

ارزش تشخیصی عامل رشد شبه انسولین-۱ و پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولین-۳ در ارزیابی کودکان کوتاه قد مشکوک به کمبود هورمون رشد

چکیده

مقدمه: این پژوهش با هدف بررسی ارزش تشخیصی عامل رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) و پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولین-۳ (IGFBP-3) در ارزیابی کودکان و نوجوانان کوتاه قد مشکوک به کمبود هورمون رشد انجام گردید. **روش کار:** در این پژوهش، کودکان و نوجوانان کوتاه قد مراجعه کننده به بیمارستان نمازی شیراز در سال ۱۳۸۲ بررسی شدند. شرط ورود به پژوهش، اثبات کوتاهی قد بر پایه ی منحنی قد- سن ($-2 < SDS$ قد)، بلوغ جنسی و قد پیش بینی شده بر پایه ی قد پدر و مادر و نداشتن بیماری مزمن زمینه ای یا ژنتیکی بود. شرط خروج از پژوهش، وجود علائم بالینی یا آزمایشگاهی کم کاری تیروئید، ریکتز و اختلالات کبدی بود. برای همه بیماران یکبار آزمون تحریکی هورمون رشد با پروپرانولول و لوودوپا انجام و سطوح سرمی IGF-1 و IGFBP-3 نیز اندازه گیری شد. موارد مشکوک به کمبود هورمون رشد به صورت حداکثر هورمون رشد زیر ۱۰ میکروگرم در لیتر و سطوح پایین IGF-1 و IGFBP-3 به صورت مقادیر کمتر از $2-SD$ در نظر گرفته شد. **یافته ها:** هشتاد و یک کودک کوتاه قد (۴۲ دختر و ۳۹ پسر) با میانگین سنی $10/6 \pm 3/56$ سال پژوهش را کامل کردند. در ۱۷ بیمار سطوح سرمی هورمون رشد پایین بود (مشکوک به کمبود هورمون رشد) و در ۱۸ بیمار نیز سطح سرمی IGF-1 پایین بود. در شش بیمار، به طور همزمان هورمون رشد و IGF-1 پایین بودند که در دو نفر از اینها IGFBP-3 نیز پایین بود. میان مقادیر هورمون رشد با IGF-1 و IGFBP-3 همبستگی معنا دار وجود نداشت. حساسیت و ویژگی این آزمون ها در شناسایی موارد مشکوک به کمبود هورمون رشد به ترتیب ۳۵ و ۸۱ درصد، برای IGF-1 و ۱۲ و ۹۴ درصد و برای IGFBP-3 بود. **نتیجه:** میان آزمون های IGF-1 و IGFBP-3 با آزمون تحریک هورمون رشد همبستگی

دکتر زهرا حق شناس*،
 دکتر حمدالله کرمی فر**،
 دکتر زهره کرمی زاده***،
 دکتر غلامحسین امیر
 حکیمی***،
 دکتر کامبیز ستوده***،
 *استادیار گروه کودکان،
 دانشگاه علوم پزشکی تهران،
 **دانشیار گروه کودکان،
 ***استاد گروه کودکان،
 دانشگاه علوم پزشکی شیراز،
 ****محقق مرکز توسعه
 پژوهش، بیمارستان
 کودکان بهرامی،
 دانشگاه علوم پزشکی تهران

نویسنده مسوول:

دکتر زهرا حق شناس
 تهران، خیابان دماوند،
 خیابان شهید کیایی،
 بیمارستان کودکان بهرامی
 تلفن: ۰۲۱-۷۷۵۵۶۹۶۹
Email: bahrami_ch@
 yahoo.com

وجود ندارد و حساسیت این آزمون ها در یافتن موارد مشکوک به کمبود هورمون رشد نیز پایین است.

کلید واژه ها: کوتاهی قد، کمبود هورمون رشد، عامل رشد انسولین-1، پروتئین متصل شونده به عامل رشد انسولین-3

مقدمه

ارزیابی وضعیت سلامت رشد عمومی کودک به شمار می روند. امروزه، بررسی وضعیت رشد به دلیل سادگی و هزینه ی کم آن، به عنوان اقدام نخستین در تشخیص و انتخاب کودکان کوتاه قد برای ارزیابی کمبود هورمون رشد به کار می رود. عموماً، کودکی کوتاه قد در نظر گرفته می شود که بیشتر از دو انحراف معیار با میانگین قدی جمعیت همسن و همجنس تفاوت داشته باشد. این کار به کمک منحنی های سن-قد مانند منحنی رشد تانر و همانند ایرانی آن انجام می شود [۵،۴]. برای ارزیابی کمبود هورمون رشد، انجام آزمون های تحریکی که با تحریک سلول های هیپوفیز منجر به ترشح هورمون رشد می شوند ضرورت دارد، زیرا ترشح هورمون رشد به صورت ضربان دار می باشد و در بسیاری از موارد، سطوح پایه ی هورمون رشد حتی در افراد طبیعی هم پایین است. آزمون های تحریکی هورمون رشد به کمک انجام کارهایی مانند ورزش، هیپوگلیسمی تحریک شده با انسولین، مصرف لوودوپا، آرژینین، کلونیدین و پروپرانولول انجام می شوند. به دنبال ترشح هورمون رشد در بدن، این هورمون به گیرنده های مخصوص در کبد متصل شده و باعث ترشح عامل رشد شبه انسولینی شماره ی یک یا IGF-1 می شود. این عامل نیز در جریان خون به پروتئین های اتصالی (Binding Proteins)

کاهش رشد قدی یا کوتاهی قد یکی از شایع ترین علل مراجعه کودکان به درمانگاه های غدد است. در بیشتر موارد، کوتاهی قد ناشی از علل سرشتی یا خانوادگی بوده و در درصدی ناچیز از موارد، کوتاهی قد کودکان به علت کمبود هورمون رشد است [۱]. تشخیص کمبود هورمون رشد در کودکان کوتاه قد از این رو مهم است که گاه این بیماران با کمبود دیگر هورمون های هیپوفیزی مراجعه می کنند و ممکن است کمبود هورمون رشد در آنها ثانویه به تومورهای دستگاه عصبی مرکزی باشد. از سوی دیگر، امروزه شواهد کافی در دست است که کودکان کوتاه قد مبتلا به کمبود هورمون رشد بهتر از آنهایی که کمبود هورمون رشد ندارند، به درمان با هورمون رشد پاسخ می دهند [۲]. تشخیص کمبود هورمون رشد در کودکی، فرایندی چند جانبه است که نیازمند ارزیابی های کامل بالینی به همراه آزمون های آزمایشگاهی بررسی محور هورمون رشد و عامل رشد شبه انسولینی و برداشتن متصل شونده به آن و ارزیابی های پرتونگاری است [۳]. بررسی وضعیت رشد (Auxology) در ارزیابی کودک و تشخیص کمبود هورمون رشد، پیشینه ای طولانی دارد. قد، وزن و سرعت رشد، اجزایی مهم در

توسط سایر بررسی ها تایید نشده است [۸-۱۲]. پیچیدگی و مشکلاتی که در انجام آزمون تحریکی هورمون رشد وجود دارد و سادگی اندازه گیری سطوح سرمی IGF-1 و IGFBP-3، موجب شد تا در یک بررسی بالینی سطوح سرمی هورمون رشد و IGF-1 و IGFBP-3 در کودکان و نوجوانانی که به علت کوتاهی قد به درمانگاه بیماری های غدد مراجعه کرده بودند، اندازه گیری شده و ارزش تشخیصی IGF-1 و IGFBP-3 در ارزیابی بیماران مشکوک به کمبود هورمون رشد بررسی گردد.

مواد و روش

این پژوهش بر روی کودکانی که با شکایت کوتاهی قد به درمانگاه غدد بیمارستان نمازی شیراز مراجعه کرده بودند انجام شد. نمونه گیری غیر تصادفی و برپایه ی مراجعه کودکان به درمانگاه غدد بود و از شهریور ۱۳۸۲ تا تکمیل شدن نمونه ها انجام پذیرفت. شرط ورود به بررسی، اثبات کوتاهی قد بر پایه ی منحنی قد-سن، بلوغ جنسی و قد پیش بینی شده بر پایه ی قد پدر و مادر (میانگین قد پدر و مادر به علاوه ی ۶/۵ سانتی متر در پسر و منهای ۶/۵ سانتی متر در دختر) و نداشتن بیماری زمینه ای مانند ناهنجاری های ژنتیکی و بیماری های مزمن بود و شرط خروج از پژوهش، وجود علائم بالینی یا آزمایشگاهی کم کاری تیروئید، ریکتز و آزمایش های کبدی غیرطبیعی بود. در آغاز،

متصل می شود که مهم ترین گونه ی این پروتئین، IGFBP-3 است. از آنجا که اصولاً انجام آزمون های تحریکی هورمون رشد گران و پر زحمت است و نیازمند بستری کردن بیمار و خونگیری های متعدد است، بنابراین، روش های غیر مستقیم اندازه گیری سطح سرمی هورمون رشد امروزه ارزشی ویژه پیدا کرده اند [۶]. اندازه گیری عامل رشد IGF-1 و IGFBP-3 در تشخیص کمبود هورمون رشد مفید بوده و بسیاری از پزشکان آن را به عنوان معیار اولیه در تشخیص کمبود هورمون رشد به کار می برند [۷]. سطوح سرمی عامل رشد به عنوان معیار غیر مستقیمی از وضعیت ترشح هورمون رشد در بدن برای تشخیص کمبود هورمون رشد به کار می رود زیرا، ترشح این مواد در بدن تحت تأثیر مستقیم هورمون رشد است. سنجش این مواد در خون این برتری را دارد که قابلیت تکرار و اندازه گیری آنها بیشتر و بهتر از هورمون رشد بوده، افزون بر آن، نیمه عمر آنها نیز طولانی تر از هورمون رشد است و با یک نمونه ی خون می توان وجود همه ی اثرات بیولوژیک هورمون رشد را در بدن بررسی کرد [۷،۶]. تاکنون گزارش های گوناگون و بحث انگیزی درباره ی ارزش اندازه گیری عامل رشد IGF-1 و IGFBP-3 در ارزیابی کودکان مبتلا به کمبود هورمون رشد منتشر شده است و گرچه برخی پژوهش ها بر دقت بالای اندازه گیری IGF-1 و IGFBP-3 در تشخیص کمبود هورمون رشد دلالت داشته اند، ولی این نظریه

غیرطبیعی IGF-1، IGF-3، IGF-1 به صورت سطوح سرمی کمتر از ۲- انحراف معیار در نظر گرفته شد. بیماران مشکوک به کمبود هورمون رشد برای آغاز درمان با هورمون رشد ارجاع می شدند و پیش از آغاز هورمون درمانی، ام آرآی مغزی می شدند. بر پایه ی سطح اطمینان ۹۵ درصد و با خطای ۱۰ درصد، نمونه ی مورد نیاز، دست کم ۷۳ نفر برآورد شد. بررسی، مورد تایید کمیته ی پژوهش دانشکده ی پزشکی قرار گرفت و از بیماران هزینه ای برای آزمایش های آزمایشگاهی دریافت نگردید.

داده های بیماران در پرسشنامه ای که به همین منظور فراهم شده بود وارد گردید و به کمک پایگاه داده های SPSS و نرم افزار SPSS-10. واکاوی شد. برای واکاوی، از آزمون های آماری همبستگی پیرسون، تی، مجذور کای، آزمون دقیق فیشر و ضریب توافق کاپا استفاده شد و $p < 0.05$ با اهمیت انگاشته گردید. نتایج کمی به صورت انحراف معیار \pm میانگین بیان گردیدند و در مواقع لزوم، فاصله ی اطمینان ۹۵ درصد نیز آورده شد.

یافته ها

شمار ۸۱ کودک کوتاه قد (۴۲ دختر و ۳۹ پسر) با دامنه ی سنی ۱ تا ۱۸ سال پژوهش را کامل کردند. میانگین سنی کودکان مورد بررسی، 10.6 ± 3.5 (فاصله ی اطمینان $9.8-11.4 = 95\%$) سال بود. میانگین قدی کودکان مورد بررسی، 125.9 ± 18.6 (فاصله ی اطمینان $130-121.8 = 95\%$) سانتی متر

همه ی کودکان به وسیله ی پزشک معاینه شده و پس از اثبات کوتاهی قد، آزمایش های معمول، مانند آزمون های تیروئید و کبد و عکس مچ دست گرفته شد. پس از دریافت رضایت نامه از پدران و مادران، آزمون تحریکی هورمون رشد با استفاده از پروپرانولول و لوودوپا انجام شد. برای انجام آزمون تحریکی هورمون رشد، پس از بستری کردن در بیمارستان، نمونه های پیاپی خون در دقایق صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تحریک دارویی گرفته شد. آزمون تحریک هورمون رشد در هر بیمار، تنها یک بار انجام گرفت. سطوح سرمی IGF-1 و IGF-3 نیز همزمان با نمونه ی دقیقه صفر هورمون رشد اندازه گیری می شد. برای اندازه گیری سطوح سرمی IGF-1 به روش IRMA از کیت آزمایشگاهی Immuno Tech ساخت کشور فرانسه و برای اندازه گیری IGF-3 به روش IRMA از کیت آزمایشگاهی Biosource ساخت کشور امریکا استفاده گردید. کودکی کوتاه در نظر گرفته می شد، که درجه ی انحراف استاندارد قدی (Standard Deviation Score) ((SDS)) وی کمتر از ۲- بود. درجه انحراف استاندارد قدی بر پایه ی منحنی قد- سن ایرانی [۵] در نظر گرفته شد و با نوع امریکایی [۴] نیز مقایسه گردید. موارد مشکوک به کمبود هورمون رشد، به صورت سطوح سرمی هورمون رشد کمتر از ۱۰ میکرو گرم در دسی لیتر پس از آزمون تحریکی هورمون رشد تعریف گردید. سطوح

جدول ۱: مقایسه ی شاخص های رشد در کودکان کوتاه قد با کمبود هورمون رشد و بدون کمبود هورمون

		رشد ×	
P	متغیر	“کودکان “ با کمبود هورمون رشد شمار= ۱۷ نفر	“کودکان “ بدون کمبود هورمون رشد شمار= ۶۴ نفر
۰/۸۷۳	سن (سال)	۱۰/۷۶±۴/۱۸ (CI/۹۵=۸/۶۲-۱۲/۹۱)	۱۰/۶۱±۳/۳۸ (CI/۹۵=۹/۷۷-۱۱/۴۵)
۰/۲۳۳	مونث	۱۱	۳۱
	مذکر	۶	۳۳
۰/۲۴۴	وزن (کیلوگرم)	۲۶/۹۴±۱۱/۷۶ (CI/۹۵=۲۰/۹۰-۳۲/۹۹)	۲۳/۳۴±۷/۵۴ (CI/۹۵=۲۱/۴۵-۲۵/۲۲)
۰/۹۵۳	قد (سانتی متر)	۱۲۶/۲۴±۲۵/۴۴ (CI/۹۵=۱۱۳/۱۶-۱۳۹/۳۱)	۶۹/۱۶±۸۴/۱۲۵ (CI/۹۵=۱۲۱/۶۷-۱۳۰/۰۱)
۰/۹۲۵	SDS قدی (انحراف معیار)	-۲/۵۳±۱/۰۷ (CI/۹۵=۳/۱۰-۱/۹۶۲)	-۲/۵۰±۱/۱۳ (CI/۹۵=۲/۷۸-۲/۲۱۸)
۰/۰۰۳	BMI	۱۵/۹۴±۲/۷ (CI/۹۵=۱۴/۵۶-۱۷/۳۳)	۱۴/۳۳±۱/۱۷ (CI/۹۵=۱۳/۹۰-۱۴/۷۶)

نتایج کمی به صورت: انحراف معیار ± میانگین آورده شده است. اندازه های درون پراتر فاصله ی اطمینان ۹۵ درصد هستند

در ۱۷ بیمار، سطوح سرمی هورمون رشد پایین بود (مشکوک به کمبود هورمون رشد) و ۱۸ بیمار نیز، سطوح IGF-1 پایین داشتند. در شش بیمار، مقادیر هورمون رشد و IGF-1 هر دو پایین بودند که در دو نفر از آنها، IGFBP-3 پایین تر از مرز طبیعی بود. به سخن دیگر، فقط تنها در دو بیمار IGF-1 هورمون رشد و IGFBP-3 همزمان پایین بودند. یکی از سه کودکی که SDS قدی بین ۱- و ۲- داشتند، به کمبود هورمون رشد دچار بودند. بین مقادیر هورمون رشد با IGF-1 و با IGFBP-3 در سطح اطمینان یک درصد

بود. کوتاه ترین و بلندترین کودک به ترتیب ۷۴ و ۱۵۹ سانتی متر قد داشتند. میانگین وزنی کودکان مورد بررسی، ۲۴/۰±۸/۶ (دامنه ی ۸ تا ۴۵) کیلوگرم بود. میانگین درجه ی انحراف استاندارد (SDS) قدی کودکان مورد بررسی، ۲/۵±۱/۱ (فاصله اطمینان ۹۵٪= ۲/۲۵-۲/۷۵) بود. درجه ی انحراف استاندارد قدی در ۷۸ کودک، کمتر از ۲- و در سه کودک از ۱- تا ۲- بود. میانگین شاخص توده ی بدنی (BMI) کودکان مورد بررسی، ۱۴/۶۷±۲/۰۵ (فاصله ی اطمینان ۹۵٪= ۱۴/۲۱-۱۵/۱۲) بود.

در پژوهش کنونی، در آغاز، کودکان کوتاه قد را بر پایه ی معیارهای رشد شناسایی کرده و سپس برای آنها آزمون تحریک هورمون رشد و اندازه گیری IGF-1، IGF-3، IGF-1 سرمی انجام شد. معیار اصلی شناخت رشد به کار رفته در این پژوهش درجه ی انحراف استاندارد (Standard Deviation Score) ((SDS) قدی کمتر از ۲- بود که با استفاده از منحنی های رشد کودکان اندازه گیری شد (درجه انحراف استاندارد در سه بیمار بین ۱- تا ۲- بود که با توجه به دیگر معیارها، به بررسی وارد شدند). نتایج این پژوهش گویای آن بود که در کودکان کوتاه قد مشکوک به کمبود هورمون رشد، همبستگی بین نتایج آزمایشگاهی آزمون تحریکی هورمون رشد و IGF-1، IGF-3 وجود ندارد. همچنین، این بررسی نشان داد که میان موارد درجه ی انحراف استاندارد (SDS) قدی و سطوح IGF-1 و IGF-3 ارتباطی معنا دار وجود دارد به گونه ای، که هر اندازه فاصله از منحنی رشد بیشتر می شد، احتمال غیر طبیعی شدن این آزمون ها افزایش می یافت. مقایسه ی دو گروه کودکان مشکوک به کمبود هورمون رشد و بدون کمبود هورمون رشد نشان داد که میان این دو گروه تفاوتی عمده از نظر سن، جنس، قد، وزن و درجه انحراف استاندارد قدی وجود نداشت؛ به سخن دیگر، معیارهای رشد بالا نتوانسته بودند میان موارد مشکوک به کمبود هورمون رشد با موارد بدون کمبود هورمون رشد افتراق بگذارند؛ لیکن نمایه ی

همبستگی معنا دار وجود نداشت. ضریب توافق کاپا میان هورمون رشد با IGF-1 و هورمون رشد با IGF-3، به ترتیب $k=0/174$ و $k=0/162$ بود. حساسیت و ویژگی عامل رشد در شناسایی موارد مشکوک به کمبود هورمون رشد به ترتیب ۳۵ و ۸۱ درصد برای IGF-1 و ۱۲ و ۹۴ درصد برای IGF-3 بود. میان آزمون تحریکی هورمون رشد و درجه انحراف استاندارد (SDS) قدی ارتباطی یافت نشد ($p=0/6$)، اما آزمون های IGF-1 و IGF-3 با درجه ی انحراف استاندارد (SDS) قدی ارتباط داشتند. ($p<0/001$). بین مقادیر طبیعی و غیر طبیعی هورمون رشد و IGF-1 با جنسیت ارتباطی مشاهده نشد (به ترتیب، $p=0/233$ ، $p=0/373$). مقایسه ی بین ۱۷ نفر کودکی که مشکوک به کمبود هورمون رشد بودند با ۶۴ کودکی که این کمبود را نداشتند نشان داد که میان این دو گروه اختلافی چشمگیر از نظر سن، جنس، قد و وزن و درجه ی انحراف استاندارد قدی وجود ندارد (به ترتیب، $p=0/244$ ، $p=0/953$ ، $p=0/925$ ، $p=0/233$ و $p=0/873$)، ولی شاخص توده ی بدنی در کودکانی که مشکوک به کمبود هورمون رشد بودند، بالاتر بود ($p=0/003$) (جدول ۱). در ام آر آی مغزی انجام شده برای ۱۷ کودکی، که به کمبود هورمون رشد مشکوک بودند هیچ نکته ی خاصی یافت نشد.

بحث

کودکی، به علت نبود یک توافق همه جانبه ی بین المللی بر روی تعریف کمبود هورمون رشد، عملاً پزشکان را دچار سردرگمی ساخته است و یک پژوهش گسترده به این نتیجه رسید که تشخیص دقیق کمبود هورمون رشد عملاً امکان پذیر نیست [۷]. علت این نتیجه گیری عمدتاً مربوط به ترشح دوره ای هورمون رشد و پاسخ های گوناگونی است که افراد به آزمون های تحریکی گوناگون هورمون رشد داده اند. از آنجا، که هیچ یک از آزمون های تحریکی هورمون رشد حساسیت و ویژگی ۱۰۰ درصد ندارند، تشخیص کمبود هورمون رشد در بسیاری از بیماران، به راحتی امکان پذیر نیست و اعتبار معیارهایی که برای تشخیص کمبود هورمون رشد به کار می روند، مورد انتقاد قرار گرفته است [۱۶]. یکی از دلایل این انتقاد آن است که حدود آستانه ای که برای سطوح هورمون رشد پس از انجام آزمون تحریکی در نظر گرفته شده، تنها بر پایه ی دیدگاه های فردی و نه آزمایشگاهی دقیق استوار بوده است.

در ۳۰ ساله ی اخیر مقادیر سرمی هورمون رشد که با آن تشخیص کمبود هورمون رشد، مطرح می شد، دستخوش تغییرات زیاد شده است به گونه ای که در سال ۱۹۶۵ این مقدار پنج میکرو گرم در لیتر و در ۱۹۸۵ به ۱۰ میکرو گرم در لیتر افزایش یافته است [۱۷، ۱۸]. هرچند برخی پژوهشگران متوجه شده اند که سطوح سرمی IGF-1، IGF-3، IGF-3 ممکن است پیشگویی کننده

توده بدنی در کودکان مشکوک به کمبود هورمون رشد، به گونه ای معنا دار بالاتر بود که این یافته، احتمالاً به دلیل تجمع بیشتر چربی در بدن این کودکان است [۶].

هرچند شمار نمونه های پژوهش کنونی زیاد نبود ولی این یافته ها با یافته های چند بررسی بزرگ که نشان داده اند که اندازه گیری معیارهای شناخت رشد (Auxology) در افتراق کودکان کوتاه قد با کمبود هورمون رشد و بدون کمبود هورمون رشد موفق نبوده است همخوانی دارد [۲، ۱۵-۱۳]. یکی از نقاط ضعف در این پژوهش، استفاده نکردن از سرعت رشد (Growth Velocity)، به عنوان معیار شناخت رشد (Auxology) بود زیرا نیاز به پیگیری ۹ تا ۱۲ ماهه ی کودکان داشت و به دلیل این که این طرح پژوهشی کوتاه مدت بود و بسیاری از بیماران از دیگر شهر ها و استان های مجاور به این مرکز ارجاع شده بودند، عملاً امکان پیگیری همه ی بیماران وجود نداشت.

استفاده از معیارهای شناخت رشد (Auxology) در تشخیص کمبود هورمون رشد این برتری را دارد که غیر تهاجمی و کم هزینه است و می تواند جمعیت های در برابر خطر را شناسایی کند، لیکن قادر به افتراق کمبود هورمون رشد از موارد قد کوتاهی بی دلیل (بدون کمبود هورمون رشد) نیست و بنابراین، قادر به پیشگویی پاسخدهی بیماران به درمان با هورمون رشد نیز، نیست [۳]. ارزیابی کمبود هورمون رشد با استفاده از آزمایش های تحریک هورمون رشد در دوره ی

حساسیت و ویژگی IGF-1 در تشخیص کمبود هورمون رشد به ترتیب ۳۴ و ۷۲ درصد بود [۱۹]. در تشخیص کمبود هورمون رشد، حساسیت و ویژگی سطوح سرمی IGF-3 نیز در پژوهش های گوناگون با نوسانات گسترده همراه بوده است. Hasegawa و همکاران، حساسیت و ویژگی IGF-3 را در تشخیص کمبود کامل هورمون رشد در کودکان زیر ۱۰ سال به ترتیب ۹۳ و ۸۸ درصد گزارش کردند [۲۳]. این اندازه ها در پژوهش Tillman و همکاران به ترتیب ۲۲ و ۹۲ درصد؛ در بررسی Juul و همکاران، ۵۳ و ۸۵ درصد و در پژوهش دیگر نیز، ۲۷ و ۱۰۰ درصد بوده است [۱۹، ۲۴، ۲۵].

در پژوهش کنونی، حساسیت و ویژگی عامل رشد در شناسایی موارد مشکوک به کمبود هورمون رشد، به ترتیب ۳۵ و ۸۱ درصد برای IGF-1 و ۱۲ و ۹۴ درصد برای IGF-3 بود. به نظر می رسد این نتایج که ارتباط ناقص هورمون رشد با IGF-1 و IGF-3 را نشان می دهند، بیشتر نشان دهنده ی محدودیت های آزمون تحریک هورمون رشد است تا نقایص اندازه گیری IGF-1 و IGF-3.

مشخص شده که کمبود هورمون رشد به دنبال تومورهای مغزی سطوح عوامل رشد را به طور کاذب افزایش می دهد و در این افراد، بررسی کمبود هورمون رشد با استفاده از IGF-3، IGF-1 نتایج کاذب به همراه دارد [۲۶].

مقادیر کمتر از اندازه ی طبیعی هورمون رشد در آزمون تحریکی هورمون رشد در کودکان کوتاه قد در دوره ی پیش از بلوغ باشد، لیکن دو پژوهش بزرگ گذشته نگر این گونه کاربردهای آزمون IGF-1، IGF-3 را زیر سوال برده اند [۱۹، ۲۰]. در بررسی های گوناگون، تفاوت های چشمگیر در سطوح سرمی عوامل رشد در کودکان کوتاه قد مبتلا به کمبود هورمون رشد و بدون کمبود هورمون رشد دیده شده است. مور (Moore) و همکاران، ۷۸ کودک کوتاه قد با سطوح سرمی IGF-1 کمتر از ۰/۵ میکرو گرم در لیتر را بررسی کردند. شمار ۱۹ کودک کمبود هورمون رشد داشتند و سطوح سرمی IGF-1 در میان کودکان با کمبود هورمون رشد و کودکان کوتاه قد با دیگر علل، همپوشانی داشت [۲۱]. در یک بررسی دیگر، از ۱۶ کودک با آزمون تحریکی هورمون رشد غیرطبیعی، تنها ۱۲ نفر IGF-1 پایین داشتند، در حالی که در ۲۵ کودکی که آزمون تحریکی هورمون رشد طبیعی داشتند، هفت نفر سطوح IGF-1 غیرطبیعی داشتند [۲۲]. Rosenfeld و همکاران، کارایی اندازه گیری IGF-1، IGF-II را در ۶۸ کودک با کمبود هورمون رشد با ۱۹۷ کودک سالم با قد طبیعی و ۴۴ کودک سالم و قد کوتاه بررسی کردند. آنها حساسیت و ویژگی IGF-1 را در تشخیص کمبود هورمون رشد به ترتیب ۸۲ و ۸۰ درصد برآورد کردند [۸]. در پژوهش Tillman و همکاران نیز،

هورمون رشد در کودکان عمدتاً مربوط به انتخاب روش های آزمایشگاهی اندازه گیری هورمون رشد است. در یک بررسی Carel و همکاران، ۶۳۷۳ آزمون تحریکی هورمون رشد را با ۱۱ روش دارویی گوناگون برای ۳۲۳۳ کودک فرانسوی انجام دادند. آنها متوجه شدند که تنها شمار کمی از آزمون های تحریکی هورمون رشد استاندارد شده را می توان در کار بالینی به کار بست و به کمک مقادیر مرجع فراهم شده برای کودکان سالم و همسن و همجنس تفسیر کرد. آنها نتیجه گرفتند که ترشح طبیعی هورمون رشد وابسته به تحریک GHRH و مهار سوماتواستاتین است. بنابراین، کنترل تون سوماتواستاتین پیش از انجام آزمون تحریکی باعث افزایش بیشتر هورمون رشد در افراد سالم می شود؛ ولی در افرادی که کمبود هورمون رشد دارند، این افزایش دیده نمی شود و بنابراین، افتراق آنها راحت تر خواهد بود. بر این پایه، قویاً پیشنهاد شده است که پزشکان آزمون تحریکی هورمون رشد را در کودکان با رشد کم (با قد کوتاه) که سطوح سرمی IGF-1 و IGF-3 آنها کم است به کار ببرند [۲۸]. اندازه گیری IGF-1, IGF-3 در تشخیص کمبود هورمون رشد این برتری را دارد که بدون مداخله ی دارویی انجام می شود، نیاز به بستری کردن بیماران نمی باشد و هزینه ی نسبتاً مناسبی نیز دارد و افزون بر آن، به علت نیمه عمر طولانی آنها، نمونه را در هر زمان می توان اندازه گیری کرد. مشکلی که استفاده از IGF-1 و IGF-3

در پژوهش کنونی، پیش از انجام آزمایش های سرمی برای بیماران از بررسی های تصویر برداری، مانند ام آر آی استفاده نشد، ولی برای بیمارانی که مشکوک به کمبود هورمون رشد بودند، پیش از آغاز درمان با هورمون رشد، ام آر آی انجام گرفت و هیچ آسیب مغزی در آنها دیده نشد. در این پژوهش، تنها یک بار آزمون تحریکی هورمون رشد برای بیماران انجام شد. بیشتر منابع پیشنهاد کرده اند که آزمون تحریکی هورمون رشد دست کم دو بار و با دو ماده شیمیایی گوناگون برای هر بیمار انجام شود و در صورتی که این آزمون، تنها یک بار انجام شود می تواند باعث افزایش موارد منفی کاذب (کمبود هورمون رشد در کودکی که هورمون رشد کافی دارد) شود [۶]. به این دلیل و با توجه به دیگر محدودیت های این پژوهش، تصمیم گرفته شد تا بیمارانی که سطوح سرمی هورمون رشد پایین داشتند، موارد "مشکوک به کمبود هورمون رشد" نامیده شوند. تنها یک سطح سرمی آستانه ی کمتر از ۱۰ میکروگرم در لیتر (Cut-off Level) برای کمبود هورمون رشد در نظر گرفته شد اما دیگر پژوهش ها، کمبود هورمون رشد را بر پایه ی سطوح سرمی پاسخ هورمون رشد به آزمون تحریکی به انواع کمبود کامل هورمون رشد (سطوح سرمی زیر پنج میکروگرم در لیتر) و انواع کمبود نسبی (سطوح سرمی از ۷ تا ۱۰ میکروگرم در لیتر) تقسیم می کنند [۲۷]. نتایج یک بررسی بزرگ نشان داد که مشکلات ارزیابی ترشح

کمبود هورمون رشد دشوار است و می بایست بر پایه ی همه ی اطلاعات و داروی بالینی متخصصان با تجربه انجام شود. حتی در وضعیت های آرمانی نیز اشکال تشخیص های بیشتر از اندازه و کمتر از اندازه وجود دارد. بهتر است در برخورد با کودکان کوتاه قد برای کشف کمبود هورمون رشد پس از انجام معاینه های بالینی کامل و رد بیماری هایی، مانند کم کاری تیروئید، بیماری های سیستمیک مزمن، سندروم ترنر و ناهنجاری های اسکلتی، با انجام بررسی های وضعیت رشد (Auxologic) و سپس اندازه گیری سطوح سرمی IGF-1 و IGFBP-3 و در پایان، با انجام آزمون تحریکی هورمون رشد و مطالعات تصویر برداری به تشخیص رسید.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از کودکان شرکت کننده در طرح و پدران و مادرانشان، که اجازه ی اجرای این پژوهش را دادند و از کارکنان محترم بخش و درمانگاه غدد کودکان بیمارستان نمازی برای همکاری صمیمانه در اجرای این طرح سپاسگزاری می کنند، همچنین، از زحمات خانم زهره جلیلی طهماسبی در تایپ این مقاله نیز قدردانی می نمایند.

برای تشخیص کمبود هورمون رشد دارد آن است، که اینها نمی توانند افتراقی کامل میان کودکان کوتاه قد با کمبود هورمون رشد و بدون کمبود هورمون رشد ایجاد کنند و سطوح سرمی آنها نیز پیشگویی کننده ی پاسخ بلند مدت بیماران به درمان با هورمون رشد نیست [۶-۸،۳]. علت پایین بودن حساسیت و ویژگی IGF-1 و IGFBP-3 در پژوهش کنونی و نبود همبستگی بین نتایج این آزمون ها با نتایج آزمون تحریکی هورمون رشد را می توان به استفاده نکردن از همه ی معیارهای بررسی وضعیت رشد (Auxologic)، یک بار انجام شدن آزمون تحریکی هورمون رشد در بیماران، انجام شدن آزمون تحریکی هورمون رشد با L-dopa و پروپرانولول و موجود نبودن مقادیر مرجع آزمایشگاهی استاندارد شده برای این آزمون ها دانست؛ ضمن این که پژوهش کنونی، فاقد گروه شاهد (سالم) بود.

نتیجه گیری

کمبود هورمون رشد بخشی از دامنه ی گسترده ی ناهنجاری های رشد است و امروزه هیچ علامت بالینی یا آزمون آزمایشگاهی بی نقص و استاندارد طلایی (Gold Standard) قابل اعتماد برای تشخیص آن وجود ندارد. هنوز تشخیص قطعی

The Diagnostic Value of Insulin-like Growth Factor (IGF) – 1 and IGF-Binding Protein-3 in the Evaluation of Children with Short Stature and Suspected Growth Hormone Deficiency

Background: The purpose of this study was to evaluate the diagnostic value of IGF-1 and IGFBP-3 in the evaluation of children and adolescents with short stature in whom growth hormone deficiency (GHD) was suspected.

Materials and Methods: In this case series study, children and adolescents with short stature who were referred to Nemazee Hospital in Shiraz in 2003 were studied. Inclusion criteria included proved short stature based on physical examination, weight, height and standard deviation score (SDS) of height < -2 , sexual maturity and predicted height in normal children without any genetic or chronic disorders. The exclusion criteria included any positive physical or laboratory data suggesting hypothyroidism, rickets or liver disorders. For all patients a provocative growth hormone test was performed with propranolol and L-dopa and serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were measured. Suspected GHD was defined as a peak (cut-off) serum GH level less than 10 $\mu\text{g/L}$ while low IGF-1 and IGFBP-3 was considered as a cut-off serum level under two standard deviations.

Results: Eighty-one patients with short stature (39 boys and 42 girls) with a mean age of 10.6 ± 3.5 years completed the study. Seventeen patients with suspected GHD were found and in 18 patients IGF-1 level was low. Only in 6 patients GH and IGF-1 were both low and among them 2 patients also had a low IGFBP-3. There was no correlation between levels of GH in cases suspected of GHD with IGF-1 as well as IGFBP-3 levels. The sensitivity and specificity of IGF-1 and IGFBP-3 in the assessment of suspected GHD cases were 35 and 81 percent for IGF-1 and 12 and 94 percent for IGFBP-3, respectively.

Conclusion: No correlation was found between the level of GH in patients with suspected GHD and serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in short patients and the sensitivity of these tests in the assessment of suspected GHD patients was poor.

Keywords: Growth hormone deficiency, IGF-1, IGFBP-3, Short stature

Z. Haghshenas, M.D.*,
H. Karamifar, M.D.**,
Z. Karamizadeh,
M.D.***,
G.H. Amirhakimi,
M.D.***,
K. Sotoudeh, M.D.****,
*Assistant Professor of
Pediatrics, Tehran
University of Medical
Sciences,
**Associate Professor
of Pediatrics,
***Professor of
Pediatrics, Shiraz
University of Medical
Sciences,
Shiraz, Iran
****Research
Development Center,
Bahrami Children's
Hospital,
Tehran University of
Medical Sciences,
Tehran, Iran

Correspondence:
Z.Haghshenas
Bahrami Children's
Hospital,
Shaheed Kiaee St.,
Damavand Ave.,
Tehran, Iran
Tel: +98-21-77556969
Email: bahrami_ch@
yahoo.com

- [1] Lindsay R, Feldcamp M, Harris D et al.: Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125(1):29-35.
- [2] Rogol AD, Sy JP, Breen TJ, Blethen SL: Use of GH testing, serial sampling, insulin-like growth factor-I and auxologic parameters to predict the response to GH therapy. Presented at the 5th Joint Meeting of the European Society for Pediatric Research and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; June 1997; Stockholm, Sweden.
- [3] Growth Hormone Research Society: Consensus guideline for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;(85)11:3990-93.
- [4] Tanner JM, Dawis SWD: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107:317-27.
- [5] Amirhakimi GH: A longitudinal growth study from birth to maturity for weight, height and head circumference of normal Iranian children compared with western norms. A standard for growth of Iranian children. *Iran J Med Sci* 2003;28:9-16.
- [6] Reiter EO, Rosenfeld RG: Normal and aberrant growth. In : Larsen PR, Kronenberg SH, Melmed SH eds. *Williams textbook of endocrinology* .10th ed. Philadelphia, USA: Saunders, 2003:1003-114.
- [7] Rosenfeld RG: Biochemical diagnostic strategies in the evaluation of short stature: The diagnosis of insulin-like growth factor deficiency. *Horm Res* 1996; 46:170-3.
- [8] Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL: Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986;109:428-33.
- [9] Lee PDK, Wilson DM, Rountree L, et al.: Efficacy of insulin-like growth factor I levels in predicting the response to provocative growth hormone testing. *Pediatr Res* 1990;27:45-51.
- [10] Hasegawa Y, Hasegawa T, Anzo M, et al.: Clinical utility of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 levels in the diagnosis of GH deficiency (GHD) during childhood. *Endocrinol J* 1996; 43:S1-S4.
- [11] Smith WJ, Nam TJ, Underwood L: Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1294-9.
- [12] Koch A, Dorr HG: Insulin-like growth factor-I and its binding protein-3 in serum: Are they good screening properties for the diagnosis of growth hormone deficiency? *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35:379-85.
- [13] Werther GA: Growth hormone measurements versus auxology in treatment decisions: The Australian experience. *J Pediatr* 1996; 128:S47-S51.
- [14] Cowell CT, Dietsch S, Greenacre P: Growth hormone therapy for 3 years: The OZGROW experience. *J Paediatr Child Health* 1996; 32:86-93.
- [15] Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR: Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children: A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1927-32.

- [16]Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al.: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 80(5):1532-40.
- [17]Guyda HJ: The diagnosis of growth hormone deficiency in children with short stature: Is it necessary? Is it possible? *HK J Paediatr* 1996;1:160-8.
- [18]Tanaka T: Global situation of growth hormone treatment in growth hormone-deficient children. *Horm Res* 1999;51 (suppl 3):75-80.
- [19]Tillman V, Buckler JMH, Kibirige MS, et al.: Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:531-5.
- [20]Mitchell MH, Dattani MT, Nanduri V, et al.: Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1999;80(5):443-7.
- [21]Moore DC, Ruvalcaba RHA, Smith EK et al.: Plasma somatomedin-C as a screening test for growth hormone deficiency in children and adolescents. *Horm Res* 1982;16:49-55.
- [22]Reiter EO, Lovinger RD: The use of a commercially available somatomedin-C RIA in patients with disorders of growth hormone. *J Pediatr* 1981;99:720-4.
- [23]Hsegawa Y, Hasegawa T, Aso T et al.: Usefulness and limitation of measurement of IGFBP-3 for diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocrinol Jpn* 1992; 39(6):585-91.
- [24]Juul A, Skakkebaek NE: Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 1997; 130:197-204.
- [25]Cianfarani S, Ligouri A, Boemi S et al.: Inaccuracy of IGFBP-3 in assessment of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6024-34.
- [26]Weinzimer SA, Homan SH, Ferry RJ, et al.: Serum IGF-1 and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumors. *Clin Endocrinol* 1999;51:339-45.
- [27]Mauras N, Walton P, Nicar M, et al.: Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: Use of an immunofunctional assay. *Pediatr Res* 2000; 47: 614-9.
- [28]Carel J-C, Tresca J-P, Letrait M, et al.: Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: A population register-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2117-21.