



همبستگی سطح سرمی فاکتور رشد انسولین مانند-۱ (IGF-1) با

پروتئین واکنش گری فراساس (hs-CRP) در زنان یائسه:

یک مطالعه جمعیتی

غلامرضا پوربهبی^۱، محمدرضا کلانترهرمزی^۱، افشین استوار^۱، صمد اکبرزاده^۱،

مجید اسدی^۲، سینا دویرادران^۳، ایرج نبی پور^۴، حسین دارابی^{*۱}

^۱ مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

^۲ مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

^۳ مرکز تحقیقات بهداشت محیط سیستمی، نفت، گاز و انرژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

^۴ مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۳/۱۰/۲۵ - پذیرش مقاله: ۹۴/۱/۱۲)

چکیده

زمینه: کاهش سطح IGF-1 و افزایش پروتئین واکنش گری (CRP) با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی توأم می‌باشند. از این رو، این فرضیه مطرح می‌شود که آیا بین این دو پروتئین ارتباطی وجود دارد؟ از آنجا که سطوح در گردش خون هنوز IGF-1 در پیوند با CRP به خوبی در سطح جمعیت‌های انسانی مورد مطالعه قرار نگرفته است، هدف مطالعه کنونی، بررسی همبستگی بین این دو، در سطح جمعیت زنان یائسه می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۳۶۱ زن یائسه که در یک مطالعه کهورت شرکت کرده بودند، به صورت مقطعی مورد مطالعه قرار گرفتند. سندرم متابولیک بر اساس شاخص ATP III پانل بزرگسالان تعریف گردید. سطح سرمی IGF-1 و پروتئین واکنش گری فراساس (hs-CRP) به شیوه‌ی الیزا مورد سنجش قرار گرفتند.

یافته‌ها: زنان یائسه‌ای که دارای سطح سرمی hs-CRP بالاتر از میانه بودند، در مقایسه با زنانی که دارای سطح پایین‌تر از میانه hs-CRP بودند، IGF-1 پایین‌تری داشتند ($P=0/001$). در آنالیز رگرسیون خطی چند متغیره، سطح سرمی IGF-1 همسان شده با سن و سندرم متابولیک، با hs-CRP رابطه‌ای معنی‌دار به صورت معکوس از خود نشان داد ($\beta=-0/139$, $P<0/007$). همچنین هنگامی که سطح سرمی IGF-1 نیز برای سن، شاخص توده بدنی و دیابت تیپ دو همسان گردید، این رابطه‌ی معنی‌دار معکوس پا برجا ماند ($\beta=-0/130$, $P=0/014$). نتیجه‌گیری: سطح سرمی IGF-1 با التهاب مزمن در زنان یائسه همبستگی معکوس دارد. از این رو، این فرضیه که IGF-1 به صورت یک عامل ضد التهابی به عنوان محافظ در بیماری‌های قلبی - عروقی نقش ایفا می‌کند، تقویت می‌گردد.

واژگان کلیدی: IGF-1، التهاب مزمن، CRP، بیماری‌های قلبی - عروقی، سندرم متابولیک

*بوشهر، مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

مقدمه

فاکتور رشد انسولین مانند (IGF-1)، یک هورمون پپتیدی ۷۰ آمینو اسیدی است که عمدتاً توسط کبد ساخته می‌شود و بخشی از تنظیم این هورمون به هورمون رشد (GH) بستگی دارد و اثرات پرولیفراتیو و آناتومیک هورمون رشد بر روی بافت‌هایی همچون استخوان، چربی و ماهیچه را واسطه‌گری می‌نماید (۱). پروتئین عمده اتصال دهنده‌ی آن IGFBP-۳ می‌باشد که زیست دسترس‌پذیری IGF-1 را تنظیم نموده و اثر آن را از طریق گیرنده‌ی IGFBP-۳ واسطه می‌شود (۲ و ۳).

سامانه‌ی پیام دهی IGF-1 انقباض‌پذیری، متابولیسم، هیپرتروفی، اتوفاژی، پیرشدگی و آپوپتوز را در قلب تنظیم می‌کند و از این رو کمبود IGF-1 با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی توأم است و این در حالی است که فعالیت گیرنده‌ی IGF-1 در قلب، اثرات مضر غذای با چربی بالا و سکته‌ی قلبی را کاهش می‌دهد (۴). یک رابطه معکوس میان IGF-1 و شیوع سندرم متابولیک و عوارض توأم با بیماری‌های قلبی-عروقی، یافت شده است و این یافته‌ها نشانگر آن هستند که اختلال در سامانه‌ی پیام‌دهی IGF-1 می‌تواند به عنوان عامل خطر ساز بیماری‌های قلبی-عروقی و سندرم متابولیک مطرح شود (۵ و ۶). از این رو در بسیاری از مطالعات، کمبود IGF-1 در افراد با سندرم متابولیک و بیماران با ایکسمی قلب و عروقی گزارش شده است (۶).

مارکر دیگر که در مطالعات بی‌شماری در سراسر جهان نشان داده شده است که با رخداد سکته‌های قلبی، مرگ و میر بیماری عروق کرونر، سکته مغزی، بیماری عروق محیطی و مرگ ناگهانی همبستگی دارد،

پروتئین واکنش‌گر C (CRP)^۱ است (۷). این پروتئین که عمدتاً از کبد در پاسخ به استرس (مانند التهاب)، به سیستم عروق ریخته می‌شود، نقش بی‌همتایی را در بیماری آترواسکلروز ایفا می‌کند و از این رو مراکز کنترل بیماری‌ها (CDC) و انجمن قلب آمریکا در بیانیه‌ای اندازه‌گیری رایج این مارکر را در کسانی که خطر میانه برای بیماری عروق دارند را پیشنهاد نموده است (۸). اما باید دانست که CRP نه تنها یک مارکر زیستی بیماری‌های قلبی-عروقی است بلکه اثرات مستقیم بر روی مکانیسم‌های آترواسکلروز نیز دارد؛ زیرا در پلاک‌های آترواسکلروز حضور آشکار از خود نشان داده است (۹). از آنجا که کاهش سطح در گردش IGF-1 و افزایش سطح CRP به صورت جداگانه با بیماری‌های قلبی-عروقی و خطر آترواسکلروز توأم هستند، این پرسش برمی‌خیزد که آیا ممکن است همبستگی ویژه‌ای در سطح مکانیسمی و بیماری‌زایی در عرصه‌های پاتولوژیک میان IGF-1 سرمی و سطح CRP در گردش خون وجود داشته باشد؟ همبستگی میان IGF-1 با سطح التهاب مزمن با اندازه‌گیری CRP در بیماری اسپوندیلیت آنکلیوزان (۱۰)، بیماری التهابی روده‌ای مزمن (۱۱)، آرتریت روماتیسمی (۱۲)، آکرومگالی (۱۳)، استئاتوز کبدی (۱۴)، سرطان متاستاتیک ریه با سلول‌های کوچک (۱۵) و بیماران همودیالیزی (۱۶) مورد مطالعه قرار گرفته است. همچنین در مطالعات گوناگون اپیدمیولوژیک، به رابطه معکوس چشمگیر IGF-1 و CRP در زمان کم کردن وزن در افراد با چاقی مفرط (۱۷)، مردان سیگاری سیاه پوست (۱۸)، زنان با بیماری‌های قلبی-عروقی (۱۹)، سندرم متابولیک با و بدون دیابت (۲۰)، اشاره شده است. مطالعات پیشین

¹ C-reactive Protein

تا ۷۵ ساله در قالب دهه‌ی سنی در هر مرکز بود. دانشگاه علوم پزشکی بوشهر یکی از پنج مرکز شرکت کننده در IMOS بود. شرکت کنندگان در مطالعه‌ی کنونی نمونه‌های تصادفی طبقه‌بندی شده بر اساس سن از زنان یائسه بودند. آن‌ها از ۱۳ خوشه در بندر بوشهر (مرکز استان بوشهر که بیشترین مرز را با خلیج فارس داراست) به طور تصادفی انتخاب شدند. همه‌ی این شرکت کنندگان افراد سالم و فعال جامعه بودند.

تعداد شرکت کنندگان تخمین زده شده در این بخش از مطالعه IMOS جهت تعیین همبستگی بین آدیپونکتین و سندرم متابولیک ۳۶۱ زن بودند. آگهی مربوط به مطالعه در روزنامه‌ها و تلویزیون محلی انتشار یافت. شرکت کنندگان انتخاب شده در این مطالعه از طریق نامه‌هایی که به صورت خانه به خانه به وسیله‌ی گروه‌های بررسی IMOS توزیع می‌شد، آگهی کسب می‌کردند. پس از اطلاع‌رسانی اولیه درباره‌ی استئوپروز و عوامل خطر همراه با آن، افراد جهت شرکت در این مطالعه به مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، در صبح روز بعد و در حالت ناشتا دعوت شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود بیماری‌های استخوانی ژنرالیزه شناخته شده همچون هیپوپاراتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم، اختلالات تیروئیدی، آرتریت روماتوئید، استئوپروز ناشی از استروئید، استنودیستروفی کلیوی، سایر بیماری‌های متابولیک، سابقه‌ی بیماری‌های بدخیم و بیماری‌های کبدی، اعتیاد دارویی، در بستر بودن در دو هفته‌ی اخیر بعد از یک بیماری یا در کل بستری بودن به مدت سه ماه بودند. تمام زنان پرسشنامه‌ای مفصل دربرگیرنده اطلاعات جمعیت‌شناختی و رفتاری و نیز تاریخچه

نیز بر هم کنش میان IGF-1 و سطح التهاب را در زمینه‌ی جمعیت‌های سالمند بررسی کرده‌اند (۲۵-۲۱). اما مطالعات اپیدمیولوژیک در این جمعیت‌ها و شاخص‌های ورود به مطالعه در آن‌ها بسیار ناهمگن بوده و نتایج نیز بسیار متنوع گزارش شده‌اند و یافته‌ها بسیار ضد و نقیض می‌باشند (۲۵-۲۱).

همچنین در عمده‌ی این مطالعات و در تجزیه و تحلیل‌های آماری، به عوامل مخدوش‌کننده مانند چاقی توجه‌ای نشان نداده‌اند. از این رو، با توجه به نقش فزاینده‌ی کاهش IGF-1 با فزونی سن و نقش پاتوفیزیولوژیک این هورمون در پدیده‌ی پیری و همچنین ارتباط تنگاتنگ آن با سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی-عروقی، یعنی بیماری‌هایی که پروتئین واکنش‌گر c (CRP) نیز اثرات پاتولوژیک مضر را از خود نشان می‌دهد، و همچنین وجود مطالعات محدود و ضد و نقیض پیرامون ارتباط ارگانیک IGF-1 با پدیده التهاب مزمن با درجه پایین، ما را بر آن داشت تا به همبستگی مقطعی این دو پروتئین در یک جمعیت از زنان یائسه که در قالب یک پروژه‌ی کهورت جمعیتی (population-based) شرکت کرده بودند (با در نظر گرفتن عوامل مخدوش‌گر)، به مطالعه بپردازیم.

مواد و روش‌ها

نمونه‌گیری از جامعه

این مطالعه در راستای مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک بزرگ-مطالعه‌ی چند مرکزی پوکی استخوان ایران (IMOS)^۲ انجام شده که در آن ۶۰۰۰ زن و مرد طبیعی به طور اتفاقی از پنج شهر بزرگ سراسر ایران انتخاب شدند. هدف این مطالعه به خدمت گرفتن ۱۲۰ زن و مرد ۲۰

² Iranian Osteoporosis Multicenter Study

طبی وضعیت‌هایی که بر متابولیسم و توده استخوانی اثرگذار می‌باشند، تکمیل کردند.

توصیف متغیرها

در این مطالعه از شاخص‌های توصیف (ATP(III) ۳ جهت تعریف سندرم متابولیک استفاده شد (۲۶). مطابق توصیف در سال ۲۰۰۱، سندرم متابولیک با دارا بودن حداقل ۳ فاکتور از فاکتورهای ذیل تعریف شده است:

- ۱- دور کمر بالا: بیش از ۸۸ سانتی‌متر
- ۲- افزایش تری‌گلیسرید بیشتر یا مساوی ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
- ۳- مقادیر کاهش یافته HDL: کمتر از ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
- ۴- افزایش سطح گلوکز ناشتای خون: بیشتر یا مساوی ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
- ۵- افزایش فشار خون: فشار خون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۳۰ میلی‌متر جیوه، یا فشار خون دیاستولی بیشتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه یا گزارش خود فرد از مصرف داروهای ضد فشار خون
- ۶- دیابت تیپ دو بر اساس تعریف انجمن دیابت آمریکا که سطح گلوکز خون بالاتر و یا مساوی ۱۲۶ میلی‌گرم را محسوب می‌دارد تعریف گردید (۲۷).

اندازه‌گیری‌ها

سطح سرمی IGF-1 با کیت ایمونواسی آنزیمی DRG IGF-1 600 ساخت آلمان اندازه‌گیری شد. نمونه‌ها، استانداردها و کنترل‌ها پیش از سنجش، اسیدی و خنثی گردیدند. ضرایب واریانس فرا و میان آزمونی کمتر از ۸ درصد بودند. مقادیر رفرانس بزرگسالان پس از بلوغ از ۱۵ تا ۳۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در نوسان بود.

اندازه‌گیری CRP با استفاده از یک کیت الیزا فراحساس ویژه‌ی (International, Inc, USA). CRP (DRG) انجام گرفت. کمترین میزان غلظت قابل تشخیص به کمک این کیت ۰/۱ میلی‌گرم در لیتر برآورد شده است. علاوه بر این حساسیت عملکردی تعیین شده ۰/۱ میلی‌گرم در لیتر بود.

فشار خون، دو مرتبه از بازوی راست، پس از پانزده دقیقه استراحت در حالت نشسته و با فشارسنج جیوه‌ای استاندارد، اندازه‌گیری شد. قد و وزن با استفاده از استادیومتر اندازه‌گیری شد. لباس‌ها و کفش‌های سنگین اضافی قبل از اندازه‌گیری از بدن خارج شد. دور کمر در سطح بین حاشیه‌های دنده‌ای و ستیغ‌های ایلیاک تعیین گردید. دور لگن در سطح تروکانترهای بزرگ اندازه‌گیری شد. نمونه خون ناشتا تهیه شده و تمام نمونه‌ها، به سرعت سانتریفیوژ و تفکیک گردید و آنالیز آن در همان روز جمع‌آوری نمونه‌ها در مرکز تحقیقاتی خلیج فارس با به‌کارگیری اتوآنالیزر (Vital specific, The Netherlands) «Selectra2 autoanalyzer» صورت گرفت.

سطح گلوکز خون با روش آنزیماتیک کلریمتریک گلوکزاکسیداز و با استفاده از کیت تجاری پارس آزمون، تهران، ایران اندازه‌گیری شد. سطح کلسترول توتال و کلسترول HDL با به‌کارگیری کلسترول اکسیداز فنول آمینو آنتی‌پیرین و سطح تری‌گلیسرید با استفاده از روش آنزیماتیک گلیسرول ۳ فسفات اکسیداز فنول آمینو آنتی‌پیرین اندازه گرفته شد. سطح سرمی کلسترول LDL با فرمول فریدمان محاسبه شد.

آنالیز آماری

نرمالی بودن توزیع متغیرها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov z بررسی شد. ما متوجه

³ National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

می‌دهد. زنان با سطح hs-CRP بالاتر از میانه دارای شاخص توده بدنی، فشارخون سیستولی، قندخون ناشتا، کلسترول تام، تری گلیسرید و دور کمر به باسن بالاتری در مقایسه با گروه زنان با سطح hs-CRP پایین‌تر از میانه بودند ($P < 0/05$). اما تفاوتی میان سن، LDL کلسترول و HDL کلسترول بین دو گروه یافت نشد ($P > 0/05$ ؛ جدول ۱). دور کمر به باسن، BMI، فشار خون سیستولی و دیاستولی، گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید و IGF-1 با سطح hs-CRP رابطه‌ای خطی از خود نشان دادند ($P < 0/05$ ؛ جدول ۲). در زنان با سطح hs-CRP بالاتر از سطح میانه نیز دارای سطح پایین‌تری از IGF-1 بودند ($P = 0/009$). همبستگی خطی میان hs-CRP با دور کمر به باسن، فشارخون سیستولیک، گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید و IGF-1 در زمانی که برای سن و شاخص توده بدنی نیز همسان سازی انجام گردید پا برجا ماند (جدول ۲). تعداد ۲۵۷ نفر (۷۱ درصد) از جمعیت مبتلا به سندرم متابولیک بودند. کسانی که دارای سندرم متابولیک بودند سطح بالاتری از hs-CRP در مقایسه با کسانی که سندرم متابولیک نداشتند، از خود نشان دادند ($P < 0/0001$).

شدیم که تبدیل لگاریتم داده‌های hsCRP و IGF-1 تناسب بهتری با توزیع نرمال می‌دهد. تفاوت گروه‌ها برای داده‌های کمی با آزمون Student's t-test بررسی شد. نتایج به‌صورت میانگین همراه با انحراف استاندارد (SD) بیان شدند. داده‌های hsCRP و IGF-1 به‌صورت میانگین هندسی ارائه شدند. برای بررسی همبستگی لگاریتم hs-CRP با متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. برای یافت همبستگی میان hs-CRP (متغیر وابسته) با IGF-1 از رگرسیون خطی چند متغیره استفاده شد. در مدل‌های گوناگون از سن، شاخص توده بدنی (BMI)، نسبت دور کمر به باسن، سندرم متابولیک و دیابت تیپ دو (متغیر مستقل) استفاده شد. جهت آنالیز داده‌ها از بسته‌ی نرم‌افزاری SPSS (USA, Il, Chicago, SPSS Inc) ویرایش ۲۱ استفاده گردید.

یافته‌ها

کل جمعیت مورد مطالعه ۳۶۱ زن یائسه با میانگین $58/73 \pm 7/76$ سال بود. جدول ۱ خصوصیات آنترپومتریک، سطح فشارخون و بیوشیمیایی جمعیت مورد مطالعه را به تفکیک میانه‌ی سطح hs-CRP نشان

جدول ۱) خصوصیات آنترپومتریک، فشارخون و بیوشیمیایی ۳۶۱ زن یائسه ساکن بندر بوشهر به تفکیک سطوح سرمی hs-CRP (کمتر و مساوی میانه در مقایسه با بالاتر از میانه)

P value	گروه ۲ (میانه > hs-CRP)	گروه ۱ (میانه ≤ hs-CRP)	
0/489	59/01 ± 7/31	58/44 ± 8/21	سن
0/001	0/9375 ± 0/06	0/913 ± 0/07	دور کمر به باسن
< 0/0001	29/64 ± 4/48	26/60 ± 4/94	شاخص توده بدنی (kg/m ²)
< 0/0001	130/06 ± 20/87	121/84 ± 18/07	فشارخون سیستولیک (mm Hg)
0/019	82/04 ± 24/77	77/32 ± 9/97	فشارخون دیاستولیک (mm Hg)
< 0/001	123/38 ± 57/53	106/03 ± 42/56	گلوکز خون ناشتا (mg/dl)
0/020	240/71 ± 49/42	229/07 ± 45/05	کلسترول تام (mg/dl)
0/066	161/20 ± 44/61	152/93 ± 40/42	LDL-کلسترول (mg/dl)
0/217	40/38 ± 10/78	41/76 ± 10/46	HDL-کلسترول (mg/dl)
0/021	195/66 ± 102/63	171/99 ± 91/60	تری گلیسرید (mg/dl)
0/009	158/48 ± 1/44	173/78 ± 1/44	IGF-1 (ng/ml)

جدول ۲) همبستگی hs-CRP با سن، خصوصیات آنژیومیتریک، فشارخون و بیوشیمیایی زنان یائسه (غیرهمسان شده و همسان شده برای سن و BMI)

همسان شده برای سن و BMI		غیر همسان شده		
r	P value	r	P value	
-	-	۰/۰۳۲	۰/۵۴۹	سن
۰/۱۱۷	۰/۰۲۶	۰/۱۷۲	۰/۰۰۱	دورکمر به پاسن
-	-	۰/۳۴۰	<۰/۰۰۰۱	BMI
۰/۱۱۵	۰/۰۳۰	۰/۱۷۹	۰/۰۰۱	فشارخون سیستولی
۰/۰۲۹	۰/۵۹۱	۰/۱۰۷	۰/۰۴۳	فشارخون دیاستولی
۰/۱۲۶	۰/۰۱۷	۰/۱۱۰	۰/۰۳۶	گلوکز
۰/۱۲۰	۰/۰۲۳	۰/۱۲۵	۰/۰۱۸	کلسترول تام
۰/۱۰۴	۰/۰۵۰	۰/۰۹۶	۰/۰۷۰	LDL-کلسترول
-۰/۰۷۰	۰/۱۸۷	-۰/۰۷۶	۰/۱۵۰	HDL-کلسترول
۰/۱۰۴	۰/۰۴۸	۰/۱۳۶	۰/۰۱۰	تری گلیسرید
۰/۱۳۹	۰/۰۰۸	-۰/۱۳۲	۰/۰۱۲	IGF-1

مساوی ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر) داشتند به صورت معنی داری سطح بالاتری از hs-CRP را نشان دادند؛ این درحالی است که تفاوت معنی داری در میان جزء HDL کلسترول سندرم متابولیک یافت نگردید (جدول ۳).

جدول ۳ مقایسه میان hs-CRP را با اجزاء سندرم متابولیک به تفکیک اجزاء سندرم متابولیک نشان می دهد. کسانی که دور کمر بالا (بزرگ تر یا مساوی ۸۸ سانتی متر)، گلوکز خون ناشتا (بزرگتر یا مساوی ۱۱۰ میلی گرم بر دسی لیتر)، فشار خون بالا (بزرگ تر مساوی ۱۳۰ میلی متر جیوه) و تری گلیسرید (بزرگ تر

جدول ۳) مقایسه میانگین هندسی سطح سرمی log hs-CRP زنان یائسه ساکن در بندر بوشهر به تفکیک اجزاء سندرم متابولیک

P value	Log hs-CRP	تعداد	
			دورکمر (سانتی متر)
<۰/۰۰۰۱	۰/۲۸۷±۰/۴۰۸	۳۱۳	≥۸۸
	-۰/۰۷۹±۰/۳۹۵	۴۸	<۸۸
			تری گلیسرید (mg/dl)
۰/۰۲۸	۰/۲۸۳±۰/۴۱۷	۱۹۷	≥۱۵۰
	۰/۱۸۲±۰/۴۲۹	۱۶۴	<۱۵۰
			HDL-کلسترول (mg/dl)
۰/۸۶۵	۰/۲۳۷±۰/۴۳۱	۲۹۳	<۵۰
	۰/۲۴۶±۰/۴۰۲	۶۸	≥۵۰
			فشارخون (mm Hg)
۰/۰۰۵	۰/۳۰۳±۰/۳۶۹	۱۷۹	≥۱۳۰/۸۵
	۰/۱۷۹±۰/۴۶۴	۱۸۰	<۱۳۰/۸۵
			گلوکز ناشتا (mg/dl)
۰/۰۰۱	۰/۳۴۳±۰/۴۱۱	۱۱۸	≥۱۱۰
	۰/۱۸۸±۰/۴۲۳	۲۴۳	<۱۱۰

قلبی- عروقی و سندرم متابولیک نقش ایفا می‌کنند، به نظر می‌رسد که دستگاه قلب و عروق، یک دستگاه هدف مهم برای این دو مارکر زیستی باشد. در حقیقت، شواهد کافی وجود دارد که میوسیت‌های قلبی، اندوتلیال عروقی و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف (به صورت گسترده) گیرنده‌ی IGF-1 را بیان کرده و بسیار بیشتر از انسولین به IGF-1 حساس هستند (۲۸). کم کم این درک شکل می‌گیرد که IGF-1 سرمی و همچنین IGF-1 تولید شده موضعی، هر دو در نگهداری یکپارچگی ساختاری و عملکردی دستگاه گردش خون در مقیاس میکرو، افزایش زیست دسترس‌پذیری^۴ نیتریک اکسید (NO)، در کاهش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS)^۵، اثرات ضدآپوپتوزی، پیش‌رگ‌زایی (Proangiogenic) و ضدالتهابی، موثرند (۲۸). بنابراین، اثرات محافظ‌کنندگی سلولی (cytoprotective) این هورمون احتمالاً به مقادیر فراوانی به اثر ضدآترواسکلروتیک و ضدالتهابی آن بستگی دارد (۲۸).

هر چند بر اساس نتایج مطالعه‌ی مقطعی کنونی، ما نمی‌توان علیت را جستجو نموده و این موضوع را آشکار کرد که آیا این IGF-1 است که hs-CRP را سرکوب می‌نماید و یا این hs-CRP است که می‌تواند IGF-1 را کاهش دهد، ولی مطالعه‌ی اخیر لیو (Liu) و همکاران وی بر روی فعال سازی سلول اندوتلیال نشان داد که این IGF-1 است که اکسید نیتریک سینتاز (eNOS) را بازیافت و فعالیت ترشح ۱-ICAM و VCAM-1 توسط CRP را کاهش می‌دهد. همچنین، IGF-1 می‌تواند اثر CRP از طریق فعال سازی مسیر PI3K/Akt و مهار مسیرهای پیام دهی JNK/c-Jun و P38/ATF2 را کاهش دهد (۲۹).

جدول ۴ نتایج آنالیز رگرسیون خطی چند متغیره را میان hs-CRP با IGF-1 نشان می‌دهد. همانگونه که هویدا است همواره IGF-1 به صورت معنی‌دار، روابط خطی معکوس با سطح سرمی hs-CRP از خود نشان داده است. از آنجا که اجزاء سندرم متابولیک، دور کمر، و سطح گلوکز ناشتا روابطی را با hs-CRP از خود نشان داده بودند وجود یا عدم وجود سندرم متابولیک نیز همراه با سن در مدل‌های رگرسیونی در نظر گرفته شد که نتایج نشانگر آن بود که روابط معنی‌دار و معکوس میان hs-CRP و IGF-1 مستقل از سندرم متابولیک و سن وجود داشت ($\beta = -0.139$ ، $P = 0.007$). همچنین همین رابطه معکوس میان hs-CRP و IGF-1 در زمانی که مدل برای دیابت کنترل‌گردید نیز پابرجا ماند ($\beta = -0.130$ ، $P = 0.014$ ؛ جدول ۴).

جدول ۴) آنالیز رگرسیون خطی میان hs-CRP

(به‌عنوان متغیر وابسته) و IGF-1 (به‌عنوان متغیر مستقل) در مدل‌های گوناگون در جمعیت زنان یائسه بندر بوشهر

کل جمعیت مورد مطالعه		
β	P	
-0.132	0.012	غیر همسان شده
-0.134	0.011	همسان شده برای سن
-0.131	0.008	همسان شده برای سن و BMI
-0.128	0.014	همسان شده برای سن و دورکمر
-0.139	0.007	همسان شده برای سن و سندرم متابولیک
-0.130	0.014	همسان شده برای سن، BMI و دیابت

بحث

ما در یک مطالعه‌ی مقطعی- جمعیتی با مشارکت زنان یائسه بالای ۵۰ سال پی بردیم که سطح سرمی IGF-1 با میزان hs-CRP رابطه‌ی معنادار خطی به صورت معکوس دارد. از آنجا که کاهش IGF-1 و افزایش hs-CRP در پاتوژنز و مکانیسم‌های قلبی- عروقی و ایجاد بیماری‌های

⁴ Bioavailability

⁵ Reactive Oxygen Species

این یافته بسیار مهم اخیر، حاکی از آن دارد که این فرضیه که این IGF-1 است که اثرات خود را بر CRP اعمال می‌نماید را تقویت می‌کند. در حقیقت این CRP است که تابعی از سطح IGF-1 می‌باشد.

این موضوع از آنجا تابان می‌یابد که بدانیم CRP به صورت مستقیم، فعال شدن سلول‌های اندوتلیال را با القاء ترشح VCAM-1 و ICAM-1 و نیز ای-اسکلترین همراه با فعالیت آنتاگونیستی ضد eNOS انجام داده و موجب ارتقاء چسبندگی اندوتلیال-مونوسیت شده، در ترمیم زخم‌های عروقی اختلال ایجاد کرده و تون عروقی را بهم می‌زند (۲۹). بر پایه‌ی این فرضیه است که می‌توانیم اثرات ضدالتهابی IGF-1 را به عنوان عامل محافظت کننده در بیماری‌های قلبی و عروقی (مانند بیماری عروق کرونر قلبی) توجیه کنیم (۳۰-۳۲). هر چند این یافته‌ها همگی نشانگر ارتباطی یک سویه میان IGF-1 و CRP هستند ولی باید دانست که ممکن است روابط دوسویه و بسیار پیچیده‌تر باشند؛ زیرا هر چند که اثرات گشادکنندگی عروق IGF-1 تاحدی از طریق تولید اکسیدنتریک در سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروق توسط eNOS است (۳۳) ولی اثرات IGF-1 نیز توسط عوامل چندگانه‌ای مانند ROS (۳۴) سیتوکین‌های التهابی مانند TNF آلفا و اینترکولین-۱ بتا نیز تنظیم می‌گردد (۳۵).

در هر صورت، داده‌های مطالعه ما با مطالعات پیشین که به جستجوی همبستگی میان IGF-1 و نشانگان التهاب مزمن (CRP) یا اینترکولین-۶ و YKL-40- در یک مطالعه‌ی جمعیتی شامل افراد بدون بیماری‌های قلبی و عروقی و دیابت (۲۱)، افراد سالم سالمند (۲۲) و (۲۳) پرداخته‌اند، هم راستا می‌باشد. همانگونه که اشاره شد، در عمده‌ی مطالعات محدود بر روی

همبستگی IGF-1 و CRP در سطح جمعیت‌های گوناگون، توجه‌ای به عوامل مخدوش‌کننده مانند چاقی و سندرم متابولیک نشده است و برای این عوامل مدل‌های آماری همسان نشده‌اند (۲۲ و ۳۶). از آنجا که غلظت‌های IGF-I, IGF-II, IGF-BP3 به صورت چشمگیری از ۲۰ تا ۹۲ سال با افزایش سن کاهش می‌یابند (۳۷) و محور IGF-1 نیز با چاقی همبستگی دارد (۱۴)، در مدل‌های رگرسیونی مطالعه‌ی کنونی، ما متغیرهای چاقی و سن را نیز لحاظ نمودیم که نتایج پابرجا ماند. به زبان دیگر، روابط معکوس IGF-1 با CRP هنگامی که مدل‌های رگرسیونی برای چاقی، سن همسان شدند، تغییری از خود نشان نداد. از سوی دیگر، می‌دانیم که پایین بودن سطح IGF-1 با حضور سندرم متابولیک، اجزاء آن و مقاومت به انسولین توأم است (۲۰، ۳۶ و ۳۸)؛ از این رو ما مدل‌های رگرسیونی خود را برای حضور و عدم حضور سندرم متابولیک نیز تطبیق نمودیم که دوباره ارتباط آماری معنی‌دار میان IGF-1 و CRP پابرجا ماند. به زبان دیگر، همبستگی معکوس میان IGF-1 و CRP مستقل از سندرم متابولیک می‌باشد. در مطالعه‌ی آندریاسن (Andreassen) و همکاران از دانمارک (۲۵)، آن‌ها جمعیت مورد مطالعه را به دو بخش نمودند و دوباره به همبستگی میان IGF-1 و CRP اهتمام ورزیدند. آنان مشاهده کردند که همبستگی معنی‌دار میان IGF-1 و مارکرهای التهابی در کسانی که سطح hs-CRP کمتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر دارند نیز مشاهده می‌شود (۲۵). ما نیز مشاهده کردیم همبستگی معکوس میان hs-CRP و IGF-1 حتی هنگامی که کسانی که سطح hs-CRP بالا دارند را حذف می‌نماییم نیز پابرجا می‌ماند. به زبان دیگر، همبستگی میان IGF-1 و hs-CRP در فراتر از وجود

hs-CRP به صورت چشمگیری، همبستگی معکوس است و این اثر مستقل از سن، شاخص توده بدنی و سندرم متابولیک می باشد. یافته‌ی ما می تواند مطالعات اخیر پیرامون نقش IGF-1 در کاهش التهاب به عنوان یک مولکول ضدالتهابی در سطح دستگاه گردش خون و اندوتلیال (۲۸ و ۲۹) در سطح جمعیت زنان یائسه را مورد تأیید قرار دهد. از آنجا که التهاب مزمن با درجه پایین، نقش بی‌همتایی را در بیماری‌های قلبی-عروقی دارد و ارتباط سطح پایین IGF-1 با بیماری‌های قلبی، عروقی محیطی نیز در مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده مورد توجه فراوان قرار گرفته است (۲۶، ۲۹ و ۳۹)، بنابراین نقش نوید دهنده‌ی آنالوگ‌های IGF-1 و یا فعال سازی گیرنده IGF-1 در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی و متابولیک، یک گستره‌ی بسیار هیجان‌انگیز در چشم‌انداز پژوهش‌های آینده در عرصه‌ی پزشکی محسوب می‌گردد (۵). اما پیش از نیل به این هدف، می‌بایست گستره‌ی سناریوی پیچیده برهم کنش IGF-1 و قلب مورد کاوش جدی قرار گیرد. همچنین در این میان، مکانیسم‌هایی که IGF-1 بر پایه‌ی آن‌ها سطح التهابی را مورد هدف قرار می‌دهد به کاوش‌هایی بسیار جدی نیاز دارد (۴)؛ زیرا این کاوش‌ها می‌توانند گزینه‌های درمانی احتمالی را برای بیماری‌های مزمن ترسیم کنند (۲۹).

التهاب مزمن برجسته و یا عفونت‌های مخفی فعال نیز وجود دارد. در اینجا لازم است با وجود توان برجسته‌ی مطالعه که به صورت یک مطالعه‌ی جمعیتی طراحی گردیده و عوامل محدودش‌گر را نیز به چالش کشانده است، به چند محدودیت عمده‌ی آن نیز اشاره نماییم. از آنجا که ما از نشانگان التهاب تنها به hs-CRP بسنده کرده‌ایم شایسته است که در مطالعات آینده، مارکرها‌ی دیگری مانند سیتوکین‌های پیش التهابی و همچنین کموکین‌هایی که نشان دهنده‌ی مقاومت به انسولین هستند نیز مورد پژوهش قرار گیرند. همچنین ما مدل‌های رگرسیونی را برای شاخص‌های مقاومت به انسولین مانند HOMA-IR همسان نمودیم زیرا سطح IGF-1 با مقاومت به انسولین نیز در پیوند است. از سوی دیگر اندازه‌گیری IGF-1 و hs-CRP تنها در یک زمان انجام گردیده است و از این رو نمی‌توان تغییرات دینامیک زمانی آن‌ها را در این مطالعه ترسیم نمود. در نهایت، از آنجا که مطالعه به صورت مقطعی می‌باشد، نمی‌توان مقوله‌ی علیت را در این پژوهش آشکار نمود و بحث علیت‌یابی، به انجام مطالعه کهورت، به صورت آینده‌نگرانه، نیاز دارد. در یک فراگرد کلی، ما در این مطالعه پی بردیم که در زنان یائسه سطح سرمی IGF-1 با سطح سرمی

References:

- Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth horm IGF Res* 2003;13: 113-70.
- Collett-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 591-614.
- Cohen P. Overview of the IGF-I system. *Horm Res Pediatr* 2006; 65: 3-8.
- Troncoso R, Ibarra C, Vicencio JM, et al. New insights into IGF-1 signaling in the heart. *Trends Endocrinol metab* 2014; 25: 128-37.
- Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochem pharmacol* 2015; 93: 409-17.

6. Akanji AO, Smith RJ. The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk. *Metab syndr relat disord* 2012; 10: 3-13.
7. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6-11.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
9. Paffen E, Moniek PM. C-reactive protein in atherosclerosis: a causal factor? *Cardiovasc Res* 2006; 71: 30-39.
10. Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 2000; 5: 507-11.
11. Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hubner C, et al. Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1beta and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2003; 61: 159-64.
12. Lee SD, Chen LM, Kuo WW, et al. Serum insulin-like growth factor-axis and matrix metalloproteinases in patients with rheumatic arthritis or rheumatic heart disease. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 62-8.
13. Andreassen M, Vestergaard H, Kristensen LO. Concentrations of the acute phase reactants high-sensitive C-reactive protein and YKL-40 and of interleukin-6 before and after treatment in patients with acromegaly and growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 909-16.
14. Savastano S, Di Somma C, Pizza G, et al. Liver-spleen axis, insulin-like growth factor-(IGF)-I axis and fat mass in overweight/obese females. *J Transl Med* 2011; 9: 136.
15. Vlachostergios PJ, Gioulbasanis I, Kamposioras K, et al. Baseline insulin-like growth factor-I plasma levels, systemic inflammation, weight loss and clinical outcome in metastatic non-small cell lung cancer patients. *Oncology* 2010; 81: 113-8.
16. Lee MJ, Shin DH, Ko KI, et al. Association between the ratio of insulin-like growth factor-I to insulin-like growth factor binding protein-3 and inflammation in incident automated peritoneal dialysis patients. *Growth hormone & IGF research. Growth Horm IGF Res* 2013; 23: 170-4.
17. Pardina E, Ferrer R, Baena-Fustegueras JA, et al. The relationships between IGF-1 and CRP, NO, leptin, and adiponectin during weight loss in the morbidly obese. *Obes surg* 2010; 20: 623-32.
18. Colangelo LA, Chiu B, Kopp P, et al. Serum IGF-I and C-reactive protein in healthy black and white young men: the CARDIA male hormone study. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19: 420-5.
19. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD, et al. 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.
20. Efstratiadis G, Tsiaousis G, Athyros VG, et al. Total serum insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein in metabolic syndrome with or without diabetes. *Angiology* 2006; 57: 303-11.
21. Barbieri M, Ferrucci L, Ragno E, et al. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E481-7.
22. Rajpathak SN, McGinn AP, Strickler HD, et al. Insulin-like growth factor-(IGF)-axis, inflammation, and glucose intolerance among older adults. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 166-73.
23. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2019-25.
24. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I

- (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16: 153-7.
25. Andreassen M, Raymond I, Hildebrandt P, et al. Associations between plasma insulin-like growth factor-I and the markers of inflammation interleukin 6, C-reactive protein and YKL-40 in an elderly background population. *Inflamm Res* 2010; 59: 503-10.
26. Cleeman JJ, Grundy SM, Becker D, et al. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III). *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486-97.
27. Gavin JR, Alberti KG, Davidson MB, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1997; 20: 1183-97.
28. Ungvari Z, Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 599-610.
29. Liu SJ, Zhong Y, You XY, et al. Insulin-like growth factor 1 opposes the effects of C-reactive protein on endothelial cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 385: 199-205.
30. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004; 110: 2260-5.
31. Conti E, Musumeci MB, De Giusti M, et al. IGF-1 and atherothrombosis: relevance to pathophysiology and therapy. *Clin Sci* 2011; 120: 377-402.
32. Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, et al. Insulin-like growth factors and coronary heart disease. *Cardiol Rev* 2005; 13: 35-9.
33. Koprowski H, Zheng YM, Heber-Katz E, et al. In vivo expression of inducible nitric oxide synthase in experimentally induced neurologic diseases. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 3024-7.
34. Delafontaine P, Ku L. Reactive oxygen species stimulate insulin-like growth factor I synthesis in vascular smooth muscle cells. *Cardiovascular Res* 1997; 33: 216-22.
35. Schini VB, Busse R, Vanhoutte PM. Inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 432-5.
36. Heald AH, Anderson SG, Ivison F, et al. C-reactive protein and the insulin-like growth factor (IGF)-system in relation to risk of cardiovascular disease in different ethnic groups. *Atherosclerosis* 2003; 170: 79-86.
37. Raynaud-Simon A. Levels of plasma insulin-like growth factor I (IGF I), IGF II, IGF binding proteins, type 1 IGF receptor and growth hormone binding protein in community-dwelling elderly subjects with no malnutrition and no inflammation. *J Nutr Health Aging* 2002; 7: 267-73.
38. Tong PC, Ho CS, Yeung VT, et al. Association of testosterone, insulin-like growth factor-I, and C-reactive protein with metabolic syndrome in Chinese middle-aged men with a family history of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6418-23.
39. Brevetti G, Colao A, Schiano V, et al. IGF system and peripheral arterial disease: relationship with disease severity and inflammatory status of the affected limb. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 894-900.

Original Article

The correlation between insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in postmenopausal women

*GH. Pourbehi¹, MR. Kalantarhormozi¹, A. Ostovar¹, S. Akbarzadeh¹,
M. Assadi², S. Dobaradaran³, I. Nabipour⁴, H. Darabi^{1*}*

¹ *The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

² *The Persian Gulf Nuclear Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

³ *Systems Environmental Health, Oil, Gas and Energy Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

⁴ *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

(Received 15 Jan, 2015 Accepted 5 Apr, 2015)

Abstract

Background: Low circulating IGF-1 and high hs-CRP may be associated with cardiovascular diseases. Hence, it is an important question that is there any correlation between these important biomarkers? Since the correlation between IGF-1 and hs-CRP has not been adequately investigated, the main aim of this study was to evaluate the association between these biomarkers among postmenopausal women.

Materials and Methods: A total of 361 healthy Iranian postmenopausal women were randomly selected in a population-based study. The metabolic syndrome was defined according to NCEP, ATPIII criteria. Circulating hs-CRP and IGF-1 levels were measured by highly specific enzyme-linked immunosorbent assay method.

Results: Women with higher than median hs-CRP levels had lower IGF-1 levels, in comparison to women with lower than median hs-CRP levels ($p < 0.0001$). In multiple regression analysis, after adjustment for age and the metabolic syndrome, IGF-1 levels had a significant inverse correlation with circulating hs-CRP levels ($\beta = -0.139$, $p < 0.007$). After adjustment for age, body mass index and type 2 diabetes mellitus, IGF-1 levels also showed an inverse correlation with hs-CRP levels ($\beta = -0.130$, $p < 0.014$).

Conclusion: There is a significant inverse correlation between serum IGF-1 and hs-CRP levels in postmenopausal women. This finding provides evidence of the potential cardioprotective effect of IGF-1 via anti-inflammatory mechanisms.

Key words: IGF-1, chronic inflammation, CRP, cardiovascular diseases, metabolic syndrome

*Address for correspondence: The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E.mail: darabi53@yahoo.com