

IGF-1 – nowy czynnik ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych?

IGF-1 – a new risk factor for coronary atherosclerosis

Paweł Burchardt¹, Anna Goździcka-Józefiak², Tomasz Siminiak¹

¹Szpital Rehabilitacyjno-Kardiologiczny w Kowanówku, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

²Zakład Wirusologii Molekularnej, Uniwersytet im. A. Mickiewicza, Poznań

Kardiologia Pol 2006; 64: 1297-1302

Etiologia miażdżycy naczyń i występujących w jej przebiegu ostrych zespołów wieńcowych badana jest od wielu lat. Wiele badań eksperymentalnych i klinicznych dowiodło istotności hipotezy o roli długoterminowego procesu obronnego wobec czynników uszkadzających ścianę naczyń w indukowaniu zmian chorobowych. Dodatkowo powstawanie lokalnego stanu zapalnego może mieć różne przyczyny, rozpoczynając od zaburzeń gospodarki lipidowej, poprzez bezpośrednie mechaniczne uszkodzenie śródbłonka, po infekcje bakteryjne i wirusowe, co utrudnia proces leczenia, ograniczając go niejednokrotnie do działań objawowych.

Płytką miażdżycowa

W wyniku pobudzenia komórek śródbłonka dochodzi m.in. do wzbudzenia cyklu drugiego przekaźnika (cykliczny monofosforan adenozyliny) (cAMP), co inicjuje syntezę czynnika chemotaktycznego monocytów (MCP-1), czynnika stymulującego kolonie makrofagów (MCSF) [1, 2] i molekuł adhezyjnych. Śródbłonek staje się przepuszczalny zarówno dla zoksydowanego i wolnego LDL (lipoproteiny o małej gęstości), jak i dla przyciąganych leukocytów, co wzmacnia stres oksydacyjny. Leukocyty w ścianie naczyń (makrofagi) pochłaniają zmodyfikowane LDL-e, przekształcają się w komórki piankowe oraz uwalniają wiele prozapalnych cytokin, czynników chemotaktycznych i hormonów wzrostu, które między innymi stymulują proliferację i migrację komórek mięśni gładkich, aktywizując w ten sposób głębiej leżące warstwy naczyń.

Wspomniany etap aktywacji komórek mięśniowych w naczyniu wieńcowym jest słabo poznany, a niebagatelną rolę w tym procesie odgrywa insulinowy czynnik wzrostu 1 (IGF-1) [3]. Ogromna różnorodność mechanizmów zachodzących w śródbłonku i głębszych warstwach naczyń, a także nowe odkrycia, wymagają ciągłego modyfikowania dotychczasowego stanu wiedzy. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie danych dotyczących roli i funkcji kaskady insulinowego czynnika wzrostu w patofizjologii miażdżycy naczyń wieńcowych.

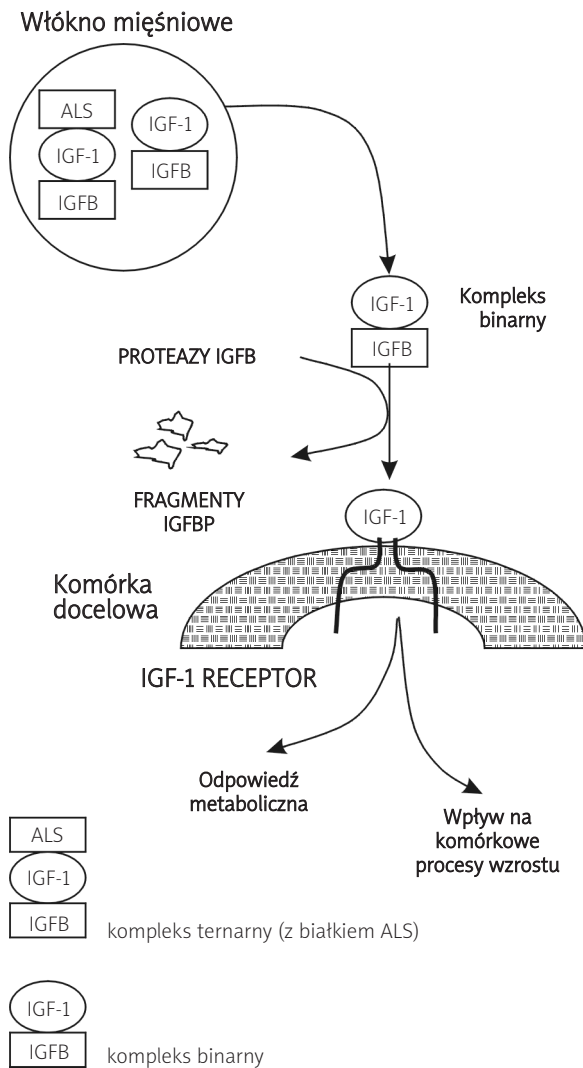
IGF-1

Insulinowy czynnik wzrostu 1 jest produktem genu IGF-1, który znajduje się na chromosomie 12. Składa się z 6 egzonów. Występują dwa miejsca startu transkrypcji zlokalizowane na egzonie 1 i 2, co w efekcie może owocować dwoma różnymi karboksyl-końcowymi domenami IGF (Ea i Eb). Transkrypty Eb są głównie syntetyzowane w wątrobie [4]. IGF swój efekt fizjologiczny wywiera poprzez łączenie ze specyficznym receptorem, co jest dodatkowo modulowane przez osoczowe białka wiążące IGF-1 (IGFBP). IGF wątrobowy ma większe powinowactwo do białek wiążących i jest wydzielany endokrynnie, w przeciwieństwie do tkankowego IGF wydzielanego przez komórki w sposób auto- lub parakrynowy [5]. IGF-1 jest wydzielany także przez nerki, komórki śródbłonka, naczyniowe komórki mięśni gładkich, chondroblasty, osteoblasty, komórki ośrodkowego układu nerwowego, tkankę tłuszczową oraz przez kar-

Adres do korespondencji:

Paweł Burchardt, ul. Szczęсна 4c, 60-587 Poznań, tel.: +48 501 241 344, e-mail: pab2@tlen.pl

Praca wpłynęła: 23.06.2006. Zaakceptowana do druku: 28.06.2006.



Rycina 1. Krążenie IGF-1

diomiocyty w odpowiedzi na pobudzający jego syntezę hormon wzrostu (GH), który z kolei jest zwrotnie hamowany przez IGF-1 [6, 7]. Dodatkowo wydzielanie IGF (w naczyniowych komórkach mięśni gładkich, VSMC) jest zależne od lokalnie występujących cytokin, takich jak: czynnik nekrotyzujący guzy α (TNF- α) – hamowanie syntezy, płytkowy czynnik wzrostu (PDGF) – stymulacja i hamowanie, angiotensyna II – stymulacja i hamowanie, ox-LDL – hamowanie, LDL – pobudzenie. W komórkach śródbłonna jest hamowany przez hipoksję, transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) czy naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) [5].

Synteza IGF-1 maleje wraz z wiekiem [8]. Białka wiążące IGF-1 (IGFBP) stanowią osoczowy rezerwuuar IGF, modulując nie tylko jego dostępność, ale i funkcję (wszystkie hamują wydzielanie IGF, a białko 1–3 i 5 może również stymulować jego wydzielanie). Jest to rodzina 6 białek,

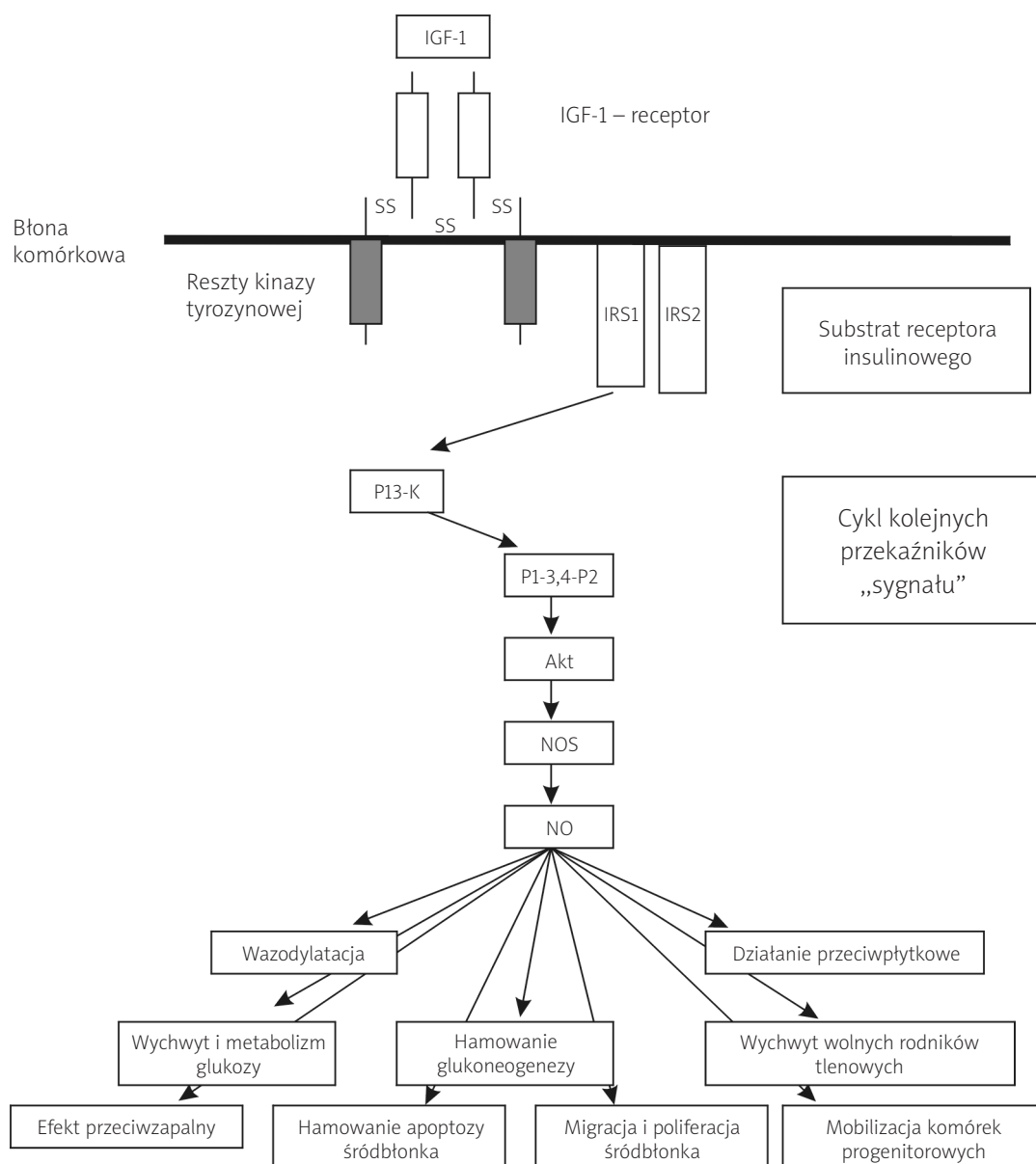
których ekspresja jest tkankowo specyficzna, a kompartmentowa koncentracja różna [5]. Białka wiążące IGF-1 podlegają polimeryzacji, fosforyzacji, proteolizie i albo występują w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, albo są związane z cytoplazmą (Rycina 1). Przemiany te mają ogromne znaczenie dla funkcji samego IGF-1, ponieważ o ile fosforylacja IGFBP wywołuje większą zdolność wiązania ligandu, hamując jego biologiczną funkcję, o tyle pozostałe przemiany zmniejszają tę zdolność, zwiększając biodostępność IGF-1 dla swego receptora. Wydzielanie IGFBP przez VSMC zależy od następujących cytokin: TNF- α (pobudza wydzielanie BP 2 i BP 6, hamuje BP 4), ox-LDL (stymulacja syntezy BP 2 i 4), LDL (stymulacja syntezy BP 2 i 4), PDGF (stymulacja syntezy BP 4), angiotensyny II (stymulacja syntezy BP 4). Większość, bo aż 90%, osoczowego IGF-1 transportuje IGFBP-3, który jest związany dodatkowo z białkiem ALS (białko kwasolabilne) [9], tworząc kompleks ternarny (tranzytowa i zapasowa pula IGF). Tkankowo występuje kompleks binarny (bez białka ALS), stanowiący pulę IGF-1 wydzielaną auto- lub parakrynowo. Uwolnienie IGF-1 z kompleksu następuje po uprzedniej proteolizie IGFBP, przy udziale specyficznych proteaz. Do nich należy odkryta w osoczu ciężarnych PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein*), mająca ogromne znaczenie w kompensowaniu martwiczych zmian niedokrwiennych, a wydzielana w ostrych zespołach wieńcowych [10]. Tak uwolniony IGF jest dostępny dla receptora tkankowego (Rycina 1).

Receptor dla IGF-1 jest pojedynczą kopią genu znajdującego się na chromosomie 15. Jest glikoproteiną złożoną z dwóch zewnętrznych podjednostek L o masie 135 kDa, kotwiczących IGF-1 i dwóch wewnętrznych podjednostek B, wykazujących aktywność kinazy tyrozynowej, której autofosforylacja jest zjawiskiem inicjującym aktywację dalszych przekaźników wewnątrzkomórkowych. Poszczególne podjednostki połączone są mostkami dwusiarczkowymi, co nadaje całej cząsteczce formę tetramery. Jego budowa jest niemal identyczna z budową receptora insulinowego (Rycina 2.) [11]. Ekspresja tego receptora w VSMC jest pobudzana przez angiotensynę II, włóknik, PDGF, a hamowana przez ox-LDL i LDL [5].

Rola IGF

IGF-1 zapobiega upośledzeniu funkcji śródbłonna poprzez działanie przeciwzapalne, wazodylatację, wychwyt glukozy i jej metabolizm, hamowanie glukoneogenezy, hamowanie apoptozy komórek śródbłonkowych, pobudzenie ich migracji i proliferacji, wychwyt wolnych rodników tlenowych i mobilizację komórek progenitorowych [12].

Działania te są determinowane przyłączeniem IGF-1 do swego receptora, co aktywuje kinazę tyrozynową.



Rycina 2. Efekt oddziaływania IGF-1 ze swoistym receptorem

Ona jest katalizatorem fosforyzacji substratu receptora insulinowego (IRS), cytozolowego białka wielkości 185 kDa, pobudzającego z kolei kinazę 3-fosfatydyloinozytolu, która warunkuje kaskadę kinazy serynowo-treoniowej, początkując w efekcie syntezę NO przez syntetazę NO (NOS) lub warunkując kaskadę MAPK (fosfokinazę aktywowaną przez mitogen). Wazodylatacja zależna od wielkości naczynia wieńcowego może być warunkowana dodatkowo otwarciem kanałów potasowych [13].

IGF-1 wpływa także na gospodarkę lipidową ustroju, redukując poziomy trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu [12].

Podsumowując, metaboliczny efekt IGF-1 polega na zwiększeniu insulinowrażliwości komórek ustroju (Rycina 2.).

Rola IGF-1 w procesie miażdżycy naczyń wieńcowych nie jest jednoznaczna. Zakładano, że insulinowy czynnik wzrostu może się przyczyniać do powstawania płytki miażdżycowej, bo jest syntetyzowany przez pobudzone VSMC, wzmagając ich proliferację i migrację, ale także przez makrofagi, których koncentrację nasila (na makrofagach dochodzi do ekspresji receptora dla IGF-1). Makrofagi pod wpływem IGF-1 mają zwiększoną zdolność do pochłaniania LDL, a także zdolność do syn-

tezy dalszych cytokin i czynników chemotaktycznych. Stąd początkowo wysokie poziomy IGF-1 oraz jego receptora wiązano z niestabilną płytką wieńcową [14] i dlatego wzrost IGF-1 miał utrzymywać się do kilku godzin po wytworzonym zawale mięśnia sercowego. Mimo że Grant i wsp. [15] stwierdzili zwiększoną ekspresję IGF-1 i IGFBP2-5 oraz PAPP [9] w niestabilnej płytce miażdżycowej, nowe dane zaprzeczają tym poglądom. Sugeruje się, że destabilizacja płytki miażdżycowej jest związana z ograniczeniem kardioprotekcyjnego wpływu IGF-1. To efekt niskich poziomów tego białka wywołany hamującym działaniem IGFBP-3 i TNF- α (intensywnie wydzielanym przez pobudzone VCVC) oraz obniżonej ekspresji receptora dla IGF-1. Na podstawie wyników badań na modelu zwierzęcym można stwierdzić, że przyczyną tego zjawiska jest m.in. ox-LDL (hamujący syntezę IGF-1 i doprowadzający do apoptozy VSMC), a przeciwdziałać mu można, dostarczając PDGF lub IGF-1. Dlatego w płytce hiperechogennej i izoechogennej (płytkie stabilnej) stężenia IGF-1 i warunkujących jego dostępność proteaz, np. PAPP, są większe (bo nie ma hamującego wpływu cytokin pozapalnych), a dodatkowo wzrastają w przypadku ostrego niedokrwienia (korelując z troponiną I) [12], aktywując w ten sposób komórki progenitorowe i hamując apoptozę kardiomiocytów, zapobiegając dylatacji i hipertrofii mięśnia sercowego. Jest to system PAAP IGF-1, wczesnej odpowiedzi na niedokrwienie [12]. Hipoteza kardioprotekcyjnego wpływu IGF-1 dodatkowo jest przekonująca, bowiem w świeżej płytce w komórkach śródbłonka stwierdzono zmniejszoną ekspresję IGF-1 i jego receptora, w przeciwieństwie do komórek warstwy mięśniowej, gdzie ekspresja ta była zachowana lub nieznacznie wzmożona i – mimo bezpośredniego dostarczenia do VSMC prozapalnego białka BAX i ox-LDL – nie dochodziło do apoptozy wspomnianych komórek [16, 17]. W późnej płytce miażdżycowej, w warstwie śródbłonkowej, szczególnie w miejscach nacieczenia makrofagami i oxLDL poziom IGF-1 i receptora jest prawie nieoznaczalny, w przeciwieństwie do warstwy mięśniowej, gdzie dochodzi do ich nadekspresji [16, 17]. W stabilnych płytkach poziom ekspresji IGF-1 w śródbłonku jest zachowany.

Do destabilizacji płytki przyczynia się przebudowa błony podstawnej naczynia, związana z nieprawidłową produkcją jej składników przez VSMC pod wpływem wysokich stężeń m.in. hormonu wzrostu [16, 28]. Do takiej sytuacji dochodzi w cukrzycy insulinozależnej. W tym przypadku niskie poziomy osocznego IGF-1 (które są bezpośrednim czynnikiem ryzyka indukcji cukrzycy insulinozależnej) pobudzają sekrecję GH, a ten wpływa na syntezę tkankową IGF-1 [17, 18].

Niezależnie od słuszności którejkolwiek z tych hipotez stwierdzono, że rozległość zawału mięśnia sercowego koreluje z podwyższonymi stężeniami IGF-1 oraz z nasila-

jącym jego wydzielanie GH. Wnioski te potwierdzają dodatkowo badania na dużych grupach klinicznych [19], szczególnie wśród pacjentów, u których nastąpił zgon w okresie kilku miesięcy od zawału. Badania eksperymentalne na zwierzęcym modelu zawału u transgenicznych myszy z niefizjologicznym zwiększeniem syntezy IGF-1 wykazały znacznie mniejszą liczbę hipertrofii, rozstrzeni komór i nieprawidłowej funkcji komór mięśnia sercowego, natomiast Juul uznał niskie poziomy IGF-1 i wysokie IGFBP3 za bezpośredni czynnik ryzyka wieńcowego [5].

IGF-1 a cukrzyca

W latach 70. uważano, że za cukrzycę może odpowiadać zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu. Hiperekrecja GH, powodowana pierwotnie zmniejszonym wydzielaniem IGF-1 przez wątrobę (pula osoczowa), wyzwała tkankowe wydzielanie IGF-1 [12]. Teoria ta również zakładała powstawanie mikroangiopatii, związanej z glikozylacją w przebiegu cukrzycy końcowych produktów białkowych, która wpływała na skład błon podstawnych, o czym wspomniano w poprzednim akapicie.

IGF-1 odpowiada za wychwyt aminokwasów obojętnych, glukozy i syntezę DNA w śródbłonku drobnych naczyń (w przeciwieństwie do śródbłonka dużych naczyń) [5, 20], co – być może w powiązaniu z produktami glikozylacji białek – odgrywa znaczącą rolę w etiopatogenezie mikroangiopatii cukrzycowej.

IGF-1, oddziałując zarówno ze swoim receptorem, jak i z insulinowym, zwiększa insulinowrażliwość i pobudza kinazę fosfatydyloinyzitolu, działając antagonistycznie do GH. Dodatkowo hiperinsulinizm może nasilać ekspresję mRNA IGF-1 [5]. U myszy transgenicznych posiadających mutacje w genie IGF-1 wątrobowego dochodziło do insulinooporności, stąd wniosek, że obniżone stężenie IGF-1 może być czynnikiem ryzyka cukrzycy.

Restenoza

Za proces restenozy odpowiada przerost i pogrubienie neointymy związany z proliferacją komórek mięśni gładkich naczyń [5]. Zjawisko to jest z kolei uwarunkowane wzmożoną syntezą cytokin prozapalnych, chemokinin oraz IGF-1 i jego receptora, którą wielokrotnie obserwowano po zabiegach stentowania naczyń wieńcowych związanych z uszkodzeniem śródbłonka, co było bezpośrednim sygnałem inicjującym wspomniane zmiany [3, 21, 22]. Powyższe spostrzeżenia potwierdzono w badaniach na myszach transgenicznych z nadekspresją IGF-1, które wykazywały znaczną hiperplazję mięśni gładkich naczyń w przeciwieństwie do zwierząt posiadających dodatkową kopię genu IGFBP-4, wykazujących hipoplazję warstwy mięśniowej [3, 23, 24]. Kilka miesięcy po zabiegu balonikowania lub stentowania naczyń wieńcowych poziom ekspresji m-RNA IGF-1 powraca do normy. Może to być kolejnym

dowodem na ochronny wpływ IGF-1 na mięsień sercowy, mimo że paradoksalnie reakcja przynosi odwrotny efekt. Potwierdzeniem tej hipotezy jest dodatkowo fakt, że rola IGF-1 w regulacji homeostazy ściany naczynia nie ogranicza się tylko do mitogennego oddziaływania na komórki mięśni gładkich, ale jest również związana z kontrolą syntezy tropoelastyny przez te komórki, czym się tłumaczy wzrost elastyczności ściany w odpowiedzi na jej uszkodzenie [3, 25]. IGF-1, wzmagając syntezę tropoelastyny, jest czynnikiem transkrypcyjnym (za regulację posttranskrypcyjną odpowiada TGF- α).

Pozytywne próby z zastosowaniem angiopeptyny hamującej niekorzystną odpowiedź ściany naczynia na działanie IGF-1 w modelu zwierzęcym [5, 26] zaowocowały podjęciem prób klinicznych, lecz jak dotąd nie potwierdziły jej skuteczności [5, 27].

Reasumując, IGF-1 bierze udział w homeostazie naczyniowej. Jego rola w tym procesie budzi wiele kontrowersji i sprzecznych hipotez. Może bowiem przyczyniać się do migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich, ale z drugiej strony umożliwia makrofagom wychwyt LDL, zapobiega agregacji płytek. W miarę postępu procesu zapalnego efekt IGF-1 jest coraz słabszy, ponieważ poszczególne cytokiny zapalne hamują jego ekspresję (podobnie jak i jego receptora, zwiększając jednocześnie syntezę białek wiążących), który to efekt dodatkowo potęguje uszkodzający śródbłonek ox-LDL. W wypadku zaawansowanych zmian miażdżycowych, wysokie stężenie IGF-1, jego receptora i niskie białek wiążących chroni płytkę przed destabilizacją. W ostrych zespołach wieńcowych stężenie IGF-1 wzrasta, co zapobiega niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego w mechanizmie aktywacji progenitorowych komórek sercowych, a także inhibicji apoptozy istniejących.

Opublikowane kilka miesięcy temu badanie *Rotterdam Study* sugeruje związek niskich poziomów IGF-1 z ryzykiem wystąpienia miażdżycy, zmian udarowych i innych chorób neurologicznych [28]. Nowatorski charakter tych badań polegał na odnalezieniu wpływu polimorfizmów w rejonie promotorowym genu IGF-1 na poziom tego białka, co jest także przedmiotem naszych badań, ale w grupie pacjentów poddawanych planowym procedurom angiograficznym.

Za kardioprotekcyjnym charakterem IGF-1 przemawia dodatkowo to, że jego molekularny efekt jest wywołany przez syntezę NO. Ze względu na swój efekt mitogenny odgrywa znaczącą rolę w powstawaniu zjawiska restenozy. Prowadzone są intensywne badania nad rolą, jaką odgrywa IGF-1 w procesie cukrzycy, skojarzone z próbą jego suplementacji. Szerokie spektrum oddziaływań molekularnych IGF-1 wymaga dalszego poszukiwania mechanizmów, które, być może, okażą się kluczowe dla wyjaśnienia etiologii wielu chorób cywilizacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5134-8.
2. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 254-7.
3. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis. A Review of Atherosclerosis and Restenosis. *Circ Res* 2000; 86: 125-30.
4. Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 825-34.
5. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 435-44.
6. 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.
7. Clemmons DR. Roles of insulin-like growth factor-I and growth hormone in mediating insulin resistance in acromegaly. *Pituitary* 2002; 5: 181-3.
8. Ceda GP, Dall'Aglio E, Magnacavallo A, et al. The insulin-like growth factor axis and plasma lipid levels in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 499-502.
9. Baxter RC. Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: a review. *Horm Res* 1994; 42: 140-4.
10. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3149-53.
11. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Patofizjologia i praktyka insulinoterapii cukrzycy: racjonalizacja i intensyfikacja. *Terapia i Leki* 2001; 3: 1-50.
12. Dimmeler S, Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: get active to "AKTivate" your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3118-20.
13. Conti E, Carozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004; 110: 2260-5.
14. Wilson VJ, Ward JP, Burnand KG, et al. Upregulation of IGF-I and collagen I mRNA in human atherosclerotic tissue is not accompanied by changes in type 1 IGF receptor or collagen III mRNA: an in situ hybridization study. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 569-72.
15. Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, et al. Expression of IGF-I, IGF-I receptor and IGF binding proteins-1, -2, -3, -4 and -5 in human atherectomy specimens. *Regul Pept* 1996; 67: 137-44.
16. Frystyk J, Ledet T, Møller N, et al. Cardiovascular disease and insulin-like growth factor I. *Circulation* 2002; 106: 893-5.
17. Okura Y, Brink M, Zahid AA, et al. Decreased expression of insulin-like growth factor-I and apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1777-89.
18. Ledet T, Heickendorff L. Growth hormone effect on accumulation of arterial basement-like material studied on rabbit aortic myomedial cell cultures. *Diabetologia* 1985; 28: 922-7.

19. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, et al. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1547-54.
20. Boes M, Dake BL, Bar RS. Interactions of cultured endothelial cells with TGF-beta, bFGF, PDGF and IGF-I. *Life Sci* 1991; 48: 811-21.
21. Cercek B, Sharifi B, Barath P, et al. Growth factors in pathogenesis of coronary arterial restenosis. *Am J Cardiol* 1991; 68: 24C-33C.
22. Hansson HA, Jennische E, Skottner A. Regenerating endothelial cells express insulin-like growth factor-I immunoreactivity after arterial injury. *Cell Tissue Res* 1987; 250: 499-505.
23. Wang J, Niu W, Nikiforov Y, et al. Targeted overexpression of IGF-I evokes distinct patterns of organ remodeling in smooth muscle cell tissue beds of transgenic mice. *J Clin Invest* 1997; 100: 1425-39.
24. Wang J, Niu W, Witte DP, et al. Overexpression of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) in smooth muscle cells of transgenic mice through a smooth muscle alpha-actin-IGFBP-4 fusion gene induces smooth muscle hypoplasia. *Endocrinology* 1998; 139: 2605-14.
25. Foster JA, Rich CB, Miller M, et al. Effect of age and IGF-I administration on elastin gene expression in rat aorta. *J Gerontol* 1990; 45: 113-8.
26. Yumi K, Fagin JA, Yamashita M, et al. Direct effects of somatostatin analog octreotide on insulin-like growth factor-I in the arterial wall. *Lab Invest* 1997; 76: 329-38.
27. von Essen R, Ostermaier R, Grube E, et al. Effects of octreotide treatment on restenosis after coronary angioplasty: results of the VERAS study. VErringerung der Restenoserate nach Angioplastie durch ein Somatostatin-analogon. *Circulation* 1997; 96: 1482-7.
28. van Rijn MJ, Slooter AJ, Bos MJ, et al. Insulin-like growth factor I promoter polymorphism, risk of stroke, and survival after stroke: the Rotterdam study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 24-7.