

SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA IGF-1 VE ATRİYAL FİBRİLASYON İLİŞKİSİ

Çağatay Öncel¹, Selma Tekin¹, Tolga Yaylalı², Hande Şenol³, Simin Rota⁴

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Biyoistatistik Anabilim Dalı, Denizli

⁴Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Amaç: İnsulin like growth factor (IGF-1)'in nöroprotektif olduğu ve akut iskemik serebrovasküler hastalarında prognoza olumlu etki ettiği son yıllarda ortaya konmuştur. Çalışmamızda; IGF-1'in, serebrovasküler hastalık (SVH) şiddetiyle, SVH alt grupları ve risk faktörleriyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Kliniğimize yatırılan ardışık 105 iskemik SVH'li çalışmaya alındı. Hastalara yatışlarının 1. ve 15. günlerinde National Institute of Health Stroke (NIHS) ölçeği uygulandı. Hastaların risk faktörleri kaydedildi ve SVH alt gruplarına göre ayrıldı. IGF-1 düzeyleri ile NIHS ölçeği, SVH alt grupları ve

risk faktörleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda IGF-1 ile NIHS ölçeği arasında zayıf bir ters korelasyon bulundu. Risk faktörlerinden atriyal fibrilasyon (AF) olan grupta IGF-1 en düşük düzeydeydi.

Sonuç: Çalışmamızın en önemli bulgusu IGF-1'in, AF'li hastalarda diğer risk faktörlü gruplara göre düşük düzeyde tespit edilmesidir.

Anahtar kelimeler: Serebrovasküler hastalık, insulin like growth faktör, atriyal fibrilasyon **Nobel Med 2015; 11(3): 55-58**

ASSOCIATION BETWEEN IGF-1 AND ATRIAL FIBRILLATION IN CEREBROVASCULAR DISEASE

ABSTRACT

Objective: The neuroprotective effect of insulin like growth factor (IGF-1) and its positive efficacy at prognosis of patients with acute cerebrovascular diseases (CVD) have been defined recently. Therefore, in our study, we aimed to investigate the relationship between IGF-1 and the severity of CVD, subgroups of CVD, and risk factors of CVD.

Material and Method: One hundred and five consecutive ischemic CVD patients were enrolled to the study. National Institute of Health Stroke (NIHS) Scale were performed to

the patients at their 1st and 15th days of hospitalizations. Risk factors of patients were recorded. Patients were grouped according to CVD subgroups. The relationship between IGF-1 levels and the NIHS scale, subgroups of CVD, and risk factors of CVD were investigated.

Results: There was a weak reverse correlation between IGF-1 level and NIHS scale. Amongst risk factors; atrial fibrillation (AF) group had the lowest level of IGF-1.

Conclusion: Patients with AF had the lowest level of IGF-1 when compared to the levels of IGF-1 of other risk factors.

Keywords: Cerebrovascular disease, insulin like growth factor, atrial fibrillation **Nobel Med 2015; 11(3): 55-58**

GİRİŞ

Insulin like growth factor-1 (IGF-1) sinir sisteminin gelişimi, hipokampal nörojenез ve nörotransmisyon için önemli bir büyüme hormonudur. IGF-1 başlıca karaciğer olmak üzere, beyin dahil birçok dokudan salgılanabilmektedir.¹ IGF-1 aynı zamanda antiapoptotiktir. İskemik hasarın olduğu yerde biriktiği tespit edilmiştir. Akut dönemde serum IGF-1 düzeyi yüksek olan iskemik serebrovasküler hastalarında (SVH) prognoz daha iyi olduğu, normalin altında IGF-1 düzeyi olan hastalarda ise diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış morbidite ve mortalite tespit edilmiştir.²⁻⁵ Çalışmamızın amacı iskemik serebrovasküler hastalarında serum IGF-1 düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak ve IGF-1'in SVH alt tipleriyle ve risk faktörleriyle olan ilişkisini belirlemektir.

MATERYAL VE METOT

Prospektif olarak düzenlenen çalışmamız, fakültemizin etik kurul onayı (13.03.2012 tarih ve 06 karar no) alınarak, üniversitemizin bilimsel araştırma projesi kurulunun maddi desteği ile Nisan 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmamızın popülasyonu kliniğimize iskemik SVH tanısı ile yatırılan hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı. Hastaların nörolojik muayeneleri, demografik özellikleri ve SVH risk faktörleri yatışlarından itibaren kaydedildi.

İskemik SVH tanısı, tüm hastalara kliniğimize yatışlarında yapılan nörolojik muayene ve kraniyal MR incelemesi ile kondu. İskemik SVH'nin etyolojisine yönelik olarak hastalara; transtorasik-transözefageal ekokardiyografi, karotis-vertebral doppler, BT anjiyografi, DSA (digital subtraction anjiyografi) incelemeleri yapıldı. 45 yaş altı genç SVH'liler koagülopati, kollajenözler, ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklar tarafından araştırıldı. SVH'nin akut döneminde en az 48 saat boyunca kalp monitorizasyonu yapılarak aritmi, miyokard infarktüsü açısından takip edildi. Hastaların hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon (AF), sigara, geçirilmiş SVH, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi risk faktörleri ve hastalıkları kaydedildi. IGF-1 düzeyleri ile bu risk faktörleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Hastalar bu araştırmanın sonucuna göre TOAST (Trial of Organisation 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasına göre SVH alt tiplerine ayrıldı.⁶ Bu sınıflama, etyolojisine göre iskemik SVH'yi 5 alt tipe ayırmaktadır:

- 1- Geniş arter aterosklerozi
- 2- Kardiyembolizm
- 3- Laküner infarkt

4- Diğer belirlenebilen etyolojiler (sistemik hastalıklar, koagülopatiler vs.)

5- Nedeni belirlenemeyenler

Hastalara yatışlarının 1. ve 15. günlerinde NIHSS (The National Institute of Health Stroke Scale) ölçeği uygulandı (NIHS-1 ve NIHS-2). Hastalar iki NIHS ölçeği arasındaki farka (Δ =NIHS 2-NIHS 1) göre 3 gruba ayrıldı:

1. Grup: $\Delta \geq 3$ puan; kötüleşme grubu,
2. Grup: $\Delta=0$; değişme olmayan grup,
3. Grup: $\Delta \geq -3$ puan; iyileşme grubu.

IGF-1 düzeyleri, SVH'nin başlangıcının ilk 72 saatinde hastalardan alınan kan örneklerinden kemiluminesan yöntemle tespit edildi. Hastaların NIHS ölçeği ile; IGF-1 düzeyi arasında ve SVH alt gruplarıyla IGF-1 düzeyleri arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmanın verileri SPSS 17.0 istatistik programıyla değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızın popülasyonu 105 hasta ve 50 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. 52'si (%49,5) kadın, 53'ü (%50,5) erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması $68,1 \pm 13,2$, kadınların yaş ortalaması $66,6 \pm 10,1$, erkeklerin yaş ortalaması $69,5 \pm 1,7$ idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $62,4 \pm 18$, kontrol grubu 27 kadın (yaş ortalaması $64 \pm 18,9$), 23 erkek (yaş ortalaması $60,4 \pm 17,1$)'den oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grupları arasında Mann Whitney U testi ile yapılan yaş ve kikare testi ile yapılan cinsiyet karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p > 0,05$).

Hastaların nöroloji servisine yatışlarının 1. günü yapılan NIHS ölçeği ortalaması (NIHS-1) $5,09 \pm 3,6$, 15. günde yapılan 2. NIHS ölçeği ortalaması (NIHS-2) $5,55 \pm 5,1$ olarak hesaplandı. IGF-1 ile NIHS-1 ölçeği arasındaki ilişkiye bakıldığında; IGF-1 ile NIHS-1 ölçeği arasında bir korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,05$). IGF-1 ile NIHS-2 ölçeği ortalaması arasında Spearman korelasyon testinde zayıf bir korelasyon bulundu ($p=0,021$, $r: -0,245$).

Hastaların 18'inde (%17,1) NIHS ölçeğinde kötüleşme olduğu (1. Grup), 59'unda (%56,2) değişiklik olmadığı (2. Grup), 28'inde (%26,7) iyileşme olduğu (3. Grup) tespit edildi. Kruskal Wallis Varyans Analizi ile yapılan grupların karşılaştırmasında NIHS ölçeğinde kötüleşme tespit edilen grupta IGF-1 düzeyleri en düşük seviyede idi, ancak diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Her üç grubun IGF-1 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p=0,063$).

(Tablo 1) TOAST sınıflamasına göre yapılan SVH sınıflamasında 105 hasta:

- Aterosklerotik: 30 (%28,6),
- Kardiyoembolik: 46 (%43,8)
- Laküner infarkt: 14 (%13,3)
- Diğer etyolojiler: 2 (%1,9)
- Kriptojenik: 3 (%2,9) şeklinde sınıflandırıldı. 10 hastaya geçici iskemik atak tanısı kondu.

Hasta grubunun serum IGF-1 düzeyi ortalaması $136\pm 76,4$ pg/ml, kontrol grubunun serum IGF-1 düzeyi ortalaması $180,5\pm 106,4$ pg/ml tespit edildi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$) (Mann Whitney U). IGF-1 ile SVH alt tipleri arasındaki ilişki incelendiğinde; IGF-1 kardiyoembolik grupta en düşük düzeydeydi ve bu düzey Kruskal Wallis Varyans analizinde diğer alt tiplere göre anlamlı olarak farklıydı ($p=0,002$) (Tablo 2). Risk faktörleri analiz edildiğinde, HT'nin en fazla görülen risk faktörü olduğunu tespit ettik ($n=74$, %70,5). Risk faktörlerinden sadece AF'nin IGF-1 ile ilişkili olduğunu tespit ettik, AF'li gruptaki IGF-1 düzeyi, diğer risk faktörü gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Risk faktörleri gruplaması Tablo 3'de gösterilmiştir (Mann-Whitney U).

TARTIŞMA

Çalışmamızda IGF-1 ile NIHSS-2 arasında zayıf bir ters korelasyon tespit ettik. IGF-1 düzeyleri düşerken, NIHSS düzeyi yükselmekteydi. İlâveten NIHSS kötüleşmesi olan gruptaki IGF-1 düzeyleri ile diğer iki grubun (değişiklik olmayan ve iyileşme olan gruplar) IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemekle birlikte, bu grupta en düşük düzeydeydi. Literatürdeki çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir; bir çalışmada yüksek IGF-1 düzeyleri ile SVH'nin başlangıcından 3 ay sonra dizabilite düzeyini tespit etmek için yapılan modifiye rankin ölçeği arasında korelasyon tespit edilmiştir.⁷ Bir diğer çalışmada, iskemik SVH riski; IGF-1 düzeyleri düşük olan grupta, yüksek olan gruba göre iki kat daha yüksek tespit edilmiştir.⁸ Denti ve ark. 80 yaş üstü SVH geçiren hastalarda yapmış oldukları çalışmada düşük IGF-1 düzeylerinin kötü prognoz ve ölümlle ilişkili olduğunu bildirmiştir.⁹ Kaplan ve ark. düşük IGF-1 düzeylerinin miyokard infarktüsü ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰

Genetik faktörlerin dolaşımdaki IGF-1 düzeyini etkilediği, IGF-1 192-bp allelinde polimorfizm olan kişilerde serum düzeyinin düşük olduğu ve SVH riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹¹ Buradan yola çıkarak yapılan deneysel çalışmalarda iskemik serebrovasküler hastalarına akut dönemde IGF-1 replasmanının prognozu olumlu yönde etkileyebileceği ön görülmektedir.¹² Risk faktörleri ile IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde IGF-1 ile AF arasında bir

NIHSS değişikliği	n (%)	IGF-1 (pg/ml) Ort.±SS (Ortanca)	p
1. Grup	18 (%12)	117,4±16,8 (105)	0,363*
2. Grup	59 (%38)	141,7±10,1 (132)	
3. Grup	28 (%18)	136±14,5 (136)	
Kontrol	50 (%32)	180,5±106,4 (151)	0,063*

1. Grup: Kötüleşme olan grup ($\Delta\geq 3$ puan), **2. Grup:** değişiklik olmayan grup ($\Delta=0$), **3. Grup:** iyileşme olan grup ($\Delta\geq -3$ puan), **IGF-1:** insulin like growth factor, *: Kruskal Wallis Varyans Analizi

SVH alt tipi	n (%)	IGF-1 (pg/ml) Ort.±SS	p*
Aterosklerotik	30 (28,6)	163,3±80,2	0,871
Kardiyoembolik	46 (43,8)	110,6±58,6	0,002
Laküner infarkt	14 (13,3)	164±83,4	0,848
Diğer nedenler	2 (1,9)	171±41,8	0,694
Kriptojenik	3 (2,9)	118,7±108,6	0,242
Geçici iskemik atak	10 (9,5)	130,1±96,1	0,095
Kontrol	50	180,5±106,4	-

SVH: Serebrovasküler hastalık, *: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Risk faktörleri	n (%)	IGF-1 (pg/ml) Ort.±SS	p*
Hipertansiyon	74 (%70,5)	139±80	0,206
Diyabet	30 (%28,6)	147,3±89	0,34
Sigara	34 (%32,4)	156,8±86	0,1
Atriyal fibrilasyon	29 (%27,6)	100±59,5	<0,001
Hiperlipidemi	25 (%23,8)	153,8±78,4	0,93
KAH	20 (%19)	131,3±76,1	0,53
KKY	8 (%7,6)	159,8±67	0,1
SVH hikayesi	30 (%28,6)	157,3±82,6	0,1
Kontrol	50	180,5±106,4	-

SVH: Serebrovasküler hastalık, **KAH:** koroner arter hastalığı, **KKY:** konjestif kalp yetmezliği, *: Mann Whitney U testi

korelasyon tespit ettik. Kalp yetmezliği, ileri yaş, aort ateroskleroza, kronik hipertansiyon gibi bir çok faktör AF ile ilişkilendirilmiştir, ancak literatürde atriyal fibrilasyon-IGF-1 ile ilgili sadece bir çalışma mevcut olduğunu tespit ettik.^{7,13} Bu çalışmada da düşük IGF-1 düzeyleri ile AF arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Bunun mekanizması ise; IGF-1'in sempatik tonusu azalttığı, AF'ye yol açan efektif refraktör periodu uzatarak atriyal aritmiyi azalttığı, kardiyak intraselüler kalsiyum homeostazisini düzelterek AF'yi modifiye ettiği ve bunlarla birlikte uzun vadede antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik etkisiyle hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom gibi AF risk faktörlerinde düzelmeye yol açarak AF'yi baskıladığı bildirilmiştir.¹³ Kardiyoembolik grupta IGF-1 düzeyleri diğer SVH alt gruplarına

göre en düşük düzeydeydi. Az sayıda çalışma IGF-1-SVH alt grupları arasındaki ilişkiyi araştırmış, birinde düşük IGF-1 düzeyleri ile aterosklerotik SVH arasında ilişki bulunmuştur.^{8,14} Diğerinde ise herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.⁸ Çalışmamızda kardiyembolik grubun IGF-1 düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olması bu grubun ön planda AF'li hastalar tarafından oluşmasından kaynaklanmaktadır (Kardiyembolik gruptaki hasta sayısı 46, AF'li sayısı 29). Dolayısıyla yeni çalışmalarla desteklenmesi gereken; AF risk faktörlerinden birisi olmaya aday olan IGF-1 düşüklüğü ile ilgili yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi önümüzdeki yıllarda gündeme gelebilecektir. İlaveten her zaman tespit edilemeyen paroksizmal AF'nin varlığını

tespit etmede IGF-1'in bir belirteç olup olmayacağı araştırılmalıdır.

Düzenli egzersizin IGF-1 serum düzeyini yükselttiği tespit edilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Buradan yola çıkarak hayat boyu yapılan düzenli egzersizin AF ve SVH'yı önlemede ya da ağırlığını azaltmada önemli bir faktör olacağı söylenebilir, hastalara bu yönde tavsiyede bulunulabilir. Çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalardan farkı; AF'li hastalarda IGF-1'in diğer faktörlerden daha düşük düzeyde olmasıdır.

* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

C	İLETİŞİM İÇİN: Çağatay Öncel Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Nöroloji AD, Poliklinik binası Kınıklı 20070 Denizli cagatayoncel@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 03 / 04 / 2014 • KABUL TARİHİ: 12 / 02 / 2015

KAYNAKLAR

- 1- Endres M, Piriz J, Gertz K, et al. Serum insulin-like growth factor I and ischemic brain injury. *Brain Research* 2007; 14: 328-335.
- 2- Torres-Aleman I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I. *Dev Neurobiology* 2010; 70: 384-396.
- 3- Kalluri HS, Dempsey RJ. Growth factors, stem cells, and stroke. *Neurosurgery Focus* 2008; 24: 14.
- 4- Wang J, Tang Y, Zhang W, et al. Insulin-like growth factor-1 secreted by brain microvascular endothelial cells attenuates neuron injury upon ischemia. *FEBS J* 2013; 280: 3658-3668.
- 5- Johnsen SP, Hundborg HH, Sørensen HT, et al. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5937-5941.
- 6- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 3rd Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- 7- Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3928-3934.
- 8- De Smedt A, Brouns R, Uyttenboogaart M, et al. Insulin-like growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome. *Stroke* 2011; 42: 2180-2185.
- 9- Denti L, Annoni V, Cattadori E, et al. Insulin-like growth factor 1 as a predictor of ischemic stroke outcome in the elderly. *Am J Med* 2004; 117: 312-317.
- 10- Kaplan RC, McGinn AP, Pollak MN. 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. *Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1319-1325.
- 11- Van Rijn MJ, Slooter AJ, Bos MJ, et al. Insulin-like growth factor I promoter polymorphism, risk of stroke, and survival after stroke: the Rotterdam study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 24-27.
- 12- De Geyter D, Stoop W, Sarre S, De Keyser J, Kooijman R. Neuroprotective efficacy of subcutaneous insulin-like growth factor-I administration in normotensive and hypertensive rats with an ischemic stroke. *Neuroscience* 2013; 250: 253-262.
- 13- Duron E, Vidal JS, Funalot B, et al. Insulin-Like Growth Factor I, Insulin-like Growth factor Binding Protein 3, and Atrial Fibrillation in the Elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 24.
- 14- Åberg D, Jood K, Blomstrand C, et al. Serum IGF-I levels correlate to improvement of functional outcome after ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1055-1064.
- 15- Aberg ND, Bryve KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *Scientific World Journal* 2006; 6: 53-80.
- 16- Carro, E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000; 20: 2926-2933.
- 17- Eliakim A, Oh Y, Cooper DM. Effect of single wrist exercise on fibroblast growth factor-2, insulin like growth factor, and growth hormone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 548-553.