

12-1-1994

## Insulin like growth factor-I (IGF-I) in clinical

P. Keelapang

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Keelapang, P. (1994) "Insulin like growth factor-I (IGF-I) in clinical," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 38: Iss. 12, Article 7.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol38/iss12/7>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

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

ในปี คศ. 1957 Salmon และ Daughaday<sup>(1)</sup> ได้ตั้งสมมติฐานว่า growth hormone (GH) ไม่ได้เป็นตัวออกฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อโครงสร้างของร่างกายโดยตรง แต่อาจออกฤทธิ์ผ่าน GH-dependent factor ในเลือด ซึ่งได้ให้ชื่อว่า sulfation factor คำว่า sulfation นี้หมายถึงกระบวนการรวมตัวระหว่าง sulfate กับ chondroitin ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการสังเคราะห์ proteoglycan ดังนั้น sulfation factor จึงเป็น marker ของการสร้างเนื้อเยื่อกระดูกนั่นเอง ชื่อ sulfation factor นี้ต่อมาถูกเปลี่ยนเป็น Somatomedin อันหมายถึง สารที่อยู่ภายใต้การควบคุมและเป็นตัวกลางในการออกฤทธิ์ของ GH (somatotropin)<sup>(2)</sup> และในที่สุดจึงได้รับชื่อใหม่คือ Insulin-like Growth Factor (IGF) จากการที่มีโครงสร้างคล้ายกับอินซูลินและทำหน้าที่คล้ายทั้ง GH และอินซูลินด้วยนั่นเอง<sup>(3)</sup> จากการศึกษาจนถึงปัจจุบันค้นพบ IGF อยู่ 2 ชนิดได้แก่<sup>(4)</sup>

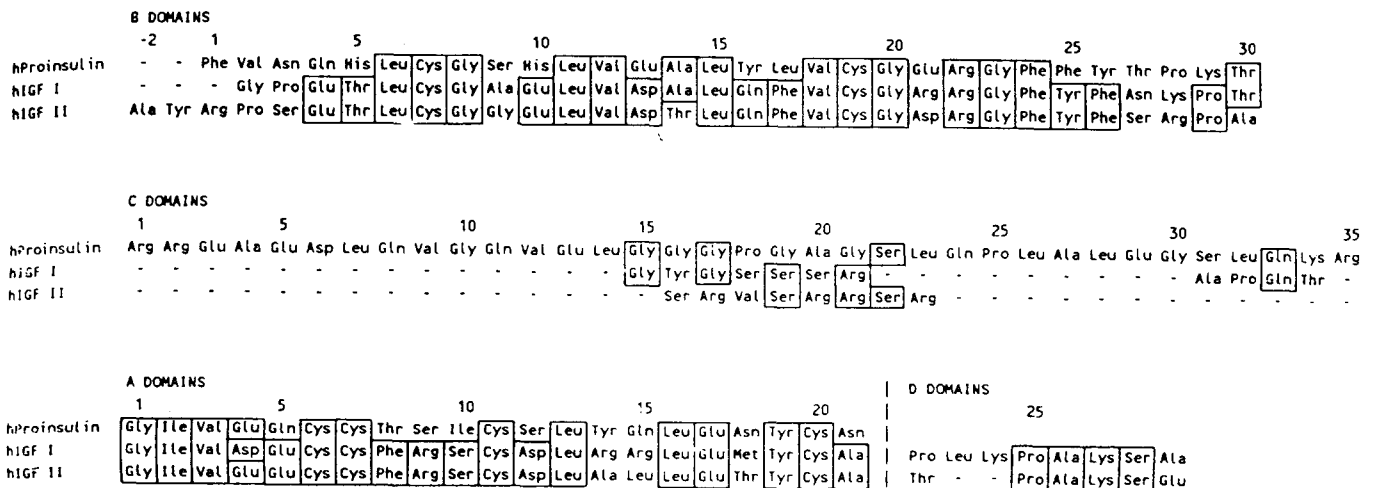
IGF - I (somatomedin C, somatomedin - 1) เป็นเปปไทด์สายเดี่ยวที่มีคุณสมบัติเป็นต่างที่ประกอบ

ด้วยกรดอะมิโน 70 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 7649 ดาลตัน

IGF-II (somatomedin-2) เป็นเปปไทด์สายเดี่ยวที่มีคุณสมบัติเป็นกรดเล็กน้อยที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 67 ตัว และมีลำดับของกรดอะมิโนเหมือนกับ IGF-I ถึง 62 % โดยมีน้ำหนักโมเลกุล 7471 ดาลตัน

โครงสร้างของ IGF-I และ IGF-II มีส่วนที่เหมือน (homology) กับ proinsulin อยู่ประมาณ 42% โดยเฉพาะในส่วนของ A และ B domain (รูปที่ 1)<sup>(5)</sup> IGF ทั้ง 2 ชนิดมีคุณสมบัติพื้นฐานร่วมกันคือ

1. ออกฤทธิ์คล้าย GH ที่เนื้อเยื่อกระดูกอ่อน (sulfation factor and thymidine factor)<sup>(3)</sup>
2. มีคุณสมบัติกระตุ้นการแบ่งตัวในเซลล์เพาะเลี้ยง (multiplication-stimulating activity)<sup>(6,7)</sup>
3. ออกฤทธิ์คล้ายอินซูลินที่เนื้อเยื่อไขมันและกล้ามเนื้อ<sup>(8,9)</sup>



รูปที่ 1. ลำดับกรดอะมิโนของ proinsulin, IGF - I และ IGF - II

อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างระหว่าง IGF ทั้งสองอยู่เล็กน้อยคือ IGF-I จะมีคุณสมบัติเป็น GH-dependent และสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตได้มากกว่า IGF-II ในขณะที่ IGF-II จะออกฤทธิ์คล้ายกับอินซูลินได้มากกว่า IGF-I<sup>(5)</sup> ปัจจุบันพบว่ายีนของ pre-pro-IGF I อยู่บนแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 12, ส่วนของ pre-pro-IGF II อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 11<sup>(10,11)</sup> 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<sup>(12)</sup> และอินซูลิน นอกจากนั้นยังสร้างจากอวัยวะอื่น เช่น thyroid, gonads, endometrium และ adrenal glands ซึ่งควบคุมโดย Thyroid stimulating hormone (TSH), gonadotropins, estrogen และ Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) และ angiotensin II ตามลำดับ<sup>(5)</sup> และยังสามารถสร้างจากเนื้อเยื่อส่วนปลายต่างๆ (peripheral tissue) ภายใต้การควบคุมของสารควบคุมเฉพาะที่เช่น platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF) เป็นต้น โดยจะออกฤทธิ์ในลักษณะของ autocrine หรือ paracrine<sup>(13)</sup> อัตราการสร้าง IGF-I ในคนปกติประมาณ 10 มก.ต่อวัน<sup>(14)</sup> โดย 95-99 % ของ IGF-I จับกับ IGF-binding proteins (IGFBP) ซึ่งจนถึงปัจจุบันมีการค้นพบ IGFBP แล้ว 6 ชนิด<sup>(15-18)</sup> โดยทั่วไปแล้ว IGFBP มีหน้าที่เป็นแหล่งสะสม (storage pool) ของ IGF ทำให้

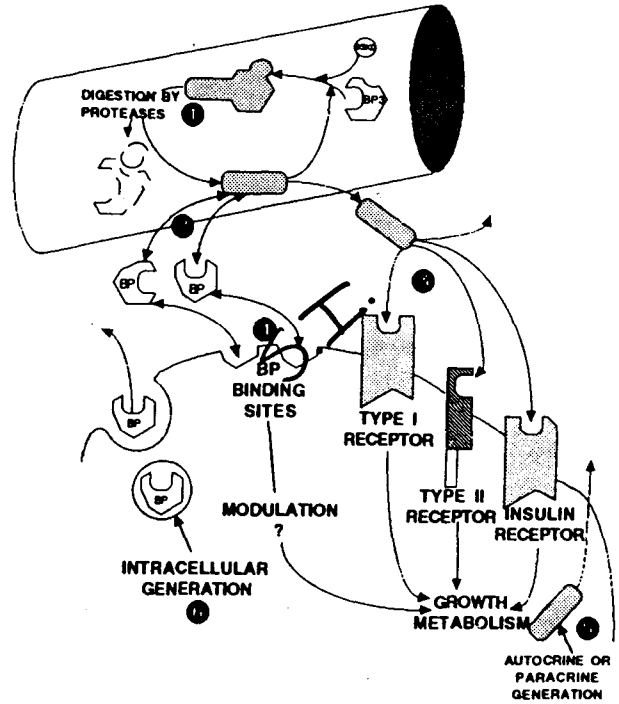
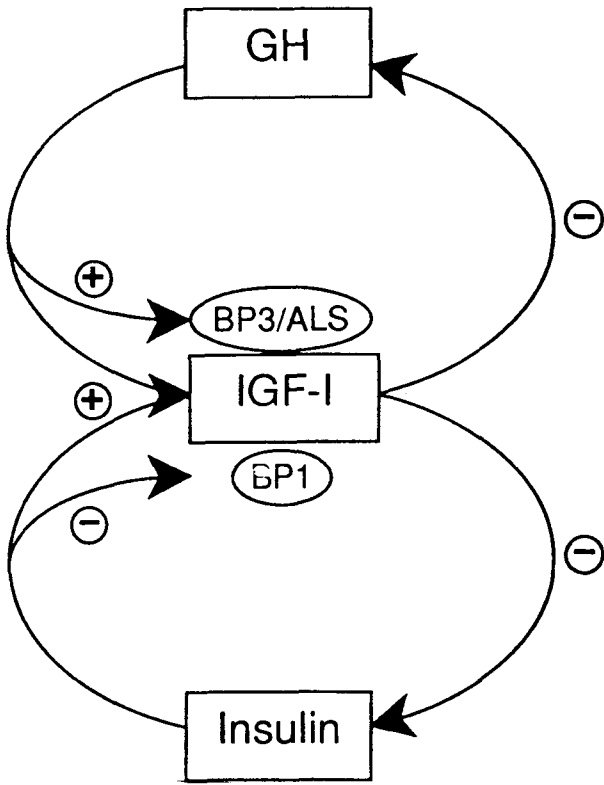
IGF มีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นและมีระดับความเข้มข้นในกระแสเลือดที่คงที่ คอยปรับระดับ IGF อิสระที่จะเข้าจับกับตัวรับ IGF (IGF receptor) และทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของ IGF รวมทั้งการกำจัด IGF ออกจากร่างกาย<sup>(19,20)</sup> ในภาวะปกติมากกว่า 75% ของ IGF-I จะจับกับ IGFBP-3 และ acid-labile subunit (ALS) ขนาด 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<sup>(5,21)</sup> ส่วน IGFBP-1 และ 2 ไม่มีคุณสมบัติ GH-dependent โดยมีระดับแปรผกผันกับระดับของอินซูลินและ IGF-I<sup>(19)</sup> 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<sup>(5,19)</sup>

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

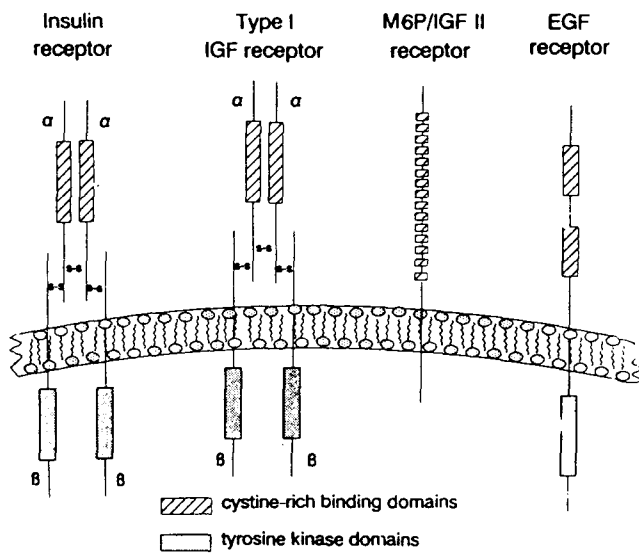
(ได้รูป) ความสัมพันธ์ระหว่าง IGF-I, IGF binding protein, growth hormone และอินซูลิน Growth hormone และอินซูลินกระตุ้นการสร้าง IGF-I จากตับในขณะที่ IGF-I มี negative feedback ไปยับยั้งการหลั่ง GH และอินซูลิน Growth hormone กระตุ้นการสร้าง IGFBP-3 และ acid-labile subunit (ALS) ในขณะที่อินซูลินยับยั้งการสร้าง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

มีความจำเพาะเจาะจงต่อตัวรับ IGF-I มากที่สุด แต่ก็สามารถจับกับตัวรับ IGF-II และตัวรับอินซูลินได้เช่นกัน ทั้งตัวรับ IGF-I และตัวรับอินซูลินต่างประกอบด้วยโครงสร้างที่เป็น heterotetramer เหมือนกัน โดยมีส่วน  $\alpha$ -subunits ขนาด 130 กิโลดาลตันที่อยู่ด้านนอกและเชื่อมด้วยพันธะ disulfide กับ  $\beta$ -subunits ขนาด 90 กิโลดาลตันที่มีส่วนที่ยื่นเข้าไปใน cytoplasm

รูปที่ 3. กลไกการออกฤทธิ์ของ IGF-I (ได้รูป)

1. IGF-I, IGFBP-3 และ ALS รวมตัวกันเป็นสารเชิงซ้อนที่มีขนาด 150 กิโลดาลตัน ซึ่งจะถูกละลายโดย 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  $\beta$ -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)<sup>(5)</sup>



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<sup>(22)</sup> IGF ทั้งสองชนิดสามารถ

พบในเลือดของฟิตัสตั้งแต่ไตรมาสที่สอง ส่วนตัวรับ IGF สามารถตรวจพบตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 ของการตั้งครรภ์<sup>(5)</sup> การทดลองในหนูพบว่าหนูที่ขาดยีนของ IGF-II จะทำให้เกิดการเจริญของตัวอ่อนช้าผิดปกติ<sup>(23)</sup>

2. หน้าที่ในระดับเซลล์ IGF-I มีทั้งผลกระตุ้นการแบ่งเซลล์และการพัฒนาของเซลล์ (differentiation) นอกจากนี้ยังเป็นตัวกระตุ้นการสร้างผลิตภัณฑ์ของเซลล์ต่าง ๆ<sup>(5)</sup>

### 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)<sup>(24)</sup> และ Niwa et al. (1986)<sup>(25)</sup> 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<sup>(26)</sup> 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<sup>(19)</sup>

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

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

ร่วมกันสามารถเพิ่มสมดุลงของไนโตรเจนจาก  $-140 \pm 50$  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<sup>(20)</sup>

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<sup>(20,26)</sup>

### rh IGF-I ในภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemic States)

Guler et al.<sup>(27)</sup> ทำการศึกษาผลของ rh IGF-I เทียบกับอินซูลินในอาสาสมัครที่สุขภาพดีจำนวน



8 คน พบว่าหลังจากให้ rh IGF-I 100  $\mu\text{g}$  (13.3 nmol)/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรืออินซูลิน 0.15 IU (1 nmol)/kg ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำจะทำให้เกิดอาการเนื่องจากน้ำตาลในเลือดต่ำและมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงในระดับใกล้เคียงกัน ( $1.94 \pm 0.44$  และ  $1.78 \pm 0.29$  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<sup>(33)</sup> นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาที่แสดงว่า IGF-I มีผลยับยั้งการสร้าง GH<sup>(28)</sup> และ glucagon<sup>(34)</sup> อีกด้วย

ดังนั้น กลไกการออกฤทธิ์ของ rh IGF-I ที่สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยเบาหวานมีดังต่อไปนี้<sup>(19,21,33,35)</sup>

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  $\beta$ -cells ซึ่งการที่ระดับอินซูลินที่ลดลงนี้จะทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น

3. IGF-I สามารถลดการสร้าง GH จากต่อมใต้สมองและ glucagon จาก  $\alpha$  และ  $\beta$ -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  $\beta$ -cells เสียไป ภาวะที่มีอินซูลินในเลือดสูงจะทำให้เกิดการปรับตัวลดลง (down-regulation) ของตัวรับอินซูลิน มีการลดลงของความจำเพาะต่ออินซูลินและการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ในขณะที่ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จะทำให้ระบบขนส่งกลูโคสที่ถูกควบคุมด้วยอินซูลินและการทำงานของ  $\beta$ -cells เสียไปมากขึ้น แต่ IGF-I ซึ่งมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยที่สามารถลดระดับอินซูลินลงด้วย ตามทฤษฎีแล้วจึงน่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย NIDDM

Zenobi et al.<sup>(36)</sup> 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.<sup>(37)</sup> 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 ทำให้ระดับน้ำตาลเมื่อ  
อดอาหารและหลังอาหาร, ระดับอินซูลิน, C-peptide  
ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และยังสามารถลดระดับ trigly-  
ceride, total cholesterol, creatinine, uric acid  
BUN ลงด้วย พบผลข้างเคียงเล็กน้อยเกิดขึ้นเกือบทุก  
ราย เช่น ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า (orthostatic  
hypotension), หัวใจเต้นเร็ว บวมบริเวณหน้า มือและ  
เท้า ปวดบริเวณขากรรไกรซึ่งอาการทั้งหมดหายได้เอง  
หลังหยุดยา

Jabri et al.<sup>(20,38)</sup> ศึกษาการให้ rh IGF-I  
ในผู้ป่วย type II DM ที่อ้วน 7 คนที่ต้องคุมระดับ  
น้ำตาลด้วยอินซูลินมานานเกิน 2 เดือน และมีหลักฐาน  
ว่าเกิดการดื้อต่ออินซูลิน (ต้องใช้อินซูลินมากกว่า 0.7  
IU/kg/day) โดยเทียบระหว่างการให้ rh IGF-I  
90, 120, 160 µg/kg (ปรับตามระดับน้ำตาล) ฉีดใต้  
ผิวหนังกับการควบคุมระดับน้ำตาลด้วยการฉีด NPH  
วันละ 2 ครั้งเช้าเย็น พบว่า rh IGF-I ในขนาด 160  
µg/kg วันละ 2 ครั้งคุมระดับน้ำตาลได้ดีพอ ๆ กับการให้  
NPH แต่ผู้ป่วยทุกรายไม่สามารถรับยาจนครบ 8  
สัปดาห์ตามแผนการทดลองโดย 6 ใน 7 คนต้องหยุดยา  
ภายใน 2 สัปดาห์แรก และมีเพียง 1 คนที่สามารถรับยา  
จนถึงวันที่ 52 ผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยทั้งหมดต้อง  
หยุดยาได้แก่ ปวดบริเวณขากรรไกร ปวดข้อ ปวด  
กล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า  
เป็นต้น

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

IDDM ในผู้ป่วยวัยรุ่นส่วนใหญ่มักพบว่านอก  
จากระดับอินซูลินที่ลดลงแล้วจะมีระดับ GH ที่สูงขึ้น ใน  
ขณะที่ระดับ IGF-I ต่ำลง และบางรายพบมีภาวะที่ดื้อ  
ต่ออินซูลินร่วมด้วย เชื่อว่าระดับอินซูลินที่ลดลงในผู้ป่วย  
IDDM ทำให้เกิดผล 2 ทาง คือ

1. อินซูลินที่ลดลงใน portal vein มีผลทำให้  
การจับกับตัวรับของ GH ที่ตับลดลงเนื่องจากพบว่าการ  
ทำงานของ GH ส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับระดับอินซูลิน ดังนั้น  
ผลตามมาก็คือ GH จะกระตุ้นการสร้าง IGF-I จากตับ  
ได้ลดลง ซึ่งมี feedback ทำให้การหลั่ง GH มากขึ้นไป  
อีก

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

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าระดับ GH ที่สูงขึ้น จะ  
มีผลต้านฤทธิ์ต่ออินซูลิน ทำให้เกิดการไม่ตอบสนองต่อ  
อินซูลินและยังอาจกระตุ้นการเกิด ketogenesis และ  
ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (micro-  
angiopathic complications) ด้วย ดังนั้นจึงมีผู้ทดลอง  
ใช้ rh IGF-I เพื่อหวังผลของ IGF-I ในการคุมระดับ  
น้ำตาลและโดยที่ลดระดับ GH ในผู้ป่วย IDDM ลงได้  
ด้วย<sup>(20,39)</sup>

Bach et al.<sup>(40)</sup> ศึกษาในผู้ป่วย IDDM  
4 คนที่กำลังควบคุมระดับน้ำตาลอยู่ด้วยอินซูลินโดยหยุด  
rh IGF-I เข้าใต้ผิวหนังในอัตรา 20 µg/kg/h 2 วัน  
ติดต่อกัน พบว่าในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับ IGF-I อยู่  
นั้นสามารถลดปริมาณอินซูลินที่ต้องการใช้ในการรักษาระดับ  
น้ำตาลในเลือดลงถึง 60% เมื่อเทียบกับก่อนให้ IGF-I

ผู้ป่วยมีระดับการหลั่ง GH ลดลงและมีระดับ IGF-I ในซีรัมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ไม่พบผลข้างเคียงจากการศึกษาครั้งนี้

Cheetham et al.<sup>(41)</sup> 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.<sup>(42)</sup> 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 ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงสู่ระดับปกติทันทีและสามารถรักษาระดับน้ำตาลในเลือดนี้ได้ตราบที่ระดับ IGF-I ในซีรัมมากกว่า 1100  $\mu\text{g}$  (0.14  $\mu\text{mol}$ )/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<sup>(43)</sup> 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.<sup>(44)</sup> พบว่าการให้ rh IGF-I 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดลงได้ในผู้ป่วย Rabson-Mendenhall syndrome 1 ราย Schoenle et al.<sup>(45)</sup> 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<sup>(46)</sup> 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/m<sup>2</sup>/min หยดเข้าทางเส้นเลือดดำได้ผลน้อยกว่าการให้อินซูลิน 300 IU/m<sup>2</sup>/min ในการเพิ่มการดูดซึมกลูโคสและไม่พบว่าระดับการสร้างกลูโคสจากตับลดลงจากผลของ rh IGF-I ถึงแม้ว่า IGF-I จะทำให้ระดับอินซูลิน และ C-peptide ลดลงได้ก็ตาม

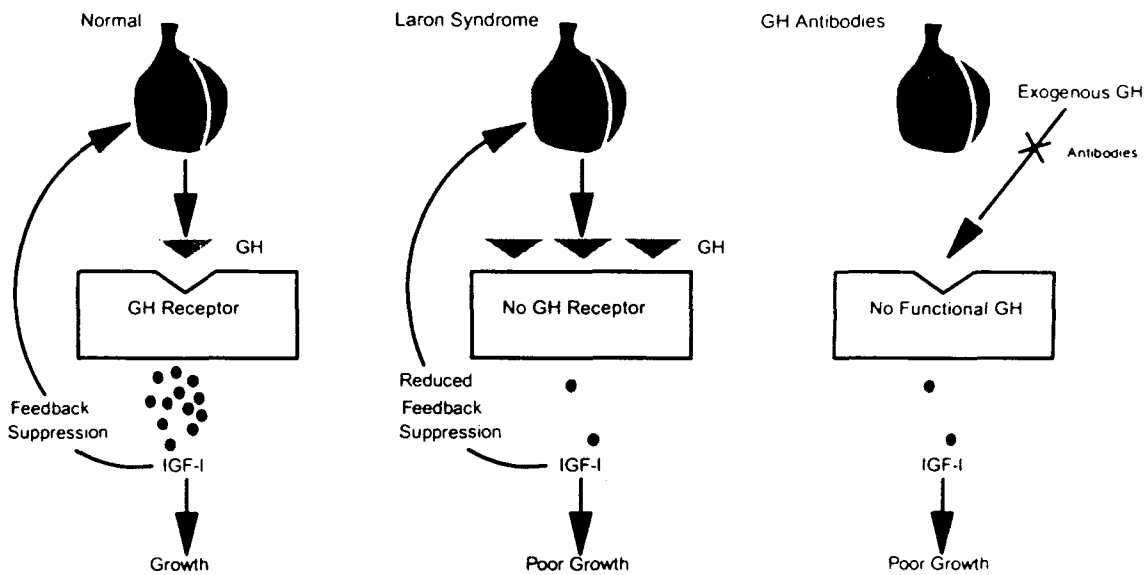
กล่าวโดยสรุปในผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูง rh IGF-I น่าจะพิจารณาใช้เป็นการรักษาในระยะสั้นขณะที่เกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน เช่น ketoacidosis ในผู้ป่วยกลุ่มอาการที่ดื้อต่ออินซูลินหรือ IDDM ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้อินซูลิน ล้วนในผู้ป่วย IDDM ทั่วไป rh IGF-I สามารถลดปริมาณความต้องการอินซูลินลงได้ แต่ยังคงรอผลของการศึกษาในระยะยาวว่า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

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

rh IGF-I ในภาวะเด็กตัวเตี้ยที่ดื้อต่อ 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.<sup>(47)</sup> 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  $\text{cm}/\text{yr}$  เป็น 11.4  $\text{cm}/\text{yr}$ <sup>(48)</sup>

Laron et al.<sup>(49)</sup> ได้ทดลองฉีด rh IGF-I เข้าใต้ผิวหนัง วันละครึ่งก่อนอาหาร ในผู้ป่วย Laron syndrome 5 คน (อายุ 3.3 - 14.5 ปี) ในขนาดที่ทำให้ระดับ IGF-I ในซีรัมมากกว่า 25  $\text{nmol}/\text{L}$  ที่ 4 ชั่วโมง หลังจากฉีด rh IGF-I นาน 3-10 เดือน พบว่าอัตราการเพิ่มความสูงเพิ่มจาก 3  $\text{cm}/\text{yr}$  (range 2.8-5.8  $\text{cm}/\text{yr}$ ) เป็น 10.8  $\text{cm}/\text{yr}$  (range 8.8-13.6  $\text{cm}/\text{yr}$ ) ผลการเพิ่มความสูงนี้พบได้ตั้งแต่เดือนแรกหลังได้ rh IGF-I และเห็นผลชัดเจนที่สุดในผู้ป่วยอายุน้อย นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น ในขณะที่ไขมันสะสมใต้ผิวหนังลดลง rh IGF-I ยังทำให้ความยาวเส้นรอบศีรษะเพิ่มขึ้นด้วย ผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขึ้นโดยไม่มีอาการ ไม่มีรายงานผลข้างเคียงอื่น ในขณะที่กลุ่มของ Underwood<sup>(26)</sup> 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  $\text{cm}/\text{yr}$  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.<sup>(50)</sup> 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<sub>Phosphate</sub> ลดลงด้วย ส่วน FE<sub>Ca</sub> และ FE<sub>Na</sub> ไม่มีการเปลี่ยนแปลงมากนัก นอกจากนี้ยังพบว่าขับอัลบูมิน และ IgG ทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเช่นกัน

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

O'Shea et al.<sup>(52)</sup> 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<sup>(53)</sup> 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.<sup>(54)</sup> 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 และเกิดการอุดกั้นทางเดินหายใจจนต้องตัดออก 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 mellitu. *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