

Peran Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) terhadap Penyakit Kardiovaskular

Fitrianisa Faradina Zubaidi^{1*}, Arina Windri Rivarti², Herpan Syafii Harahap³, Legis Ocktaviana Saputri⁴

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, The University of Mataram, Mataram, Indonesia.

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, The University of Mataram, Mataram, Indonesia.

³Department of Neurology, Faculty of Medicine, The University of Mataram, Mataram, Indonesia.

⁴Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, The University of Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/lmj.v3i3.5379>

Article Info

Received : 10 September 2024

Revised : 27 September 2024

Accepted : 11 September 2024

Abstract:

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is a key regulator of somatic growth that mediates the effects of growth hormone (GH). IGF-1 receptors are expressed by three main cell types involved in the pathogenesis of atherosclerosis: endothelial cells, macrophages, and smooth muscle cells. Recent in vivo studies have explored the effects of IGF-1 on atherosclerosis pathogenesis. This paper discusses the relationship and role of IGF-1 in cardiovascular disease. Existing studies have demonstrated the atheroprotective effects of IGF-1, particularly its ability to stabilize atherosclerotic plaques. Low levels of IGF-1 (high levels of IGFBP) are associated with an increased risk of heart disease. However, it is important to note that the existing studies primarily use animal models and have limitations, making direct conclusions about human disease pathology challenging.

Keywords: IGF-1, cardiovascular disease, atherosclerosis, atheroprotective

Citation:

Example: Zubaidi, F.F., Rivarti, A.W., & Harahap, H. S. (2024). Peran Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) terhadap Penyakit Kardiovaskular. *Lombok Medical Journal*, 3(3), 105-109. <https://doi.org/10.29303/lmj.v3i3.5379>

Pendahuluan

Penyebab utama dari kejadian penyakit kardiovaskular (CVD), seperti penyakit jantung iskemik, stroke dan penyakit arteri perifer berawal dari aterosklerosis, yaitu kondisi patologis yang dikarakteristikkan sebagai inflamasi lokal dan penebalan dinding arteri. Aterosklerosis merupakan kelainan yang memiliki patofisiologi yang kompleks. Perubahan ekspresi terjadi dari berbagai gen bersama faktor lingkungan dan gaya hidup yang menginisiasi kaskade kejadian

penyakit dan melibatkan berbagai jenis sel (misalnya, sel endotel vaskuler, sel otot polos dan makrofag) (Singh et al., 2002).

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) merupakan regulator utama dari pertumbuhan somatik (yang terjadi di masa prepubertas dan pubertas), yang memediasi banyak efek dari *growth hormone* (GH). Kadar IGF-1 di sirkulasi mencapai puncaknya pada usia remaja pertengahan dan kemudian menurun seiring dengan bertambahnya usia. Sebagian besar molekul IGF-1 di sirkulasi berbentuk kompleks

karena berikatan dengan protein pembawa yaitu *IGF binding protein* (IGFVPs), yang menghambat IGF-1 berikatan dengan reseptor insulin atau memodulasi pengikatan IGF-1 ke reseptor IGF-1 (IGF-1R). Reseptor IGF-1 diekspresikan oleh tiga sel utama yang berperan dalam patogenesis aterosklerosis yaitu, sel endotel, makrofag dan sel otot polos. Penelitian *in vivo* terbaru telah membahas mengenai efek IGF-1 terhadap patogenesis aterosklerosis (Allard & Duan, 2018). Dalam tulisan ini akan dibahas mengenai hubungan dan peran IGF-1 terhadap penyakit jantung dan pembuluh darah.

IGF-1 dan Penyakit Kardiovaskuler

IGF-1 mempengaruhi fungsi vaskuler dan memiliki efek protektif terhadap aterosklerosis melalui beberapa cara, berperan sebagai antiinflamasi, antiapoptosis dan stimulasi angiogenesis (Higashi et al., 2016). IGF-1 juga menstimulasi produksi *nitric oxide* di sel endotel dan sel otot polos melalui aktivasi *nitric oxide synthetase* melalui katalisasi fosforilasi Akt, yang juga berperan dalam meningkatkan kontraktilitas jantung saat latihan fisik (Burgos et al., 2017). Terdapat bukti lain bahwa IGF-1 juga memiliki efek yang tidak langsung terhadap sistem kardiovaskuler dengan meningkatkan sensitivitas insulin (Yakar et al., 2001).

Penyakit Arteri Koroner

Studi menunjukkan hubungan antara kadar IGF-1 yang rendah dengan prevalensi penyakit arteri koroner (CAD) yang tinggi (Laughlin et al., 2004). Pasien akromegali yang memiliki kadar GH dan IGF-1 yang berlebih, dapat menyebabkan kardiomiopati akromegali, yang dikarakteristikan sebagai hipertrofi biventrikuler, disfungsi sistolik dan diastolik, dan gagal jantung kongestif (Sharma et al., 2017). Namun, Petrossians et al. menemukan dari 3173 pasien dengan akromegali, yang memiliki penyakit kardiovaskuler serius hanya <5% pasien (Petrossians et al., 2017). Defisiensi GH menyebabkan gangguan aliran darah karena gangguan vasodilatasi pembuluh darah yang tergantung NO (Elhadd et al., 2001). Suplementasi GH menunjukkan penurunan resiko penyakit kardiovaskuler (Burger et al., 2006).

Studi observasional dalam skala besar menunjukkan hubungan antara IGF-1 terhadap 10.600 subjek yang menderita penyakit koroner. Hasilnya menunjukkan kadar IGF-1 secara signifikan rendah pada pasien yang perkembangan penyakitnya menjadi *acute coronary syndrome*. Sedangkan pada pasien yang memiliki kadar IGF-1 tertinggi dapat menurunkan resiko berkembangnya infark miokard sampai 55% (Ruidavets et al., 2011). Studi yang sama ditunjukkan pada skala yang lebih kecil yaitu 36 pasien yang menunjukkan kadar IGF-1 secara signifikan rendah pada pasien dengan *early onset CAD* (De Lorenzo et al., 2016).

Stroke

Studi menunjukkan bahwa IGF-1 memiliki efek protektif terhadap stroke iskemik (Shaheen et al., 2018). Saber et al. menggunakan penelitian observasional pada 757 subjek dalam *Framingham Heart Study*, mengungkapkan bahwa insidensi stroke iskemik paling rendah berada pada pasien yang memiliki kadar IGF-1 sirkulasi dengan kuartil tertinggi, terutama pada pasien diabetes dan pasien yang memiliki rasio *waist-hip* yang tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa kadar IGF-1 sirkulasi yang rendah berhubungan dengan peningkatan resiko stroke iskemik pada pasien dengan diabetes atau obesitas (Saber et al., 2018).

Banyak penelitian yang menghubungkan antara IGF-1 dengan *common carotid intima-media thickness* (CC-IMT). Pada individu obes tanpa kelainan metabolik, menunjukkan bahwa IGF-1 memiliki efek protektif terhadap CC-IMT (Abd El-Hafez et al., 2014). IGF-1 diperkirakan dapat menstimulasi hiperplasia dari sel otot polos pada aterosklerosis tahap awal namun pada tahap akhir IGF-1 berperan dalam meningkatkan stabilitas plak yang terbentuk (Wang et al., 2012).

Peripheral Arterial Disease (PAD)

Studi yang menghubungkan antara IGF-1 dengan PAD masih terbatas. Urbaonavicience et al. melaporkan bahwa kadar IGF-1 yang rendah terdapat pada pasien dengan *critical limb ischemia*. Pada studi *cross-sectional* yang membandingkan pasien PAD dengan kelompok kontrol,

menemukan bahwa kadar *Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3* (IGFBP-3) pada kelompok PAD lebih rendah, terutama pasien yang memiliki *ankle/brachial index* yang lebih rendah dari median. Selain itu, juga ditemukan transfemoral gradient CRP yang tinggi, merupakan *marker* menanda inflamasi, secara independen berhubungan dengan transfemoral gradient IGF-1 yang rendah dan transfemoral gradient IGFBP-3 yang tinggi (Brevetti et al., 2008).

Efek Ateroprotektif IGF-1

Kadar IGF-1 sistemik diketahui berkorelasi terbalik dengan kejadian aterosklerosis, konsisten dengan efek ateroprotektif dari IGF-1. Infus IGF-1 secara sistemik, terbukti menurunkan kejadian aterosklerosis pada mencit (Sukhanov et al., 2007). Penelitian dengan menggunakan mencit dengan *hepatic jak2 deficiency*, yang menyebabkan gangguan jalur persinyalan GH, sehingga kadar IGF-1 sirkulasi lebih rendah, menunjukkan peningkatan kejadian aterosklerosis dan hal ini berhubungan dengan kadar IGF-1 yang rendah (Sivasubramaniyam et al., 2017). Studi oleh Svensson et al. dengan memberikan diet yang menginduksi pembentukan *fatty streak* pada mencit dengan inaktivasi IGF-1, sehingga kadar IGF-1 serum lebih rendah 80% dibandingkan normal menunjukkan peningkatan pembentukan *fatty streak* pada mencit dengan defisiensi IGF-1. Peningkatan pembentukan *fatty streak* ini berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol serum dan tanda-tanda inflamasi sistemik, aktivasi endotel dan infiltrasi makrofag pada dinding vaskuler (Svensson et al., 2016). Hal ini konsisten dengan efek ateroprotektif dari IGF-1.

Peningkatan kadar IGF-1 di sirkulasi tidak hanya menurunkan jumlah plak aterosklerosis, namun juga menginduksi perubahan fenotip pada plak, yang dapat dilihat melalui penurunan jumlah makrofag, penurunan ekspresi sitokin pro-inflamasi, penurunan stress oksidatif, penurunan kejadian apoptosis dan peningkatan jumlah sel otot polos dan kolagen (Sukhanov et al., 2007, 2011). Sebaliknya, kadar IGF-1 sirkulasi yang rendah pada mencit berhubungan dengan peningkatan fenotip inflamasi dan peningkatan kejadian aterosklerosis (Sivasubramaniyam et al., 2017;

Sukhanov et al., 2011). Observasi ini menunjukkan bahwa IGF-1 mengurangi proses inflamasi dan menstabilkan fenotip plak, merupakan efek terapeutik IGF-1 untuk mencegah timbulnya kejadian klinis akibat rupturnya plak.

Kesimpulan

Studi-studi yang telah ada berhasil menunjukkan efek ateroprotektif IGF-1, terutama kemampuan khususnya untuk membuat plak aterosklerosis menjadi lebih stabil. Kadar IGF-1 yang rendah (kadar IGFBP yang tinggi) berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit jantung. Namun perlu diketahui bahwa studi-studi yang ada masih menggunakan hewan coba, masih memiliki keterbatasan dan tidak secara langsung dapat disimpulkan dengan patologi penyakit manusia.

References

- Abd El-Hafez, H., Elrakhawy, M. M., El-Baiomy, A. A., & El-Eshmawy, M. M. (2014). Carotid Intima Media Thickness Is Independently Associated with Male Gender, Middle Age, and IGF-1 in Metabolically Healthy Obese Individuals. *ISRN Obesity*, 2014, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2014/545804>
- Allard, J. B., & Duan, C. (2018). IGF-binding proteins: Why do they exist and why are there so many? *Frontiers in Endocrinology*, 9(APR), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117>
- Brevetti, G., Colao, A., Schiano, V., Pivonello, R., Laurenzano, E., Di Somma, C., Lombardi, G., & Chiariello, M. (2008). IGF system and peripheral arterial disease: Relationship with disease severity and inflammatory status of the affected limb. *Clinical Endocrinology*, 69(6), 894-900. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03269.x>
- Burger, A. G., Monson, J. P., Colao, A. M., & Klibanski, A. (2006). Cardiovascular risk in patients with growth hormone deficiency: Effects of growth hormone substitution. *Endocrine Practice*, 12(6), 682-689. <https://doi.org/10.4158/EP.12.6.682>
- Burgos, J. I., Yeves, A. M., Barrena, J. P., Portiansky, E. L., Vila-Petroff, M. G., & Ennis, I. L. (2017). Nitric oxide and CaMKII: Critical steps in the cardiac contractile response To IGF-1 and swim training. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 112, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.08.014>
- De Lorenzo, A., Moreira, A. S. B., Souza, E. G., & Oliveira, G. M. M. (2016). Insulin-like growth factor-1 in early-onset coronary artery disease: Insights into the pathophysiology of

- atherosclerosis. *International Journal of Cardiology*, 202, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.032>
- Elhadd, T. A., Abdu, T. A., Oxtoby, J., Kennedy, G., McLaren, M., Neary, R., Belch, J. J. F., & Clayton, R. N. (2001). Biochemical and biophysical markers of endothelial dysfunction in adults with hypopituitarism and severe GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(9), 4223–4232. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7813>
- Higashi, Y., Sukhanov, S., Shai, S. Y., Danchuk, S., Tang, R., Snarski, P., Li, Z., Lobelle-Rich, P., Wang, M., Wang, D., Yu, H., Korthuis, R., & Delafontaine, P. (2016). Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Deficiency in Macrophages Accelerates Atherosclerosis and Induces an Unstable Plaque Phenotype in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*, 133(23), 2263–2278. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021805>
- Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., Criqui, M. H., & Kritiz-Silverstein, D. (2004). The Prospective Association of Serum Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-1 Levels with All Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(1), 114–120. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030967>
- Petrossians, P., Daly, A. F., Natchev, E., Maione, L., Blijdorp, K., Sahnoun-Fathallah, M., Auriemma, R., Diallo, A. M., Hulting, A. L., Ferone, D., Hana, V., Filipponi, S., Sievers, C., Nogueira, C., Fajardo-Montañana, C., Carvalho, D., Hana, V., Stalla, G. K., Jaffrain-Réa, M. L., ... Beckers, A. (2017). Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocrine-Related Cancer*, 24(10), 505–518. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253>
- Ruidavets, J. B., Luc, G., Machez, E., Genoux, A. L., Kee, F., Arveiler, D., Morange, P., Woodside, J. V., Amouyel, P., Evans, A., Ducimetière, P., Bingham, A., Ferrières, J., & Perret, B. (2011). Effects of insulin-like growth factor 1 in preventing acute coronary syndromes: The PRIME study. *Atherosclerosis*, 218(2), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.034>
- Saber, H., Himali, J. J., Beiser, A. S., Shoamanesh, A., Pikula, A., Roubenoff, R., Jose, R., Kase, C. S., Vasan, R. S., & Study, H. (2018). Serum Insulin-Like Growth Factor 1 and the risk of Ischemic Stroke: The Framingham Study Hamidreza. *Stroke*, 48(7), 1760–1765. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.01656>
- 3.Serum
- Shaheen, H., Sobhy, S., Mously, S. El, Niazi, M., & Gomaa, M. (2018). *Insulin-Like Growth Factor-1 in Acute Ischemic Stroke*.
- Sharma, M. D., Nguyen, A. V., Brown, S., & Robbins, R. J. (2017). Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 13(2), 64–67. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-64>
- Singh, R., Mengi, S., Xu, Y.-J., Arneja, A., & Dhalla, N. (2002). Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process Raja. *Exp Clin Cardiol*, 7(1), 40–53. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7920-4_9
- Sivasubramaniyam, T., Schroer, S. A., Li, A., Luk, C. T., Shi, S. Y., Besla, R., Dodington, D. W., Metherel, A. H., Kitson, A. P., Brunt, J. J., Lopes, J., Wagner, K. U., Bazinet, R. P., Bendeck, M. P., Robbins, C. S., & Woo, M. (2017). Hepatic JAK2 protects against atherosclerosis through circulating IGF-1. *JCI Insight*, 2(14), 1–17. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93735>
- Sukhanov, S., Higashi, Y., Shai, S. Y., Blackstock, C., Galvez, S., Vaughn, C., Titterington, J., & Delafontaine, P. (2011). Differential requirement for nitric oxide in IGF-1-induced anti-apoptotic, anti-oxidant and anti-atherosclerotic effects. *FEBS Letters*, 585(19), 3065–3072. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.08.029>
- Sukhanov, S., Higashi, Y., Shai, S. Y., Vaughn, C., Mohler, J., Li, Y., Song, Y. H., Titterington, J., & Delafontaine, P. (2007). IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(12), 2684–2690. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.156257>
- Svensson, J., Sjögren, K., Levin, M., Borén, J., Tivesten, Å., & Ohlsson, C. (2016). Increased diet-induced fatty streak formation in female mice with deficiency of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocrine*, 52(3), 550–560. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0809-1>
- Wang, J., Razuvaev, A., Folkersen, L., Hedin, E., Roy, J., Brismar, K., & Hedin, U. (2012). The expression of IGFs and IGF binding proteins in human carotid atherosclerosis, and the possible role of IGF binding protein-1 in the regulation of smooth muscle cell proliferation. *Atherosclerosis*, 220(1), 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.032>
- Yakar, S., Liu, J. L., Fernandez, A. M., Wu, Y., Schally, A. V., Frystyk, J., Chernausk, S. D., Mejia, W., & Le Roith, D. (2001). Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity. *Diabetes*, 50(5),

1110-1118.

<https://doi.org/10.2337/diabetes.50.5.1110>