

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Akromegali hastalarının metabolik özelliklerinin değerlendirilmesi

Evaluation of the metabolic characteristics of patients with Acromegaly

Faruk Kılınc¹, Zafer Pekkolay¹, Nevzat Gözel², Hikmet Soylu¹, Ahmet Yılmaz³, Yaşar Yıldırım⁴,
Fatih Şahpaz⁵, Alpaslan Kemal Tuzcu¹

ÖZET

Amaç: Akromegali aşırı miktarda büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) salınımı ile karakterize bir sendromdur. Bu çalışmada, kliniğimizde akromegali tanısı ile takip edilen hastalarda tespit edilen metabolik bozuklukların paylaşılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamıza 2010 ile 2015 yılları arasında polikliniğimizde akromegali tanısıyla izlenen 105 hasta alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tutulum özelliği, ek sistemik ve metabolik hastalıkları ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 105 hastanın 56'sı kadın (%53,3), 49'u erkek (%46,7) idi. Hastaların yaşları 23-78 yıl (ortalama 42,1±16,7) arasındaydı. Hastaların 34'ünde (%32,3) hipertansiyon, 20'sinde (%19,04) diyabetes mellitus, ve 11'inde (%10,4) bozulmuş glukoz toleransı saptandı.

Sonuç: Somatik bozukluklar (el ve ayaklarda büyüme gibi) hastalığın ana özelliğidir ancak prognozu belirleyen kardiyovasküler, respiratuvar ve metabolik komplikasyonlardır. Akromegalide hipertansiyon ve diyabet siktir, kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. Çalışmamızın bu açıdan ülkemize ait verilerin oluşmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akromegali, hipertansiyon, diyabet

ABSTRACT

Objective: Acromegaly is a syndrome characterized by growth hormone (GH) and insulin like growth factor-1 (IGF-1) over secretion. It was aimed to sharing detected metabolic disorders of the patients with acromegaly who have been under follow-up at our clinic.

Methods: One hundred five patients, who were diagnosed as acromegaly in our clinic between 2010 and 2015, were enrolled to the study. The age, gender, involvement feature additional systemic and metabolic diseases were recorded and laboratory findings.

Results: A total of 105 patients included in the study, 56 women (53.3%) and 49 men (46.7%), respectively. Patient's ages ranged 23-78 (mean 42.1±16.7). 34 patients (32.3%), hypertension in 20 (19.04%), diabetes mellitus, and is 11 (10.4%) had impaired glucose tolerance.

Conclusion: Somatic disfigurement (hand and foot enlargement etc.) is the major characteristic of the disease but the prognosis is determined by cardiovascular, respiratory and metabolic complications. In acromegaly, hypertension and diabetes are common, cardiovascular disease is the principal cause of death. We believe that our study will contribute to the determination of our country's data. *J Clin Exp Invest* 2015; 6 (4): 382-386

Key words: Acromegaly, hypertension, diabetes

GİRİŞ

Akromegali, büyüme hormonu (BH) aşırı salınımına bağlı gelişen bir klinik sendromdur. Hastalığın kliniği uzun süre aşırı büyüme hormonu (BH) ve IGF-1 salınması sonucu gelişir. Yıllık insidansı 3-4'dür. Ortalama tanı yaşı 40-45'dir. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülür [1,2].

Başlangıç yaşı genellikle 32-34, tanı konma yaşı ortalama 40-45'tir. Tanı konulana kadar geçen süre ortalama 7-10 yıldır. Gençlerde görülen tümörler daha agresiftir. Prognoz erken tanı ve erken tedaviye bağlıdır [3].

Hipofiz glandında oluşan ve otonom çalışan bir somatotrof adenoma bağlıdır. %95 ön hipofizden aşırı büyüme hormonu salınımına bağlıdır. Hipofiz

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁴ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁵ Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Correspondence: Faruk Kılınc,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: dr23938@hotmail.com

Received: 06.10.2015, Accepted: 26.10.2015

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015, All rights reserved

glandında oluşan ve otonom çalışan bir somatotrof adenoma bağlıdır [1].

Akromegali tanısı tam bir klinik değerlendirme ile birlikte hastalık aktivitesini değerlendirmek için genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama, görsel kampimetri ve sellanın manyetik rezonans (MR) veya komputerize tomografi (CT) ile değerlendirilmesini içerir [4].

Akromegalinin klinik özellikleri, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in hormonal etkisi ve tümörün lokal kitle etkisiyle ilişkilidir [5].

Akromegaliye diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı ve hiperinsülinemi/insülin rezistansı gibi metabolik bozukluklar sıkça eşlik eder. Akromegalide insülin rezistansı, hastaların %60'ında bozulmuş glukoz toleransı ve %25'inde tip 2 diyabet oluşmasına yol açar. BH metabolik substrat olarak yağ asidi ve gliserol oluşumunu artıran lipolitik etkisinden dolayı glikoz üretimini artırır. Ayrıca insülin aracılığı ile olan hepatik glikoneogenezide inhibe eder. Fazla BH salınımı hiperinsülinemi ile kompanse edilir [6,7].

Aktif akromegalide apolipoprotein A1, lipoprotein (a) ve serum trigliserid (TG) düzeyleri yüksektir. LDL normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL, total LDL'nin hakim kısmını oluşturmaktadır. TG düzeylerindeki artış insülin rezistansı ile ilişkili olabilir. Buna bağlı olarak hepatik VLDL yapımında artış ve lipoprotein lipaz düzeyinde azalma olabilir. Akromegalide HDL düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir [8,9].

Akromegalinin kardiyovasküler komplikasyonları; hipertansiyon, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı, erken ve ileri evrelerde egzersizle azalmış diyastolik fonksiyon ve kardiyak outputla karakterize kardiyomiopatiyi ve daha ileri evrelerde dilate kardiyomiopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmezliğini içerir [10,11].

Akromegali, artmış prematür mortalite riskiyle ilişkilidir. Kardiyovasküler nedenli ölüm akromegalide mortaliteyi artıran en önemli nedendir. Akromegalide HT, glikoz intoleransı ve dislipidemi nedeniyle bu hastalarda kardiyovasküler hastalığın yüksek olması beklenir [12].

YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2010 – Ağustos 2015 tarihleri arasında kliniğimizde akromegali tanısı konulan ve daha önce tanı almış olup kliniğimizde takip ve tedavisi devam eden 105 hasta alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık başlangıç zamanı, ek sistemik hastalıkları, laboratuvar bulguları

ve hastalara uygulanan tedaviler retrospektif olarak kaydedildi.

Çalışmanın gidişatını ve sonuçlarını yanlış etkileyebilecek ileri düzeyde kardiyovasküler, serebrovasküler, metabolik ve malign hastalık gibi eşlik eden ağır düzeydeki vakalar çalışmaya alınmadı.

Endokrinoloji kliniğimizde hastalığın derecesine bağlı olarak akromegalili hastaların 1-3 aylık düzenli peryotlarla takip ve tedavileri yapılmaktadır. Bu kontrollerde hastalardan büyüme hormonu, IGF-1, 75 gr OGTT ile büyüme hormonu düzeyleri (hastalık progresyon ve regresyonu için yapılan glukoz yükleme testi), plazma glukozu, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, diyabeti olan hastalarda HbA1c, kardiyak ve solunum sistemi başta olmak üzere komplikasyon şüphesi olabilecek sistemler açısından ilgili tetkikler istenmekte ve kayıt altına alınmaktadır.

İstatistiksel hesaplamalarda istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, v19) programı kullanıldı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 105 hastanın, 56'sı kadın (%53,3), 49'u erkek (%46,7) idi. Hastaların yaşları 23-78 (ortalama 42,1±16,7) arasındaydı.

Tablo 1. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar veriler

Parametre	Sonuç
Yaş (yıl)	42,10 ± 16,7 (23–71)
Cinsiyet (E/K)	49 / 56
Sigara kullanımı-(%)	13 (% 20)
VKİ (kg/m ²)	27,0 ± 4,7 (18–35)
IGF-1	375,2 ± 243,13
Bazal GH	3,25 ± 2,72
Hemoglobin (gr/dl)	12,6 ± 1,4 (8,6–19)
Trombosit (#mm ³)	275,7 ± 57,4 (135-550)
Açlık glukoz (mg/dl)	97,8 ± 30,0 (66-196)
BUN (mg/dl)	34,3 ±13,0 (26-55)
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,2 (0,2-1,5)
Kalsiyum (mg/dl)	9,1 ± 0,7 (8,3–10,4)
Fosfor (mg/dl)	3,2 ± 0,7 (1,8–4,1)
LDL kolesterol (mg/dl)	97,9 ± 34,7 (50,0 – 182,0)
Trigliserid (mg/dl)	213,6 ± 198,9 (51,0–442,0)
Albumin (gr/dl)	4,0 ± 0,4 (2,9–4,8)
ALT	22 ±2,4 (9-42)

VKİ: Vücut kitle indeksi; BUN: Kan üre nitrojeni; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; GH: Growth hormone; IGF-1: İnsülin like growth faktör -1; ALT: Alanin transaminaz

Kadın hastaların 21'inde (%37,5) hipertansiyon, 12'sinde (% 21,4) diyabetes mellitus, ve 7'sinde (%12,5) bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Erkek hastaların 13'ünde (%26,5) hipertansiyon, 8'inde (%16,3) diyabetes mellitus, ve 4'ünde (%8,1) bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Toplamda hastaların 34'ünde (%32,3) hipertansiyon, 20'sinde (%19,04) diyabetes mellitus, ve 11'inde (%10,4) bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetes mellitusun toplamı ise yaklaşık vakaların %30'unu oluşturduğu tespit edildi.

Hipertansiyon açısından; 65 kişilik kontrol grubu çalışmaya alındı. Kontrol grubu kronik hastalığı ve ilaç kullanma öyküsü olmayan yaş ve cinsiyet oranları çalışma hastalarına yakın olan kişilerden seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $45,14 \pm 16,30$ olarak saptandı (çalışma hastalarına yakın oranda). Kontrol hastalarının 31 i erkek (%47,7), 34 ü kadın (%52,3) idi (Tablo 2).

Tablo 2. Akromegali ve kontrol grubu hastalara ait ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ve ortalama kalp atım hızının karşılaştırılması

Parametre	Akromegali hastaları (n=105)	Kontrol grubu (n=65)	p
Ortalama SKB (mmHg)	133,6 ± 24,3 (54–158)	122,83±16,97 (62–142)	0,004
Ortalama DKB (mmHg)	81,4 ± 14,2 (44-112)	80,46 ± 16,03 (58-110)	0,72
Gündüz SKB (mmHg)	135,7 ± 18,8 (55-169)	125,61± 17,3 (53-146)	0,002
Gündüz DKB (mmHg)	83,0 ± 16,4 (48-118)	82,38 ± 19,6 (60-104)	0,85
Gece SKB (mmHg)	129,5 ± 23,3 (53-150)	114,46 ± 18,4 (62-134)	<0,001
Gece DKB (mmHg)	80,6 ± 18,4 (42-106)	73,30 ± 17,8 (59-93)	0,023
Ortalama kalp atım hızı (/dk)	81,5 ± 12,0 (54-102)	82,69 ± 7,8 (60-93)	0,51

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı

TARTIŞMA

Akromegali, büyüme hormonunun (BH) aşırı salınımına bağlı gelişen klinik bir sendromdur. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülür [1, 2]. Akromegalinin klinik özellikleri, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in hormonal etkisi ve tümörün lokal kitle etkisiyle ilişkilidir [5].

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın sahada lojistik işbirliği ile gerçekleştirilen, Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanan, 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'nın saha araştırmasına göre ülkemiz erişkin toplumunda diyabet sıklığı %13,7 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmaya alınan 105 kişilik akromegali hastasının 20'sinde (%19,04) diyabetes mellitus (DM), on bir vakamızda (%10,4) bozulmuş glukoz toleransı (BGT), mevcuttu. BGT ve DM'un toplamı yaklaşık %30'a tekabül ediyordu. Bu bulgu ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasına göre kıyaslandığında akromegali hastalarında diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı bozukluğu oranının normal topluma göre çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Literatürde akro-

megali hastalarında BGT ve DM sıklığı ile ilgili farklı oranlar mevcuttur. BGT %15-50 ve DM %15-30 arasında bildirilmektedir. Yeni tanı almış yetmiş iki akromegali hastasıyla yapılan bir çalışmada BGT %18,1 ve DM %27,8 olarak bulunmuştur [13]. Görüldüğü üzere hastalarımızdaki diyabet gelişim oranı literatür bilgileri ile uyumludur. Büyüme hormonu'nun glukoz metabolizması üzerine olan etkisi karmaşıktır. Akromegalide insülin rezistansı; karaciğer, yağ dokusu ve kaslarda gelişir, böylece endojen glukoz üretimi artmakta aynı zamanda kaslarda glukoz kullanımının azalmasıyla hiperglisemi görülmektedir. Ayrıca, büyüme hormonu postreseptör düzeyde glukoz transporter ve insülin reseptörlerinin otofosforilasyonunu da azaltmaktadır [14,15].

Akromegalinin kardiyovasküler komplikasyonları konusunda son zamanlarda büyük ilgi bulunmaktadır. Kardiyak komplikasyonlar; aterosklerotik hastalıkları hızlandırabilecek artmış hipertansiyon, erken ve ileri evrelerde egzersizle azalmış diyastolik fonksiyon ve kardiyak outputla karakterize kardiyomiopatiyi ve daha ileri evrelerde dilate kardiyomiopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmezliğini içerir [10,11]. Son çalışmalar şunu gösterdi ki bu sağlığa zararlı kardiyovasküler profil diğer risk faktörleriyle de beraberdir [16,17]. Akromegali, artmış prematür

mortalite riskiyle ilişkilidir. Kardiyovasküler nedeni ölüm akromegalide mortaliteyi artıran en önemli nedendir. Tanı anında kardiyak hastalığı bulunan hastaların genellikle tamamı on beş yıl içinde kaybedilir [18]. GH seviyesi, HT ve kalp hastalığı akromegalide yaşam beklentisini olumsuz yönde etkileyen major göstergelerdir [19].

Yakın zamanda yapılmış olan 1219 olguluk İspanyol Akromegali kayıt çalışmasında, 56 ölüm mevcuttu ve en sık neden kardiyovasküler ölümdü [12]. Akromegalide HT, glikoz intoleransı, dislipidemi nedeniyle bu hastalarda kardiyovasküler hastalığın yüksek olması beklenir. Akromegalide koroner arter hastalığı insidansı %3-37 arasında bildirilmiş ve koroner arter hastalığına bağlı mortalite 3.3 kat daha yüksek bulunmuştur [20]. Akromegalide HT'un gerçek prevalansı net değildir. Farklı klinik serilerde %18- 60 arasında değiştiği, ortalama %35 olduğu bildirilmiştir. İki geniş seride HT prevalansı %30 olarak ölçülmüştür [21,22]. Sonuçlardaki değişkenlik, hasta seçimindeki farklılıklara ya da klinik ölçüm sırasında kan basıncı değerlerini etkileyen teknik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir. Kırk akromegali hastasında HT prevalansının yirmi dört saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM) tekniği ile araştırıldığı bir çalışmada; klinik ölçüm tekniği ile prevalans %42,5, ABPM tekniği ile %17,5 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda akromegali hastalarında %32,3 oranında hipertansiyon saptanmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında sistolik kan basıncında daha fazla olmak üzere kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler nedeni ölüm akromegalide mortaliteyi artıran en önemli nedendir. BH seviyesi, HT ve kalp hastalığı akromegalide yaşam beklentisini olumsuz yönde etkileyen major göstergelerdir [18,19].

Aktif akromegalide apolipoprotein A1, Lp (a) ve serum trigliserid (TG) düzeyleri yüksektir. Serum total kolesterol düzeylerinin arttığını, normal olduğunu ve düştüğünü gösteren çalışmalar vardır [8]. LDL normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL, total LDL'nin hakim kısmını oluşturmaktadır [23]. TG düzeylerindeki artış insülin rezistansı ile ilişkili olabilir. Buna bağlı olarak hepatik VLDL yapımında artış ve lipoprotein lipaz düzeyinde azalma olabilir. Akromegalide HDL düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir [23]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 105 hastada ortalama LDL kolesterol düzeyi 97,9 mg/dl, trigliserid düzeyi (mg/dl) 213,6 mg/dl olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, akromegalide hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik hastalıklar sık görülür. Kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. Özellikle erken yaşta ortaya çıkan hipertansiyon ve diyabetin akromegaliye sekonder gelişen bir durum olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca çalışmamızın ülkemize ait akromegali sıklığı, kadın erkek oranı, yaş aralığı ve metabolik özelliklerinin değerlendirilmesi açısından verilerin oluşmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-2565.
2. Thorner MO, LeeVance M, Laws ER Jr, et al. The anterior pituitary. *W Textbook of Endocrinol* 1998;128:249-340.
3. Acromegaly: Epidemiology, etiology and classification in: Acromegaly and its management In: Haris AG. Lipp Raven NY 1996;22:17-20.
4. Ho KY, WeisSberger AJ. Characterisation of 24 hour GH secretion in acromegaly: Implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol* 1994;41:75-83.
5. Baumann G. Growth hormone and its disorders. I: Principles and Practices of Endocrinology and Metabolism, In: Becker KL, ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001;20:129-145.
6. Melmed S. Acromegaly. *NEJM* 1990;322:966-977.
7. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5684-5691.
8. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, et al. Serum lipoprotein changes following IGF-1 normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2002;56:303-311.
9. Tan KC, Shiu SW, Janus ED, et al. Subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis* 1997;129:59-65.
10. Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Cardiovascular effects of depot longacting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3132-3140.
11. Colao A, Vitale G, Pivonello R, et al. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004;15:93-101.
12. Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439-446.
13. Hekimsoy Z, Özmen B. Acromegali. *Turk J Endocrinol Metabol* 2003;7:69-75.

14. Chen YL, Wei CP, Lee CC, Chang TC. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. *J Formos Med Assoc* 2007;106:788-791.
15. Smith TR, Elmendorf JS, David TS. Growth hormone-induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS-1, GLUT-1, and GLUT-4. *Am J Physiol* 1997;272:1071-1080.
16. Hekimsoy Z, Ozmen B, Ulusoy S. Homocysteine levels in acromegaly patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:811-814.
17. Ronconi V, Giacchetti G, Mariniello B, et al. Reduced nitric oxide levels in acromegaly: cardiovascular implications. *Blood Press* 2005;14:227-232.
18. Absoch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3411-3418.
19. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2929-2934.
20. Sacca AL, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrine Rev* 1994;15:555-572.
22. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26:481-512.
23. Lam KS, Pang RW, Janus ED, et al. Serum apolipoprotein (a) correlates with growth hormone levels in Chinese patients with acromegaly. *Atherosclerosis* 1993;104:183-188.