

# Akut Koroner Sendromlarda İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 Düzeyleri ve Prognozla İlişkisi

## Serum Level of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Acute Coronary Syndromes and Relationship with Prognosis

Dr. Cevad Şekuri, Dr. Özlem Arslan, Dr. Ozan Ütük, Dr. Özgür Bayturan  
Dr. Ece Onur\*, Dr. Uğur Kemal Tezcan, Dr. Talat Tavlı

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ve Biyokimya\* Anabilim Dalı, Manisa

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma, serum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ve dolaşımdaki taşıyıcısı olan IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'ün akut koroner sendromlardaki (AKS) düzeylerinin saptanması ve prognozla ilişkisini araştırmak için planlandı.

**Yöntem:** Çalışmamıza 22'si erkek, 8'i kadın toplam 30 AKS'lu hasta alındı. Hastaların 20'si akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), 10'u ise ST yükselmez AKS'lu olgu idi. Olgular 20 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı. Olguların ilk 24 saat içinde ve 90. gün olmak üzere 2 kez kan örnekleri alındı. Bütün hastalar 90 gün içinde kardiyovasküler ölüm, re-infarktüs, revaskülarizasyon ve ölümcül aritmiler açısından takip edildi. Serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri radyoimmün analizi yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmamızda, STEMI grubunda IGF-I düzeyleri, kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmış iken ( $105 \pm 84$ 'e ng/ml karşın  $715 \pm 150$  ng/ml,  $p < 0.0001$ ). ST yükselmez AKS grubunda anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların tümünde kontrol grubuna göre IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. ST yükselmeli miyokard infarktüsülü hastalarda, 90. gün IGF-I düzeyleri belirgin olarak artmıştı ( $105 \pm 84$ 'e ng/ml karşın  $356 \pm 72$  ng/ml,  $p = 0.025$ ). Takip süresince kardiyovasküler olaylar ile IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

**Sonuç:** ST yükselmeli miyokard infarktüsü grubunda serum IGF-I düzeylerinin belirgin olarak azalması, IGF-I'in bir nekroz göstergesi olabileceğini göstermektedir. Ancak azalmış IGF-I düzeylerinin 90 günlük komplikasyonlarla anlamlı bir ilişkisinin bulunmaması, bunun negatif prognostik bir gösterge olamayacağını göstermektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 209-12*)

**Anahtar kelimeler:** Akut koroner sendromu, insülin benzeri büyüme faktörü, IGF-bağlayıcı protein-3

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the present study was to examine the levels of insulin-like growth factor (IGF-I) and binding protein-3 (IGFBP-3) in acute coronary syndrome (ACS) and their relationship with prognosis.

**Methods:** Thirty patients with ACS (22 male, 8 female) were included in our study. Patient's population included 20 patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) and 10 with non-ST-elevation ACS. Death, re-infarction, revascularization and malignant arrhythmia were monitored during 3 months. Study group was compared with 20 healthy subjects (Controls). Blood samples were collected in the first 24 hours and at the end of third month. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels were determined by radioimmunoassay method.

**Results:** We found decreased level of IGF-I only in the STEMI group ( $105 \pm 84$  ng/ml vs.  $715 \pm 150$  ng/ml,  $p < 0.0001$ ). There were no significant differences in IGFBP-3 levels between two groups. Serum IGF-I levels were significantly increased after 3rd month in the STEMI group ( $356 \pm 72$  ng/ml vs.  $105 \pm 84$  ng/ml,  $p = 0.025$ ). There was no relationship between IGF-I, IGFBP-3 levels and cardiovascular events occurred during 90 days of follow-up.

**Conclusion:** These data allows to suggest that significantly decreased level of IGF-I in STEMI group of ACSs can be used as a marker of myocardial necrosis. There was no relationship between IGF-I level and cardiovascular events occurred in 90 days, so this parameter can not be used as a negative prognostic factor. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 209-12*)

**Key words:** Acute coronary syndrome, insulin-like growth factor, IGF-binding protein-3

### Giriş

İnsülin direnci veya metabolik sendromun (MS) bir çok özelliği akut koroner sendromlu olgularda bulunmaktadır (1). İnsülin

direnci sendromu ateroskleroz gelişiminden sorumlu olup hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü ve obezite komponentlerini içermektedir (2-3). Son zamanlarda MS'ün insülin benzeri büyüme

faktörü-1 (İGF-I) ve bağlayıcı (binding) proteinleri (İGFBP-1-6) gibi yeni bileşenleri tanımlanmıştır (4). Serum İGF-I esas olarak karaciğer ve böbreklerden, bunun yanında daha az miktarda endotel, düz kas hücreleri ve kardiyak miyositlerden eksprese olan bir proteindir (5-6). İnsülin ve büyüme hormonu (GH), İGF-I sekresyonunu stimüle ederken; interlökin-1 (İL-1) ve kortizol, İGF-I'in sekresyonunu inhibe etmektedir (7-8). Ayrıca İGF-I, insülin seviyesini düşürerek glikoz metabolizmasını düzenlemekte ve aynı zamanda insülin duyarlılığını artırmakta ve lipid profilini olumlu yönde etkilemektedir (9).

Kardiyak yapıların gelişiminde, kasılma fonksiyonunda, kalp atımı ve ejeksiyon fraksiyonu üzerinde İGF-I'in olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan deneysel çalışmalar sonucunda; İGF-I'in, kalp kontraktilesini ve kardiyak performansı artırdığı, aynı zamanda duvar stresini azalttığı belirtilmiştir (10). Miyokard hücrelerinde GH ve İGF-I reseptörleri eksprese edilebilmektedir. Bu nedenle GH, kalp üzerine hem doğrudan hem de lokal ya da sistemik İGF-I indüksiyonu ile etki göstermektedir. Ancak İGF-I etkisini endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmalarla yapabilmektedir (11). İGF-I, K kanallarını aktive ederek, vasküler endoteliumdan nitrik oksit ekspresyonunu başlatmaktadır. Ayrıca hücre içi kalsiyum düzeyini azaltmaktadır. Miyokardiyal iskeminin farklı modellerinde İGF-I, infarktüs boyutunu azaltarak koroner arteriyolların dilatasyonuna neden olmaktadır (12-14).

Akut miyokard infarktüsünde (AMI) ve iskemii sonrası hibernasyonda, insülin duyarlılığında yetersizlik olduğu gösterilmiştir (15-16). Miyokard infarktüsün akut fazında İGF-I'in belirgin olarak azaldığı bilinmektedir (17). Ancak tüm akut koroner sendromları (AKS) içeren hasta grubunda İGF-I ve dolaşımdaki taşıyıcı proteini olan İGFBP-3 düzeylerine ilişkin yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden çalışmamızda akut koroner sendromlardaki İGF-I, İGFBP-3 düzeyleri ve prognozla olan ilişkisi araştırılmıştır.

## Yöntemler

Çalışmaya 2001 yılı Eylül-Kasım ayları arasında kliniğimiz koroner yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 30 akut koroner sendromlu hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 59.5±10.9 yıl idi. Olguların 22'si erkek, 8'i kadın idi. Akut koroner sendromu dağılımına bakıldığında hastaların 20'si akut ST elevasyonlu Mİ, 8'i kararsız anjina pectoris (UAP) ve 2'si ST yükselmez Mİ idi. Aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin bulunması halinde akut Mİ olarak kabul edildi: 1- akut Mİ için spesifik EKG değişiklikleri, 2- 30 dakikayı bulan göğüs ağrısı, 3- serum kreatin kinaz (CK), CK-MB aktivasyonunda yükselme saptanması. Kararsız anjina pectoris ve NSTEMİ tanısı AHA/ACC kılavuzu tanı kriterlerine göre konuldu. Hastaların tamamına tam bir kardiyolojik fizik muayene yapıldıktan ve tanı kesinleştikten sonra konvansiyonel tedaviye başlandı. Tüm olgulardan çalışmaya alınmaları için sözlü izin alınmıştır. Bütün hastalar 90 gün içinde kardiyovasküler ölüm, reinfarktüs, revaskülarizasyon ve ölümcül aritmiler açısından takip edildi. Belirgin konjestif kalp yetersizliği olan (Killip sınıfı 3-4), diyabeti olanlar ve vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üstünde olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu koroner arter hastalığı ve diyabeti olmayan 14'ü erkek, 8'i kadın toplam 20 sağlıklı gönüllüden (ort yaş:56±9) oluşturuldu. Hastaların 12 saatlik açlık süresi takiben venöz kan örnekleri alındı. Total kolesterol, trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol analizleri yapıldı. Total kolesterol

ve TG standart enzimatik kolorimetrik (Roche Diagnostic, GmbH Mannheim Germany) yöntemle ölçüldü; HDL, diğer kolesterol fragmanlarının presipitasyonu sonucu; LDL ise Freidewald formülünden elde edildi. Ölçümler mg/dl olarak verildi.

**Radiyoimmün analizi (RIA):** Kan örnekleri yatıştan sonraki 24 saat içinde ve 90 gün sonra alındı. Serum örneklerinden İGFBP-3'ü İGF-I'den kısmen ayırmak için asit-etanol ekstraksiyonu uygulandı. Radiyoimmün analizi yöntemi uygulanırken İGF-I'in İGFBP ile interferansını önlemek için İodine-125 işaretli İGF-I radiyoligandları kullanıldı. Serum İGFBP-3 konsantrasyonunun tayini için RIA yöntemi kullanıldı. İşlem için İGF-I IRMA C.T. (BC 1010) BIOCIDE S.A. kiti kullanıldı.

**İstatistiksel Analiz:** Elde edilen değerlerin istatistiksel analizleri için SPSS 10.0 Windows bilgisayar paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kantitatif değişkenler ise % olarak ifade edildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler Wilcoxon Signed-rank testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı.

## Bulgular

Her iki grubun demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Çalışmamıza alınan ST yükselmeli Mİ olgularının CK ve CK-MB düzeyleri, sırasıyla; 1635±546 u/l ve 134±77 u/ml idi. Çalışmamızda akut koroner sendromlu hastaların, ST yükselmeli Mİ grubunda İGF-I düzeyleri, UAP ve ST yükselmez Mİ grubu ve kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmış bulundu (105±84; 715±150 ng/ml; p<0.0001). ST yükselmez akut koroner sendromlu olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İGF-I ve düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2). Hastaların tümünde (ST yükselmeli Mİ grubu dahil) kontrol grubuna göre İGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.05). Olguların 3 ay sonra yapılan tetkiklerinde ST yükselmeli Mİ'li hastalarda İGF-I düzeyleri belirgin olarak artmıştı (105±84'e karşın 356±72, p<0.001). Geri kalan hastalarda anlamlı bir değişiklik olmamıştı. Ancak ST yükselmez AKS'lu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında başlangıçta anlamlı bir farklılık göstermeyen İGF-I düzeylerinin 90. günde daha düşük olduğu dikkat çekmekte idi. Olgularda 90 günlük takip süre-

**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri**

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=20)
Yaş, yıl	59.5±10.9	55.2±10.7
Cinsiyet (E/K), n	22/8	14/6
STEMİ/NSTEMİ-UAP, n	20/10	-
Sigara kullanımı, n(%)	17(56)	10(50)
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	27.5±3.1	24.5±2.2
AKŞ, mg/dl	97.4±25.9	82.3±12.4
Total kolesterol, mg/dl	201.4±15.7	185.5±13.2
LDL-K, mg/dl	131.3±39.6	106.1±24.4
HDL-K, mg/dl	45±8	53±10
TG, mg/dl	157±9	120±11
SKB, mmHg	135.3±14.5	130.7±15.6
DKB, mmHg	78.8±12.6	65.6±10.9
LVEF, %	48.0±10.4	60.2±12.3

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. AKŞ-Açlık kan şekeri, DKB: diyastolik kan basıncı, HDL-K: yüksek yoğunluklu kolesterol, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LDL-K: düşük yoğunluklu kolesterol, NSTEMİ: ST yükselmeli olmayan Mİ, SKB:sistolik kan basıncı, STEMİ: ST yükselmeli miyokard infarktüsü, TG: trigliserid, TK: total kolesterol, UAP: Kararsız angina pectoris, VKİ: Vücut kitle indeksi

sinde gelişen komplikasyonlarla (revaskülarizasyon, ölüm, ölümcül aritmiler) IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 2).

## Tartışma

Çalışmamızdan elde edilen en önemli sonuç, akut ST yükselmeli MI'nin erken fazında IGF-I düzeyinin belirgin olarak düşük bulunması idi. Ancak serum IGFBP-3 düzeylerinde IGF-I'deki gibi bir azalma saptanmadı. Çalışmaya alınan olguların IGF-I düzeylerinde sadece ST yükselmeli MI grubunda anlamlı azalmanın olması, UAP ve NSTEMI grubunda ise bu azalmanın olmaması dikkat çekmekte idi. Akut ST yükselmeli MI olgularında IGF-I düzeyi 3. ayda kontrol grubuna benzer düzeylerde saptandı. Ayrıca olgularda 90 günlük takip süresince gelişen kardiyovasküler komplikasyonlarla IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Büyüme hormonunun başta mitojenik etki olmak üzere doku lar üzerindeki pek çok etkisini IGF-I yoluyla gerçekleştirdiği bilinmektedir (9). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in dolaşımında 6 bağlayıcı proteini (IGFBP-1-6) bulunmaktadır. Bu proteinler içinde en önemli peptid olduğu ve IGF'e bağımlı ve bağımsız etkilerinin olması nedeniyle çalışmamızda IGF-I ile tek bağlayıcı protein olarak IGFBP-3 düzeyine bakılmıştır.

Hem klinik hem de deneysel çalışmalar kardiyak fonksiyon bozukluklarının anormal IGF-I düzeyleri ile ilgisi olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IGF-I düzeyleri ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca in vitro çalışmalarda, IGF-I'in damar düz kas hücreleri, miyointimal proliferasyonunda ve intimal kalınlaşmada önemli rolü olduğu gösterilmiştir (18-20). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin bir çok kalp hastalıklarının göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Serum IGF-I'in hem akut, hem de uzun dönem kardiyovasküler etkileri vardır. İn vitro ve deneysel çalışmalar IGF-I'in akut dönemde kalbin ard-yükünü ve intrinsek pozitif inotropik etkiye azalma yaptığını göstermiştir. Bu etkilerle birlikte IGF-I, miyofibril oluşumunu stimüle ettiği bilinmektedir (21). Serum IGF-I'in uzun dönem etkileri ile ilgili sınırlı çalışmalar mevcuttur. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada hem normal hem de kalp yetersizliği durumlarında IGF-I'in yetişkin kardiyak miyositler üzerinde kalsiyumun miyofilamentlere geçişini artırarak suretiyle pozitif inotropik etki yaptığı gösterilmiştir (22). Yine bir başka deneysel çalışmada IGF-I'in dilate kardiyomiopatiye kardiyomiyositlerin apoptozisini baskılayarak kardiyak fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (23).

Akut miyokard infarktüsü geçiren 52 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada göğüs ağrısının başlangıcından itibaren ilk 5 gün ve sonraki 6 ve 12 haftalık izlem dönemlerinde IGF-I düzeyleri çok hafif bir azalma göstermekle beraber tüm çalışma boyunca normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada ilk 6 saat içindeki GH düzeyi 3. gündeki düzeye nazaran hemen hemen üç kat fazladır. İki yıllık takip süresinde kaybedilen hastaların ise GH rezistansını gösterir şekilde GH düzeyleri yüksek, IGF-I düzeyleri ise düşük bulundu. Bu olguların 6 haftalık izlemlerinde ise GH ya da IGF-I düzeyleri ile sol ventrikül fonksiyonları arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (24). Aynı hasta grubunda (23 hasta) yapılan bir başka çalışmada, bizim elde ettiğimiz bulgular gibi, MI'nin erken fazında IGF-I düzeyleri sağlıklı kontrollere ve kronik faza göre belirgin olarak azalmış bulunmuştur. Bu çalışmada, akut fazda GH düzeyi ve insulin konsantrasyonunda her hangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Ayrıca komplikasyon gelişen hastalardaki IGF-I düzeyleri gelişmeyenlere göre belirgin olarak düşük saptandı (25). Spallarossa ve ark.ları (26) tarafından yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastalarda, ciddi koroner arter darlığı olanlarda IGF-I düzeyleri olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır.

Deneysel olarak oluşturulan miyokard infarktüsü takiben meydana gelen nöro-hormonal değişiklikler sonucu IGF-bağlayan proteinlerde azalma olduğu aynı zamanda bu azalmanın IGF-I düzeyleri ile doğrudan korelasyon gösterdiği bilinmektedir (27,28). Ancak bizim çalışmamızda tüm olgularda IGFBP-3 düzeylerinde IGF-I'deki gibi bir azalma saptanmaması IGF-I düzeyindeki azalmanın akut evre ile ilgili bir durum olduğunu göstermektedir. Ayrıca gruplar arasında 90 gün içinde gelişen komplikasyonlarla IGF-I düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Serum IGF-I düzeyinde sadece ST yükselmeli MI grubunda anlamlı azalmanın olması, kararsız anjina ve non ST yükselmeli MI grubunda ise bu azalmanın görülmemesi IGF-I'in bir miyokard nekrozu göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda sağlıklı bir yorum yapılabilmesi için kararsız angina ve non ST yükselmeli MI grubunun daha fazla sayıda inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Akut ST yükselmeli MI grubunda saptanan düşük IGF-I düzeyi 3 ay sonra yaklaşık 3.5 kat artmaktadır. Ancak bu düzeyin kontrol grubuna göre daha düşük olması, bu olgularda MI sonrası IGF-I düzeyi ile doku iyileşmesi ve yeniden biçimlenme süreci arasında bir bağlantı olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçla birlikte akut ST yükselmeli MI'da IGF-I'in belirgin bir şekilde düşük bulunması kalp yetersizliği gelişimi ve kötü gidişatın bir göstergesi olabileceği, ayrıca IGF-I'in akut MI'da patogenetik rolünün olabileceğini unutmamak gerekmektedir. Ayrıca biz çalışmamızda IGF-I ve

**Tablo 2. Olguların bazal IGF-I ve IGFBP-3 değerleri**

	AMI (n=20)	NSTE AKS (n=10)	Kontrol (n=20)	P(1)	P(2)
IGF-I, ng/ml	105±84	690±110	715±150	P<0.0001	P<0.0001
IGFBP-3, ng/ml	775±141	779±57	790±135	AD	AD
IGF-I, ng/ml 3.ay	356±72	694±90	-	P<0.001	-
IGFBP-3, ng/ml 3.ay	785±130	783±57	-	AD	-
Revaskülarizasyon	2	3	-	-	-
Ölüm	0	0	-	-	-
Ölümcül aritmi	1	0	-	-	-

<sup>(P1)</sup> AMI grubu ile NSTE AKS grubu arasındaki karşılaştırma

<sup>(P2)</sup> AMI grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

AMI: akut miyokard infarktüsü, AD: anlamlı değil, IGF-I: insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP-3: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, NSTE AKS: ST yükselmeli olmayan akut koroner sendrom.

İGFBP-3'ün 90 günlük komplikasyonlarla ilişkisinin olmadığını saptadık. Bu sonuç, İGF-I'in negatif prognostik bir faktör olamayacağını göstermektedir. Ancak bu verilerin doğruluklarının kanıtlanması için gelecekte yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Sonuç olarak; İGF-I düzeyinin akut koroner sendromların ancak ST yükselmeli MI grubunda belirgin olarak azaldığı saptandı. Bu olgularda İGF-I düzeyinin çok önemli tanısal değerinin olabileceğini göstermektedir.

### Kaynaklar

1. Ferrannini E, Häfner SM, Mitchel BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-22.
2. Möller DE, Flier JS. Insulin-resistance mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-48.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
4. Mogul HR, Marshal M, Frey M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 as a marker for hyperinsulinemia in obese menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4492-5.
5. Li Q, Li B, Wang X, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-I in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 1997; 100: 1991-9.
6. Freestne NS, Ribaric S, Mason WT. The effect of insulin-like growth factor-I on adult rat cardiac contractility. *Mol Cell Biochem* 1996; 163/164: 223-9.
7. Fan J, Wojnar MM, Theodorakis M, Lang CH. Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-I mRNA and peptide and IGF-binding proteins by interleukin-1. *Am J Physiol* 1996; 270: R621-9.
8. Lang CH, Farr J, Cooney R, Vary TC. IL-1 receptor antagonist attenuates sepsis-induced alterations in the IGF system and protein synthesis. *Am J Physiol* 1996; 270: E430-7.
9. Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 2049-61.
10. Moran AM, Colan SD, Majzoub JA, Newburger JW. Exogenous growth hormone: a new therapy for dilated cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000; 12: 125-32.
11. Volterrani M, Giustina A, Manelli F, et al. Role of growth hormone in chronic heart failure: therapeutic implications. *Ital Heart J* 2000; 1: 732-8.
12. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, et al. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest* 1996; 98: 2706-13.
13. Inishi Y, Okuda T, Arakawa T, Kurokawa K. Insulin attenuates intracellular calcium responses and cell contraction caused by vasoactive agents. *Kidney Int* 1994; 45: 1318-25.
14. Li B, Setoguchi M, Wang X, et al. Insulin-like growth factor-I attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res* 1991; 84: 1007-19.
15. Kluge A, Zimmermann R, Weihrauch D, et al. Coordinated expression of the insulin-like growth factor system after microembolisation in porcine heart. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 324-31.
16. Kluge A, Zimmermann R, Münkel B, et al. Coordinated expression of the insulin-like growth factor-I is involved in inflammation-linked angiogenic processes after microembolisation in porcine heart. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 407-15.
17. Redaelli G, Malhotra A, Li B, et al. Effects of constitutive overexpression of insulin-like growth factor-I on the mechanical characteristics and molecular properties of ventricular myocytes. *Circ Res* 1998; 82: 594-603.
18. Bornfeldt KE, Arnquist HJ. Proliferation of vascular smooth muscle cells and regulation by insulin-like growth factor I and insulin. *Diabetologia* 1992; 35: 104-8.
19. Yamamoto M, Yamamoto K. Growth regulation in primary culture of rabbit arterial smooth muscle cells by platelet derived growth factor, insulin-like growth factor-I and epidermal growth factor. *Exp Cell Res* 1994; 212: 62-8.
20. Motomura N, Lou H, Orskov H, et al. Exposure of vascular allografts to insulin-like growth factor-I (IGF-I) increases vascular expression of IGF-I ligand and receptor protein and accelerates arteriosclerosis in rats. *Transplantation* 1998; 65: 1024-30.
21. Donath MY, Zapf J. Insulin-like growth factor-I: an attractive option for chronic heart failure?. *Drugs Aging* 1999; 15: 251-4.
22. Kinugawa S, Tsutsui H, Ide T, et al. Positive inotropic effect of insulin-like growth factor-I on normal and failing cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 157-64.
23. Lee WL, Chen JW, Ting CT, et al. Insulin-like growth factor-I improves cardiovascular function and suppresses apoptosis of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy. *Endocrinology* 1999; 140: 4831-40.
24. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E, Rosen C. IGF-I and ischemic heart disease in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 860-1.
25. Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 26-32.
26. Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, et al. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 200-2.
27. Rajkumar K, Krsek M, Dheen ST, Murphy LJ. Impaired glucose homeostasis in insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 98: 1818-25.
28. Murphy LJ, Rajkumar K, Molnar P. Phenotypic manifestations of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 overexpression in transgenic mice. *Prog Growth Factor Res* 1995; 6: 425-32.