

Akut İskemik İnme Hastalarında IGF-1, GH, IGFBP3 Düzeyleri ile İnme ve Komorbid Hastalıklarla İlişkisi

The Relation Between IGF-1, GH, IGFBP3 Levels and Stroke and Comorbid Disease

Emine AKINCI,¹ Dilber ÜÇÖZ KOCAŞABAN,² Hüseyin Cahit HALHALLI²

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Konya;

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç

Growth hormon (GH)- insulin like growth factor (IGF) aksı IGF-1 ve 2, spesifik reseptörleri ve en az 6 tane insulin like growth factor binding protein'leri (IGFBP) içermektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarında IGF aksı, özellikle IGF-1'in inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda IGF-1 ile beraber GH ve IGFBP3'ün inmeli hastalarda düzeylerinin belirlenmesi ve inme riski ve komorbid hastalıklarla ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, lokal etik kurul onayı alındıktan sonra, 1 Ağustos 2010-31 Aralık 2010 tarihleri arasında, SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne iskemik inme tanısı alan hastalar üzerinde prospektif olarak yapıldı. Semptom başlangıcından 24 saat içinde iskemik inme tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet, yaş, bel çevresi, diyabet mellitus ve hipertansiyon olup olmaması, geçirilmiş inme öyküsü, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri kayıt edildi ve lipid profilleri, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri istendi.

Bulgular

Çalışmaya 50 hasta alındı, 30 hasta da kontrol grubu için seçildi. Kontrol grubuna göre vaka grubunda GH düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (0.06 ve 0.57; $p<0.001$). Kontrol grubuna göre vaka grubunda IGF1 düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu (142 ve 93.5; $p<0.001$). Kontrol grubuna göre vaka grubunda IGFBP3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (2264.1 ± 451.5 ve 3234.6 ± 1135.3 ; $p<0.001$). Lojistik regresyon analizinde inmeli hastalarda GH (Odds Oranı: (OO) 24.972; %95 Güven Aralığı (GA): 2.362-263.974; $p=0.007$) ve IGFBP3 düzeyi de anlamlı olarak daha büyük bulunurken (OO: 1.002; %95 GA: 1.0003-1.003; $p=0.014$), IGF1 ise anlamlı bulunmadı ($p=0.543$).

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre IGF-1 düzeyleri ile inme arasında ilişki yok iken, GH ve IGFBP3 düzeyleri inmeli hastalarda anlamlı olarak yüksektir. Bu belirteçlerin inmeli hastalardaki rolü ve acil serviste kullanımı ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Büyüme hormonu; inme; insülin benzeri büyüme faktörü-1; insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3.

SUMMARY

Objectives

The GH/IGF axis (GH: growth hormone; IGF: insulin-like growth factor) includes IGF-1 and -2, specific receptors, and at least six insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP). Human and animal studies have shown that the IGF axis, particularly IGF-1, is related to stroke risk. In the present study, we aimed to determine the relationship between IGF-1, GH, IGFBP3, and stroke and comorbid diseases.

Methods

This prospective study was conducted between August 2010 and December 2010 at the Emergency Department of Ankara Training and Research Hospital after approval by the local ethics committee. Patients diagnosed with ischemic stroke within 24 hours of symptom onset were included in the study. Gender, age, waist circumference, diabetes mellitus, hypertension, history of stroke, systolic and diastolic blood pressure, lipid profile, and GH, IGF-1, and IGFBP-3 levels were recorded.

Results

Fifty patients with ischemic stroke and 30 control patients were included. GH levels were significantly higher in stroke patients than in the control group (0.57 versus 0.06, respectively; $p<0.001$), as were IGFB3 levels (3234.6 ± 1135.3 versus 2264.1 ± 451.5 , respectively; $p<0.001$). However, IGF-1 levels were significantly lower in stroke patients (93.5 versus 142, respectively; $p<0.001$). Logistic regression analysis revealed that GH (odds ratio: 24.972; 95% confidence interval: 2.362-263.974) and IGFBP3 (odds ratio: 1.002; 95% confidence interval: 1.0003-1.003) are significant markers for ischemic stroke, but IGF-1 is not a significant marker.

Conclusions

According to the results of this study, IGF-1 is not related to ischemic stroke, but high levels of GH and IGFBP3 are related to ischemic stroke. Further studies are needed to determine the diagnostic or prognostic usage of these markers in ischemic stroke patients.

Key words: Growth hormone; stroke; insulin-like growth factor-1; insulin-like growth factor binding protein-3.

Geliş tarihi (Submitted): 28.12.2011 Kabul tarihi (Accepted): 26.03.2012

İletişim (Correspondence): Dr. Emine Akıncı, Şenlik Mah., Balıran Sok., No: 40/18, 06310 Keçiören, Ankara, Turkey

e-posta (e-mail): emineakinci@yahoo.com

Giriş

Growth hormon (GH) biyolojik etkilerinin çoğunu hepatik ve periferik kaynaklı *insulin like growth factor 1* (IGF-1) ve IGF-2 aracılığıyla yaparken kendi reseptörleriyle de etkileşerek doku düzeyinde direkt etki edebilir.^[1] IGF'ler dolaşımında ve dokularda kendilerine ait bağlayıcı proteinlere (*insulin like growth factor binding protein*-IGFBP) bağlanır. Altı tane IGF bağlayıcı protein tanımlanmıştır. Bu proteinlerden en çok bulunanı IGFBP-3'tür ve en önemli taşıyıcı proteindir.^[2] IGF-1 ve IGF bağlayıcı proteinler serebrospinal sıvıda bulunmaktadır ve nöron metabolizması üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında özellikle IGF-1'in nöroprotektif olduğu gösterilmiştir.^[3] İnsan ve hayvan çalışmalarında IGF aksı, özellikle IGF-1'in inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[4] Deneysel modellerde hipoksik farelerde ekzojen GH uygulanmasının nöronal kaybı azalttığından ve nöroprotektif olması nedeniyle teropatik müdahaleler içerisinde yer alabileceğinden bahsedilmektedir.^[5] Acil serviste iskemik inmeli hastalarda bu belirteçlerin ilk bakıda bakılması gelecek dönemlerde prognoz tahmininde kullanılabilir.

Biz bu çalışmamızda IGF-1 ile beraber GH ve IGFBP3'ün inmeli hastalarda başlangıç düzeylerinin belirlenmesini, inme riski ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca inme grubu içerisinde komorbid hastalığı (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) olan ve olmayan hastalarda IGF-1, GH ve IGFBP3 düzeylerini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, lokal etik kurul onayı alındıktan sonra, 1 Ağustos 2010 - 31 Aralık 2010 tarihleri arasında, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine iskemik inme tanısı alan hastalar üzerinde prospektif olarak yapıldı. Acil serviste klinik ve görüntüleme yöntemleri sonrasında iskemik inme tanısı alan, semptomları başladıktan sonra ilk 24 saatin içinde olan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün inme tanımına göre semptomların 24 saat devam eden hastalar inme kabul edildi. Bu yüzden ilk 24 saat içinde başvuran ve şikâyetleri 24 saatten uzun süren hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Kendisinden ve/veya yakınlarından çalışmaya katılmayı kabul eden alan hastalardan onam alındı. 24 saatten daha uzun süredir şikâyetleri olanlar veya ilk 24 saatte semptomları geçen hastalar, gebeler, 18 yaş altı hastalar, hemorajik inme tanısı alanlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Klinik olarak inme düşünülen hastalar ilk tetkik ve tedavileri bittikten, stabilizasyonu sağlandıktan sonra hemorajik, iskemik inme ayırımı için beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Gerekli hastalarda difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Araştırmaya alı-

nan kişilerin; cinsiyet, yaş, bel çevresi, diyabet mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) olup olmaması, geçirilmiş inme öyküsü, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri kayıt edildi ve acil servise gelişinden sonra ilk bir saat içerisinde lipid profilleri, GH (0.014-5.21 ng/ml), IGF-1 (66-314 ng/ml) ve IGFBP3 (1500-5580 ng/ml) düzeyleri için kan alındı. IGFBP-3, DRG Diagnostics (DRG Instrumens GmbH, Germany) ELİSA kitleri ile, IGF-1 DSLabs kitleri kullanılarak elisa yöntemi ile, GH Advia XP Centaur kitleri kullanılarak kemiluminesan yöntemi ile aynı gün içerisinde ölçüldü.

Bel çevresi, erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm üstü anlamlı kabul edildi. Dislipidemi, trigliserid (TG) düzeyi >150 mg/dl veya *high density lipoprotein* (HDL) düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl) kabul edildi.

Kontrol grubu, hormonal homojeniteyi sağlamak amacı ile hastanemiz *check-up* polikliniğine kontrol amaçlı başvuran, herhangi bir şikâyeti olmayan ve biyokimyasal olarak böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmeyen, 50 yaş üstü kişilerden seçildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi "SPSS for Windows 11.5" paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak nominal değişkenler olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare ya da Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testiyle değerlendirildi.

Yaş ve bel çevresine göre düzeltme yapıldığında (yaş ve bel çevresi hem gruplar arasında farklılık gösterdiğinden hem de GH, IGF 1 ve IGFBP3 ile korele olduğu için regresyon analizine başvuruldu) GH, IGF 1 ve IGFBP3 yönünden kontrol grubu ile vaka grubu arasındaki farkın önemliliğinin devam edip etmediği lojistik regresyon analiziyle araştırıldı. GH, IGF 1 normal dağılmadığı için logaritmik dönüşüm yapıldı. Regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 50 hasta alındı ve 30 hasta da kontrol grubu için seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 57.5 ± 6.4 (yıl) iken vaka grubunun yaş ortalaması 67.5 ± 10.9 (yıl) olup kontrol grubuna göre vaka grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı benzerdi ($p = 0.954$). Kontrol grubuna göre

Tablo 1. Kontrol ve vaka gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Kontrol grubu	Vaka grubu	p
Yaş	57.5±6.4	67.5±10.9	<0.001
Cinsiyet			0.954
Erkek	16 (%53.3)	27 (%54.0)	
Kadın	14 (%46.7)	23 (%46.0)	
DM	0 (%0)	20 (%40.0)	<0.001
HT	11 (%36.7)	37 (%74.0)	<0.001
Bel çevresi	87.7±9.0	112.2±13.9	<0.001
Yüksek bel çevresi	14 (%46.7)	47 (%94.0)	<0.001
HDL	34.5 (11.5)	36.5 (13.2)	0.159
Trigliserid	152.5 (120.5)	157.5 (122.7)	1.000
Dislipidemi	29 (%96.7)	44 (%88.0)	0.246

vaka grubunda DM ve HT sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Kontrol grubunun bel çevresi ortalaması 87.7 ± 9.0 (cm) iken vaka grubunun bel çevresi ortalaması 112.2 ± 13.9 (cm) olup kontrol grubuna göre vaka grubunun bel çevresi ortalaması ve bel çevresinin normal sınırların üzerinde olma sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Kontrol grubunun medyan HDL ve trigliserid düzeyi 34.5 ve 152.5 (mg/dl) iken vaka grubunun medyan HDL ve trigliserid düzeyi 36.5 ve 157.5 (mg/dl) olup gruplar arasında HDL ve trigliserid düzeyleri yönünden anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Ayrıca, dislipidemi görülme sıklığı yönünden de gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.246$), (Tablo 1).

Kontrol grubunun medyan GH düzeyi 0.06 iken vaka grubunun medyan GH düzeyi 0.57 olup kontrol grubuna göre vaka grubunda GH düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunun medyan IGF-1 düzeyi 142 iken vaka grubunun medyan IGF-1 düzeyi 93.5 olup kontrol grubuna göre vaka grubunda IGF-1 düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunun IGFBP3 ortalaması 2264.1 ± 451.5 iken vaka grubunun IGFBP3 ortalaması 3234.6 ± 1135.3 olup kontrol grubuna göre vaka grubunda IGFBP3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$), (Tablo 2).

Yapılan lojistik regresyon analizinde diğer demografik ve klinik etkenlerin etkileri arındırıldığında inmeli hastalarda GH düzeyi anlamlı olarak daha büyük bulundu (Odds Oranı: 24.972; %95 Güven Aralığı: 2.362-263.974; $p=0.007$). Ayrıca, kontrol grubuna göre inmeli hastalarda IGFBP3 düzeyi de anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (Odds Oranı: 1.002; %95 Güven Aralığı: 1.0003-1.003; $p=0.014$). Ancak tek değişkenli analiz sonucunda daha önce inmeli hastalarda anlamlı olarak düşük bulunan IGF-1 ise diğer etkenlerin etkileri arındırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.543$) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda kontrol grubuna göre inme grubunda GH ve IGFBP3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, IGF-1 düzeyi ise çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadı. Bulgularımıza göre IGF-1 düzeyleri ile inme geçirme durumu arasında ilişki yoktur. Bu durum GH ve IGFBP3 için geçerli değildir.

Bir süredir IGF-1'in kardiyovasküler hastalıklarda mediyatör rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. IGF-1'in damar düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu stimüle et-

Tablo 2. Kontrol ve vaka gruplarına göre olguların GH, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri

Değişkenler	Kontrol grubu	Vaka grubu	p
GH	0.06 (0.05)	0.57 (1.04)	<0.001
IGF-1	142.0 (58.9)	93.5 (59.2)	<0.001
IGFBP3	2264.1±451.5	3234.6±1135.3	<0.001

Tablo 3. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre kontrol ve vaka gruplarını ayırt etmede olası tüm faktörlerinin birlikte etkileri

Değişkenler	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Yaş	1.174	1.028-1.340	0.018
HT	2.313	0.274-19.566	0.441
Yüksek bel çevresi	47.516	1.694-1333.194	0.023
GH	24.972	2.362-263.974	0.007
IGF-1	0.998	0.990-1.005	0.543
IGFBP3	1.002	1.0003-1.003	0.014

mek gibi mitojenik etkileri olduğu bilinmektedir.^[6,7] IGF-1'in gerçek bir vasküler protektif faktör olabileceğini göstermektedir.^[8] Son çalışmalarda düşük IGF-1 ve yüksek IGFBP3 düzeylerinin fatal ve non-fatal iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[9,10] Düşük IGF-1 düzeyi olan hastalarda carotis arterde intima media kalınlığı artışı gösterilmiştir.^[11] Denti ve ark.nın^[12] yaptığı çalışmada ilk kez inme geçiren yaşlı hastalarda (>65 yaş) ilk 24 saatte bakılan serum IGF-1 düzeylerini düşük olarak bulmuşlardır ve ek olarak düşük IGF-1 düzeyi olan grupta 3 ve 6 aylık mortalite oranlarını daha yüksek tespit etmişlerdir. Bu bulgular IGF-1'in nöroprotektif etkilerini desteklemektedir. Son dönemlerde IGF aksının inmedeki rolünün önemi giderek artmaktadır. Deneysel çalışmalarda hipoksik yaralanmalarda ve bazı Alzheimer ve ALS gibi kronik hastalıklarda tedavide IGF-1'in nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir.^[13] Bondanelli'nin^[14] çalışmasında, iskemik inme geçiren ve inme sonrası ilk 6 ayda rehabilitasyona alınan hastalarda geç dönemde alınan IGF-1 düzeyi yüksek olan grupta daha düşük sekel oranları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tek değişkenli analiz sonucunda daha önce inmeli hastalarda anlamlı olarak düşük bulunan IGF-1 ise diğer etkenlerin etkileri arındırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Yine Denti ve ark.^[12] ile Johnsen ve ark.nın^[15] çalışmasında IGFBP3 düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük olmaya eğilimli olduğunu göstermişlerdir. Bizim sonuçlarımız ise bunun aksi yönündedir. İnme grubunda kontrol grubuna göre IGFBP3 düzeyleri belirgin olarak yüksek bulduk. Farklılığın vasküler sistem içerisindeki değişikliklerden veya inme etyolojisindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülebilir. Yine bizim sonuçlarımızla benzer şekilde geniş prospektif çalışmalarda yüksek IGFBP3 düzeyleri olan hastalarda iskemik kalp hastalığı riskinde artış bulunmuştur.^[16,17] Bu durum bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

GH eksikliği olan yetişkinlerde normal popülasyona göre kardiyovasküler hastalık riski artığı bilinmektedir. Cerrahi, travma ve enfeksiyon gibi akut stres durumlarında

da GH salınımı artarken IGF-1 ve asıl taşıyıcısı olan IGFBP3'ün azaldığı gösterilmiştir.^[18] Çalışmamızda inme öyküsü olan grup ile olmayan grup arasında IGF-1 ve IGFBP1 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık.

GH eksikliği olan yetişkinlerde LDL ve TG düzeylerinin artığı ve HDL düzeylerinin düşük olduğu bu durumda kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini artırdığı bilinmektedir.^[19] Yaşlı hastalarda HDL ile IGF-1 ve IGFBP3 arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir.^[20] Çalışmamızda dislipidemi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda hasta sayısı azdı. Daha geniş hasta sayısı olan çalışmalar yapılabilir. Ayrıca, sadece başvuru anında hastalardan kan düzeyi alınmış olup hastalık süresince takip yapılmamıştır. Başlangıç düzeyine göre hastaların nörolojik sekel kalma oranları ve prognoz değerlendirilmemiştir. Her ne kadar vaka grubu ile kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından fark olsa da, bu farkın etkisinden arındırılmış sonuçlar elde etmek için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre IGF-1 düzeyleri ile inme arasında ilişki yok iken, GH ve IGFBP3 düzeyleri inmeli hastalarda anlamlı olarak yüksektir. Bu belirteçlerin inmeli hastalardaki rolü ve acil serviste kullanımı ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmiş(lerdir)tir.

Kaynaklar

1. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
2. Ferry RJ Jr, Cerri RW. and Coken P. Insulin-like growth factors

- binding proteins: New, fonctions. *Hor Res* 1999;51: 53-67.
3. De Smedt A, Brouns R, Uyttenboogaart M, De Raedt S, Moens M, Wilczak N, et al. Insulin-like growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome. *Stroke* 2011;42:2180-5.
 4. Beilharz EJ, Bassett NS, Sirimanne ES, Williams CE, Gluckman PD. Insulin-like growth factor II is induced during wound repair following hypoxic-ischemic injury in the developing rat brain. *Mol Brain Res* 1995;25:81-91.
 5. Li RC, Guo SZ, Raccurt M, Moudilou E, Morel G, Brittan KR, et al. Exogenous growth hormone attenuates cognitive deficits induced by intermittent hypoxia in rats. *Neuroscience* 2011; 24;196:237-50.
 6. Bornfeldt KAH. Actions of insulin-like growth factor I and insulin in vascular smoothmuscle: receptor interaction and growth-promoting effects. In: H.O.K.A A Flyvbjerg, H Orskov & KGGM Alberti, editors. Growth hormone and insulin-like growth factor-I. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1993.
 7. Du J, Delafontaine P. Inhibition of vascular smooth muscle cell growth through antisense transcription of a rat insulin-like growth factor I receptor cDNA. *Circ Res* 1995;76:963-72.
 8. Conti E, Pitocco D, Capoluongo E, Zuppi C, Ghirlanda G, Crea F, et al. IGF-1 and macrovascular complications of diabetes: alternative interpretations of recently published data. *Diabetes Care* 2003;26:1653-4.
 9. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenborg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease. A population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939-44.
 10. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGFbinding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:114-20.
 11. Soares DV, Spina LD, de Lima Oliveira Brasil RR, da Silva EM, Lobo PM, Salles E, et al. Carotid artery intima-media thickness and lipid profile in adults with growth hormone deficiency after long-term growth hormone replacement. *Metabolism* 2005;54:321-9.
 12. Denti L, Annoni V, Cattadori E, Salvagnini MA, Visioli S, Merli MF, et al. Insulin-like growth factor 1 as a predictor of ischemic stroke outcome in the elderly. *Am J Med* 2004; 1;117:312-7.
 13. Dore S, Kar S, Zheng WH, Quirion R. Rediscovering good old friend IGF-1 in the new millennium: possible usefulness in Alzheimer's disease and stroke. *Pharm Acta Helv* 2000;74:273-280.
 14. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, Bergonzoni A, Lavezzi S, Zatelli MC, et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3928-34.
 15. Johnsen SP, Hundborg HH, Sørensen HT, Orskov H, Tjønneland A, Overvad K, et al. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5937-41.
 16. Booth BA, Boes M, Bar RS. IGFBP-3 proteolysis by plasmin, thrombin, serum: heparin binding, IGF binding, and structure of fragments. *Am J Physiol* 1996;271:465-70.
 17. Bang P, Brismar K, Rosenfeld RG. Increased proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in noninsulin-dependent diabetes mellitus serum, with elevation of a 29-kilodalton (kDa) glycosylated IGFBP-3 fragment contained in the approximately 130-to 150-kDa ternary complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1119-27.
 18. Hermansson M, Wickelgren RB, Hammarqvist F, Bjarnason R, Wennström I, Wernerman J, et al. Measurement of human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by a quantitative polymerase chain reaction-based assay: demonstration of reduced expression after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:421-8.
 19. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, Phillips M, Schouten JA. Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. *Metabolism*. 1994;43:199-203.
 20. Ceda GP, Dall'Aglio E, Magnacavallo A, Vargas N, Fontana V, Maggio M, et al. The insulin-like growth factor axis and plasma lipid levels in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:499-502.