

บทฟื้นฟูวิชาการ

การใช้อินซูลิน-ไลค์ โกรท แฟคเตอร์-I (ไอ จี เอฟ-I) ในทางคลินิก

ภัทรพงศ์ กีฬาแปง*

Keelapang P. Insulin like growth factor-I (IGF-I) in clinical. Chula Med J 1994 Dec;38(12): 787-804

Insulin-like growth factor (IGF) are polypeptide chains which have both growth hormone-like and insulin-like activities. There are two kinds of IGF named IGF-I and IGF-II. Growth hormone (GH) and insulin stimulate IGF- I production from the liver and some other tissue. IGF-I mediates most effects of GH, so it is important for normal growth. IGF-II is not growth hormone dependent, it has more insulin-like activities than GH-like activities. IGF-I binds with IGF-binding proteins (IGFBP) which serve as storage pool of IGF, moderate IGF activities and metabolic clearance. Human IGF-I can be produced in unlimited amount by recombinant DNA technology and being investigated for treatment of conditions involving in various degree of GH or insulin insensitivity , in catabolic state, acute or chronic renal failure, immune deficiency disease and osteoporosis. The studies of efficacy and adverse effects of IGF-I treatment are in progress.

Key words: *Insulun-like growth factor, Insulin-like growth factor-binding protein, Catabolic state, Diabetes mellitus, Short stature.*

Reprint request : Keelapang P, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiangmai University. 50200.

Received for publication. December 1,1994.

* แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างระหว่าง IGF ทั้งสองอยู่เล็กน้อยคือ IGF-I จะมีคุณสมบัติเป็น GH-dependent และสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตได้มากกว่า IGF-II ในขณะที่ IGF-II จะออกฤทธิ์คล้ายกับอินซูลินได้มากกว่า IGF-I⁽⁵⁾ ปัจจุบันพบว่ายีนของ pre-pro-IGF I อยู่บนแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 12, ส่วนของ pre-pro-IGF II อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 11^(10,11) ถึงแม้ว่า IGF จะสามารถออกฤทธิ์ได้คล้ายทั้ง GH หรืออินซูลิน แต่จากการที่ IGF ถูกสร้างจากหลายแหล่ง และไม่มีรูปแบบการเก็บสะสมในเซลล์ (intracellular storage form) ที่แน่นอน รวมทั้งการที่สามารถออกฤทธิ์ได้ทั้งระยะไกล (endocrine) และเฉพาะที่ (autocrine or paracrine) IGF จึงมีคุณสมบัติคล้าย cytokine มากกว่าจะเป็นฮอร์โมนเหมือน GH หรืออินซูลิน เนื่องจากการศึกษาในปัจจุบันได้มีข้อมูลของ IGF-I เป็นจำนวนมากและมีการประยุกต์ใช้ทางคลินิกเป็นผลสำเร็จแล้ว บทความนี้จะกล่าวถึง IGF-I เป็นสำคัญ

ส่วนใหญ่ของ IGF-I ในกระแสเลือดถูกสร้างจากเซลล์ตับ (hepatocytes) ภายใต้การควบคุมของ GH⁽¹²⁾ และอินซูลิน นอกจากนั้นยังสร้างจากอวัยวะอื่น เช่น thyroid, gonads, endometrium และ adrenal glands ซึ่งควบคุมโดย Thyroid stimulating hormone (TSH), gonadotropins, estrogen และ Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) และ angiotensin II ตามลำดับ⁽⁵⁾ และยังสามารถสร้างจากเนื้อเยื่อส่วนปลายต่างๆ (peripheral tissue) ภายใต้การควบคุมของสารควบคุมเฉพาะที่เช่น platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF) เป็นต้น โดยจะออกฤทธิ์ในลักษณะของ autocrine หรือ paracrine⁽¹³⁾ อัตราการสร้าง IGF-I ในคนปกติประมาณ 10 มก.ต่อวัน⁽¹⁴⁾ โดย 95-99 % ของ IGF-I จับกับ IGF-binding proteins (IGFBP) ซึ่งจนถึงปัจจุบันมีการค้นพบ IGFBP แล้ว 6 ชนิด⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ โดยทั่วไปแล้ว IGFBP มีหน้าที่เป็นแหล่งสะสม (storage pool) ของ IGF ทำให้

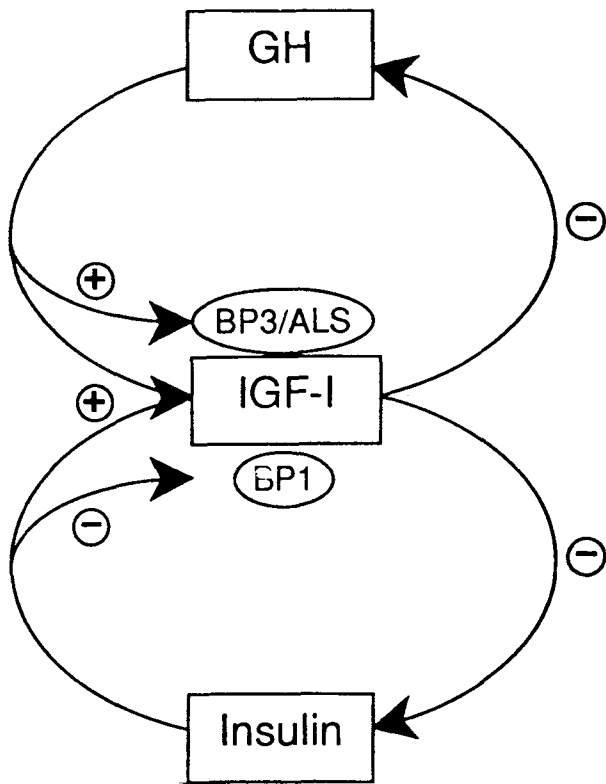
IGF มีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นและมีระดับความเข้มข้นในกระแสเลือดที่คงที่ คอยปรับระดับ IGF อิสระที่จะเข้าจับกับตัวรับ IGF (IGF receptor) และทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของ IGF รวมทั้งการกำจัด IGF ออกจากร่างกาย^(19,20) ในภาวะปกติมากกว่า 75% ของ IGF-I จะจับกับ IGFBP-3 และ acid-labile subunit (ALS) ขนาด 85 กิโลดาลตันรวมกันเป็นสารเชิงซ้อน (IGF-I complex) ขนาด 150 กิโลดาลตัน ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายประมาณ 8-15 ชั่วโมง โดยมีระดับของ IGF-I ในซีรัมค่อนข้างคงที่ตลอด 24 ชั่วโมง IGFBP-3 นี้มีคุณสมบัติเป็น GH-dependent โดยระดับของ IGFBP-3 จะเพิ่มขึ้นในภาวะที่มี GH, IGF-I และอินซูลินสูงขึ้น ภาวะที่ได้รับอาหารโปรตีนสูงและในวัยรุ่น ในขณะที่ IGFBP-3 จะลดลงในภาวะขาด GH และขาดอาหาร^(5,21) ส่วน IGFBP-1 และ 2 ไม่มีคุณสมบัติ GH-dependent โดยมีระดับแปรผกผันกับระดับของอินซูลินและ IGF-I⁽¹⁹⁾ IGFBP-5 พบได้เฉพาะใน CSF และมีความจำเพาะเจาะจงสูงสำหรับ IGF-II บทบาทของ IGFBP อื่นนอกจาก IGFBP-3 ยังไม่ทราบแน่ชัด และกำลังถูกศึกษาอยู่ในปัจจุบัน ความสัมพันธ์ระหว่าง IGF-I, IGFBP, GH และอินซูลินแสดงในรูปที่ 2

ระดับของ IGF-I ในซีรัมของคนปกติมีค่าประมาณ 200 µg/L (10-30 nmol/L) ปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระดับ IGF-I มีดังต่อไปนี้^(5,19)

ระดับ IGF-I จะเพิ่มขึ้นใน acromegaly, GH therapy, thyroxine therapy, insulin therapy

ระดับ IGF-I ลดลงใน hypopituitarism, การขาด GH, ภาวะพร่องธัยรอยด์, ภาวะขาดโปรตีนและแคลอรี, anorexia nervosa, ตับวาย, ไตวาย, ผู้สูงอายุ, มะเร็งระยะสุดท้าย, ภาวะซึมเศร้า, inflammatory bowel disease

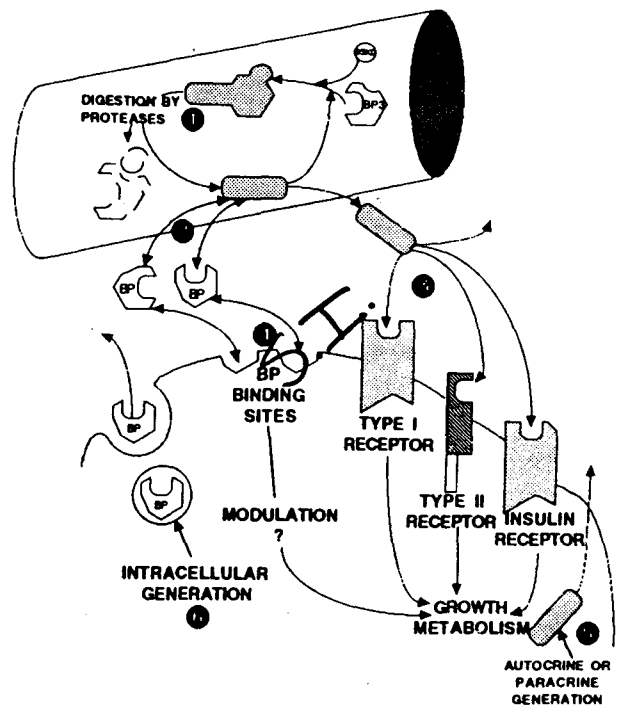
ภายหลังจาก IGF-I complexes เดินทางถึงเนื้อเยื่อเป้าหมาย เฉพาะ IGF-I อิสระที่หลุดออกจาก IGFBP เท่านั้นที่สามารถเข้าจับกับตัวรับได้ IGF-I จะ



รูปที่ 2. ความสัมพันธ์ระหว่าง IGF-I , IGFBP, GH และอินซูลิน

(ได้รูป) ความสัมพันธ์ระหว่าง IGF-I, IGF binding protein, growth hormone และอินซูลิน Growth hormone และอินซูลินกระตุ้นการสร้าง IGF-I จากตับในขณะที่ IGF-I มี negative feedback ไปยับยั้งการหลั่ง GH และอินซูลิน Growth hormone กระตุ้นการสร้าง IGFBP-3 และ acid-labile subunit (ALS) ในขณะที่อินซูลินยับยั้งการสร้าง IGFBP-1

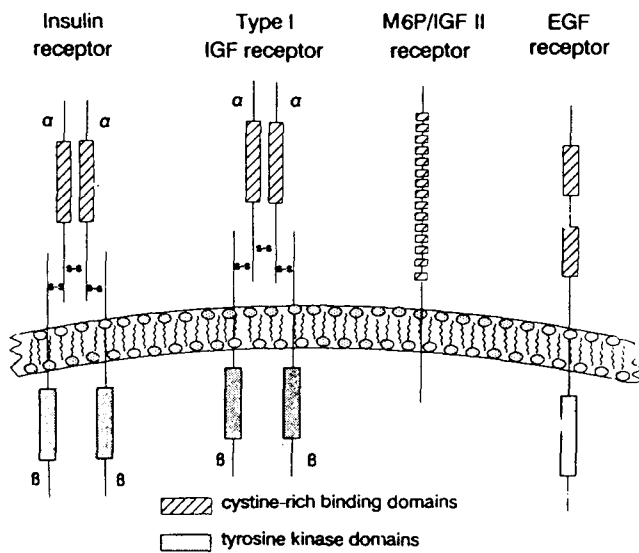
มีความจำเพาะเจาะจงต่อตัวรับ IGF-I มากที่สุด แต่ก็สามารถจับกับตัวรับ IGF-II และตัวรับอินซูลินได้เช่นกัน ทั้งตัวรับ IGF-I และตัวรับอินซูลินต่างประกอบด้วยโครงสร้างที่เป็น heterotetramer เหมือนกัน โดยมีส่วน α -subunits ขนาด 130 กิโลดาลตันที่อยู่ด้านนอกและเชื่อมด้วยพันธะ disulfide กับ β -subunits ขนาด 90 กิโลดาลตันที่มีส่วนที่ยื่นเข้าไปใน cytoplasm



รูปที่ 3. กลไกการออกฤทธิ์ของ IGF-I (ได้รูป)

1. IGF-I, IGFBP-3 และ ALS รวมตัวกันเป็นสารเชิงซ้อนที่มีขนาด 150 กิโลดาลตัน ซึ่งจะถูกย่อยโดย proteases เปลี่ยนเป็น free IGF และ IGFBP
2. free IGF และ IGFBP ผ่านผนังหลอดเลือดเข้าสู่ intercellular space IGFBP ส่วนหนึ่งจะควบคุมปริมาณ IGF ที่จะเข้าจับกับตัวรับ
3. free IGF-I จะจับกับตัวรับของ IGF type I, Type II หรืออินซูลิน
4. IGFBP จับกับ binding site ซึ่งอาจมีผลควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์
5. เซลล์หลายชนิดสามารถสร้าง IGF-I และออกฤทธิ์เฉพาะที่ (autocrine หรือ paracrine)
6. เซลล์หลายชนิดสามารถสร้าง IGFBP ได้

(cytosolic domains) ที่ปลายของ β -subunit นี้จะมี tyrosine kinase domain อยู่ การจับกับตัวรับของ IGF-I จะกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase นำไปสู่กระบวนการ autophosphorylation ซึ่งจำเป็นต่อการมีการกระตุ้นการเจริญเติบโตและการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ตัวรับ IGF-I พบมากที่สุดในกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังพบได้ในเนื้อเยื่อไขมัน เซลล์ตับ รวมทั้งเซลล์อื่น ๆ ด้วย ส่วนตัวรับ IGF-II เป็นโปรตีนสายเดี่ยวขนาด 270 กิโลดาลตันที่อยู่บนผนังเซลล์ โดยมีโครงสร้างเหมือนตัวรับ mannose-6-phosphate การจับกับตัวรับ IGF-II สามารถกระตุ้นการทำงานของสารกระตุ้นการเจริญ (growth factor) ได้เช่นกัน แต่กลไกการทำงานของ IGF-I จะผ่านตัวรับ IGF-I มากที่สุด (รูปที่ 3 และ 4)⁽⁵⁾



รูปที่ 4. โครงสร้างของตัวรับ IGF-I , IGF-II และอินซูลิน

บทบาทของ IGF-I

1. หน้าที่เกี่ยวกับการเจริญของทารกในครรภ์ พบว่า IGF มีบทบาทในการควบคุมการเจริญในระยะเอมบริโอและฟิตัส รวมทั้งการพัฒนา (differentiation) ของเด็กด้วย mRNA ของ IGF-II สามารถตรวจพบในฟิตัสตั้งแต่อายุ 18 วัน และของ IGF-I ตั้งแต่ 12-14 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์⁽²²⁾ IGF ทั้งสองชนิดสามารถ

พบในเลือดของฟิตัสตั้งแต่ไตรมาสที่สอง ส่วนตัวรับ IGF สามารถตรวจพบตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 ของการตั้งครรภ์⁽⁵⁾ การทดลองในหนูพบว่าหนูที่ขาดยีนของ IGF-II จะทำให้เกิดการเจริญของตัวอ่อนช้าผิดปกติ⁽²³⁾

2. หน้าที่ในระดับเซลล์ IGF-I มีทั้งผลกระตุ้นการแบ่งเซลล์และการพัฒนาของเซลล์ (differentiation) นอกจากนี้ยังเป็นตัวกระตุ้นการสร้างผลิตภัณฑ์ของเซลล์ต่าง ๆ⁽⁵⁾

3. หน้าที่ในระดับเนื้อเยื่อ

- IGF-I เป็นตัวกลางในการทำงานของ GH ผ่านตัวรับ IGF-I

- IGF-I ออกฤทธิ์อินซูลินโดยผ่านตัวรับ IGF-I และตัวรับอินซูลิน เกิดการกระตุ้นการใช้กลูโคส (โดยใช้วิถี nonoxidative มากกว่า oxidative) ยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับรวมทั้งยับยั้งการสลายโปรตีนด้วย

- IGF-I เป็นตัวเสริมฤทธิ์และ/หรือ เป็นตัวกลางในการทำงานของฮอร์โมน และสารกระตุ้นการเจริญ (growth factors) อื่น เช่น TSH, FSH, LH, ACTH, angiotensin II, erythropoietin เป็นต้น

จากการศึกษาพบว่าผลของการทดลองให้ GH, IGF-I และอินซูลินในคนปกติสามารถแสดงได้ดังตารางที่ 1

Schalch et al (1984)⁽²⁴⁾ และ Niwa et al. (1986)⁽²⁵⁾ ได้พัฒนาการสังเคราะห์ IGF-I ของมนุษย์ขึ้นโดยอาศัยเทคนิคทางพันธุวิศวกรรม (rh IGF-I) ซึ่งในปัจจุบันมีหลายบริษัทที่สามารถผลิตเพื่อจำหน่ายและใช้ในการศึกษาวิจัย เช่น Genentech, Chiron Corp., Eli Lilly (สหรัฐ), Fujisawa Pharmaceutical (ญี่ปุ่น), Kabi Pharmacia (สวีเดน), และ Ciba-Geigy (สวิสเซอร์แลนด์) เป็นต้น ทำให้การศึกษาการใช้ประโยชน์ rh IGF-I เป็นไปอย่างกว้างขวาง

rh IGF-I ในภาวะที่มีการย่อยสลายโปรตีนสูง (Catabolic States)

จากเดิมพบว่า GH มีผลในการเสริมสร้างโปรตีน (anabolic) ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะที่มีการย่อยสลายโปรตีน

สูงต่าง ๆ เช่น คนสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีร่างกายทรุดโทรม (cachexia) เนื่องจากไตวาย ได้รับยา glucocorticoid ขาดอาหาร แผลไฟไหม้ มะเร็ง ช่วงพักฟื้นภายหลังการผ่าตัดหรือภาวะเจ็บป่วยเฉียบพลันต่าง ๆ⁽²⁶⁾ อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดของการใช้ GH ในบางกรณี เช่น การปรับตัวลดลง (down-regulation) ของตัวรับ

GH เมื่อใช้ไปนาน ๆ ทำให้การใช้ GH ไม่ได้ผลเท่าที่ควร หรือเกิดผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ GH ได้แก่ อาการปวดข้อหรือภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เป็นต้น จึงเกิดแนวคิดที่จะนำเอา IGF-I มาใช้เพื่อแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าว

ตารางที่ 1 ผลทางสรีรวิทยาของ GH, IGF-I และอินซูลิน⁽¹⁹⁾

Effect	GH	IGF-I	Insulin
Serum GH	↑↑	↓	↑
GH-RH	↔	↓	↑
Somatostatin	↑	↑↑	↔
IGF-I	↑↑	↑↑	↑
IGF-II	↓	↓↓	?
IGFBP-1	↓	↓	↓
IGFBP-2	↓	↑	↓
IGFBP-3	↑	↓	↑
Insulin	↑	↓	↑
C-peptide	↑	↓	↓
Blood glucose	↔↑	↓	↓
Insulin sensitivity	↓	↑	↓
Total cholesterol	↔	↓	↔
Triglycerides	↑	↓	↔
Serum TSH	↔	↓	↔
Serum FT4	↓↔	↓	↔
Serum T3	↑	↔	↔
RUN	↓	↓	↔
Serum uric acid	↔	↓	↔
Nitrogen balance	↑	↑	↔↑
Creatinine clearance	↑	↑	↔
Renal blood flow	↑	↑	↔
Water retention	↑	↑	↔
Lipolysis	↑	↑	↓

Guler et al.^(27,28) ทดลองให้ rh IGF-I 100 µg/kg หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของการเก็บไนโตรเจน, GFR และ creatinine clearance ในขณะที่ระดับน้ำตาลในเลือดและระดับอินซูลินลดลง Clemmons et al.⁽²⁹⁾ ทำให้เกิดการย่อยสลายโปรตีนในอาสาสมัครคนปกติ 6 คน โดยจำกัดปริมาณแคลอรีที่ได้รับไม่เกิน 20 kcal/kg/day เป็นเวลา 2 สัปดาห์แล้วเปรียบเทียบผลของการใช้ rh IGF-I 12 µg/kg/h หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 16 ชั่วโมงต่อวัน กับการฉีด rh GH 0.05 µg/kg/day ได้ผิวหนังวันละครั้งพบว่าทั้ง GH และ IGF-I ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น มีการลดลงของ BUN และทำให้สมดุลย์ของไนโตรเจนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ IGF-I ทำให้มีการลดลงของระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร อินซูลิน และ C-peptide ในขณะที่กลุ่มที่ได้ GH มีค่าเหล่านี้เพิ่มขึ้น Mauras et al.⁽³⁰⁾ ทำการศึกษาในภาวะที่มีการย่อยสลายโปรตีนจากการใช้ glucocorticoid พบว่าการให้ rh IGF-I หยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 27 ชั่วโมงไม่สามารถเพิ่มการสังเคราะห์โปรตีนได้ แต่การให้กรดอะมิโนหยดทางหลอดเลือดดำร่วมไปด้วยจะทำให้การตอบสนองต่อ IGF-I ดีขึ้นได้ Lieberman et al.⁽³¹⁾ พบว่ามีภาวะคีโตน GH เกิดขึ้น ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีร่างกายทรุดโทรมอย่างมาก (AIDS-associated cachexia) ที่นำมาศึกษาและพบว่าการใช้ rh IGF-I 4 µg/kg/h เป็นเวลา 12 ชั่วโมงต่อวัน ติดต่อกัน 10 วัน ทำให้เกิดการเก็บสะสมไนโตรเจนรวม 15.42 ± 6.37 g แต่ผลดังกล่าวเกิดขึ้นเฉพาะในช่วงวันที่ 2-7 ของ IGF-I เท่านั้น ซึ่งผลที่เกิดขึ้นเพียงชั่วคราวนี้ยังพบได้ในการทดลองให้ IGF-I ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะเช่นกัน

จากการที่ IGF-I สูญเสียประสิทธิภาพหลังจากให้ไปไม่นานและผลข้างเคียงทาง metabolic สำคัญที่พบคือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ Kupfer et al.⁽³²⁾ ได้ทดลองให้ rh IGF-I 12 µg/kg/h เป็น 16 ชั่วโมงต่อวัน ร่วมกับ rh GH 0.05 mg/kg/day ได้ผิวหนังในอาสาสมัครที่ถูกจำกัดแคลอรีพบว่าการใช้สารทั้งสอง

ร่วมกันสามารถเพิ่มสมดุลย์ของไนโตรเจนจาก -140 ± 50 เป็น $+43$ mmol/d ซึ่งไม่พบในกลุ่มที่ได้ IGF-I เพียงอย่างเดียว การรักษาด้วยทั้งสองสารร่วมกันนี้ยังทำให้มีการเก็บไนโตรเจนและลดการสูญเสียโปแตสเซียมทางปัสสาวะและทำให้มีระดับ IGF-I สูงกว่ากลุ่มที่ได้ IGF-I เพียงอย่างเดียว ในกลุ่มนี้ยังพบว่าเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยกว่า และมีระดับน้ำตาลและ C-peptide ที่คงที่กว่าด้วย ซึ่งผลที่เกิดขึ้นของการใช้ GH และ IGF-I ร่วมกันนี้อาจเป็นเนื่องจาก⁽²⁰⁾

1. การให้ GH ร่วมกับ IGF-I อาจจะสามารถกระตุ้นการสร้าง IGF-I ได้มากขึ้น
2. GH เองอาจมีผลทางอะนาบอลิก โดยตรงต่อกระดูกและกล้ามเนื้อ
3. การให้ GH ร่วมกับ IGF-I อาจเพิ่มระดับ IGF-I ในเนื้อเยื่อได้ดีกว่าการให้ IGF-I เพียงอย่างเดียว
4. GH มีผลเพิ่ม IGFBP-3 และ ALS ซึ่งจะทำให้การกำจัด IGF-I ทางไตลดลง
5. การให้ GH ร่วมกับ IGF-I สามารถรักษาระดับอินซูลินไม่ให้ลดลง ซึ่งอินซูลินนี้จะเสริมผลของ IGF-I ให้มากขึ้น

ดังนั้นมีแนวโน้มของการนำ rh IGF-I มาใช้ในผู้ป่วยที่มีร่างกายทรุดโทรม (cachexia) หรืออยู่ในภาวะที่มีการย่อยสลายโปรตีนสูง (catabolic states) โดยการใช้ rh IGF-I เพียงอย่างเดียวน่าจะพิจารณาในผู้ป่วยที่มี impaired glucose tolerance หรือ type II DM ร่วมอยู่ด้วย ส่วนการใช้ GH และ IGF-I ร่วมกันจะใช้ในรายที่อยู่ในภาวะที่มีการย่อยสลายโปรตีนอย่างรุนแรงและไม่ตอบสนอง GH หรือ IGF-I เพียงอย่างเดียว รวมทั้งในรายที่มีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจาก IGF-I ด้วย^(20,26)

rh IGF-I ในภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemic States)

Guler et al.⁽²⁷⁾ ทำการศึกษาผลของ rh IGF-I เทียบกับอินซูลินในอาสาสมัครที่สุขภาพดีจำนวน

8 คน พบว่าหลังจากให้ rh IGF-I 100 μg (13.3 nmol)/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรืออินซูลิน 0.15 IU (1 nmol)/kg ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำจะทำให้เกิดอาการเนื่องจากน้ำตาลในเลือดต่ำและมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงในระดับใกล้เคียงกัน (1.94 ± 0.44 และ 1.78 ± 0.29 mmol/L ตามลำดับ) โดยจุดต่ำสุดของระดับน้ำตาลอยู่ที่ 30 นาทีหลังฉีด IGF-I และระดับน้ำตาลจะกลับขึ้นมาเท่าระดับก่อนฉีดเมื่อเวลาผ่านไป 120 นาที เมื่อเทียบโดย molar equivalent จะพบว่า IGF-I จะมีความแรง (potency) ประมาณ 6 - 7.5% ของอินซูลิน ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่า rh IGF-I สามารถลดระดับอินซูลินลงได้ด้วย หลังจากนั้นมีการศึกษาโดยให้ rh IGF-I 7-14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ หยดเข้าทางหลอดเลือดดำทั้งก่อนและขณะทำ OGTT และ meal tolerance test ซึ่งพบว่าระดับอินซูลินและ C-peptide จะลดลงขณะได้ IGF-I โดยที่อัตราส่วนของ C-peptide ต่ออินซูลินไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งแสดงว่าระดับอินซูลินที่ลดลงน่าจะเป็นผลจากระดับการสร้างอินซูลินที่ลดลงมากกว่าจะเกิดจากอัตราการกำจัดอินซูลินที่เพิ่มขึ้น⁽³³⁾ นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาที่แสดงว่า IGF-I มีผลยับยั้งการสร้าง GH⁽²⁸⁾ และ glucagon⁽³⁴⁾ อีกด้วย

ดังนั้น กลไกการออกฤทธิ์ของ rh IGF-I ที่สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยเบาหวานมีดังต่อไปนี้^(19,21,33,35)

1. IGF-I ทำหน้าที่คล้าย exogenous insulin คือ กระตุ้นการนำกลูโคสเข้าเซลล์ที่เนื้อเยื่อส่วนปลาย ยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ, การสลายไขมัน (lipolysis) และการสลายโปรตีน (proteolysis) โดยผ่านทางตัวรับ IGF-I ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ที่กล้ามเนื้อหรือผ่านทางตัวรับอินซูลิน ที่ตับและเนื้อเยื่อไขมันเชื่อว่าการกระตุ้นตัวรับทั้งสองชนิดทำให้เกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ที่เหมือนกัน

2. IGF-I สามารถลดระดับอินซูลินลงได้อาจเป็นผลตามมาจากการศึกษาที่ IGF-I มีผลลดระดับน้ำตาลและ/หรือการยับยั้งการหลั่งอินซูลินผ่านทางตัวรับ

IGF-I บน β -cells ซึ่งการที่ระดับอินซูลินที่ลดลงนี้จะทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น

3. IGF-I สามารถลดการสร้าง GH จากต่อมใต้สมองและ glucagon จาก α และ β -cells ของตับอ่อนซึ่งฮอร์โมนทั้งสองปกติจะเป็นตัวต้านฤทธิ์ของอินซูลิน

การศึกษาการใช้ rh IGF-I ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดต่างๆ มีดังต่อไปนี้

rh IGF-I ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus หรือ NIDDM)

เนื่องจากในผู้ป่วย NIDDM จะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง, ระดับอินซูลินในเลือดสูง (hyperinsulinemia), มีการดื้อต่ออินซูลิน (relatively insulin resistance) และการทำงานของ β -cells เสียไป ภาวะที่มีอินซูลินในเลือดสูงจะทำให้เกิดการปรับตัวลดลง (down-regulation) ของตัวรับอินซูลิน มีการลดลงของความจำเพาะต่ออินซูลินและการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ในขณะที่ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จะทำให้ระบบขนส่งกลูโคสที่ถูกควบคุมด้วยอินซูลินและการทำงานของ β -cells เสียไปมากขึ้น แต่ IGF-I ซึ่งมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยที่สามารถลดระดับอินซูลินลงด้วย ตามทฤษฎีแล้วจึงน่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย NIDDM

Zenobi et al.⁽³⁶⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย NIDDM 8 คน (5 คนได้รับ glibenclamide) หลังจากหยุดยา 3 วันก่อนเริ่มทำการศึกษา พบว่าการฉีด rh IGF I 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ เข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้งก่อนและหลังอาหารเป็นเวลา 5 วัน จะทำให้ระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหารและหลังอาหารลดลงอย่างมีนัยสำคัญระดับ fructosamine และ triglyceride ก็ลดลงหลังจากได้ rh IGF-I เช่นกัน ระดับน้ำตาลที่ลดลงนั้นเกิดขึ้นโดยที่ระดับอินซูลิน, C-peptide และ GH ลดลงด้วย ผลการลดระดับน้ำตาลของ rh IGF-I จะหมดไปทันที

หลังจากหยุดยา การศึกษาครั้งนี้ไม่พบผลข้างเคียงที่สำคัญ ทุกรายมีอาการปวดและบวมเล็กน้อยบริเวณตอม่น้ำลาย ซึ่งหายได้เองภายใน 3 วันหลังหยุดการศึกษา

Schalch et al.⁽³⁷⁾ ศึกษาผลของ rh IGF-I ในผู้ป่วย NIDDM 12 คน ที่เคยคุมระดับน้ำตาลได้ ด้วยการคุมอาหารและยาชนิดรับประทาน (glipizide และ glyburide) พบว่าการให้ rh IGF-I 90, 120, 160 µg/kg (ปรับตามระดับน้ำตาลก่อนให้ยา) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเช้า เย็นก่อนอาหารเป็นเวลา 5 วัน ทำให้ระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหารและหลังอาหาร, ระดับอินซูลิน, C-peptide ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และยังสามารถลดระดับ triglyceride, total cholesterol, creatinine, uric acid BUN ลงด้วย พบผลข้างเคียงเล็กน้อยเกิดขึ้นเกือบทุกราย เช่น ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension), หัวใจเต้นเร็ว บวมบริเวณหน้า มือและเท้า ปวดบริเวณขากรรไกรซึ่งอาการทั้งหมดหายได้เอง หลังหยุดยา

Jabri et al.^(20,38) ศึกษาการให้ rh IGF-I ในผู้ป่วย type II DM ที่อ้วน 7 คนที่ต้องคุมระดับน้ำตาลด้วยอินซูลินมานานเกิน 2 เดือน และมีหลักฐานว่าเกิดการดื้อต่ออินซูลิน (ต้องใช้อินซูลินมากกว่า 0.7 IU/kg/day) โดยเทียบระหว่างการให้ rh IGF-I 90, 120, 160 µg/kg (ปรับตามระดับน้ำตาล) ฉีดใต้ผิวหนังกับการควบคุมระดับน้ำตาลด้วยการฉีด NPH วันละ 2 ครั้งเช้าเย็น พบว่า rh IGF-I ในขนาด 160 µg/kg วันละ 2 ครั้งคุมระดับน้ำตาลได้ดีพอ ๆ กับการให้ NPH แต่ผู้ป่วยทุกรายไม่สามารถรับยาจนครบ 8 สัปดาห์ตามแผนการทดลองโดย 6 ใน 7 คนต้องหยุดยาภายใน 2 สัปดาห์แรก และมีเพียง 1 คนที่สามารถรับยาจนถึงวันที่ 52 ผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยทั้งหมดต้องหยุดยาได้แก่ ปวดบริเวณขากรรไกร ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า เป็นต้น

การใช้ rh IGF-I และ Insulin ร่วมกันในผู้ป่วยเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน (Insulin-dependent Diabetes Mellitus หรือ IDDM)

IDDM ในผู้ป่วยวัยรุ่นส่วนใหญ่มักพบว่านอกจากระดับอินซูลินที่ลดลงแล้วจะมีระดับ GH ที่สูงขึ้น ในขณะที่ระดับ IGF-I ต่ำลง และบางรายพบมีภาวะที่ดื้อต่ออินซูลินร่วมด้วย เชื่อว่าระดับอินซูลินที่ลดลงในผู้ป่วย IDDM ทำให้เกิดผล 2 ทาง คือ

1. อินซูลินที่ลดลงใน portal vein มีผลทำให้การจับกับตัวรับของ GH ที่ตับลดลงเนื่องจากพบว่าการทำงานของ GH ส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับระดับอินซูลิน ดังนั้นผลตามมาก็คือ GH จะกระตุ้นการสร้าง IGF-I จากตับได้ลดลง ซึ่งมี feedback ทำให้การหลั่ง GH มากขึ้นไปอีก

2. อินซูลินที่ลดลงมีผลทำให้ IGFBP-3 ลดลงด้วย ซึ่งทำให้ระดับ IGF-I ในกระแสเลือดลดลง และยังทำให้ IGFBP-1 เพิ่มขึ้น IGFBP-1 นี้จะทำให้ IGF-I ทำงานลดลง IGF-I ที่ลดลงจะไปกระตุ้นการหลั่ง GH ให้มากขึ้น

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าระดับ GH ที่สูงขึ้น จะมีผลต้านฤทธิ์ต่ออินซูลิน ทำให้เกิดการไม่ตอบสนองต่ออินซูลินและยังอาจกระตุ้นการเกิด ketogenesis และภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microangiopathic complications) ด้วย ดังนั้นจึงมีผู้ทดลองใช้ rh IGF-I เพื่อหวังผลของ IGF-I ในการคุมระดับน้ำตาลและโดยที่ลดระดับ GH ในผู้ป่วย IDDM ลงได้ด้วย^(20,39)

Bach et al.⁽⁴⁰⁾ ศึกษาในผู้ป่วย IDDM 4 คนที่กำลังควบคุมระดับน้ำตาลอยู่ด้วยอินซูลินโดยหยุด rh IGF-I เข้าใต้ผิวหนังในอัตรา 20 µg/kg/h 2 วันติดต่อกัน พบว่าในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับ IGF-I อยู่ นั้นสามารถลดปริมาณอินซูลินที่ต้องการใช้ในการรักษาระดับน้ำตาลในเลือดลงถึง 60% เมื่อเทียบกับก่อนให้ IGF-I

ผู้ป่วยมีระดับการหลั่ง GH ลดลงและมีระดับ IGF-I ในซีรัมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ไม่พบผลข้างเคียงจากการศึกษาครั้งนี้

Cheetham et al.⁽⁴¹⁾ ได้ศึกษาในผู้ป่วย IDDM 9 คน ซึ่งอยู่ในช่วงอายุ 14-18 ปี พบว่าภายหลังจากให้ rh IGF-I $\mu\text{g}/\text{kg}$ โดยหยดผ่านเข้าทางใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียว พบว่าปริมาณอินซูลินที่ต้องใช้ในการคุมระดับน้ำตาลให้คงที่ลดลงจากเดิม 6.5-37.9 % นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ IGF-I ในซีรัมสูงขึ้น ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของระดับ GH และอินซูลินลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

Usala et al.⁽⁴²⁾ ได้รายงานผู้ป่วย IDDM 1 ราย ที่อยู่ในภาวะ diabetic ketoacidosis ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้อินซูลิน ในขนาดสูงถึง 3,000 IU/h พบว่าหลังจากฉีด rh IGF-I ในขนาดสูง (100-500 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ทางหลอดเลือดดำ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงสู่ระดับปกติทันทีและสามารถรักษาระดับน้ำตาลในเลือดนี้ได้ครบที่ระดับ IGF-I ในซีรัมมากกว่า 1100 μg (0.14 μmol)/L ในขณะที่ระดับน้ำตาลลดลงนี้พบว่า ระดับอินซูลินอิสระต่ำมากจนวัดไม่ได้ จึงเชื่อว่า IGF-I น่าจะออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ IGF-I โดยตรงโดยไม่ผ่านตัวรับอินซูลิน ซึ่งมีความผิดปกติในผู้ป่วยรายนี้

rh IGF-I ในกลุ่มอาการดื้อต่ออินซูลินอย่างมาก (extreme insulin resistance syndrome)

ภาวะที่ดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยต้องการใช้อินซูลินในขนาดสูง (มักมากกว่า 200 IU/day) ในการควบคุมไม่ให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงและ ketosis ภาวะที่ดื้อต่ออินซูลินอาจมีความผิดปกติในระดับก่อนถึงตัวรับอินซูลิน (pre-receptor) คือมีโครงสร้างอินซูลินผิดปกติ หรือมีแอนติบอดีต่ออินซูลิน, ความผิดปกติของตัวรับอินซูลิน เนื่องจากมีการลดลงของจำนวนตัวรับหรือตัวรับมีแรงจับกับอินซูลินลดลง, หรือมีความผิดปกติระดับหลังตัวรับอินซูลิน (postreceptor) คือมีความผิดปกติของการส่งผ่านสัญญาณในเซลล์ (signal transduction) โดย

เฉพาะการกระตุ้น tyrosine kinase ภาวะที่เรียกว่ากลุ่มอาการดื้อต่ออินซูลินอย่างมาก (extreme insulin resistance syndrome) นั้น จะมีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงมาก โดยที่มีระดับอินซูลินสูง และไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้ด้วยการใช้อินซูลินในขนาดสูง ความผิดปกตินี้เกิดจากการมีมิวเตชันของยีนที่ควบคุมการสร้างตัวรับอินซูลิน หรือจากความผิดปกติระดับหลังตัวรับ (postreceptor) โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ type A insulin resistance syndrome, congenital generalized lipodystrophy, leprechaunism และ Rabson Mendenhall syndrome⁽⁴³⁾ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมี acanthosis nigricans และ hirsutism ร่วมด้วย ตามทฤษฎีแล้ว rh IGF-I น่าจะมีประโยชน์ในกลุ่มที่มีความผิดปกติของตัวรับอินซูลิน โดย rh IGF-I จะไปออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ IGF-I ในกล้ามเนื้อและกระดูกแทนส่วนในกรณีที่มีความผิดปกติระดับหลังตัวรับนั้น ผลของ IGF-I จะขึ้นอยู่กับว่าความผิดปกตินั้นเกิดบนเฉพาะตัวรับอินซูลิน หรือเกิดในกระบวนการเปลี่ยนแปลงร่วม (common pathway) ของตัวรับทั้งสองชนิด ซึ่งในกรณีหลังนี้ การใช้ rh IGF-I จะไม่ได้ผล

Quin et al.⁽⁴⁴⁾ พบว่าการให้ rh IGF-I 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ในผู้ป่วย Rabson-Mendenhall syndrome 1 ราย Schoenle et al.⁽⁴⁵⁾ ศึกษาผู้ป่วย type A insulin resistance 3 คน โดยทดลองฉีด rh IGF-I 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ผ่านเข้าทางหลอดเลือดดำ ที่เวลา 0 และ 120 นาที พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดลดลงในอัตรา $28.0 \pm 2.9 \mu\text{mol}/\text{min}$ ผลลดระดับน้ำตาลนี้ยังคงพบจนถึง 420 นาทีหลังได้ rh IGF-I นอกจากนั้นระดับอินซูลินและ C-peptide ที่เคยสูงก็ลดลงด้วยถึงแม้ว่าจะไม่ลงถึงระดับปกติก็ตาม ต่อมา Hussain และ Froesch⁽⁴⁶⁾ ได้ฉีด rh IGF-I 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ได้ผิวหนังก่อนอาหารเข้าเย็นเป็นเวลา 4 วัน ในผู้ป่วย type A insulin resistance 1 รายซึ่งพบว่าระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหารลดลงจาก 9.6 mm เป็น 4.2 mmol/L ระดับอินซูลินเมื่ออดอาหารลดลง 74% รวมทั้งระดับ C-peptide และระดับ

น้ำตาลหลังทานอาหารลดลงด้วย ผลดังกล่าวเกิดขึ้นเฉพาะช่วงที่ได้ rh IGF-I เท่านั้น

Kuzuya et al.(43) ทำการศึกษาในผู้ป่วย type A insulin resistance 6 คน ผู้ป่วย congenital generalized lipodystrophy 2 คน ผู้ป่วย leprechaunism 2 คน และผู้ป่วย 1 คนที่มี severe dysmorphic features และมี acanthosis nigricans ซึ่งผลการศึกษาผลกระทบในระยะสั้น โดยฉีด rh IGF-I 100-300 µg/kg เข้าใต้ผิวหนัง ครั้งเดียวพบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดลงได้ประมาณ 45.0-87.4% ของระดับน้ำตาลก่อนให้ rh IGF-I ระดับอินซูลินในพลาสมาลดลงในผู้ป่วยส่วนใหญ่เช่นกัน ส่วนผลในระยะยาวของการให้ rh IGF-I 100-400 µg/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ก่อนเวลาอาหารเช้า-เย็น เป็นเวลา 1-16 เดือนพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดเมื่ออดอาหาร, HbA1c และ fructosamine ลดลงในช่วงที่ได้รับ rh IGF-I เป็นที่น่าสนใจว่าในผู้ป่วยบางรายพบว่า acanthosis nigricans และ hirsutism ดีขึ้นด้วย ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบภาวะน้ำตาลต่ำ แต่มีผู้ป่วย 1 รายเกิด retinopathy 1.5 เดือนหลังฉีดยาและบางคนมีอาการอ่อนเพลีย หรือน้ำหนักเพิ่ม

อย่างไรก็ตาม Skarulis et al.(20) ได้รายงานว่าการให้ rh IGF-I 30 µg/m²/min หยดเข้าทางเส้นเลือดดำได้ผลน้อยกว่าการให้อินซูลิน 300 IU/m²/min ในการเพิ่มการดูดซึมกลูโคสและไม่พบว่าระดับการสร้างกลูโคสจากตับลดลงจากผลของ rh IGF-I ถึงแม้ว่า IGF-I จะทำให้ระดับอินซูลิน และ C-peptide ลดลงได้ก็ตาม

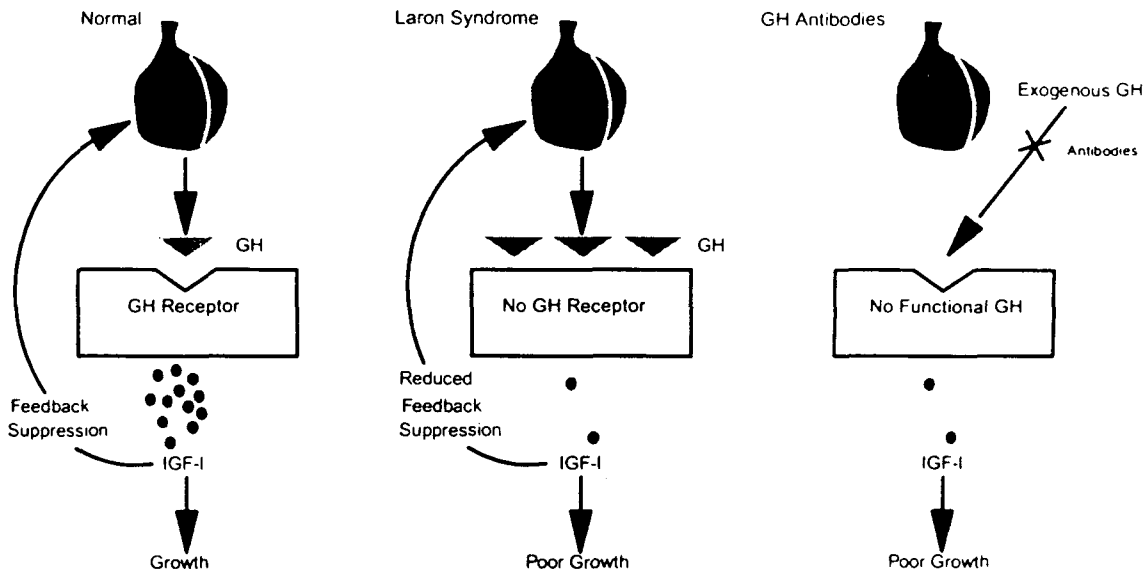
กล่าวโดยสรุปในผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูง rh IGF-I น่าจะพิจารณาใช้เป็นการรักษาในระยะสั้นขณะที่เกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน เช่น ketoacidosis ในผู้ป่วยกลุ่มอาการที่ต่อต้านอินซูลินหรือ IDDM ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้อินซูลิน ล้วนในผู้ป่วย IDDM ทั่วไป rh IGF-I สามารถลดปริมาณความต้องการอินซูลินลงได้ แต่ยังคงรอผลของการศึกษาในระยะยาวว่า rh IGF-I จะมีประโยชน์หรือเกิดผลข้างเคียงใด ๆ ขึ้นหรือ

ไม่ ในผู้ป่วย NIDDM ถึงแม้ rh IGF-I สามารถลดระดับน้ำตาลลงได้ แต่ก็พบผลข้างเคียงในผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงไม่ควรใช้เป็นยาตัวเดียวในการรักษา อาจพิจารณาใช้ร่วม กับการควบคุมอาหาร, การออกกำลังกายและการใช้ยาลดระดับน้ำตาลอื่น ซึ่งต้องการการศึกษามากขึ้นต่อไปในอนาคต การใช้ rh IGF-I ในกรณีหลังนี้ต้องระมัดระวังผลข้างเคียงเป็นอย่างมาก ในผู้ป่วยกลุ่มอาการที่ต่อต้านอินซูลินอย่างมาก ผลการศึกษายังขัดแย้งกันอยู่บ้าง ถึงแม้ว่าผลการศึกษาส่วนใหญ่จะพบประโยชน์ของ rh IGF-I แต่จำเป็นต้องรอผลการศึกษานานกว่านี้ อย่างไรก็ตาม rh IGF-I น่าจะมีที่ใช้ในกรณีที่ไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ด้วยอินซูลินเพียงเดียว(20,26,43)

rh IGF-I ในภาวะเด็กตัวเตี้ยที่ต่อต้าน GH (GH-resistant Short Stature)

การที่ร่างกายไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นการเจริญโดย GH พบได้หลายภาวะแต่การไม่ตอบสนองต่อ GH ชนิดที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่มีผู้ศึกษาไว้มากมี 2 ภาวะได้แก่ Laron syndrome (Laron-type dwarfism) ซึ่งเกิดจากการขาดตัวรับ GH ทำให้ GH ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ และภาวะที่เกิดแอนติบอดีต่อ GH (growth-attenuating antibodies) ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน GH ซึ่งจะเกิดแอนติบอดีต่อ GH ภายหลังจากได้รับ exogenous GH ที่ใช้ในการรักษาภาวะเด็กตัวเตี้ย ในผู้ป่วย Laron syndrome จะมีระดับ GH สูงขึ้นกว่าปกติ ในขณะที่ระดับ IGF-I จะลดลง ส่วนใน growth-attenuating antibodies ถึงแม้จะให้ GH ในปริมาณที่มากก็ไม่สามารถทำให้ระดับ IGF-I สูงเท่าระดับปกติได้

เนื่องจาก IGF-I เป็นตัวออกฤทธิ์ (mediator) ของ GH ดังนั้นใน Laron syndrome การให้ rh IGF-I น่าจะทำให้มีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตผ่านทางตัวรับ IGF-I ได้โดยไม่ต้องอาศัย GH หรือ GH receptor เลย และในภาวะที่มี GH antibodies ก็น่าจะให้ผลเช่นเดียวกัน (รูปที่ 5)(20)



รูปที่ 5. แผนภูมิแสดงการควบคุมของ GH และ IGF-I ในคนปกติ, ใน Laron syndrome และภาวะที่มีแอนติบอดีต่อ GH

Walker et al.⁽⁴⁷⁾ ทำการศึกษาในเด็กชายอายุ 9 ปี ที่เป็น Laron syndrome ผู้ป่วยมีความสูงเพียง 111 cm. มีระดับ basal GH สูง ระดับ IGF-I ในซีรัมต่ำและไม่มีการตอบสนองหลังจากได้ GH มานาน 6 เดือน หลังจากให้ rh IGF-I ติดต่อกันทางหยดเข้าเส้นเลือดดำในอัตรา 384 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ เป็นเวลา 11 วัน พบว่า IGF-I ทำให้ระดับ BUN ลดลง 56% ไนโตรเจนในปัสสาวะลดลง 47% การขับแคลเซียมทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น 2.5 เท่าโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในซีรัม ฟอสเฟตในปัสสาวะลดลง 30% โซเดียมในปัสสาวะลดลง 27% และมีการกำจัด creatinine เพิ่มขึ้น 20% พบว่าระดับ GH ลดลงต่ำเกินกว่าระดับที่จะวัดได้ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้หมดไปทันทีที่หยุด rh IGF-I ผู้ป่วยเกิดอาการของน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อให้ rh IGF-I ข้ามคืน และมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารสูงขึ้น เนื่องจากผลยับยั้งการหลั่งอินซูลินของ IGF-I ในผู้ป่วยรายนี้ต่อมาได้ทดลองให้ rh IGF-I 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เข้าเย็นก่อนอาหาร นาน 9 เดือน พบว่าผู้ป่วยมีความสูงเพิ่มขึ้นเป็น 119.8 cm โดยมีอัตราการเพิ่มความสูงเพิ่มขึ้นจาก 6.5 cm/yr เป็น 11.4 cm/yr ⁽⁴⁸⁾

Laron et al.⁽⁴⁹⁾ ได้ทดลองฉีด rh IGF-I เข้าใต้ผิวหนัง วันละครึ่งก่อนอาหาร ในผู้ป่วย Laron syndrome 5 คน (อายุ 3.3 - 14.5 ปี) ในขนาดที่ทำให้ระดับ IGF-I ในซีรัมมากกว่า 25 nmol/L ที่ 4 ชั่วโมง หลังจากฉีด rh IGF-I นาน 3-10 เดือน พบว่าอัตราการเพิ่มความสูงเพิ่มจาก 3 cm/yr (range 2.8-5.8 cm/yr) เป็น 10.8 cm/yr (range 8.8-13.6 cm/yr) ผลการเพิ่มความสูงนี้พบได้ตั้งแต่เดือนแรกหลังได้ rh IGF-I และเห็นผลชัดเจนที่สุดในผู้ป่วยอายุน้อย นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น ในขณะที่ไขมันสะสมใต้ผิวหนังลดลง rh IGF-I ยังทำให้ความยาวเส้นรอบศีรษะเพิ่มขึ้นด้วย ผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขึ้นโดยไม่มีอาการ ไม่มีรายงานผลข้างเคียงอื่น ในขณะที่กลุ่มของ Underwood⁽²⁶⁾ กำลังทำการศึกษานักเรียนที่ไม่ตอบสนองต่อ GH จำนวน 8 คน (5 คนเป็น Laron syndrome และ 3 คนมี GH antibodies) โดยให้ rh IGF-I 80-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เข้าเย็นก่อนอาหารพบว่าหลังจากให้ rh IGF-I มานาน 1-2 ปี ผู้ป่วยมีอัตราการเจริญอยู่ในช่วง 6.0-11.9 cm/yr ซึ่งได้ผลใกล้เคียงกับการใช้ GH ในผู้ป่วยที่ขาด GH และในขณะนี้กำลังมีการศึกษาใน

หลายสถาบันเพื่อทดสอบผลของการใช้ rh IGF-I สำหรับข้อบ่งชี้ที่อยู่ในยุโรปและเอควาดอร์ด้วย

จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า rh IGF-I มีแนวโน้มที่ถูกนำมาใช้ในภาวะที่ไม่ตอบสนองต่อ GH มากขึ้นในอนาคต ซึ่งต้องรอผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป

rh IGF-I ในภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Renal Injury) และโรคไตเรื้อรัง (Chronic Renal Diseases)

Hirschberg et al.⁽⁵⁰⁾ ทดลองให้ rh IGF-I 60 µg/kg ได้ผิวหนัง เป็นเวลา 3 วัน ในชายปกติ 8 คน พบว่า rh IGF-I ทำให้ Glomerular filtration rate (GFR), creatinine clearance, Renal blood flow (RPF) และ filtration fraction เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ renal vascular resistance และ FE_{phosphate} ลดลงด้วย ส่วน FE_{Ca} และ FE_{Na} ไม่มีการเปลี่ยนแปลงมากนัก นอกจากนี้ยังพบว่าขับอัลบูมิน และ IgG ทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเช่นกัน

Ding et al.⁽⁵¹⁾ ทำการศึกษาในหนูที่ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันจากการขาดเลือดพบว่า rh IGF-I สามารถเพิ่ม RBF, filtration fraction และ GFR ได้ นอกจากนี้ยังกระตุ้นการสร้าง renal tubular cell ใหม่ เพิ่มการสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อและกระดูกและลดการสลายโปรตีนลงได้

O'Shea et al.⁽⁵²⁾ ศึกษาผู้ป่วย 4 คนที่เป็นไตเสื่อมสภาพเรื้อรังปานกลาง (creatinine clearance 25-60 ml/min) โดยให้ rh IGF-I 100 µg/kg ได้ผิวหนังวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 4 วันพบว่าสามารถเพิ่ม inulin clearance, PAH clearance การดูดกลับฟอสเฟตและขนาดของไตได้ ไม่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การเสียเกลือทางปัสสาวะหรือ proterinuria ในขณะที่ทำการศึกษา

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีผลการศึกษาของ rh IGF-I ในภาวะไตวายเฉียบพลันในมนุษย์ รวมทั้งผลระยะยาวในภาวะไตวายเรื้อรัง จึงต้องรอผลการศึกษาในกรณีเหล่านี้ ก่อนที่จะนำเอา rh IGF-I ไปใช้ในอนาคต

การศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ของ rh IGF-I

ในขณะนี้กำลังมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ประโยชน์ของ rh IGF-I ในภาวะต่าง ๆ เช่น

Motor neuronal disorders⁽⁵³⁾ จากการศึกษาพบว่าสัตว์รับ IGF-I อยู่ในไขสันหลังและสามารถมีการส่งผ่านสัญญาณผ่าน tyrosine kinase domain ได้พบว่า IGF-I สามารถป้องกันการสูญเสียการทำงานของ choline acetyltransferase ในเซลล์เพาะเลี้ยงของ embryonic spinal cord และสามารถลด programmed cell death (apoptosis) ของ motor neurons ในหลอดทดลองหลังจากการทดลองตัด axon หรือการตัดไขสันหลังลงได้ จากการศึกษาในหนูพบว่าการฉีด IGF-I เข้าได้ผิวหนัง สามารถกระตุ้นการงอกใหม่ของ motor neuron เพิ่ม motor end-plate และเร่งการฟื้นตัวภายหลังการทำลาย sciatic nerve ได้ IGF-I ยังทำให้ภาวะปลายประสาทเสื่อมสภาพจาก vincristine ดีขึ้นได้ในสัตว์ทดลอง ในขณะนี้จึงมีการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ของการใช้ rh IGF-I ในโรค amyotrophic lateral sclerosis และ ภาวะปลายประสาทเสื่อมสภาพจากยาเคมีบำบัด

Osteoporosis พบว่าในผู้ป่วยที่มี osteoporosis บางรายจะมีระดับ IGF-I ในซีรัมต่ำ Johansson et al.⁽⁵⁴⁾ ทดลองให้ rh IGF-I 160 mg/kg/day เข้าได้ผิวหนังเป็นเวลา 7 วัน ในผู้ป่วย 1 ราย ที่เป็น osteoporosis พบว่ามีตัวบ่งชี้ของการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น เช่น bone-specific alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น 40% osteocalcin เพิ่มขึ้น 50% C-terminal peptide ของ procollagen type I เพิ่มขึ้น 100% อย่างไรก็ตามพบว่าตัวบ่งชี้ของการสลายกระดูกก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่ภายหลังจากการศึกษาผ่านไป 4 สัปดาห์พบว่าดัชนีของการสร้างยังคงสูงกว่าค่าเริ่มต้น ในขณะที่ดัชนีการสลายกระดูกลดลง แสดงถึงว่า rh IGF-I น่าจะมีผลอะนาบอลิกในผู้ป่วยรายนี้ rh IGF-I จึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วย osteoporosis ที่มีระดับ IGF-I ต่ำ

นอกจากนี้ยังเริ่มมีการทดลองใช้ rh IGF-I ในภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency) ด้วย

ผลข้างเคียงของ rh IGF-I

ผลข้างเคียงของการได้รับ rh IGF-I ที่พบจากการศึกษาต่าง ๆ มีดังต่อไปนี้

- ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ มักเกิดเมื่อให้ IGF-I ในผู้ป่วยที่เดิมมีระดับน้ำตาลปกติมักพบในการให้ทางหลอดเลือดดำมากกว่าทางใต้ผิวหนัง โดยเฉพาะการให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำข้ามคืน ระดับน้ำตาลจะต่ำที่สุดหลังที่ 30 นาทีและ 2 ชั่วโมง หลังจากให้ rh IGF-I ทางหลอดเลือดดำและทางใต้ผิวหนังตามลำดับ ดังนั้นหากจะให้ rh IGF-I ทางใต้ผิวหนังจึงควรให้ประมาณ 2 ชั่วโมงก่อนอาหาร

- การบวม และปวดบริเวณขากรรไกร เชื่อว่าเป็นผลจากการมีการอักเสบของต่อมน้ำลายหรือมีการซึมผ่านของน้ำเหลือง (transudation) เข้าในต่อมน้ำลาย parotid พบการบวมของเนื้อเยื่อบริเวณหน้าโดยเฉพาะรอบกระบอกตา นอกจากนั้นยังพบได้ที่มือ นิ้วมือ หรือส่วนที่อยู่ต่ำ (dependent parts) เชื่อว่าเป็นผลจากน้ำที่ซึมออกจากเส้นเลือดมากกว่าจะเป็นจากภาวะน้ำเกิน

- การกดทับเส้นประสาท (Nerve entrapment) เชื่อว่าเป็นผลตามมาจากการบวมของเนื้อเยื่อ

- อาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ และอ่อนเพลีย ยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่นอน ผลทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจเต้นเร็วขึ้น ความดันต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า

- Organomegaly มีรายงานการเกิดการโตขึ้นของเนื้อเยื่อ adenoid ในเด็กที่ได้รับ rh IGF-I และเกิดการอุดตันทางเดินหายใจจนต้องตัดออก นอกจากนั้นยังพบว่าม้ามโตในเด็กที่ได้ rh IGF-I ด้วย

- ผลข้างเคียงอื่นที่ตามทฤษฎีแล้วอาจเกิดขึ้นได้จาก rh IGF-I แต่ยังไม่มียารายงานในปัจจุบัน เช่น การกระตุ้นการเจริญเติบโตของเนื้องอกบางชนิด การเลวลงของ atherosclerosis อันเนื่องจากการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ การเลวลงของโรคไตอันเป็นผล

เนื่องจาก rh IGF-I ที่อาจเพิ่ม RBF, GFR และขนาดของไตได้ รวมทั้งการเลวลงของ retinopathy อันเป็นผลของ rh IGF-I บน endothelial cell ของหลอดเลือด เป็นต้น

อ้างอิง

1. Salmon WD, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage *in vitro*. *J Lab Clin Med* 1957; 49 : 825-36
2. Daughaday WH, Hall K, Raben MS. Salmon WD, Van den Brande JL, van Wyk JJ. Somatomedin : a proposed designation for the sulfation factor. *Nature* 1972 Jan 14; 235(5333) : 107
3. Van Wyk JJ, Underwood LE, Hintz RL, Clemmons DR, Voina SJ, Weaver RP. The somatomedins : a family of insulin-like peptides under growth hormone control. *Rec Prog Horm Res* 1974; 30 : 259-318
4. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978 Apr 25; 253(8): 2769-76
5. Underwood LE, Van Wyk JJ. The somatomedins. In : Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1992 : 1096-106
6. Dulak NC, Temin HM. Multiplication - stimulating activity for chicken embryo fibroblasts from rat liver cell conditioned medium : family of small polypeptides. *J Cell Physiol*. 1973 Apr; 81(2): 161-70
7. Moses AC, Nissley SP, Short PA, Rechler MM, Podskalny JM. Purification and

- characterization of multiplication-stimulating activity : Insulin-like growth factor purified from rat-liver-cell-conditioned medium. *Eur J Biochem* 1980 Jan; 103(2): 387-400
8. Froesch ER, Burgi H, Ramseier EB. Antibody-suppressible and non-suppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. *J Clin Invest* 1963 Nov; 42 (5): 1816-34
 9. Rinderknecht E, Humbel E. Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell-growth promoting activities in human serum : isolation, chemical characterization, and some biological properties of forms I and II. *Proc Natl Acad Sci USA*.1976 Jul; 73(7): 2365-9
 10. Brissenden JE, Ullrich A, Francke U. Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor. *Nature* 1984 Aug 30;310 (5980): 781-4
 1. Tricoli JV, Rall LB, Scott J, Bell GI, Shows TB. Localization of insulin-like growth factor genes to human chromosomes 11 and 12. *Nature* 1984 Aug 30; 310(5980): 784-6
 2. Schwander JC, Hauri C, Zapf J, Froesch ER. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver : dependence on growth hormone status. *Endocrinology* 1983 Jul; 113(1) : 297-305
 3. D' Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentration of somatomedin C : further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 Feb; 81(3): 935-9
 14. Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol* 1989 Dec; 121(6) : 753-8
 15. Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H, Oh Y, Conover C, De Leon DD, Donovan SM, Ocran I, Giudice L. Insulin-like growth factor-binding proteins. *Recent Prog Horm Res* 1991; 46 : 99-163
 16. Cohen P, Fielder PJ, Hasegawa Y, Frisch H, Giudice LC, Rosenfeld RG. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*.1991; 124 (Suppl 2): 74-85
 17. Shimasaki S, Gao L, Shimonaka M, Ling N. Isolation and molecular cloning of insulin-like growth factor binding protein 6. *Mol Endocrinol*. 1991 Jul; 5(7): 836-48
 18. Drop SLS. Report on the nomenclature of the IGF binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 May ; 74(5): 1214-5
 19. Laron Z. Somatomedin-1 (insulin-like growth factor-I) in clinical use : Facts and potential Drugs.1993 Jan; 45(1) : 1-8
 20. Underwood LE. Clinical uses of insulin-like growth factor I. *Ann Intern Med* 1994 Apr 1; 120(7): 593-601
 21. Kolaczynski JW, Caro JF. Insulin-like growth factor-I therapy in diabetes : physiologic basis, clinical benefits, and risks. *Ann Intern Med*.1994 Jan 1; 120 (1): 47-55

22. Han VK, D' Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in human fetus. *Science*. 1987 Apr 10 ; 236(4798): 193-7
23. Dechiara TM, Efstratiadis A, Robertson, EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990 May 3; 345(6270): 78-80
24. Schalch D, Resmann D, Emler C, Humbel R, CH, Peters M, Lau E. Insulin-like growth factor I-somatomedin C (IGF-SM): Comparison of natural, solid phase synthetic and recombinant DNA analog peptides in two radioligand assays. *Endocrinology* 1984 Dec;115(6):2490-2
25. Niwa M, Sato S, Saito Y, Uchiyama F, Ono H, Yamashita M, Kitaguchi T, Shiga Y, Notani J, Yamada H. Chemical synthesis, cloning and expression of genes for human somatomedin C (insulin-like growth factor I) and 59 Val-somatomedin C. *Ann NY Acad Sci* 1986; 469 : 31-52
26. Clemmons DR, Underwood LE. Uses of human insulin-like growth factor-I in clinical conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Jul; 79(1) : 4-6
27. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med* 1987 Jul 16 ; 317 (3): 137-40
28. Guler HP, Schmid C, Zapf J, Froesch ER. Effects of recombinant insulin-like growth factor I on insulin secretion and renal function in normal human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 Apr; 86(8): 2868 - 72
29. Clemmons DR, Smith-Banks A, Underwood LE. Reversal of diet-induced catabolism by infusion of recombinant insulin-like growth factor-I in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Jul; 75(1):234-8
30. Mauras N, Horber FF, Haymond MW. Low dose recombinant human insulin-like growth factor-I fails to affect protein anabolism but inhibits islet cell secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Nov; 75(5) : 1192-7
31. Lieberman SA, Butterfield GE, Horrison D, Haffman AR. Anabolic effects of recombinant insulin-like growth factor -I in cachectic patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Feb; 78(2): 404-10
32. Kupfer SR, Underwood LE, Baxter RC, Clemmons DR. Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously. *J Clin Invest* 1993 Feb; 91(2) : 391-6
33. Zenobi PD, Graf S, Ursprung H, Froesch ER. Effects of insulin-like growth factor -I on glucose tolerance, insulin levels, and insulin secretion. *J Clin Invest* 1992 Jan; 89(6) : 1908-13
34. Boulware SD, Tamborlane WV, Matthews LS, Sherwin RS. Diverse effects of insulin-like growth factor I on glucose, lipid,

- and amino acid metabolism. *Am J Physiol* 1992 Jan; 262(1 pt 1) : E 130-3
35. Kolaczynski JW, Caro JF. Insulin-like growth factor I : therapy for diabetes mellitus ? *Diabetes Care* 1994 Jan; 17(1): 92-6
36. Zenobi PD, Jaeggi-Groisman SE, Riesen WF, Roder MR, Froesch ER. Insulin-like growth factor-I improves glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992 Dec; 90(6): 2234-41
37. Schalch DS, Turman NJ, Marcsisin VS, Heffernan M, Guler HP. Short-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I on metabolic control of patients with type II diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Dec; 77(6) : 1563-8
38. Jabri N, Schalch DS, Schwartz SL, Fischer JS, Kipnes MS, Radnik BJ, Turman NJ, Marcsisin VS, Guler HP. Adverse effects of recombinant human insulin-like growth factor I in obese insulin-resistant type II diabetic patients. *Diabetes* 1994 Mar; 43(3) : 369-74
39. Dunger DB, Cheetham TD, Holly JMP, Matthews DR. Does recombinant insulin-like growth factor I have a role in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus during adolescence? *Acta Paediatr* 1993 Mar; 388 (Suppl) : 49-52
40. Bach MA, Chin E, Bondy CA. The effects of recombinant insulin-like growth factor I on growth hormone, IGF-II, IGFBP and blood glucose levels in normal and diabetic adolescents. *Pediatr Res* 1993; 33 : 190
41. Cheetham TD, Jones J, Taylor AM, Holly J, Matthew DR, Dunger DB. The effects of recombinant insulin-like growth factor I administration on growth hormone levels and insulin requirements in adolescents with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993 Jul; 36(7): 678-81
42. Usala AL, Madigan T, Burguera B, Sinha MK, JF, Cunningham P, Caro JF, Powell JG, Butler PC. Treatment of insulin-resistant diabetic ketoacidosis with insulin-like growth factor I in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992 Sep 17;327(12): 853-7
43. Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto M, Makino H, Sakamoto Y, Kadowaki T, Suzuki Y, Kobayashi M, Akazawa Y, Nomura M. Trial of insulin like growth factor I therapy for patients with extreme insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1993 May; 42(5) : 696-705
44. Quin JD, Fisher BM, Paterson KR, Inoue A, Beastall GH, MacCuish AC. Acute response to recombinant insulin-like growth factor I in a patient with Mendenhall's syndrome. *N Engl J Med* 1990 Nov 15; 323(20): 1425-6
45. Schoenle EJ, Zenobi PD, Torresani T, Werder EA, Zachmann M, Froesch ER. Recombinant human Insulin-like growth factor I reduces hyperglycemia in patients with extreme insulin resistance. *Diabetologia* 1991 Sep; 34(9) : 675-9

46. Hussain MA, Froesch ER. Treatment of type A insulin resistance with insulin-like growth factor-I. *Lancet* 1993 Jun 12; 341(8859) : 1536-7
47. Walker JL, Ginalska-Malinowska M, Romer T, Pucilowska JB, Underwood LE. Effects of the infusion of insulin-like growth factor I in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron dwarfism). *N Engl J Med* 1991 May 23; 324(21) : 1483-8
48. Walker JL, Van Wyk JJ, Underwood LE. Stimulation of statural growth by recombinant insulin-like growth factor factor I in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron type). *J Pediatr* 1992 Oct; 121(4) : 641-6
49. Laron Z, Anin S, Klipper-Aurbach Y, Klinger B. Effects of insulin-like growth factor on linear growth, head circumference, and body fat in patients with Laron-type dwarfism. *Lancet* 1992 May 23; 339(8804) : 1258-61
50. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Giler HP. Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 1993 Feb; 43(2) : 387-97
51. Ding H, Kopple JD, Cohen A, Hirschberg R. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 1993 May; 91(5) : 2281-7
52. O'Shea MH, Miller SB, Hammerman MR. Effects of IGF-I on renal function in patients with chronic renal failure. *Am J Physiol* 1993 May; 264 (5 pt 2): F 917-22
53. Dong YL, Fleming RY, Huang KF, Herndon DN, Yan TZ, Waymack JP. Insulin-like growth factor-I : potential for treatment of motor neuronal disorders. *Exp Neurol* 1993; 124: 73-88
54. Johansson AG, Lindh E, Ljunghall S. Insulin-like growth factor I stimulates bone turnover in osteoporosis. *Lancet* 1992 Jun 27; 339(8809): 1619