28. Gullo L, Corcioni E, Bria M, et al. Morphologic and functional evaluation of the exocrine pancreas in beta-thalassemia major. *Pancreas* 1993; 8: 176-180.
29. De virgiliis S, Sanna G, Cornacchia I, et al. Serum ferritin, liver iron stores, and liver histology in children with thalassemia. *Arch Dis Child* 1980; 55: 43-45.
30. Rose SR, Munich G, Barnes KM, et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 428-435.
31. Rappaport R, Previot C, Czernichow P. Somatomedin activity and growth hormone secretion; changes related to body weight in anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 37.
32. Hall K, Lundin G, Pova G. Serum levels of the low molecular weight form of insulin-like growth factor binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency, acromegaly and anorexia nervosa. *Acta Endocrinol* 1988; 118: 321-326.
33. Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LMS, et al. The effect of anorexia nervosa and refeeding on the growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGF-I) and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 762-767.
34. Özkan A, Arslanoglu I, Yoruk A, et al. Evaluation of growth hormone secretion and Insuline-like growth factor I in children with thalassemia. *Indian Pediatrics* 2001; 38: 534-539.
35. Angastiniotis M, Pavlides N, Aristidou A, et al. Bone pain in thalassaemia: assessment of DEXA and MRI findings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 779-84.
36. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major.

- British J Haematol 1998; 103: 911-915.
37. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, et al. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major. Clin Endocrinol 1995; 42: 279-287.
38. Garofalo F, Piga A, Lala R, et al. Bone metabolism in thalassaemia. Ann NY Acad Sci 1998; 850: 475-478.
39. Voskarodou E, Kyrtonis MC, Terpos E et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. British J Haematol 2001; 112: 36-41.
40. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 118-123.
41. de Boer H, Blok GJ, van Lingen A, et al. Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. J Bone Miner Res 1994; 9: 1319-1326.
42. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OGP, et al. Growth hormone and bone. Endocrine Reviews 1998; 19: 55-79.