

مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره نهم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۹، ۳۲۴-۳۱۵

## بررسی همبستگی سطح هورمون رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) با شدت درگیری کبد در بیماران مبتلا به سیروز کبدی

اصغر خوشنود<sup>۱</sup>، محمدجعفر فره‌وش<sup>۲</sup>، محسن نصیری طوسی<sup>۳</sup>، علیرضا استقامتی<sup>۴</sup>، حسین فروتن<sup>۳</sup>، هادی غفرانی<sup>۳</sup>، علیرضا عبدالهی<sup>۴</sup>

دریافت مقاله: ۸۷/۱۱/۱ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۸/۴/۳۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۹/۸/۲۲ پذیرش مقاله: ۸۹/۸/۲۷

چکیده

**زمینه و هدف:** IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) نوعی پروتئین پلی‌پپتیدی است که ۹۰٪ در کبد ساخته می‌شود. سیروز کبدی وضعیتی همراه با کاهش IGF-1 است و با پیشرفت بیماری احتمالاً سطح IGF-1 کاهش بیشتری می‌یابد هدف این مطالعه تعیین میزان همبستگی بین IGF-1 و شدت بیماری کبدی بر اساس معیارهای Child-Pugh و MELD-Score (Model for End Stage Liver Disease) بوده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه توصیفی-مقطعی، تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به سیروز کبدی که در سال‌های ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ به درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. برای بیماران آزمایشات IGF-1، شمارش سلول‌های خونی، آنزیم‌های کبدی، آلکالین فسفاتاز، آلبومین سرم، کراتینین خون و بیلی‌روبین توتال و مستقیم سرم انجام شد. همچنین سونوگرافی کبد و طحال و آندوسکوپی برای واریس، آسیت و آنسفالوپاتی انجام گردید. سپس بر اساس معیارهای Child-Pugh و MELD شدت آسیب کبدی و همبستگی IGF-1 با معیارهای Child-Pugh و MELD مشخص گردید.

**یافته‌ها:** میانگین سنی شرکت‌کنندگان در این مطالعه  $44/4 \pm 15$  سال و میانگین IGF-1 برابر با  $91/51 \pm 92/95$  نانوگرم در دسی‌لیتر بود. ۱۴ بیمار (۱۴٪) دارای IGF-1 در حد طبیعی و ۸۶ بیمار (۸۶٪) دارای IGF-1 غیرطبیعی بودند. در تمام بیماران ضریب همبستگی میان IGF-1 و MELD برابر با  $0/317 - (p=0/001)$  و ضریب همبستگی میان IGF-1 و Child-Pugh برابر با  $0/478 - (p<0/001)$  بوده است.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان داد که IGF-1 یک شاخص برای نشان دادن شدت بیماری سیروز کبدی است و می‌توان از این شاخص برای تعیین شدت بیماری در بیمارانی که امکان نمونه‌برداری وجود ندارد، استفاده نمود.

**واژه‌های کلیدی:** IGF-1، سیروز کبدی، Child-Pugh، MELD

۱- (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۳، دورنگار: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰، پست الکترونیکی: askhoshnood@yahoo.com

۲- دانشیار گروه آموزشی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- استاد گروه آموزشی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- استادیار، گروه آموزشی آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

حقیقت افراد سیروزی وضعیت سوءتغذیه‌ای شبیه افرادی که گرسنگی طولانی را تحمل می‌کنند، دارند یعنی تولید گلوکز از کبد و عضله افزایش می‌یابد [۱۸-۱۶].

در مطالعه‌ای که Conchillo و همکارانش در دانشگاه Navarra در اسپانیا انجام دادند، سطح پلاسمایی IGF-1 در موش‌های سیروتیک بررسی شد. این مطالعه نشان داد که سطح سرمی IGF-1 در موش‌های دچار سیروز کبدی نسبت به موش‌های سالم کاهش می‌یابد و این کاهش با شدت سیروز و فیبروز کبدی رابطه معنی‌داری را نشان می‌دهد [۱۹].

از آن جا که معیارهای Child-Pugh روش مناسبی برای تعیین شدت بیماری در مبتلایان به سیروز است می‌توان از این روش نمره‌بندی استفاده کرد و از سوی دیگر، روش مذکور علاوه بر معیارهای کمی، حاوی معیارهای کیفی چون آنسفالوپاتی و آسیت است که دقت آن در ارزیابی شدت بیماری کبدی تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۲۰-۲۱].

از سیستم نمره‌گذاری MELD (Model for End Stage Liver Disease) که شامل معیارهای کمی (نظیر بیلی‌روبین و کراتینین و INR) است، نیز برای تعیین شدت بیماری کبدی استفاده می‌شود. با توجه به عدم انجام مطالعه مشابه در ایران، هدف این مطالعه تعیین همبستگی بین میزان IGF-1 و شدت بیماری کبدی بر اساس معیارهای فوق بوده است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سیروز کبدی مراجعه‌کننده به درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی تهران از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۸، در محدوده سنی ۱۲ تا ۷۵ سال، که تشخیص آنها بر اساس بیوپسی یا

هورمون رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) Insulin-like Growth Factor-1 نوعی پروتئین پلی‌پپتیدی با اثرات اندوکراین، پاراکراین و اتوکراین است که ساختاری شبیه انسولین دارد [۱] اگرچه بسیاری از بافت‌ها IGF-1 ترشح می‌کنند ولی ۹۰٪ از آن در کبد ساخته می‌شود [۲]. خروج IGF-1 از کبد توسط هورمون رشد Growth Hormone (GH) تحریک می‌شود که خود از سلول‌های سوماتوتروپ هیپوفیز قدامی ترشح می‌گردد [۳]. سلول‌های کبدی گیرنده‌های GH دارند که با تحریک آن، باعث تولید و افزایش IGF-1 شده و سپس IGF-1 تولید شده به داخل پلازما ترشح می‌گردد [۴]. IGF-1 یک هورمون آنابولیک یا رشد است و باعث کاهش پروتئولیز و تحریک تولید پروتئین شده و متعاقب آن و در عضله باعث افزایش توده عضلانی می‌گردد [۵-۶].

سیروز کبدی وضعیتی همراه با کاهش IGF-1 است و با پیشرفت بیماری احتمالاً سطح IGF-1 کاهش بیشتری می‌یابد [۷-۱۱] سطح IGF-1 در سیروز کاهش و سطح هورمون رشد افزایش می‌یابد [۱۲]. این کاهش IGF-1 ناشی از دو عامل است. ابتدا کاهش گیرنده GH در بیماران سیروزی و کاهش پیشرونده توانایی تولید IGF-1 به علت کاهش سلول‌های کبدی [۱۳-۱۵] باعث افزایش GH، می‌شود که ناشی از فقدان اثر مهار IGF-1 بر روی هیپوتالاموس و هیپوفیز است. عدم پاسخ سلول‌های کبدی به GH با تجویز GH به بیماران سیروزی با شدت Child-Pugh C (جدول ۱) و افزایش ناچیز ۱۰٪ در IGF-1 ثابت شده است در حالی که در افراد عادی، این افزایش بالاتر از ۲۰٪ می‌باشد [۱۰]. بر این اساس، بعضی عوامل تغذیه‌ای و متابولیسمی نیز بر کاهش IGF-1 مؤثر می‌باشند. در

فسفاتاز، آلبومین سرم، کراتینین خون، بیلی‌روبین توتال و مستقیم سرم انجام شد. نمونه خون در شرایط ناشتا از همه بیماران گرفته شد و سپس سرم آن جدا شده و منجمد گردید. تمام آزمایشات در یک زمان در آزمایشگاه ولیعصر بیمارستان امام خمینی انجام شد. جهت تمام بیماران، سونوگرافی کبد و طحال و بررسی آسیت توسط یک رادیولوژیست و با دستگاه Hitachi ساخت کشور ژاپن و آندوسکوپی توسط دستگاه Olympus سری ۲۰۰ ساخت کشور ژاپن برای واریس انجام گردید. سپس بر اساس معیارهای Child- Pugh (جدول ۱) مجموع نمره‌های دریافتی بر اساس معیارهای بالینی و آزمایشگاهی در گروه‌های A، B و C مشخص شدند.

معیارهای بالینی توسط فوق تخصص گوارش داده شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. از همه افراد رضایت‌نامه کتبی جهت ورود به مطالعه گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل آنسفالوپاتی، سندرم هیپاتورنال، وجود هرگونه عفونت در هفته اخیر، دیابت، بیماری مزمن کلیه، خونریزی گوارشی و سابقه بدخیمی بوده است. با توجه به مطالعه Vyzantiadis و همکاران که میانگین سطح سرمی IGF-1 در بیماران سیروتیک را  $28/9 \pm 3$  نانوگرم در دسی‌لیتر گزارش کرده است، حجم نمونه با دقت ۶/۵٪ و حدود اطمینان ۹۵٪، حداقل هشتاد و دو نفر محاسبه گردید ولی جهت سهولت در محاسبه ۱۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند [۲۰].

ابتدا در تمام بیماران مورد مطالعه، آزمایشات شمارش سلول‌های خونی، آنزیم‌های کبدی شامل آلکالین

جدول ۱- معیار Child- Pugh

نمره	۱	۲	۳
آلبومین	>۳/۵	۳-۳/۵	<۳
بیلی‌روبین	<۲	۲-۳	>۳
زمان پروترومبین	<۱۵	۱۵-۱۷	>۱۷
آسیت	بدون آسیت	خفیف و قابل کنترل	شدید و مقاوم به درمان
آنسفالوپاتی	بدون آنسفالوپاتی	خفیف	متوسط تا شدید

Child A: نمرات ۵ و ۶، Child B: نمرات ۷ و ۸ و ۹، Child C: نمرات ۱۰ و بالاتر

سن، که در توضیحات کیت مربوطه وجود داشت، لزومی به داشتن گروه شاهد نبود.

پس از جمع‌آوری داده‌های مورد نظر تجزیه و تحلیل آماری انجام گردید. حد آماری معنی‌دار در این مطالعه ۰/۰۵، نرم‌افزار آماری مورد استفاده SPSS نسخه ۱۴ و آزمون‌های t و ANOVA بوده است.

نحوه محاسبه MELD score توسط فرمول زیر است:

[۲۲].

$$MELD = 0.975 \times \log_e [\text{Creatinine (mg/dl)}] + 0.378 \times \log_e [\text{Bil (mg/dl)}] + 1.021 \times \log_e (\text{INR}) + 0.643$$

اندازه‌گیری IGF-1 با استفاده از کیت‌های Biosource ساخت کشور سوئد و روش‌های رادیوایمونواسی انجام شد. با توجه به وجود میزان طبیعی IGF-1 در جامعه بر اساس

**نتایج**

این بررسی بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سیروز کبدی صورت گرفت. میانگین سنی بیماران  $15 \pm 44/4$  سال بود. در جدول ۲، توزیع فراوانی علل ایجادکننده سیروز نشان داده شده است.

**جدول ۲- توزیع فراوانی علل ایجادکننده سیروز در بیماران مورد**

بررسی	فراوانی	تعداد (درصد)
علت سیروز		
هیپاتیت انوایمون		۲۵ (۲۵)
هیپاتیت B		۲۵ (۲۵)
کرپتوژنیک		۱۷ (۱۷)
هیپاتیت C		۲۲ (۲۲)
کلانژیت اسکروزان اولیه		۵ (۵)
بودکیاری		۴ (۴)
ویلسون		۲ (۲)
جمع		۱۰۰ (۱۰۰)

بر اساس اطلاعات بالینی موجود در پرونده بیماران تحت بررسی، ۶۶ بیمار (۶۶٪) دارای واریس مری، ۸۲

بیمار (۸۲٪) دارای آسیت [۶۶ بیمار (۶۶٪) آسیت متوسط و ۱۶ بیمار (۱۶٪) آسیت شدید] و ۸۷ بیمار (۸۷٪) مبتلا به اسپلنومگالی بودند.

به لحاظ طبقه‌بندی شدت سیروز کبدی، یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که توزیع بیماران در کلاس طبقه‌بندی Child، در طبقه‌های A و B و C توزیع یکسانی است، لیکن به لحاظ روش طبقه‌بندی MELD و با توجه به میانه و میانگین امتیاز در این روش طبقه‌بندی اغلب بیماران دارای امتیازهای بالایی بوده‌اند.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین  $\pm$  (انحراف معیار) IGF-1 برابر با  $91/51 \pm 92/95$  نانوگرم در دسی‌لیتر می‌باشد. ۱۴ بیمار (۱۴٪) دارای IGF-1 در حد طبیعی و ۸۶ بیمار (۸۶٪) در حد غیرطبیعی بودند. در جدول ۳، نسبت و فراوانی کلاس Child بر حسب وضعیت IGF-1 نشان داده شده است.

**جدول ۳- توزیع فراوانی بیماران بر حسب شاخص IGF-1 و معیار Child**

IGF-1	IGF-1 طبیعی	IGF-1 غیرطبیعی	جمع
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
A	۱۳ (۱۳)	۱۷ (۱۷)	۳۰ (۳۰)
B	۰ (۰)	۳۴ (۳۴)	۳۴ (۳۴)
C	۱ (۱)	۳۵ (۳۵)	۳۶ (۳۶)
جمع	۱۴ (۱۴)	۸۶ (۸۶)	۱۰۰ (۱۰۰)

مقادیر نشان‌دهنده تفاوت آماری معنی‌داری بین میزان IGF-1 و شدت نارسایی کبدی است (ANOVA  $p < 0.001$ ).

میانگین IGF-1 در کلاس A برابر با  $121/01 \pm 43$  نانوگرم در دسی‌لیتر ۱۶۷، در کلاس B برابر با  $64/65 \pm 45/13$  نانوگرم در دسی‌لیتر و در کلاس C برابر با  $0/61 \pm 52/9$  نانوگرم در دسی‌لیتر ۵۷ می‌باشد. مقایسه این

IGF-1 غیرطبیعی نیز واریس مری وجود داشت. مقایسه این نسبت‌ها نشان‌دهنده تفاوت آماری معنی‌داری نیست ( $p=0/884$ ). رابطه آماری معنی‌داری میان وضعیت IGF-1 و اسپلنومگالی دیده شد. به گونه‌ای که در بیماران دارای IGF-1 طبیعی  $35/7\%$  (۵ نفر) و در بیماران دارای IGF-1 غیرطبیعی نیز  $95/3\%$  (۸۲ نفر) دارای اسپلنومگالی بودند ( $p<0/001$ ).

### بحث

نتایج نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به سیروز کبدی در این مطالعه عمدتاً در دهه چهارم و پنجم زندگی خود قرار دارند و میانگین سنی بیماران که حدود ۴۴ سال بوده است، مؤید این نتیجه‌گیری است. شایع‌ترین علل سیروز کبدی در این بیماران که می‌توان آنها را نمونه‌ای از جامعه بیماران سیروتیک مراجعه‌کننده به یکی از مراکز ارجاعی کشور دانست، بیماری‌های هپاتیت اتوایمیون و هپاتیت B و C است. این یافته می‌تواند نشان‌دهنده شیوع بالایی از بیماری‌های مذکور در جامعه و یا تمایل این بیماری‌ها به سمت سیروز کبدی باشد. یافته‌های مرتبط با نتایج آزمایشگاهی بیماران، حاکی از تغییرات پاتولوژیک در عملکرد کبدی است که دور از انتظار در بیماران سیروتیک نیست. به گونه‌ای که سطح خونی بیلی‌روبین افزایش یافته، ولی آلبومین سرم و تعداد پلاکت‌ها کاهش یافته است. کراتینین سرم این بیماران در حد طبیعی قرار داشته است که به علت حذف بیماران دارای نارسایی کلیه یا سندرم هپاتورنال بوده است.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که اغلب بیماران (حدود  $85\%$ ) دارای مقادیر IGF-1 غیرطبیعی هستند. عوارض سیروز کبدی در بیشتر بیماران بروز پیدا کرده بود

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین شاخص MELD در بیماران تحت بررسی ۱۵ واحد، میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) این شاخص  $15/01 \pm 5/3$  واحد و ضریب همبستگی میان IGF-1 و شاخص MELD برابر با  $0/317-$  بوده است ( $p=0/001$ ).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ضریب همبستگی میان شاخص IGF-1 و Child برابر با  $0/478-$  بوده است ( $p<0/001$ ).

به منظور بررسی بیشتر رابطه IGF-1 و شاخص‌های Child و MELD، میانگین مقادیر شاخص‌ها بر حسب IGF-1 طبیعی و غیرطبیعی محاسبه شد که نشان داد در بیماران دارای IGF-1 طبیعی، میانگین شاخص Child  $5/5 \pm 5/2$  و در بیماران دارای IGF-1 غیرطبیعی  $8/76 \pm 2/20$  بوده است که تفاوت آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p<0/001$ ). همچنین میانگین شاخص MELD در بیماران دارای IGF-1 طبیعی و IGF-1 غیرطبیعی به ترتیب  $4/5 \pm 11$  و  $15/7 \pm 5/2$  بوده است که تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهند ( $p=0/002$ ). به منظور بررسی رابطه مقادیر IGF-1 و سن، همبستگی میان این دو شاخص بررسی شد که نشان داد ضریب همبستگی میان این دو شاخص برابر با  $0/445$  ( $p<0/001$ ) می‌باشد.

این مطالعه نشان داده است که میان جنسیت و IGF-1 غیرطبیعی رابطه معنی‌داری وجود ندارد، زیرا در بیماران دارای IGF-1 طبیعی  $35/7\%$  (۵ نفر) مؤنث و  $64/3\%$  (۹ نفر) مذکر و در بیماران دارای IGF-1 غیرطبیعی نیز  $27/3\%$  (۳۲ نفر) مؤنث و  $62/8\%$  (۵۴ نفر) مذکر بودند ( $p=0/914$ ).

مطالعه حاضر همچنین نشان داد که در  $64/3\%$  بیماران دارای IGF-1 طبیعی و  $66/3\%$  بیماران دارای

در برخی از گروه‌های سنی معنی‌دار خواهد شد. با این حال به نظر می‌رسد که شاخص IGF-1 با شاخص‌های Child و MELD در گروه‌های سنی بالا (۲۰ الی ۶۰ ساله) دارای ارتباط معنی‌دارتری نسبت به گروه‌های سنی پایین‌تر باشد. انجام مطالعات بیشتر در این خصوص ضروری به نظر می‌رسد.

مطالعه حاضر نشان داده است که میان IGF-1 با واریس مری رابطه معنی‌داری وجود ندارد که می‌تواند ناشی از سایر علل ایجادکننده واریس مری، علاوه بر کاهش عملکرد کبدی باشد. ولی میان IGF-1 با آسیت و اسپلنومگالی رابطه معنی‌داری وجود دارد. به گونه‌ای که در بیماران دارای آسیت و دارای اسپلنومگالی نسبت بیشتری از بیماران دارای IGF-1 غیرطبیعی بوده‌اند. در مطالعه مشابه که در بین ۴۰ بیمار با سیروز پیشرفته ویروسی و الکلی و سیروز صفراوی اولیه با شدت متفاوت بر اساس Child انجام گرفت، نشان داده شد که سطح IGF-1 ارتباط منفی با درجه اسپلنومگالی و پیشرفت سیروز دارد [۲۰]. همچنین شاخص‌های آزمایشگاهی نظیر آلبومین، INR، پلاکت (و تا اندازه‌ای بیلی‌روبین) توانسته‌اند به طور معنی‌داری ارتباط با IGF-1 را نشان دهند به گونه‌ای که در بیماران دارای IGF-1 غیرطبیعی، این شاخص‌های آزمایشگاهی نیز به سمت مقادیر غیرطبیعی تمایل داشته‌اند. در مطالعه مشابه که در کشور چین انجام شد سطح IGF-1 در بیماران مزمن کبدی و سیروز بررسی شد که کمترین میزان آن در بیماران سیروزی بود و با سطح آلبومین خون ارتباط داشت، چنانچه با آلبومین زیر ۳ گرم در دسی‌لیتر، سطح IGF-1 به شدت کاهش می‌یافت [۲۱].

به گونه‌ای که ۶۶٪ بیماران دارای واریس، ۸۲٪ بیماران دارای آسیت و ۸۷٪ بیماران دارای اسپلنومگالی بودند. در این مطالعه، در تمام بیماران رابطه آماری معنی‌داری میان IGF-1 با شاخص MELD و شاخص Child وجود داشت. در هر دو مورد این رابطه معکوس، ولی معنی‌دار بود. به گونه‌ای که با افزایش امتیاز در شاخص‌های MELD و Child مقادیر IGF-1 به طور معنی‌دار و قابل قبولی کاهش پیدا کرد. این رابطه در بیماران مرد و زن به طور جداگانه مشاهده شد و به نظر می‌رسد که این رابطه به جنسیت بیماران بستگی ندارد. لیکن میان سن بیماران و IGF-1 رابطه معنی‌دار دیده شد ولی نوع رابطه معکوس بود، به عبارت دیگر با افزایش سن بیماران سیروتیک، مقدار سرمی IGF-1 کاهش پیدا می‌کند. در مطالعه مشابه که در بین ۴۴ بیمار مبتلا به سیروز پیشرفته ویروسی انجام شد این بیماران بر اساس درجه‌بندی Child، به ۳ گروه تقسیم‌بندی شده بودند و با گروه کنترل که همگی سالم و ۳۵ نفر بودند، مقایسه گردیدند. سطح سرمی IGF-1 به طور واضح با پیشرفت سیروز کاهش می‌یافت و IGF-1 کمتر از ۳۰ نانوگرم در دسی‌لیتر، با پیش‌آگهی بد همراه بود [۲۱].

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در صورت تفکیک سنی بیماران، با وجود آنکه ضریب همبستگی IGF-1 با شاخص‌های Child و MELD دارای شدت قابل قبولی است، ولی در اغلب موارد معنی‌دار نیست. علت این موضوع را می‌توان به کاهش تعداد بیماران در هر گروه سنی دانست. از آنجا که ضریب همبستگی به شدت به تعداد نمونه آنالیز شده بستگی دارد، روابط فاقد رابطه آماری معنی‌دار را باید با احتیاط تعبیر کرد و قطعاً با افزایش حجم نمونه در هر گروه سنی، روابط میان این شاخص‌ها

## نتیجه‌گیری

مجموع یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که IGF-1 یک شاخص برای نشان دادن شدت بیماری سیروز کبدی است به گونه‌ای که می‌توان از این شاخص برای تعیین شدت بیماری در بیمارانی که امکان نمونه‌برداری در آنها وجود ندارد، استفاده نمود.

در پایان موارد زیر پیشنهاد می‌شود:

۱- انجام مطالعات بیشتر در خصوص ارزش استفاده از IGF-1 برای بررسی بیماری سیروز کبدی

۲- تأثیر تزریق IGF-1 در بیماران سیروزی و بررسی

عملکرد کبدی آنها

۳- بررسی پیشرفت کاهش IGF-1 در بیماران سیروزی با

توجه به وضعیت تغذیه‌ای آنها با اندازه‌گیری پره آلبومین

و ترانسفرین

## تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات کارکنان بخش آندوسکوپی، آزمایشگاه

و رادیولوژی بیمارستان امام خمینی تهران تشکر و قدردانی

می‌گردد.

## References

- [1] Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997; 336: 633-40.
- [2] Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10(1): 68-91.
- [3] Baxter RC. The somatomedins: insulin-like growth factors. *Adv Clin Biochem* 1986; 25: 49-115.
- [4] Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16(1): 3-34.
- [5] Russell-Jones DL, Umpleby AM, Hennessy TR, Bowes SB, Shojaee- Moradie F, et al. Use of leucine clamp to demonstrate that IGF-1 actively stimulates protein synthesis in normal humans. *Am J Physiol* 1994; 267(4Pt1): 591-8.
- [6] Thoren M, Wivall-Helleryd I, Blum W, Hall K. Effects of repeated subcutaneous administration of recombinant human insulin-like growth factor I in adults with growth

- hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(1): 33-40.
- [7] Caufriez A, Reding P, Urbain D, Goldstein J, Copinschi G. Insulinlike growth factor I: a good indicator of funtional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14(4): 317-21.
- [8] Cuneo RC, Hickman PE, Wallace JD, Teh BT, Ward G, Veldhuis JD, et al. Altered endogenous growth hormone secretory kinetic and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(3): 265-75.
- [9] Donaghy A, Ross R, Wicks C, Hughes SC, Holly J, Gimson A, et al. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis: a pilot study of efficacy and safety. *Gastroenterology* 1997; 113(5): 1617-22.
- [10] Assy N, Hochberg Z, Amit T, Shen-Orr Z, Enat R, Baruch Y. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor (IGF1) and IGF-1-binding protein-3 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27(5): 796- 802.
- [11] Scharf JG, Schmitz F, Frystyk J, Skjaerbaek C, Moesus H, Blum WF, et al. Insulin-like growth factor-I serum concentrations and patterns of insulin-like growth factor binding proteins in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1996; 25(5): 689-99.
- [12] Schmueli E, Stewart M, Alberti G, Record CO. Growth hoemone, insulin- like growth factor-1 and insulin resistance in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19(2): 322-8.
- [13] Chang TC, Lin JJ, Yu SC, Chang TJ. Absence of growth-hormone receptor in hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver. *Hepatology* 1990; 11(1): 123-6.
- [14] Donaghy AJ, Delhanty PJ, Ho KK, Williams R, Baxter RC. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex sistem in human cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 36(6): 751-8.
- [15] Shen XY, Holt RI, Miell JP, Justice S, Portmann B, Postel-Vinay MC, et al. Cirrhotic liver expresses low levels of the full-length and truncated growth hormone receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (7): 2532-8.
- [16] Shmueli E, Miell JP, Stewart M, Alberti KG, Record CO. High insulin-like growth factor binding protein 1 levels in cirrhosis: link with

- insulin resistance. *Hepatology* 1996; 24(1): 127-33.
- [17] Donaghy A, Ross R, Gimson A, Hughes SC, Holly J, Williams R. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 21(3): 680-8.
- [18] Petersen KF, Jacob R, West AB, Sherwin RS, Schulman GI. Effects of insulin-like growth factor I on glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol* 1997; 273(6Pt1): E1189-93.
- [19] Conchillo M, Prieto J, Quirogaj. Insuline – like growth factor I (IGF-1) and liver cirrhosis. *Rev Esp Enfern Dig* 2007; 99 (3): 156-64.
- [20] Vyzantiadis T, Theodoridou S, Giouleme O, Harsoulis P, Evgenidis N, Vyzantiadis A. Serum concentrations of insulin-like growth factor-I (IGF-1) in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(51): 814-6.
- [21] Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004; 10(18): 2740-3.
- [22] Pugh RN, Murray-Lyon, IM, Dawson, JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8): 646-9.

## Correlation Between Insulin-Like Growth Factor-I (Igf-1) Levels and Severity of Liver Involvement in Patients Afflicted with Liver Cirrhosis

A. Khoshnood<sup>1</sup>, M.J. Farahvash<sup>2</sup>, M. Nasiri Toosi<sup>2</sup>, A. Esteghamati<sup>2</sup>, H. Froutan<sup>3</sup>, H. Ghofrani<sup>3</sup>, A. Abdollahi<sup>4</sup>

Received: 20/01/09

Sent for Revision: 21/07/09

Received Revised Manuscript: 13/11/10

Accepted: 18/11/10

**Background and Objectives:** Insulin-like growth factor (IGF-1) is a polypeptide that 90% of it is secreted by liver. Cirrhosis of liver is a condition accompanied with decreased level of IGF-1, and with progression of the disease the level of IGF-1 may be further decreased. In this study the relation between the degree of IGF-1 and severity of liver disease on the basis of Child- Pugh and Model for end stage liver disease(MELD) score is investigated.

**Materials and Methods:** In this cross sectional study, 100 cirrhotic patients who were diagnosed on the basis of liver biopsy or clinical criteria, referring to the gastroenterology clinic of Imam Khomeini Hospital in Tehran, Iran during the years 2007-2008 were recruited. Laboratory investigations including IGF-1, CBC, liver Enzymes, Alkaline phosphates, serum Albumin, Creatinine, direct and total Bilirubin were carried out for all the patients. Similarly ultrasound for evaluation of ascites and endoscopy for varices were performed.

**Results:** 100 cirrhotic patients with male to female ratio of 63 to 37 and median age of 44.4±15 years were enrolled in the study. This study showed a mean IGF-1 level (± standard deviation) equal to 92.95±91.51 ng/dl. Fourteen patients (14%) had IGF-1 within normal limits while 86 patients (86%) had abnormal IGF-1 level. In all patients the correlation coefficient between IGF-1 and MELD was -0.317 (p=0.001) and correlation coefficient between IGF-1 and Child- Pugh was equal to -0.478 (p<0.001).

**Conclusion:** The findings of this study showed that IGF-1 could be an index of severity of cirrhosis and can be used to determine the severity of the disease in patients, in particular, when liver biopsy is not possible.

**Key words:** IGF-1, Liver Cirrhosis, Child- Pugh, MELD

**Funding:** This research was funded by Rafsanjan University of Medical Sciences.

**Conflict of interest:** None declared.

**Ethical approval:** The Ethics Committee of Rafsanjan University of Medical Sciences approved the study.

- 
- 1- Assistant Prof., Dept. of Gastroenterology, Shahid Sadouhgi, University of Medical Sciences, Yazd, Iran  
Corresponding autor , Tel: (0351) 8224003, Fax:(0351) 8224100, E-mail: askhoshnood@yahoo.com  
2- Associate Prof., Dept. of Gastroenterology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
3- Prof., Dept. of Endocrinology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
4- Assistant Prof., Dept. of Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran