



WARSZAWSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY

II WYDZIAŁ LEKARSKI

Lek. Martyna Wypych

**Wartość prognostyczna insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1)  
w przebiegu ostrych incydentów niedokrwienych mózgu**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

Pracę wykonano w Klinice Neurologii II Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik jednostki prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

Warszawa, 2018

## **Streszczenie**

### **Wartość prognostyczna insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) w przebiegu ostrych incydentów niedokrwiennych mózgu**

#### Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego, do których zalicza się ostre incydenty niedokrwienne mózgu (OINM), są od dawna poważnym problemem cywilizacyjnym. OINM mogą przebiegać pod postacią przemijających ataków niedokrwiennych mózgu (TIA) lub udaru niedokrwiennego mózgu (UNM). Udar mózgu, będąc drugą przyczyną śmierci na świecie i główną przyczyną niesprawności w populacji ludzi dorosłych, powoduje poważne skutki społeczne i ekonomiczne w skali globalnej.

IGF-1 jest polipeptydem o budowie podobnej do insuliny i należy do czynników wzrostu. W badaniach eksperymentalnych wykazano neuroprotektoryjne działanie IGF-1, który indukuje proces neurogenezy, synaptogenezy i mielinizacji oraz stymuluje angiogenezę w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki wywołane niedokrwieniem lub urazem mózgu. IGF-1 jest inhibitorem apoptozy, ponadto poprzez pobudzanie regeneracji uszkodzonej tkanki nerwowej i właściwości przeciwzapalne, może wpływać korzystnie na ewolucję ogniska niedokrwiennego mózgu.

W wielu badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano korzystny wpływ IGF-1 na poprawę funkcji neurologicznych po ostrym uszkodzeniu mózgu. Oceniano również jego wartość rokowniczą w udarze niedokrwiennym mózgu.

#### Cele pracy

Celem badania była ocena wartości prognostycznej surowiczego stężenia IGF-1 u chorych w podostrej fazie ostrego incydentu niedokrwiennego mózgu oraz ustalenie związku pomiędzy IGF-1 a stanem neurologicznym określającym ciężkość zachorowania. Zadanie badawcze stanowiło także określenie innych czynników niekorzystnych rokowniczo i analiza ich korelacji z IGF-1.

## Materiał i metodyka

Badanie przeprowadzono w grupie 86 osób (49 kobiet i 37 mężczyzn). Grupę badaną stanowiło 56 pacjentów (30 kobiet, 26 mężczyzn) w wieku 53-97 lat, średnia wieku 75,5 lat, przyjętych do Kliniki Neurologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w pierwszej dobie ostrego incydentu niedokrwiennego mózgu. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób (19 kobiet, 11 mężczyzn) w wieku 50-72 lat, średnia wieku 57,5 lat z ujemnym wywiadem w kierunku zaburzeń ze strony układu nerwowego, hormonalnego i oddechowego oraz chorób nowotworowych i zakaźnych. Kwalifikacja do obu grup odbywała się zgodnie z określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia.

W grupie badanej przeprowadzano ocenę internistyczną, neurologiczną, badania biochemiczne, tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny głowy, USG tętnic domózgowych, badanie elektrokardiograficzne, echokardiograficzne oraz RTG klatki piersiowej. W pierwszej dobie zachorowania oznaczano u chorych surowicze stężenie IGF-1.

Osoby z grupy kontrolnej były badane internistyczne, neurologiczne oraz oznaczono w ich krwi stężenie czynnika IGF-1.

Oznaczenie IGF-1 w surowicy odbywało się metodą chemiluminescencyjną analizatorem IMMULITE 2000 o czułości analitycznej 20 ng/mL. Pobierano 3 ml krwi z żyły łokciowej na czczo do plastikowej probówki. Krew odwirowywano w wirówce 3500 obrotów na minutę.

Rozpoznanie UNM lub TIA stawiano na podstawie objawów klinicznych i badania obrazowego głowy.

Przebieg OINM oceniany był na podstawie badania neurologicznego przeprowadzonego w 1 i 9 dobie – ocena w skali NIHSS i mRS. Za pomyślny przebieg OINM uznawano uzyskanie <5pkt w skali NIHSS w 9 dobie lub poprawę o przynajmniej 6 pkt. w skali NIHSS w 9 dobie. Czynniki definiującymi zły przebieg zachorowania był nasilony deficyt neurologiczny w 9 dobie określany jako uzyskanie >4 pkt w skali NIHSS i/lub >2 pkt w mRS, brak poprawy lub zgon w trakcie hospitalizacji.

Analizowano korelację stężenia IGF-1 ze stanem klinicznym chorych w 1 i 9 dobie od wystąpienia ostrego niedokrwienia mózgu, z rozległością ogniska udarowego, czynnikami ryzyka oraz przebiegiem zachorowania.

## Wyniki

U chorych z OINM w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono niższe stężenia IGF-1 w analizach jednowymiarowych, mediany dla obu grup wynosiły odpowiednio 104,45 ng/mL i 144,5 ng/mL, ( $p=0,0007$ ). Po wyłączeniu wpływu wieku na wynik poziomu IGF-1 nie uwidoczniły się jednak istotne statystycznie różnice ( $p=0,9818$ ).

Pomiędzy pacjentami z TIA i UNM występowały istotne statystycznie różnice odnośnie zakresów IGF-1 i wyjściowego deficytu neurologicznego ocenianego w NIHSS. Chorzy z TIA mieli wyższe wartości stężenia IGF-1 w porównaniu do badanych z UNM. Mediany dla obu grup wynosiły odpowiednio 123,6 ng/mL i 96,9 ng/mL,  $p=0,0439$ . Pacjenci z TIA byli w lepszym stanie neurologicznym przy przyjęciu w stosunku do chorych z UNM. Mediany punktacji skali NIHSS dla TIA i UNM wynosiły odpowiednio 2 i 9,5 pkt. ( $p<0,0001$ ).

W surowicy krwi u chorych z niewielkim deficytem neurologicznym stwierdzanym w pierwszej dobie OINM ( $\text{NIHSS}< 5$  pkt.) występowały wyższe stężenia IGF-1 w stosunku do pacjentów z większym wyjściowym deficytem neurologicznym ( $\text{NIHSS}>4$ ), mediany tych wartości wynosiły odpowiednio 114 ng/mL i 85,5 ng/mL ( $p=0,0494$ ). Po uwzględnieniu wieku, jako czynnika wpływającego istotnie na poziomy IGF-1, utrzymywała się tendencja do niższego stężenia IGF-1 w grupie z większym nasileniem zespołu neurologicznego, ale różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,3373$ ).

U pacjentów z mniejszym deficytem neurologicznym stwierdzanym w 9 dobie udaru, stężenia IGF-1 były znacząco wyższe w stosunku do pacjentów, którzy zmarli. Mediany wartości IGF-1 dla tych grup wynosiły odpowiednio 111 ng/mL i 76,9 ng/mL ( $p=0,0059$ ).

W grupie badanych z pomyślnym przebiegiem OINM stwierdzano w analizach jednowymiarowych wyższe stężenia IGF-1, w stosunku do chorych, u których nastąpił niepomyślny przebieg OINM. Mediany dla obu grup wynosiły odpowiednio 111 ng/mL i 90,05 ng/mL ( $p=0,0401$ ).

Wśród chorych, u których stwierdzano zły wynik końcowy silnym czynnikiem determinującym był stopień nasilenia wyjściowego zespołu neurologicznego ( $p<0,0001$ ), występowała ponadto u nich wyższa średnia wieku ( $p=0,0067$ ), wyższa glikemia ( $p=0,0169$ ), leukocytoza ( $p=0,0060$ ), CRP ( $p<0,0001$ ), niższe fT3 ( $p=0,0157$ ) oraz krótszy czas APTT ( $p=0,0149$ ). W grupie pacjentów z niepomyślnym przebiegiem OINM częściej występowało migotanie przedsionków ( $p=0,0066$ ), przeważał również u nich mechanizm sercowo-zatorowy udaru, udar w wyniku choroby dużych naczyń oraz udar o nieustalonej etiologii. Pomyślny przebieg wystąpił u wszystkich chorych z udarem lakunarnym, natomiast zły wynik końcowy dotyczył głównie pacjentów z udarem półkulowym ( $p<0,0001$ ).

Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację stężenia IGF-1 z nasileniem wyjściowego zespołu neurologicznego ocenianego w skali NIHSS, z ciężkością stanu klinicznego ocenianego w 9 dobie w zmodyfikowanej skali Rankin, ze stężeniem CRP, fT3 oraz z wiekiem badanych.

Po uwzględnieniu w analizach wielowymiarowych innych silnych czynników warunkujących przebieg ostrych incydentów niedokrwiennych mózgu i ich relacji z IGF-1, stwierdzono, że wysokie wartości IGF-1 niezależnie determinowały gorszy przebieg OINM, a związek ten był najsilniej wyrażony wśród chorych ze znacznym deficytem neurologicznym obecnym w pierwszej dobie zachorowania.

### Wnioski

1. Wysokie wartości IGF-1 w pierwszej dobie OINM są niezależnym czynnikiem determinującym gorszy przebieg podostrej fazy udaru mózgu, a związek ten jest proporcjonalny do nasilenia wyjściowego deficytu neurologicznego.
2. Istnieje dodatni związek pomiędzy obniżonym surowiczym stężeniem IGF-1 oznaczonym w pierwszej dobie OINM, a nasileniem deficytu neurologicznego określającego rozległość uszkodzenia mózgu.
3. Potwierdzono negatywny niezależny wpływ na przebieg ostrych incydentów niedokrwiennych mózgu takich czynników jak: nasilenie wyjściowego zespołu neurologicznego, podwyższona glikemia, leukocytoza, wysokie wartości CRP.
4. Związek stężenia IGF-1 z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak nasilenie deficytu neurologicznego, starszy wiek, obniżone stężenie trójiodotyroniny, podwyższona wartość CRP sugeruje pośredni wpływ insulinopodobnego czynnika wzrostu na wyniki leczenia ostrych incydentów niedokrwiennych mózgu.

# Summary

## **Prognostic value of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the course of acute ischemic events**

### Background

Cardiovascular diseases, including acute ischemic events (OINMs), have been a serious civilization problem for a long time. OINMs can occur in the form of transient ischemic attacks (TIA) or an ischemic stroke (UNM). As the second of the most common causes of death in the world and the main reason for disability in the adult population, the stroke creates serious social and economic consequences on a global scale.

As one of the growth factors, IGF-1 is a polypeptide structurally similar to insulin. Experimental studies have demonstrated the neuroprotective effect of IGF-1, which induces neurogenesis, synaptogenesis and myelination and stimulates angiogenesis in response to tissue damage caused by ischemia or brain injury. IGF-1 is an inhibitor of apoptosis, moreover, by stimulating the regeneration of damaged nerve tissue and anti-inflammatory properties, it can have a positive effect on the evolution of the ischemic focus of the brain.

In many experimental and clinical studies, beneficial effects of IGF-1 on improved neurological function after acute brain injury have been demonstrated. Its prognostic value in ischemic stroke has also been evaluated.

### Objectives of the work

The aim of the study was to assess the prognostic value of serum IGF-1 concentration in patients in the subacute phase of an acute ischemic brain incident and to determine the relationship between IGF-1 and the neurological status determining the severity of disease. The research task was also the determination of other prognostically unfavourable factors and the analysis of their correlation with IGF-1.

## Material and methods

The study was conducted in a group of 86 people (49 women and 37 men). The study group consisted of 56 patients (30 women, 26 men) aged 53-97, average age 75.5 years, who were admitted to the Department of Neurology, Second Faculty of Medicine of the Medical University of Warsaw on the first day of an acute ischemic event. The control group consisted of 30 people (19 women, 11 men) aged 50-72, average age 57.5 years with a negative history for disorders of the nervous, endocrine and respiratory systems as well as cancer and infectious diseases. The qualification for both groups was carried out in accordance with specific inclusion and exclusion criteria.

Neurological assessment, biochemical tests, computed tomography scan or magnetic resonance imaging of the head, carotid ultrasonography, electrocardiography, echocardiography and chest X-ray were performed in the study group. On the first day of the disease, the IGF-1 concentration was determined in patients.

People from the control group underwent general examination, neurological examination and marking of the IGF-1 factor in the blood.

The IGF-1 determination in the serum was performed using the chemiluminescence method of the IMMULITE 2000 analyser with an analytical sensitivity of 20 ng/mL. 3 ml blood was drawn from the ulnar vein on an empty stomach into a plastic tube. The blood was centrifuged in a 3,500 rpm centrifuge.

The diagnosis of UNM or TIA was based on clinical neurological symptoms and imaging of the head.

The course of OINM was assessed on the basis of a neurological examination carried out on the 1st and 9th day - NIHSS and mRS score. The achievement of <5pts on the NIHSS scale on the 9th day or an improvement of at least 6 points was considered to be a successful course of OINM. The factors determining the poor course of disease were severe neurological deficit on the 9th day, defined as > 4 NIHSS score and / or > 2 points in mRS, no improvement or death during hospitalization.

We analysed the correlation between IGF-1 concentration and the clinical condition of patients on days 1 and 9 of the onset of acute cerebral ischemia, the extent of ischemic lesion, risk factors and the course of disease.

## Results

In patients with OINM compared to the control group, lower concentrations of IGF-1 were found in one-dimensional analyzes, the median for both groups were 104.45 ng / mL and 144.5 ng/mL, respectively ( $p = 0.0007$ ). However, after excluding the influence of age on IGF-1 score, no statistically significant differences were visible ( $p = 0.9818$ ).

There were statistically significant differences between the patients with TIA and UNM regarding the IGF-1 ranges and the baseline neurological deficit assessed in the NIHSS. Patients with TIA had higher IGF-1 concentrations compared to subjects with UNM. Medians for both groups were 123.6 ng/mL and 96.9 ng/mL, respectively,  $p = 0.0439$ . Patients with TIA were in a better neurological condition when admitted in comparison with the patients with UNM. The medians of the NIHSS scale score for TIA and UNM were respectively 2 and 9.5 points, ( $p < 0.0001$ ).

In serum in patients with a small neurological deficit found on the first day of OINM (NIHSS  $< 5$  pts), higher concentrations of IGF-1 were observed in relation to patients with higher baseline neurological deficit (NIHSS  $> 4$ ), median of these values were 114 ng/mL and 85.5 ng/ mL ( $p = 0.0494$ ). After considering age as a factor significantly influencing IGF-1 levels, there was a tendency to lower IGF-1 concentration in the group with higher severity of neurological syndrome, but the difference was not statistically significant ( $p = 0.373$ ).

In patients with a smaller neurological deficit found on the 9th day of stroke, IGF-1 concentrations were significantly higher compared to those who died. The median IGF-1 values for these groups were 111 ng/mL and 76.9 ng/mL, respectively ( $p = 0.0059$ ).

In the group of subjects with a successful course of OINM, higher concentrations of IGF-1 were found in one-dimensional analysis, in relation to patients in whom the OINM was not successful. Medians for both groups were 111 ng/mL and 90.05 ng/mL, respectively ( $p = 0.0401$ ).

In the patients with a bad outcome, the strong factor was the severity of the initial neurological syndrome ( $p < 0.0001$ ), there was also a higher mean age ( $p = 0.0067$ ), higher blood glucose ( $p = 0.0169$ ), leucocytosis ( $p = 0.0060$ ), CRP ( $p < 0.0001$ ), lower fT3 ( $p = 0.0157$ ) and shorter APTT ( $p = 0.0149$ ). In the group of patients with adverse OINM course, atrial fibrillation was more frequent ( $p = 0.0066$ ), the cardiovascular mechanism of stroke, the stroke due to major vessel disease and the stroke with undetermined etiology



were also prevalent. A successful course occurred in all patients with lacunar stroke, while the poor final result was mainly in patients with hemispheric stroke ( $p < 0.0001$ ).

There was a statistically significant negative correlation of IGF-1 concentration with the severity of the initial neurological syndrome evaluated in the NIHSS scale, with the severity of the clinical condition assessed on the 9th day in the modified Rankin scale, with CRP, fT3 and age.

After considering in the multidimensional analyses of other strong factors determining the course of acute ischemic events and their relationship with IGF-1, it was found that high IGF-1 values independently determined the worse course of OINM, and this relationship was most strongly expressed in patients with a significant neurological deficit present on the first day of getting sick.

### Conclusions

1. High circulating levels of IGF-1 on the first day of OINM are an independent, predictive factor determining the unfavourable course of the subacute phase of stroke, and this relationship is proportional to the severity of the baseline neurological deficit.
2. There is a positive correlation between the decreased plasma IGF-1 concentration during first day of OINM and the severity of the neurological deficit determining the extent of brain damage.
3. Independent of other parameters, such factors as the severity of the initial neurological failure, elevated glycaemia, leucocytosis, high CRP values have a negative independent influence on the course of acute ischemic events.
4. The observed association of low IGF-1 concentration with neurological syndrome, the older age, increased CRP value, decreased triiodothyronine concentration which are also indicative of a worse course of OINM, suggest an indirect effect of insulin-like growth factor 1 on the outcome of the treatment of acute ischemic events.