

## بررسی رابطه سطح پلاسمایی فاکتور رشد شبه انسولین نوع یک (IGF-1) با شدت تنگی عروق کرونر

تاریخ دریافت: ۸۸/۳/۲۳ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۴/۲۱

### خلاصه

#### مقدمه

آترواسکلروز و بیماریهای ناشی از آن عامل مهم مرگ و میر در بسیاری از کشورهای توسعه یافته و یافتن عوامل مساعد کننده آن حائز اهمیت است. در سالهای اخیر تحقیقاتی در مورد رابطه آترواسکلروز و سطح پلاسمایی فاکتور رشد شبه انسولینی نوع یک (IGF-1) انجام شده و نتایج متفاوتی به دست آمده است. از آنجا که در کشور ما در این زمینه مطالعه چندانی صورت نگرفته نویسندگان تصمیم به انجام این پژوهش گرفتند.

#### روش کار

در این مطالعه توصیفی مقطعی ۱۰۷ بیمار در سال ۱۳۸۶-۱۳۸۷ که به واسطه بیماری ایسکمیک قلبی نیاز به آنژیوگرافی کرونر در بیمارستان شقای کرمان داشتند انتخاب شدند. نمونه ی خون ایشان جهت اندازه گیری سطح پلاسمایی فاکتور رشد شبه انسولینی نوع یک، قند خون ناشتا، تری گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول با دانسیته پایین و کلسترول با دانسیته بالا گرفته شد. فشار خون همه بیماران ثبت و شاخص توده بدنی آنان محاسبه شد و سابقه تدخین سیگار نیز در پرسشنامه درج گردید. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آمار توصیفی و جداول و نمودارها تجزیه و تحلیل گردید. از آزمون های آنالیز همبستگی اسپیرمن هم استفاده شد.

#### نتایج

سطح پلاسمایی فاکتور رشد شبه انسولینی نوع یک با افزایش میزان تنگی عروق کرونر افزایش نشان داد. ضریب همبستگی میان میزان تنگی شرایین کرونر و سطح پلاسمایی IGF-1 برابر با  $R=0/204$  و  $p=0/04$  به دست آمد که نشان دهنده رابطه معنی داری بین این دو متغیر است و نیز سطح پلاسمایی فاکتور رشد شبه انسولینی نوع یک با افزایش تعداد عروق کرونر مبتلا در آنژیوگرافی افزایش خفیف نشان داد که با استفاده از آنالیز همبستگی رتبه ی اسپیرمن  $Rho=0/189$  و  $p=0/058$  بدست آمد.

#### نتیجه گیری

سطح فاکتور رشد شبه انسولینی نوع یک پلاسمای با شدت ضایعه عروق کرونر ارتباط معنی دار و با تعداد سرخرگ های کرونر مبتلا ارتباط ضعیفی دارد که می تواند بر نقش فاکتور رشد شبه انسولینی نوع یک بر روند آترواسکلروز تأکید نماید.

**کلمات کلیدی:** فاکتور رشد شبه انسولینی نوع یک، آترواسکلروز، بیماریهای شرایین کرونر

<sup>۱</sup> غلامرضا یوسف زاده  
<sup>۲</sup> محمد معصومی  
<sup>۳</sup> علی عمادزاده\*  
<sup>۴</sup> آرمیتا شاه اسماعیلی

- ۱- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان - بیمارستان افضل پور، کرمان، ایران
- ۲- دانشیار گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی کرمان - بیمارستان شفا، کرمان، ایران
- ۳- رزیدنت بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان - بیمارستان افضل پور، کرمان، ایران
- ۴- پزشک عمومی، پایگاه تحقیقات بالینی - بیمارستان افضل پور کرمان، ایران

\*کرمان - بیمارستان افضل پور، گروه داخلی  
تلفن: ۳۲۲۲۲۵۰-۳۴۱-۹۸+  
فاکس: ۳۲۲۲۲۵۰-۳۴۱-۹۸+  
email: emadzadeh84@yahoo.com

## مقدمه

فاکتور رشد شبه انسولین نوع (IGF-1) یک پپتید کوچک است که در سرم به صورت باند شده با پروتئین های با قدرت چسبندگی بالا حرکت می کند. بیش از ۹۹٪ IGF-1 به صورت باند شده در سرم وجود دارد و از این نظر یک پروتئین استثنائی است.

دو مکانیسم عمده برای تنظیم IGF-1 وجود دارد (۱): الف- IGF-1 که در کبد ساخته می شود به داخل خون ترشح شده و تحت تنظیم هورمون رشد (GH) است. ب- IGF-1 اتوکرین/پاراکرین که در بافت های محیطی مانند استخوان ساخته می شود و ساخت آن تحت کنترل GH و دیگر فاکتورهای است که به طور موضعی توسط سلول های اطراف ترشح می شوند.

IGF-1 فاکتوری است که در رشد سلولی دخیل می باشد و از آنجا که پدیده آترواسکلروز نیز به طور تنگاتنگی با رشد و نمو سلولها در ارتباط است از مدتها قبل احتمال ارتباط بین این دو در اذهان مطرح بوده است. سطح سرمی IGF-1 بسته به سن، نژاد، جنس و داروهای مختلف مصرفی، بیماری های همراه و نیز روش مطالعه متفاوت است (۲). پایین بودن میزان IGF-1 در پلاسما با کاهش عملکرد آندوتلیوم ارتباط قوی دارد و می دانیم اختلال عمل آندوتلیوم نخستین گام در روند آترواسکلروز است (۳). سطوح سیستمیک اجزای IGF با حضور و شدت PAD مرتبط است (۴). محققان دپارتمان دیابت و آندوکریبولوژی دانشگاه جیفو<sup>۱</sup> ژاپن نشان دادند که سطح سرمی IGF-1 با افزایش ضخامت انتیما و مدیا و آترواسکلروز سرخرگ های کاروتید رابطه دارد (۵). اما از سوی دیگر در مطالعاتی که در دانشگاه بریستول انجام شد مشاهده کردند مقادیر بالای IGF-1 در گردش خون موجب پایداری پلاک آترواسکلروز شریانی می شود و در بانوان مسن بریتانیایی بالا بودن IGF-1 پلاسما با CHD همراه نبود (۶، ۷).

امروزه ثابت شده است که IGF-1 از یک طرف منجر به پرولیفراسیون و مهاجرت سلول های عضلات صاف دیواره عروق از مدیا به انتیما می گردد و از سوی دیگر با کاهش آپوپتوز و افزایش تولید الاستین منجر به پایداری پلاک آترواسکلروز

می شود (۸). شواهدی وجود دارد که IGF-1 یک عامل حفاظت عروقی بوده و ممکن است در درمان نارسایی مزمن قلب نیز سودمند باشد (۹). محققین بخش پیشگیری دانشکده فینبرگ شیکاگو ارتباط معکوس بین سطح IGF-1 پلاسما از سویی و کلسترول توتال و LDL از سوی دیگر و نیز همبستگی مثبتی بین سطح IGF-1 و لیپیدهای سرم مشاهده کردند (۸). در مطالعه ای که در بانوان ایرانی سالم و پره منوپوز انجام شد بانوان چاق نسبت به زنان با وزن طبیعی غلظت بالاتر IGF-1 پلاسما داشتند (۱۰). برخی از پژوهش ها موید این ادعا است که IGF-1 اثر محافظتی در بیماری های قلبی عروقی دارد. از آن جمله ساخانوف<sup>۳</sup> و همکاران کاهش پاسخهای التهابی عروقی، استرس اکسیداتیو سیستمیک و عروقی و کاهش پیشرفت پلاک های آترواسکلروتیک را در موشهای آزمایشگاهی نشان دادند (۱۱). محققین بیمارستان پرنسزا مادرید نشان دادند که با کاهش هورمون رشد و متعاقباً IGF-1 روند پیری و آترواسکلروز تسریع می شود (۱۲). اوکولا<sup>۴</sup> و همکاران از بخش طب داخلی دانشگاه اولو فنلاند مشاهده کردند که IGF-1 موجب تعدیل اثر گرلین بر فرآیند آترواسکلروز می شود (۱۳).

این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین میزان IGF-1 و شدت تنگی و نیز Score تنگی عروق کرونر صورت گرفت.

## روش کار

در این مطالعه که به روش توصیفی مقطعی از اسفند ۱۳۸۶ تا شهریور ۱۳۸۷ انجام شد، ۱۰۷ بیمار مراجعه کننده جهت آنژیوگرافی به دپارتمان قلب و عروق بیمارستان شفا کرمان مورد بررسی قرار گرفتند. معیار ورود به مطالعه کلیه افراد ۴۵-۶۵ ساله ای بود که به دلیل بیماری ایسکمیک قلبی یا ظن به آن در بخش آنژیوگرافی دپارتمان قلب و عروق بیمارستان شفا در دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند.

بیمارانی که طی ۳ ماه قبل از آنژیوگرافی سابقه بروز سندروم حاد کرونری داشتند و یا در هر زمانی از تاریخچه پزشکی خود تحت عمل بای پاس عروق کرونر قرار گرفته بودند از مطالعه

<sup>3</sup> Sukhanov

<sup>4</sup> Ukola

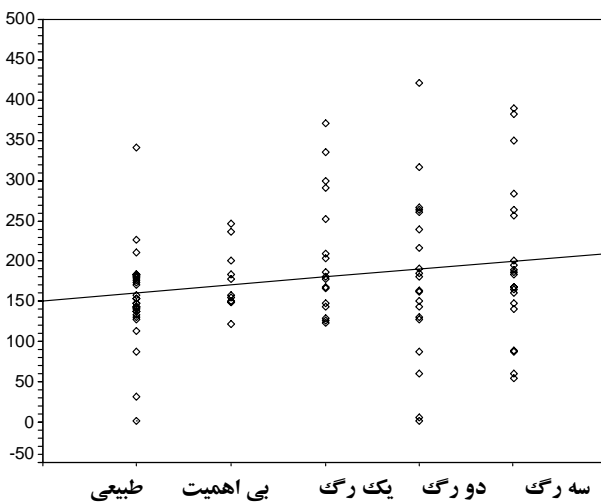
<sup>1</sup> Insulin-like growth factor I

<sup>2</sup> Gifu

ضایعه (یعنی به صورت رتبه ای) بیان شود با افزایش تعداد شرائین کرونر مبتلا در آنژیوگرافی، سطح IGF-1 پلازما به طور مختصری افزایش نشان می دهد که از نظر آماری رابطه نزدیک به معنی دار است ( $p=0/058$ ) (جدول ۱ و نمودار ۱).

**جدول ۱-** توزیع فراوانی بیماران بر مبنای تعداد سرخرگهای کرونر مبتلا در آنژیوگرافی

درصد	تعداد	نتیجه آنژیوگرافی کرونر
۲۹/۸	۳۱	طبیعی
۱۰/۶	۱۱	بیماری بی اهمیت کرونر
۱۸/۳	۱۹	ضایعه یک سرخرگ
۲۰/۲	۲۱	ضایعه دو سرخرگ
۲۱/۲	۲۲	ضایعه سه سرخرگ
۱۰۰	۱۰۴	مجموع



**نمودار ۱-** نمودار پراکنش رابطه سطح پلاسمایی IGF-I با تعداد عروق کرونر مبتلا در آنژیوگرافی

با استفاده از آنالیز همبستگی رتبه ای اسپیرمن با استفاده از امتیاز جنسینی ارتباط شدت تنگی عروق کرونر و سطح پلاسمایی IGF-1 از نظر آماری معنی دار بود ( $PV=0/04$ ) (نمودار ۲). در بین متغیرهای سن، فشارخون سیستولیک، فشارخون دیاستولیک، شاخص توده بدنی، قند خون ناشتا، تری گلیسرید، کلسترول توتال، کلسترول با دانسیته بالا و کلسترول با دانسیته پایین تنها میزان سرمی تری گلیسرید و کلسترول توتال با سطح

کنار گذاشته شدند. صبح روز آنژیوگرافی و قبل از آن نمونه خون وریدی از بیماران به جهت تعیین سطح متغیرهای IGF-1، کلسترول توتال، کلسترول با دانسیته پایین، کلسترول با دانسیته بالا، تری گلیسرید و قند ناشتا تهیه و IGF-1 به روش رادیوایمونواسی اندازه گیری شد. فشار خون همه بیماران ثبت و شاخص توده بدنی محاسبه شده و سابقه تدخین سیگار نیز در پرسشنامه درج شد. همه فیلم های آنژیوگرافی توسط یک نفر کاردیولوژیست مطالعه شد. از آنجا که روش مطالعه دو سو کور بود پاتولوژیست از نتایج آنژیوگرافی و کاردیولوژیست از سطح سرمی متغیرهای یاد شده بی اطلاع بودند. شدت تنگی بر اساس سیستم نمره گذار جنسینی<sup>۱</sup> اندازه گیری شد و با توجه به اهمیت جغرافیایی رگ مورد مطالعه نمره تنگی<sup>۲</sup> نیز محاسبه شد (۱۴). اطلاعات به دست آمده با استفاده از آمار توصیفی و جداول و نمودارها تجزیه و تحلیل گردید و از آزمون های آنالیز همبستگی و اسپیرمن هم استفاده شد.

## نتایج

در بین ۱۰۷ بیمار مورد مطالعه ۶۲ نفر مرد (۵۷/۹٪) و ۴۵ نفر زن (۴۲/۱٪) بودند. میانگین سن بیماران ۵۰/۷۹ سال، کمترین سن ۳۵ سال و بیشترین ۶۷ سال بود. ۲۲ نفر از بیماران (۲۰/۶٪) سیگاری بودند و ۸۲ نفر (۷۶/۶٪) سیگار نمی کشیدند. از بیماران مورد مطالعه ۴۳ نفر (۴۰/۲٪) هیپرتانسیو بوده و ۶۴ نفر (۵۹/۸٪) فشارخون طبیعی داشتند. ۸۶ نفر (۸۰/۴٪) از بیماران غیر دیابتی و ۲۱ نفر (۱۹/۶٪) دیابتی بودند. ۴۲ نفر (۳۹/۳٪) دیس لیپیدمیک بودند و در ۶۵ نفر (۶۰/۷٪) سطح لیپیدهای سرم طبیعی بود. میانگین سطح پلاسمایی IGF-1 ۱۸۰/۶۱ نانوگرم در میلی لیتر بود.

در مطالعه آنژیوگرافی در ۳۱ نفر (۲۹٪) شرائین کرونر طبیعی بود، ۱۱ نفر (۱۰/۳٪) ضایعه غیر قابل توجه در شرائین کرونر داشتند. ۱۹ نفر (۱۷/۸٪) بیماری یک سرخرگ، ۲۱ نفر (۱۹/۶٪) ضایعه دو سرخرگ و ۲۲ نفر (۲۰/۶٪) بیماری هر سه سرخرگ کرونر داشتند. نتایج آنژیوگرافی سه بیمار دقیق ثبت نشده بود که این سه نفر از مطالعه خارج شدند. در صورتی که تنگی عروق کرونر بر مبنای بیماری یک رگ، دو رگ، سه رگ یا بدون

<sup>1</sup> Gensini

<sup>2</sup> Stenosis score

ایسکمیک قلبی است (۱۶). ولی کاپلان<sup>۳</sup> و همکارانش از کالج پزشکی نیویورک و مونترال و کبک در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که میان سطح سرمی این فاکتور با خطر حوادث عروقی قلب و سکنه مغزی ارتباطی وجود ندارد که البته شاید با افزایش حجم نمونه در این مطالعه رابطه معنی داری به دست می آمد (۱۷).

آندن<sup>۴</sup> و همکاران از بیمارستان کارولینسکای استکهلم نشان دادند که در افراد بالای ۵۹ سال افزایش کلسترول سرم با افزایش سطح IGF-1 سرم همراه بود (۱۸). در برخی از مطالعات افزایش نسبت IGF-1 به IGFBP-3 سرم با افزایش شیوع سندرم متابولیک با آترواسکلروز همراه بوده است (۱۹).

در پژوهش حاضر رابطه معنی داری در سطح اطمینان ۹۵٪ بین سطح پلاسمایی IGF-1 و میزان تنگی عروق کرونر به دست آمد (p=۰/۰۴). آنالیز ارتباط بین سطح پلاسمایی IGF-1 و شدت تنگی عروق کرونر در سطح اطمینان ۹۵٪ حاکی از ارتباط ضعیف بین این دو متغیر بود (p=۰/۰۵۸) و گواه بر نقش فزاینده IGF-1 در وسعت پرولیفراسیون سلولی و وقایع زمینه ساز آترواسکلروز است.

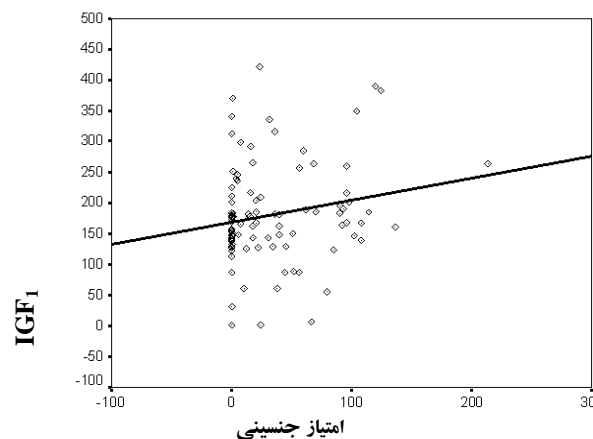
### نتیجه گیری

سطح IGF-1 پلازما با شدت ضایعه عروق کرونر ارتباط معنی دار داشته و با تعداد سرخرگ های کرونر مبتلا ارتباط ضعیفی دارد که می تواند بر نقش IGF-1 بر روند آترواسکلروز تأکید نماید.

### تشکر و قدردانی

هزینه این پژوهش با حمایت مالی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تأمین گردیده است که موجب سپاس فراوان است. از آقای دکتر تورج رضا میرشکاری متخصص محترم آسیب شناسی تشریحی و بالینی که در انجام آزمایشهای این پژوهش نهایت همکاری مبذول داشتند تشکر و قدردانی می گردد.

پلاسمایی IGF-1 ارتباط معنی داری داشتند. در رابطه با ارتباط میزان سرمی تری گلیسرید و IGF-1، p=۰/۰۰۰ و نیز در مورد ارتباط میزان کلسترول توتال سرم با سطح IGF-1، p=۰/۲۰ بود که نمایانگر ارتباط معنی دار بین متغیرهای مزبور است.



نمودار ۲- نمودار پراکنش سطح پلاسمایی IGF-1 با شدت تنگی عروق کرونر

### بحث

همانگونه که قبلا ذکر شد مطالعات متعددی در زمینه ارتباط میان آترواسکلروز با IGF-1 انجام شده که نتایج متناقضی در بر داشته است. البته هیچکدام در بردارنده مطالعه ای در مورد رابطه IGF-1 با تنگی عروق کرونر نبوده است.

برخی مطالعات مانند پژوهش ساخانوف و همکاران نشان داده است که بالا بودن سطح پلاسمایی IGF-1 باعث حفاظت در برابر آترواسکلروز می گردد که این امر را می توان به کاهش پاسخهای التهابی عروقی و استرس اکسیداتیو نسبت داد.

آکانجی<sup>۱</sup> و همکاران از بخش آسیب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه کویت نیز نشان داده اند که سطح سرمی IGF-1 در مردان عرب مبتلا به بیماری عروق کرونر به طور معنی داری پایینتر از گروه کنترل است که احتمالا این موضوع را نیز با کاهش پاسخهای التهابی عروقی و استرس اکسیداتیو می توان توجیه نمود (۱۵).

جول<sup>۲</sup> از کپنهاک در مطالعه خود نشان داد که سطح پایین IGF-1 یک عامل پیشگویی کننده در افزایش ریسک بیماریهای

<sup>3</sup> Kaplan

<sup>4</sup> Uden

<sup>1</sup> Akanji

<sup>2</sup> Jull

**References:**

- 1- Clemmou David R. Physiology of Insulin-like Growth factor I. In uptodate 16.3. Available at: <http://www.uptodate.com>
- 2- Plengpanich W, Mangkala J, Buranasukajorn P, Boonruang K, Sunthornyothin S, Suwanwalaikorn S, *et al.* Normal Reference Range of serum insulin – like Growth factor ( IGF) –I in healthy thai Adults. J med Assoc Thai 2008; 91:1681-1684.
- 3- Perticone F, Sciacqua A, Perticone M, Laino I, Miceli S, Care` I, *et al.* Low-plasma insulin-like growth factor -1 levels are associated with impaired endothelinum-dependent vasodilatation in a cohort of untreated,hypertensive Caucasian subjects. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:2806-2810. Epub 2008 Apr 22
- 4- Brevetti G, Colao A, Schiano V, Pivonello R, Laurenzano E, Di Somma C, *et al.* IGF system and peripheral arterial disease:relationship with disease severity and inflammatory status of the affected limb. Clin Endocrinol(Oxf) 2008; 69:894-900 .Epub 2008 Apr 10.
- 5- Kawachi S, Takeda N, Sasaki A, Kokubo Y, Takami K, Sarui H, *et al.* Circulating Insulin-like growth factor-1 and Insulin-like growth factor binding protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:617-621. Epub 2004 Dec 29.
- 6- Martin RM, Gunnell D, Whitley E, Nicolaides A, Griffin M, Georgiou N, *et al.* Association of insuline-like growth factor(IGF)-1, IGF-2, IGF binding protein(IGFBP)-2 and IGFBP-3 with ultrasound measures of atherosclerosis and plaque stability in an older adult population. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1331-1338. Epub 2008 Jan 22.
- 7- Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD, Cherry L, Watt P, Sattar N. The association of insulin-like growth factor 1(IGF-1) with incident coronary heart disease in women:Findings from the prospective British Women`s Heart and Health Study. Atherosclerosis 2008; 201:198-204. Epub ahead of print.
- 8- Laura A. ColangeloI, Kiang Liu1, Susan M. Gapstur. Insulin-like growth factor-1, Insulin-like growth factor binding protein-3, and cardiovascular disease risk factors in young black men and white men. Am J Epidemiol 2004; 160:750–757.
- 9- Abbas A, Grant PJ, Kearney MT. Role of IGF-1 in glucose regulation and cardiovascular disease. Expert Rev Cardiovascular Ther 2008; 6:1135-1149.
- 10- Ostadrahimi A, Moradi T, Zarghami N, Shoja MM. Correlates of serum leptin and insulin- like growth factor-1 concentrations in normal weight and overweight/obese Iranian woman. J Womens Health (Larchmt) 2008; 17:1389-1397.
- 11- Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Vaughn C, Mohler J, Li Y, Song YH, *et al.* IGF-1 reduces inflammatoy responses, suppresses oxidative stress, and decreases Atherosclerosis progression in Apo E deficient mice. Arterioscler throm b Vasc Biol 2007; 27:2684- 2690.
- 12- Ruiz Torres A. The role of Insulin – Like growth factor 1 and insulin in aging and atherosclerosis. Novartis Founal symp 2002; 242:143-153;discussion 153-60.
- 13- Ukkola o, Poykko S, Paivansalo M, Kesaniemi YA. Interactions between ghrelin, leptin and IGF –I affect metabolic syndrome and early Atherosclerosis .Ann med 2008; 40: 465-473.
- 14- Saleem T, Mohammad KH, Abdel-Fattah MM, Abbasi AH. Association of glycosylated haemoglobin level and diabetes mellitus duration with the severity of coronary artery disease. Diab Vasc Dis Res 2008; 5:184-189.
- 15- Akanji AO, Suresh CG, Al-Radwan R, Fatania HR. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF-binding protein (IGFBP)-3 levels in Arab subjects with coronary heart disease. Scand J Clin Lab Invest 2007; 67:553.
- 16- Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenborg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. Circulation 2002; 106: 939–944.
- 17- Kaplan RC, McGinn AP, Pollak MN, Kuller LH, Strickler HD, Rohan TE, *et al.* Association of total insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 levels with incident coronary events and ischemic stroke. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1319-1325.
- 18- Unden AL, Elofsson S, Knox S, Lewitt MS, Brismar K. IGF-I in a normal population: relation to psychosocial factors. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57:793-803.
- 19- Sierra – Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Mälärstig A, Brismar K, Hamsten A, *et al.* IGF –I / IGFBP-3 ratio: a mechanistic insight into the metabolic syndrome. Clin Sci (Lond) 2009; 116:507-512.