مجله دیابت و لیپید ایران. بهار و تابستان ۱۳۸۳؛ دوره ۳ (شماره ۲): ۱۶۹-۱۷۳

مقاله پژوهشی

رابطه بین سطح پایه و تحریک شده هورمون رشد با دفع ادراری پروتئین در بیماران دیابتی نوع ۲

محمود سوید*[۱]، علیرضا صراطی[۲]، غلامحسین عمرانی[۳]

چکیده

مقدمه: مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان دهنده اثر هورمون رشد در تشدید عوارض کلیوی دیابت بوده است. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین غلظت پایه و تحریک شده هورمون رشد با دفع کلیوی آلبومین در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

روشها: ۲۱ بیمار دیابتی نوع ۲ که دچار ماکروآلبومینوری بودند انتخاب شدند و با ۲۱ بیمار دیابتی نوع ۲ که میزان دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۵۰ میلی گرم داشتند ازنظر غلظت پایه و تحریک شده هورمون رشد و میزان انسولین درحالت ناشتا مقایسه شدند. دو گروه از نظر جنس، سن، طول مدت دیابت، شاخص توده بدن، پاکسازی کراتینین، قند خون ناشتا، درصد هموگلوبین گلیکوزیله و داشتن یا نداشتن فشارخون با هم مشابه بودند.

یافته‌ها: در بیماران با ماکروآلبومینوری میانگین غلظت هورمون رشد درحالت پایه ۲/۶ ± ۳/۱ و درگروه فاقد ماکروآلبومینوری ۰/۷ ± ۱/۲۵ نانوگرم در میلی لیتر بود (**P=** ۰/۰۲۴). اختلاف بین غلظت هورمون رشد تحریک شده و انسولین در دوگروه بدون اهمیت بود.

نتیجه‌گیری: در بیماران دیابتی نوع ۲ بین غلظت بالاتر هورمون رشد درحالت پایه و ایجاد نفروپاتی ارتباط مستقیم وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: دیابت نوع ۲، پروتئینوری، نفروپاتی، هورمون رشد

۱- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

۳- استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

* ***نشانی*** : شیراز، بیمارستان نمازی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم؛ تلفن: ۶۲۸۹۶۸۶ – ۰۷۱۱؛ پست الکترونیک sovidm@sums.ac.ir

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-02]

مقدمه

نفروپاتی دیابتی ازجمله عوارض میکروآنژیوپاتی دیابت است که باعث مرگ و میر و بیمارگینی (morbidity) فراوان می شود. مکانیسم های آسیب رساننده به کلیه در بیماری دیابت بسیار متعدد و پیچیده می باشد و هنوز شناسایی تمامی آنها میسر نشده است . در سال ۱۹۵۳ ، پولسن [۱] گزارشی از یک زن دیابتی نوع ۱ منتشر کرد که رتینوپاتی او پس از نکروز هیپوفیز پس از زایمان (سندرم شیهان) و کاهش غلظت هورمون رشد بهبود پیدا کرد. در دهه های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ پرتودرمانی هیپوفیز و کاهش غلظت هورمون رشد از درمان های متداول رتینوپاتی دیابت محسوب می شد[۲]. مطالعات in vitro متعددی نیز تأیید کننده نقش هورمون رشد در بروز میکروآنژیوپاتی دیابت بودند[۳] و در نهایت به طرح این فرضیه منجر شدند که هورمون رشد عامل مهمی در پیدایش عوارض میکروآنژیوپاتی دیابت است[۴]. دردهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ مطالعات فراوانی در تأیید ارتباط بین هورمون رشد و سایر عوامل رشد با ضایعات کلیوی دیابت منتشر شده است ولی هنوز این ارتباط بصورت یک فرضیه باقی مانده است [۵]. البته اکثر این مطالعات بصورت In vitro یا بر روی حیوانات بوده است .

فرضیه ما درانجام این مطالعه این بوده است که بین غلظت بالاتر هورمون رشد در حالت پایه و تحریک شده با ابتلا به نفروپاتی دیابت ارتباط مستقیم وجود دارد . تاکنون مطالعه مشابهی در بیماران دیابتی نوع ۲ انجام نشده است .

روشها

درابتدا تمام بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه سرپایی دیابت در طول یک سال تحت انجام آزمایش اندازه گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته قرارگرفتند. درهنگام اندازه گیری پروتئین ادرار عوامل مخدوش کننده مانند ورزش سنگین، عفونت ادراری و تب در نظر گرفته و حذف شدند. بیمارانی که دارای دفع پروتئین ادرار بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در شبانه روز بودند جهت انجام آزمون‌های تخصصی‌تر انتخاب شدند. بیمارانی که دارای نارسایی قلبی ، کراتینین بیشتر از ۱/۵ میلی گرم و آنها که داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین مصرف می‌کردند از مطالعه حذف شدند. درنهایت از ۲۱ بیمار انتخاب شده، آزمونهای پاکسازی کراتینین، درصد هموگلوبین گلیکوزیله، دو نوبت هورمون رشد در حالت پایه و پس از تحریک با ال – دوپا و غلظت انسولین در حالت ناشتا به‌عمل آمد . جهت اندازه گیری هورمون رشد، بین ساعات ۸–۹ صبح در دونوبت به فاصله ۲۰ دقیقه از تمام بیماران نمونه خون گرفته می‌شد و سرم این دو نمونه پس از سانتریفوژ با هم مخلوط می‌شد و سپس هر بیمار ۵۰۰ میلی‌گرم لوودوپا مصرف می‌کرد و پس از ۶۰ دقیقه نمونه بعدی گرفته می‌شد. تمام نمونه های خون ظرف حداکثر ۳۰ دقیقه سانتریفوژ و در ^{C} ° ۷۰– نگهداری می شدند.

پس از اتمام جمع آوری نمونه های فوق، جهت جمع‌آوری گروه شاهد از بیماران دیابتی مراجعه کننده به همان درمانگاه که فاقد ماکروآلبومینوری بودند و میزان دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۵۰ میلی گرم داشتند، استفاده شد. به این ترتیب که جهت هر کدام از بیماران گروه اول به طور مجزا یک بیمار دیابتی که از نظر جنس، سن±۴ سال، طول مدت دیابت ±۲ سال، شاخص توده بدن±۱، پاکسازی کراتینین ± ۱۵ ، قند خون ناشتا ±۲۰، HbA_{1C} ± ۰/۵٪ ، داشتن یا نداشتن پرفشاری خون و نوع داروهای مصرفی کاهنده قند خون با بیمار مورد نظر همخوانی داشت، انتخاب شدند و آزمونهای مشابه گروه اول برای آنها انجام شد. درمورد تمام افراد مورد مطالعه پس از توضیح کامل روش کار ، رضایت نامه کتبی اخذ شده و بیماران درهرمرحله ازطرح می توانستند از ادامه همکاری خودداری کنند.

روشهای آزمایشگاهی: جهت اندازه گیری هورمون رشد از روش RIA با استفاده از کیت شرکت Specteria (ساخت کشور فنلاند) و برای اندازه گیری انسولین از روش IRMA با استفاده از کیت شرکت Immunotech (ساخت کشور فرانسه) استفاده شد. هموگلوبین گلیکوزیله با روش الکتروفورزی GEL–PC Glyco-Heme با استفاده

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-02]

جدول ۱ – مقایسه دو گروه بیمار با و بدون ماکروآلبومینوری

	گروه دارای ماکروآلبومینوری	گروه فاقد ماکروآلبومینوری	P value
سن	۵۶/۶ ± ۱۰/۰	۵۶/۶ ± ۹/۱	۱/۰۰
مدت دیابت (سال)	۱۶/۸ ± ۷/۰	۱۷/۷ ± ۶/۷	۰/۶۹
شاخص توده بدن	۲۶/۳ ± ۳/۱	۲۷/۲ ± ۴/۲	۰/۴
پاکسازی کراتینین (میلی لیتر در دقیقه)	۷۶/۵ ± ۷	۷۸/۶ ± ۱۲	۰/۵
درصد هموگلوبین گلیکوزیله (٪)	۹/۷ ± ۱/۲	۹/۱۳ ± ۱/۸	۰/۹
میانگین قند خون ناشتا (میلی‌گرم درصد)	۱۵۰ ± ۳۲	۱۵۳ ± ۲۸	۰/۴
انسولین سرم (µU/ml)	۲۱/۸ ± ۵۴	۱۷/۰ ± ۱۹/۶	۰/۷
هورمون رشد پایه (ng/ml)	۳/۱ ± ۲/۶	۱/۲۵ ± ۰/۷	۰/۰۲۴
هورمون رشد تحریک شده (ng/ml)	۷/۰ ± ۶/۳	۵/۵ ± ۴/۱	۰/۳۸

از کیت های شرکت Helena Laboratories اندازه گیری شد.

روش آماری: تمام داده ها در دو گروه با و بدون ماکروآلبومینوری با هم مقایسه شدند. برای مقایسه متغیرهای پیوسته از آزمون آماری Student t-test استفاده شد. از آنجا که بین دو گروه از نظر سن، جنس، طول مدت دیابت، داروهای مصرف شده کاهنده قند خون، درصد هموگلوبین گلیکوزیله، شاخص توده بدن و پاکسازی کراتینین تفاوت قابل توجه آماری وجود نداشت، سه پارامتر غلظت پایه هورمون رشد ، غلظت تحریک شده هورمون رشد و میزان انسولین با کمک آزمون آماری binary logistic regression و از طریق forward conditional method مورد مقایسه قرارگرفتند و مقادیر P کمتراز ۰/۰۵ با اهمیت تلقی شد.

یافته‌ها

هردو گروه مورد و شاهد شامل ۱۲ زن و ۹ مرد بودند . مقایسه بین دو گروه بیماران دارای ماکروآلبومینوری و فاقد آن در جدول ۱ آمده است . فقط تفاوت غلظت پایه هورمون رشد در دو گروه با اهمیت بود. در آزمون رگرسیون لجستیک نیز تنها غلظت پایه هورمون رشد با اهمیت بود (P=۰/۰۴۱ و نسبت شانس = ۲/۵ و فاصله اطمینان: ۹۵٪: ۱/۰۴–)

بحث

ارتباط بین هورمون رشد و بیماری دیابت و انسولین پیچیده است. هورمون رشد از جمله هورمون هایی است که در پاسخ به هیپوگلیسمی ترشح می‌شود. این هورمون هم به‌طور مستقل اثر بالابرنده قند خون دارد و هم از راه ایجاد مقاومت به انسولین باعث بالا رفتن قند خون می‌شود . از سوی دیگر هورمون رشد باعث ایجاد عامل رشد شبه انسولینی- ۱ (IGF-1)[1] می شود که از نظر ساختمانی و آثار فیزیولوژیک با انسولین شباهت دارد. انسولین با اثر برگیرنده هورمون رشد باعث تنظیم تولید IGF-1 می‌شود و ازطرف دیگر IGF-1 ترشح انسولین در پاسخ به گلوکز را تسهیل می‌نماید [۶]. در بیماران دیابتی کنترل نشده تولید IGF-1 در کبد کم می شود و در اثر کاهش بازخورد (feedback) منفی بر هیپوفیز ترشح و غلظت سرمی هورمون رشد افزایش می یابد [۷]. بالارفتن

[1] Insulin-like growth factor-1

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-02]

غلظت هورمون رشد به تولید فاکتورهای رشد موضعی از جمله IGF-1 در بافت های غیرکبدی به‌ویژه کلیه‌ها می‌انجامد [۸]. هم هورمون رشد و هم IGF-1 دارای گیرنده‌هایی در کلیه‌ها هستند [۹]. درمطالعات in vitro نشان داده شده است که IGF-1 باعث افزایش تعداد و رشد سلول های مزانژیال [۱۰]، زیاد شدن تولید پروتئوگلیکان در سلولهای مزانژیال [۱۱] و سلول‌های اندوتلیوم نفرون [۱۲] می‌شود و این تغییرات مشابه فرایندهایی است که در نفروپاتی دیابتی مشاهده می‌گردد. موش‌های دیابتی قبل از بزرگ شدن کلیه‌ها و زیاد شدن فیلتراسیون کلیوی سطح IGF-1 در کلیه ها افزایش می‌یابد [۱۳]. در این حیوانات تزریق IGF-1 باعث هیپرتروفی کلیه‌ها می‌شود [۱۴]. موش‌هایی که به‌طور مادرزادی دچار کمبود هورمون رشد هستند پس از دیابتی شدن کمتر دچار عوارض کلیوی دیابت از جمله هیپرتروفی و دفع پروتئین از ادرار می شوند [۱۵]. مصرف آنالوگ های سوماتوستاتین که ترشح هورمون رشد را متوقف می‌کنند و آنتاگونیست‌های هورمون رشد از بروز نفروپاتی دیابتی در حیوانات جلوگیری می‌نمایند [۱۷، ۱۶]. تجویز هورمون رشد به موشهای دیابتی نیز باعث بدتر شدن عوارض کلیوی آنان می شود [۱۸]. با وجود مطالعات فراوان In vitro و مدلهای حیوانی، در مورد ارتباط بین عوامل رشد و نفروپاتی دیابتی در انسان بررسی‌های محدودی انجام شده است . در مطالعه Verrotti و همکاران که بر روی کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام شده است، بیماران با میکروآلبومینوری میزان بیشتری IGF-1 و هورمون رشد در ادرار دفع کرده و سطح پلاسمایی IGF-1 آنان نیز بالاتر از بیماران بدون میکروآلبومینوری بوده است و نتیجه گیری شده است که IGF-1 احتمالاً در بروز تغییرات کلیوی دیابت نقش دارد [۱۹]. در مطالعه حاضر که برای اولین بار بر روی بیماران دیابتی نوع ۲ انجام شده است، غلظت پایه هورمون رشد در بیماران با ماکروآلبومینوری ۲/۴ برابر بیشتر از بیماران بدون ماکروآلبومینوری بود. غلظت هورمون رشد در بالغین به سن بستگی دارد و در دیابت کنترل نشده و نارسایی کلیه میزان آن بالا می رود [۲۰]. در مطالعه ما با توجه به همانند بودن گروه مورد و شاهد از نظر سن، پاکسازی کلیوی، درصد هموگلوبین گلیکوزیله و غلظت گلوکز خون ناشتا در زمان اندازه‌گیری هورمون رشد، اثر این عوامل مخدوش‌کننده برطرف شده است. با توجه به نتیجه این مطالعه و نتایج مطالعات قبلی می‌توان گفت که هورمون رشد در پیدایش نفروپاتی دیابتی در انسان نیز نقش دارد و افرادی که هورمون رشد بالاتری دارند، به این عارضه مستعدتر هستند. البته مطالعه ما یک بررسی مقطعی (cross sectional) می‌باشد و محدودیت‌های مطالعات مقطعی را دارد. برای اثبات بهتر این فرضیه مطالعات آینده‌نگر شامل اندازه گیری هورمون رشد و دیگر فاکتورهای رشد در بیماران دیابتی و پیگیری طولانی مدت آنها از نظر پیدایش عوارض کلیوی توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از کارکنان مرکز دیابت شیراز به جهت کمک در جمع آوری افراد مورد مطالعه و از کارکنان آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم شیراز به خاطر دقت در انجام آزمایش ها تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مآخذ

1. Poulsen JE. The Houssay phenomenon in man: recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmond's disease. *Diabetes* 1953; 2: 7-12.
2. Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ. Long term follow-up of patients who underwent Yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1987; 30: 199-207.
3. Christiensen NJ, Terkildsen AB. Quantitative measurements of skin capillary resistance in hypophysectomized long-term diabetics. *Diabetes* 1971; 20: 297-301.
4. Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2000; 43: 1205-1223.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-02]

5. Orskov H. Somatostatin, growth hormone, insulin like growth factor – 1, and diabetes: Friends or Foes? *Metabolism* 1996; 8 (suppl 1): 91-5.
6. Flyvbjerg A, Alberti KG MM, Froesch ER, Demeyts P, von Zur Muhlen A, Orskov H. International Symposium on Glucose Metabolism and Growth Factors. *Metabolism* 1995; 44 (suppl 4): 1-123.
7. Flyvbjerg A. Growth factors and diabetic complications. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 387-99.
8. Hammermen MR, Miller SB. The growth hormone – insulin like growth factor axis in kidney revisited. *American Journal of Physiology* 1993; 265: F1-F14.
9. Chin E, Zhou J, Bondy C. Renal growth hormone gene expression: relationship to renal insulin –like growth factor system. *Endocrinology* 1992; 131: 3061-6.
10. Doi T, Striker LJ, Elliot S, Conti FG, Agodoa L , Striker GE. Insulin like growth factor 1 is a progression factor for human mesangial cells. *American Journal of Pathology* 1989; 134: 395-404.
11. Moran A, Brown DM, Kim Y, Klein DJ. Effects of IGF-1 and glucose on protein and proteoglycan sysnthesis by human fetal mesangial cells in culture. *Diabetes* 1991; 40: 1346-54.
12. Bar RS, Dake BL, Stueck S. Stimulation of Proteoglycan by IGF-1 and II in microvessel and large vessel endothelial cells. *American Journal of Physiology* 1987; 253: E21-E27.
13. Flyvbjerg A, Bornfeldt KE, Marshall SM, Arnqvist HJ, Orskov H. Kidney IGF-1 m RNA in initial renal hypertrophy in experimental diabetes in rats. *Diabetologia* 1990; 33: 334-8.
14. Flyvbjerg A, Bornfeldt KE, Orskov H, Arnqvist HJ. Effect of insulin like growth factor 1 infusion on renal hypertrophy in experimental diabetes mellitus in rats. *Diabetologia* 1991; 34: 715-20.
15. Gronbek H, Volmers P, Bjorn SF, Osterby R, Orskov H, Flyvbjerg A. Effect of isolated GH and IGF-1 deficiency on long term renal changes and urinary albumin excretion in streptozocin diabetic dwarf rats. *American Journal of Physiology* 1997; 272: E918-E927.
16. Flyvbjerg A, Marshall SM, Frystyk J, Hansen KW, Harris AG, Orskov H. Octreotide administration in diabetic rats: Effect on renal hypertrophy and urinary albumin excretion. *Kidney International* 1992; 41: 805-12.
17. Flyvbjerg A, Bennett WF, Rasch R, Kopchick JJ, Scorlett JA. Inhibitory effect of a growth hormone receptor antagonist (G 120 K-PEG) on renal enlargement, glomerular hypertrophy and urinary albumin excretion in experimental diabetes in mice. *Diabetes* 1999; 48: 377-82.
18. Landau D, Israel E, Rivkis I, Kachko L, Schrijvers BF, Flyvbjerg A, et al. The effect of growth hormone on the development of diabetic kidney disease in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18: 694-702.
19. Verrotti A, Cieri F, Petitti MT, Morgese G, Chiavelli F. Growth hormone and IGF-1 in diabetic children with and without microalbuminuria. *Diabetes Nutrition Metabolism* 1999; 12: 271-76.
20. Baumann G. Growth hormone and its disorders. In : Becker KL (editor). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 129-145.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-02]