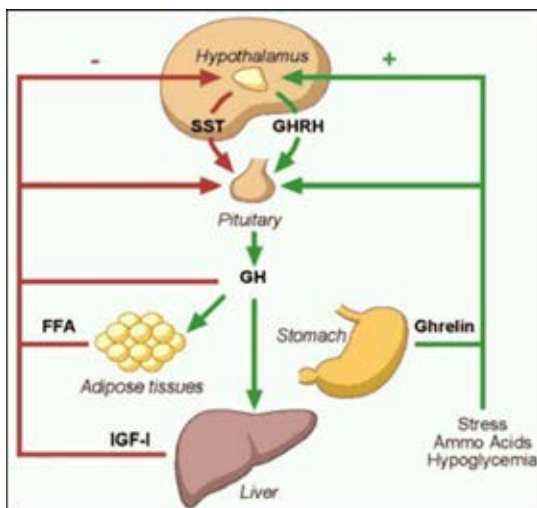


۱- دکتر علی عجمی: دکترای علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه نوبل اصفهان
 ۲- ریحانه مقتدری: کارشناسی ارشد فیزیولوژی کاربردی،
 واحد تحقیق و توسعه آزمایشگاه نوبل اصفهان

مروری بر فعالیت هورمون رشد

فعالیت HGH است. IGF-1 با تحریک سوماتواستاتین و مهار آزادسازی GHRH، نقش مهمی در جلوگیری (ممانعت از) آزادسازی HGH از طریق یک حلقه بازخورد منفی دارد. با این حال، ترشح HGH و IGF-1 توسط یکدیگر تنظیم می‌شوند، جایی که HGH باعث آزادسازی IGF-1 می‌شود و IGF-1 آزادسازی HGH را در یک حلقه بازخورد مهار می‌کند. در افراد سالم، ترشح HGH توسط هیپرگلیسمی (قند خون بالا) مهار شده و با خواب، استرس، ورزش، هیپوگلیسمی (قند خون پایین) و اسیدهای آمینه تحریک می‌شود. (۲)



شکل ۱: سازوکار هورمون رشد

نقش HGH

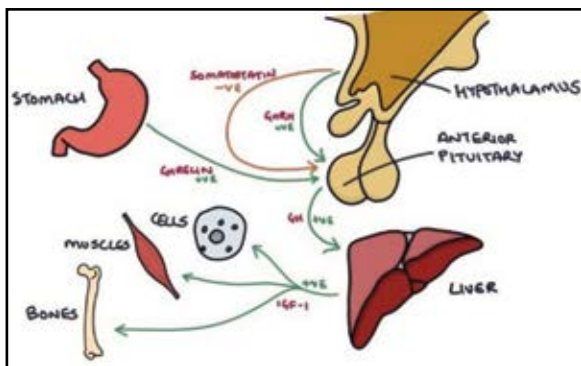
HGH در دوران کودکی و بزرگسالی در عملکرد بسیاری از قسمت‌های بدن و همچنین برای تقویت رشد نقش دارد. هنگامی که صفحات رشد استخوان‌ها (اپی‌فیزها) با هم ترکیب شدند، HGH دیگر قادر به افزایش نمی‌دهد، اما

ژن‌های هورمون رشد انسانی، معروف به هورمون رشد ۱ (سوماتوتروپین، هورمون رشد هیپوفیز) و هورمون رشد ۲ (هورمون رشد جفت-PGH)، نوع دیگری از هورمون رشد (GH-V)، در ناحیه ۲۴-۲۲ کروموزوم ۱۷ قرار دارند و ارتباط نزدیکی با ژن‌های سوماتوماوتروپین جفتی انسان (که به عنوان لاکتوژن جفتی نیز شناخته می‌شود) دارند. هورمون رشد انسانی (HGH)، یک پلی‌پپتید تک زنجیره‌ای ۱۹۱ اسید آمینه است و توسط سلول‌های سوماتوتروپیک در غده هیپوفیز قدامی تولید می‌شود. دانشمندان در ابتدا متوجه شدند که مسئول تنظیم رشد در دوران کودکی است. با این حال، تحقیقات مشخص کرده است که HGH همچنین مسئول تنظیم بسیاری از عملکردهای متابولیک پایه بدن است و به عنوان یک واکنش دهنده استرس فاز حاد عمل می‌کند. GH برای رشد طبیعی بدن کودکان حیاتی است. سطح آن در دوران کودکی به تدریج افزایش می‌یابد و در طول جهش رشدی که در دوران بلوغ رخ می‌دهد به اوج خود می‌رسد. (۱)

چه عاملی سبب تحریک هورمون رشد انسانی (HGH) می‌شود؟

غده هیپوفیز به طور معمول HGH را در طول روز در فواصل کوتاه آزاد می‌کند. ترشح HGH عمدتاً توسط دو هورمونی که هیپوتالاموس ترشح می‌کند کنترل می‌شود: هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) که ترشح HGH را تحریک می‌کند و سوماتواستاتین که از ترشح HGH جلوگیری می‌کند (مهار). چندین هورمون غدد درون ریز دیگر از جمله فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) نیز HGH را تنظیم می‌کنند. IGF-1 سرکوب کننده اصلی تولید GH است، در حالی که تیروکسین، گلوکوکورتیکوئیدها و گرلین باعث تحریک ترشح HGH می‌شود. IGF-1 توسط کبد آزاد می‌شود یکی از بهترین اثرات مشخصه

کاهش می‌یابد. ورزش یک محرک قوی برای ترشح GH است، زیرا یک راه طبیعی عالی برای ارتقای سلامت استخوان، مفاصل و عضلات است. (۳)



شکل ۲: هورمون رشد و اندام‌ها

آکرومگالی و هورمون رشد

آکرومگالی اختلالی است که در اثر سطوح بیش از حد هورمون رشد و بیشتر در نتیجه تومور در غده هیپوفیز فرد ایجاد می‌شود و سبب رشد غیرطبیعی و برگشت ناپذیر استخوان‌ها، به ویژه استخوان‌های صورت، دست‌ها و پاها می‌شود. پوست فرد نیز تحت تأثیر قرار گرفته و ضخیم، درشت و مودار می‌شود. سایر عوارض جانبی شامل فشار خون بالا و بیماری قلبی است. اگر تومور در دوران کودکی رخ دهد، افزایش قد ممکن است منجر به غول‌پیکری شود. استفاده طولانی مدت از هورمون رشد مصنوعی نیز می‌تواند باعث آکرومگالی شود، اما غول‌پیکری ایجاد نمی‌کند. به این دلیل که رشد قد یک فرد بالغ با استفاده از هورمون رشد مصنوعی غیرممکن است. انتهای استخوان‌های بلند (اپی‌فیز) در اسکلت بالغ در بزرگسالان به هم می‌پیوندند. دوزهای بالای هورمون رشد فقط می‌تواند استخوان‌های فرد را ضخیم کند و باعث بلند شدن استخوان‌ها نمی‌شود. هر گونه افزایش سایز عضله به دلیل استفاده از هورمون رشد مصنوعی در واقع نتیجه افزایش بافت همبند است که به قدرت عضلانی کمکی نمی‌کند. به همین دلیل استفاده از هورمون رشد مصنوعی منجر به افزایش قدرت عضلانی نمی‌شود. در واقع، در دراز مدت، ضعف عضلانی (از جمله ضعف قلب) را سبب می‌شود. (۴)

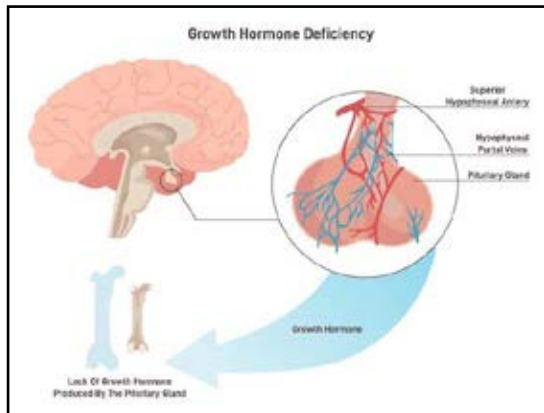
کمبود HGH

کمبود ایدیوپاتیک HGH در کودکان شایع است. در بزرگسالی، کمبود HGH معمولاً به صورت مجموعه‌ای از

همچنان نقش برجسته‌ای دارد. در بزرگسالی HGH بر متابولیسم بدن تأثیر می‌گذارد (چگونه بدن شما غذایی که می‌خورید را به انرژی تبدیل می‌کند).

رشد: HGH تقریباً سبب رشد در هر بافت و اندام بدن می‌شود. با این حال، بیشتر به دلیل اثر محرک رشد بر غضروف و استخوان، به ویژه در سال‌های نوجوانی شناخته شده است.

اثرات متابولیک: HGH اساساً با تنظیم افزایش تولید فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) و تأثیر آن بر سلول‌های محیطی، بر متابولیسم اثر می‌گذارد. سلول‌ها عمدتاً با افزایش جذب آمینو اسید، سنتز پروتئین و کاهش کاتابولیسم پروتئین‌ها به حالت پروتئین‌آب‌ولیک می‌روند. HGH همچنین به دلیل تأثیر آن بر رشد استخوان و آنابولیسم اسکلتی عضلانی، تنظیم متابولیسم لیپید، توزیع چربی بدن، التهاب و سلامت عروق نیز شناخته شده است. ترشح HGH توسط چربی احشایی انجام می‌شود. اثرات نامطلوب متابولیک افزایش چربی احشایی (به عنوان مثال سندرم متابولیک) شامل کمبود HGH است، در روند درمان برای افزایش HGH به طور قابل توجهی چربی احشایی کاهش می‌یابد. تجمع چربی احشایی به شدت با افزایش خطر متابولیک قلبی و عروقی مرتبط است، در حالی که به نظر می‌رسد چربی زیر جلدی با توجه به سلامت متابولیک مفید است یک بررسی در سال ۲۰۱۵ این موضوع را تقویت می‌کند، که هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) ممکن است برای افراد چاق مفید باشد. نقش دیگر HGH کنترل سطح قند خون است. HGH به طور غیرمستقیم از طریق تنظیم IGF-1 که اثر انسولین را در بدن تقلید می‌کند، بر روی سطح گلوکز خون تأثیر گذاشته و به کنترل سطح قند خون کمک می‌کند. ترشح HGH به بسیاری از محرک‌های دارویی و فیزیولوژیکی از جمله ورزش حساس است. ورزش یک محرک فیزیولوژیکی قوی برای ترشح HGH است. ورزش هوازی و مقاومتی باعث افزایش قابل توجه ترشح HGH می‌شود. در مخالفت با پیشنهادات قبلی مبنی بر اینکه آزادسازی HGH ناشی از ورزش مستلزم دستیابی به شدت "آستانه" است، تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که صرف نظر از سن یا جنسیت، یک رابطه خطی بین میزان افزایش شدید آزادسازی HGH و شدت ورزش وجود دارد. برای هر دو ورزش استقامتی و مقاومتی، فعال شدن بیشتر گلیکولیز بی‌هوازی و تشکیل لاکتات باعث افزایش مقدار HGH آزاد می‌شود. به عنوان مثال تحقیقات نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی منظم، مانند استفاده از دمبل و دستگاه‌های بدنسازی، منجر به افزایش ترشح HGH و فاکتور رشد شبه انسولین-۱ می‌شود. ترشح GH با افزایش سن و چاقی



شکل ۳: کمبود هورمون رشد

*تراکم ضعیف استخوان (که در صورت عدم درمان می تواند منجر به پوکی استخوان شود)

*کاهش توده عضلانی

*خستگی

*افسردگی

*حافظه ضعیف

*افزایش چربی بدن در اطراف کمر

بزرگسالان می توانند با درمان از طریق تزریق هورمون رشد بهره مند شوند که می تواند در موارد زیر کمک کننده باشد:

*افزایش تراکم استخوان و در نتیجه جلوگیری از شکستگی

*افزایش توده عضلانی

*افزایش سطح انرژی

*افزایش ظرفیت فعالیت ورزشی

*کاهش چربی بدن

*کاهش خطر ابتلا به بیماری قلبی (۷)

چه عواملی سبب تداخل پاسخ GH به GHRH می شود؟

*سن

پاسخ GH به GHRH تا حدودی به دلیل تنوع سوماتواستاتینرژیک و/یا تحریک کننده های مقدار ترشح و حساسیت به این مولکول در طول زندگی متفاوت است. پس از تولد نیز، واکنش بیش از حد GH به GHRH وجود دارد. در دوره قبل از بلوغ، در مراحل مختلف بلوغ و در بزرگسالان جوان، پاسخ GH به GHRH ثابت می ماند. پس از دهه سوم و چهارم در مردان و در دوران یائسگی در زنان، پاسخ به GH کاهش می یابد. افزایش مقدار سوماتواستاتین محتمل ترین مکانیسم برای این کاهش وابسته به سن در پاسخ GH است.

کمبودهای هیپوفیز ظاهر می شود. محرک آدنوم هیپوفیز، به احتمال زیاد یک پرولاکتینوم است. با این حال، سایر عوامل مانند پرتودرمانی یا جراحی، ممکن است علت باشند. شروع دوران کودکی با کاهش رشد تمام ساختارهای اسکلتی همراه است که منجر به کوتولگی می شود. کمبود HGH در بزرگسالی به راحتی تشخیص داده نمی شود زیرا هیچ ویژگی شناسایی واحدی ندارد که پاتوژنومیک باشد. به طور معمول بزرگسالان کاهش عضله اسکلتی و افزایش توده چربی در بافت احشایی و همچنین کاهش تراکم و بازسازی استخوان را دارند که منجر به پوکی استخوان می شود. دیس لیپیدمی و مقاومت به انسولین شایع است که منجر به اختلال عملکرد قلبی عروقی ثانویه، افسردگی، افزایش استرس و اضطراب و کمبود انرژی می شود.

غول پیکری

این بیماری در تمام جنبه ها به غیر از آدنوم زیرین هیپوفیز قبل از بسته شدن اپی فیز استخوان بلند، بسیار شبیه آکرومگالی است، بنابراین رشد استخوان، در استخوان های بلند مانند درشت نی، نازک نی، استخوان ران، بازو، رادیوس و اولنا رخ می دهد. از آنجایی که بسته شدن اپی فیزیال قبل از بزرگسالی رخ می دهد، معمولاً این بیماری در کودکان دیده می شود. سایر تأثیرات بر اندام ها و متابولیک مشابه آکرومگالی است. (۵)

هورمون رشد برای کودکان

برخی از کودکان فاقد طبیعی و کافی برای رشد کامل قد خود هستند. مصرف هورمون رشد سنتز شده می تواند به آنها کمک کند تا به قد کامل خود برسند. به عنوان مثال، ممکن است در موارد رشد ضعیف کودک به دلیل کمبود هورمون رشد، سندرم ترنر و نارسایی کلیه، برای کودکان هورمون رشد انسانی تجویز شود. با این حال، تحقیقات نشان می دهد که اگر کودکی با سطوح طبیعی HGH، هورمون رشد سنتز شده مصرف کند، تاثیری در افزایش رشد قد طبیعی ایجاد نمی شود، مگر اینکه مقادیر بسیار زیادی مصرف داشته باشد. کودکانی که کاهش رشد یا کندی رشد را تجربه می کنند، باید قبل از تجویز دارو برای بیماری شان، سطح هورمون رشد طبیعی خود را توسط متخصصان پزشکی بررسی کنند. (۶)

هورمون رشد در بزرگسالان مبتلا به کمبود هورمون رشد

بزرگسالان مبتلا به کمبود هورمون رشد (که ممکن است ناشی از مشکلات غده هیپوفیز یا هیپوتالاموس باشد) ممکن است علائمی مانند موارد زیر داشته باشند از جمله:

*جنسیت

اگرچه هر دو جنس زن و مرد پاسخ‌های مشابهی از خود نشان می‌دهند، اما در زنان سطح GH کمی بالاتر است. چرخه قاعدگی و اثر پیش‌زمینه استروئیدهای جنسی پاسخ GH را تغییر نمی‌دهند، که این امر نشان می‌دهد استروئیدهای مرتبط عمدتاً در سطح هیپوتالاموس عمل می‌کنند.

*چاقی

چاقی، به ویژه چاقی شکمی، پاسخ GH به GHRH را سرکوب می‌کند. این تأثیر منفی بر پاسخگویی GH ممکن است تا حدی با ترکیبی از GHRH با آرژنین یا GHS برطرف شود. قند خون، اسیدهای چرب آزاد و GH نیز پاسخ GH به GHRH را کاهش می‌دهند. میزان کاهش GH با مقدار چربی کل و احشایی بدن ارتباط دارد. افراد چاق کاهش پاسخ سوماتوتروف به GHRH و GHS را نشان می‌دهند که نشان‌دهنده افزایش فعالیت SRIF یا اثر سرکوب‌کننده مستقیم هیپوفیز اسیدهای چرب آزاد است. (۸)

اثرات تغذیه ای و متابولیک

عوامل تغذیه ای و متابولیک به شدت بر ترشح GH تأثیر می‌گذارند. سوءتغذیه مزمن و روزه داری ۵ روزه با افزایش سطح GH، به احتمال زیاد در نتیجه تحریک مستقیم سوماتوتروف و کاهش سطح IGF-I مرتبط است. پالس و دامنه پیک‌های ترشحی GH در وضعیت ناشتایی افزایش می‌یابد. هیپوگلیسمی ناشی از انسولین باعث تحریک ترشح GH ۳۰ تا ۴۵ دقیقه پس از پایین آمدن گلوکز می‌شود، در حالی که هیپرگلیسمی حاد ترشح GH را برای ۱ تا ۳ ساعت مهار می‌کند و به دنبال آن افزایش GH ۳ تا ۵ ساعت پس از تجویز گلوکز خوراکی رخ می‌دهد. یک وعده غذایی با پروتئین بالا و اسیدهای آمینه منفرد (از جمله آرژنین و لوسین) که به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود، ترشح GH را تحریک می‌کند. آرژنین ممکن است ترشح سوماتواستاتین درونی را سرکوب کرده و در نتیجه ترشح GH را تحریک کند. کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد سرم (FFA) باعث آزادسازی GH می‌شود و افزایش سرم FFA اثرات محرک‌های مختلف از جمله انفوزیون آرژنین، خواب، L-dopa و ورزش را بر آزادسازی GH تحریک شده توسط GHRH کاهش می‌دهد. همچنین گلوکوکورتیکوئیدها اثرات تحریکی کوتاه مدت بر ترشح GH و اثرات مهاری تاخیری نشان می‌دهند. (۹)

منابع:

1. Sami AJ. Structure-function relation of somatotropin with reference to molecular modeling. *Curr Protein Pept Sci*. 2007 Jun;8(3):283-92. doi: 10.2174/138920307780831820. PMID: 17584122.
2. Brinkman JE, Tariq MA, Leavitt L, et al. *Physiology, Growth Hormone* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141/>). May 7, 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021. Accessed 6/21/2022.
3. Sherpa S. Gilmore Health Role of HGH on Glucose Homeostasis in Humans. Available: <https://www.gilmorehealth.com/role-of-hgh-on-glucose-homeostasis-in-humans/> (accessed 16.8.2022), May 17, 2023.
4. Dunkin M, Human Growth Hormone (HGH), June 18, 2023, Available: (<https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/growth-hormone>)
5. Brinkman JE, Tariq MA, Leavitt L, et al. *Physiology, Growth Hormone*. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48214/>
6. Richmond, E.J., Rogol, A.D. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary* 11, 115–120 (2008). <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0105-7>
7. Gupta, Vishal. Adult growth hormone deficiency. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 15(Suppl3):p S197-S202, September 2011. | DOI: 10.4103/2230-8210.84865
8. Castro A.V.B, Melmed S, Growth Regulation: Clinical Aspects of GHRH, Editor(s): Helen L. Henry, Anthony W. Norman, *Encyclopedia of Hormones*, Academic Press, 2003, Pages 226-234, ISBN 9780123411037, <https://doi.org/10.1016/B0-12-341103-3/00134-0>.
9. Vivien S. Herman-Bonert, Shlomo Melmed, Chapter 4 - Growth Hormone, Editor(s): Shlomo Melmed, *The Pituitary (Third Edition)*, Academic Press, 2011, Pages 83-117, ISBN 9780123809261, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380926-1.10004-5>.