

Akromegalinin İlk Bulgusu Olarak Diyabetes Mellitus: Üç Olgu Sunumu

Diyabetes Mellitus as the Primary Manifestation of Acromegaly: Three

Case Reports

¹Faruk Kutlutürk, ²Türker Taşhyurt, ²Şafak Şahin, ³Abdülkerim Yılmaz, ⁴Banu Öztürk, ²Hakan Şıvgın, ²Fatma Sakıncı, ⁵Berat Acu

Özet

Akromegali, Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) aşırı üretimi ile sonucu gelişen, sistemik bulguları ve somatik değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. Akromegalinin indidansı 5/1.000.000, prevelansı ise 60/1.000.000'dur. GH ve IGF-1 fazlalığı insülin direncini direkt olarak etkilemekle birlikte, henüz açıklanmamış sekonder etkilerinin de olduğu kabul edilmektedir. Akromegali hastalarında glukoz intoleransı %35-50, diyabet ise %25-30 civarında görülmektedir. Diyabetik ketoasidoz, akromegalide nadiren görülür ve literatürde birkaç olgu sunumu olarak bildirilmiştir. Etkili akromegali tedavisi glukoz intoleransını düzeltmekte ve bazen diyabet tamamen kür olabilmektedir. Polikliniğimize diyabet takibi için başvurmuş olan, Akromegali tanısı koyduğumuz üç olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, diyabetes mellitus, tanı, tedavi

Abstract

46. Acromegaly is an acquired disorder related to excessive production of Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and characterized by progressive somatic disfigurement and systemic manifestations. The incidence of acromegaly is 5 cases per million per year and the prevalence is 60 cases

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Tokat.

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tokat

⁴Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Tokat

⁵Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tokat

Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Faruk
KUTLUTÜRK

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı
TOKAT

Tel: +90 507 247 73 98

per million. GH and IGF-1 excess can induce insulin resistance directly, but there may be other as yet undefined secondary effects. Although impaired glucose tolerance affects 35-50% and overt diabetes mellitus can be seen in 25-30% of cases with acromegaly. Diabetic ketoacidosis is rarely reported in this disease. Provided treatment of acromegaly is effective it will often result in an improvement in glucose tolerance with the possibility of a cure of diabetes in many cases. We reported three patients who presented with uncontrolled diabetes and diagnosed later as acromegaly.

47. Key Words: Acromegaly, diabetes mellitus, diagnosis, treatment

Giriş

Diyabet çağımızın salgın hastalığı olarak kabul edilmekte ve tüm dünya da prevalansı hızla artmaktadır. Diyabet hastalarının büyük çoğunluğunu Tip 1 (%10-15) ve Tip 2 DM (%75-80) oluşturmakta, diğer spesifik diyabet tipleri %5-10'luk kısmı oluşturmaktadır (1,2). Spesifik diyabet tiplerini akromegali ve Cushing Sendromu gibi endokrinopatiler, bazı genetik hastalıklar, pankreas hastalıkları, infeksiyonlar, ilaç ve kimyasal maddelere bağlı diyabet meydana getirmektedir. Hiperglisemi tespit edilen hastalarda diyabet tipinin belirlenmeden tedaviye başlanması bazen başarısız bir diyabet tedavisi ile daha önemlisi asıl hastalığın tedavisinde gecikmeyle sonuçlanmaktadır (2).

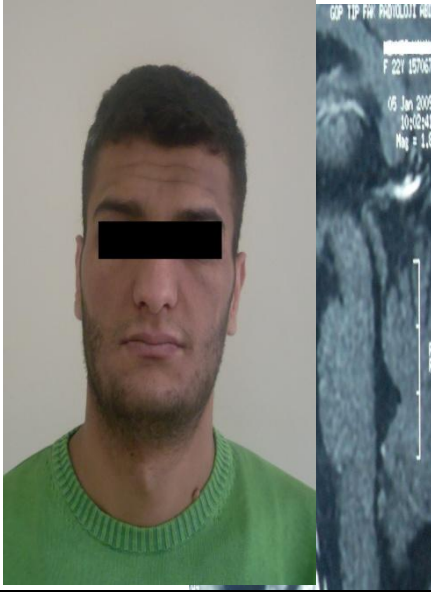
Akromegali, Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1)'in aşırı üretimi ile karakterize ilerleyici ve sistemik bir hastalıktır. Akromegali prevalansı milyonda 60 olgu olarak bildirilmektedir (3). Akromegalinin klinik belirti ve bulgularının yavaş gelişmesi tanıda ortalama 5-6 yıllık gecikmeyle sonuçlanmaktadır. Akromegali hastalarının ilk hastaneye başvuru nedeni nadiren hiperglisemiye bağlı semptom ve bulgular olabilmektedir (4-9). Akromegali hastalarının yaklaşık %35-50'sinde glukoz intoleransı ve %25-30'inde ise diyabet görülmektedir. GH ve IGF-1 fazlalığı, insülin rezistansını direkt olarak etkilemekle birlikte farklı mekanizmaların da etkili olduğu kabul edilmektedir (4,10-12).

Endokrinoloji polikliniğimize diyabet takibi için başvuran ancak tetkiklerinde Akromegali tanısı koyduğumuz üç olguyu sunuyoruz.

Olgu 1

Halsizlik, kilo kaybı, çok su içme ve sık idrara gitme şikayetleri 6 ay önce başlayan 22 yaşındaki erkek hastanın, bulanık görme, kusma ve bilinç bulanıklığı yakınmaları ile bir başka merkezdeki acil servis ünitesinde diyabetik ketoasidoz tanısı konularak 3 gün yoğun bakımda takip edildiği öğrenildi. Alınan ayrıntılı öyküsünde diyabetik ketoasidoz tedavisi sonrası Tip 1 DM kabul edilerek günde 3 kez insülin glulisin ve tek doz insülin glargin tedavisi ile taburcu edildiği anlaşıldı. Bu tedavi ile sık hipoglisemi ve hiperglisemi atakları olan hasta insülin tedavisini düzenli olarak kullanmadığını belirtti. Tedaviye ara veren hastanın şikayetlerinin tekrar başlaması üzerine başvurduğu özel bir hastanede kan şekeri yüksekliği ile birlikte insülin düzeyinin de yüksek olduğu 25.82 IU/ml (N:2,6-24,9) saptanmış ve Tip 2 DM kabul edilerek oral antidiyabetik tedaviye (Pioglitazon 15 mg/gün ve gliklazid 60 mg/gün) geçilmiş. Yeni tedavi ile glisemik kontrol sağlanamayan hasta, Endokrinoloji polikliniğimize kan şekeri regülasyonu için başvurdu. Hastanın halsizlik yorgunluk, çok su içme ve çok sık idrara çıkma şikayetlerine ilave olarak, baş ağrısı, terleme, sakal tıraş sıklığında belirgin azalma, libido kaybı, el ve ayaklarda büyüme ile cilt renginde koyulaşma olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde TA:135/85 mm/Hg, N:86/dk, Boy:182 cm ve vücut ağırlığı:76 kg olarak tespit edildi. Bundan başka hafif prognatizm ve dişler arası mesafede artış ile el ve ayak büyüklüğünün dışında fizik muayenede dikkati çeken başka bir özellik yoktu. Tetkiklerinde açlık kan şekeri 214 mg/dl, tokluk kan şekerinin 289 mg/dl, A1c: %11.4, GH >40.0 ng/ml (0.06-5), total İnsülin: 35.0 IU/ml (2.6-27) ve C-peptid: 6.8 ng/ml (0.9-4) olarak saptandı. Açlık kan şekeri 267 mg/dl

olduğu esnada GH: 70.6 ng/ml tespit edilerek akromegali tanısı konuldu. Hipofiz MR görüntülemesinde 2 cm çapında sellanın tamamını dolduran, sol kavernöz sinüsü infiltrate etmiş adenom saptandı (Resim 1). Hasta transsfenoidal hipofiz operasyonu sonrası halen 28 günde bir octreotid 20 mg kullanmakta ve metformin 1 gr/gün tedavisi ile kan glukoz düzeyleri normal seyretmektedir.



Resim 1. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran akromegali olgusu. Hipofiz MR incelemesinde hipofizi tamamen dolduran 2 cm boyutunda makroadenom tespit edildi.

Olgu 2

Elli altı yaşında erkek hastaya 8 ay önce başlayan, çok su içme ve sık idrara gitme şikayetleri nedeniyle başvurduğu merkezde Tip 2 DM tanısı konularak oral anti-diyabetik tedavisine (Gliklazid 60 mg/gün, metformin 2 gr/gün) başlanılmış. Bu tedavi ile kan glukoz düzeyi açlık 150-250 mg/dl arasında seyreden hasta, ilaç raporunun yenilenmesi amacıyla polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde el ve ayaklarda büyüme, şiddetli baş ağrısı ve terleme şikayetlerinin

olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde TA:140/80 mm/Hg, N:86/dk, Boy:170 cm, vücut ağırlığı:94 kg, frontal şişkinlik, el ve ayaklarda büyüklük, seste ve yüz hatlarında kabalaşma dikkati çekiyordu. Tetkiklerinde açlık kan şekeri 143 mg/dl, tokluk kan şekeri 287 mg/dl, A1c: %8.4 ve GH değeri de 8.52 ng/ml (0.06-5) olarak ölçüldü. Kontrol tetkiklerinde kan şekerinin 280 mg/dl olduğu esnada GH düzeyinin 5.61 ng/ml olduğu tespit edildi. IGF-1: 1052 ng/ml (Yaşa göre normal değer: 70-197) olan hastaya akromegali tanısı konuldu. Hipofiz MR görüntülemesinde adenohipofiz sol yarısından sol sfenoid sinüs içerisine indente olan yaklaşık 15x11x13 mm boyutlarında makroadenom saptandı. Hasta transsfenoidal hipofiz operasyonu sonrası octreotid 20 mg kullanmakta ve metformin 1gr/gün ile kan glukozu kontrol altında tutulmaktadır.

Olgu 3

Dört yıl önce Tip 2 Diyabet tanısı konulan, 51 yaşında erkek hastanın günlük 54 Ü insülin (%30 insülin aspart / %70 insülin aspart protamin) kullanmakta olduğu öğrenildi. Hasta bu tedavi altında çok su içme, sık idrara çıkma, kilo alma şikayetlerinin geçmemesi ve kan glukoz ölçümlerinde sürekli yükseklik olması nedeniyle endokrinoloji polikliniğimize yönlendirilmişti. Yapılan laboratuvar incelemelerinde AKŞ: 327 mg/dl ve TKŞ:438 mg/dl saptanan hasta hospitalize edildi. Hastanın el ve ayaklarında büyüme, baş ağrısı ve terleme şikayetlerinin 2-3 yıldır olduğu, son zamanlarda daha belirgin hale geldiği öğrenildi. Fizik muayenesinde TA: 145/90 mm/Hg, N: 76/dk, Boy:168 cm, vücut ağırlığı: 86 kg, hafif derecede prognatizm, yüz hatlarında kabalaşma ve dişler arası mesafe artma mevcuttu. Hastanın AKŞ'nin 392 mg/dl

olduğu anda bakılan GH düzeyi 20.04 ng/ml olarak saptandı. Hipofiz MR incelemesinde, hipofiz gland yarısını büyük oranda dolduran düzgün lobüle kontürlü yaklaşık 28x22 mm boyutlarında makroadenom saptandı. Transsfenoidal hipofizektomi yapılan hastanın operasyon sonrası insülin tedavisine devam edildi.

Tartışma

Büyüme Hormonu'nun glukoz metabolizması üzerine etkisi karmaşıktır (13). Akromegali de insülin rezistansı karaciğer, yağ dokusu ve kaslarda gelişir, böylece endojen glukoz üretimi artmakta aynı zamanda kaslarda glukozun kullanımının azalmasıyla hiperglisemi görülmektedir (11,12,14). Ayrıca, büyüme hormonu postreseptör düzeyde glukoz transporter ve insülin reseptörlerinin otofosforilasyonunu da azaltmaktadır (15). Akromegali tedavisi ile glukoz intoleransının gerilediği hatta tamamen düzelebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7-10,17).

Sunulan olgular uzun süredir sadece diyabet nedeniyle tedavi almaktaydı. Her üç olgunun öyküsü ve fizik muayene bulgularında Akromegali'yi düşündüren özellikleri vardı. Özellikle diyabetik ketoasidoz ile başvuran ve Akromegali tanısını koyduğumuz olgumuza benzer literatürde az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır (7,16,17). Hastalarımızda hipofiz operasyonu sonrası, octreotid tedavisi altında hiperglisemi geriledi ve metformin tedavisi glisemi regülasyonu için yeterli olmuştu. Başvuru öncesi uzun süredir yüksek doz insülin kullanan olgumuz da operasyon sonrası insülin kullanmaya devam edildi.

Akromegalinin ilk başvuru sebebi nadiren glukoz intoleransı veya diyabet olabilmektedir. Akromegali, karbonhidrat

intoleransının nadir sebeplerden biri olsa da, sunulan olgular hiperglisemi tespit edilen her hastanın sekonder diyabet açısından ayrıntılı değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-6.
2. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol*. 2009;46:85-95.
3. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:540398.
4. Arihara Z, Sakurai K, Yamada S, Murakami O, Takahashi K. Acromegaly with normal IGF-1 levels probably due to poorly controlled diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med*. 2008;216:325-9.
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev*. 2004;25:102-152.
6. Katz JR, Edwards R, Khan M, Conway GS. Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis. *Postgrad Med J*. 1996;72:682-3.

7. Westphal SA. Concurrent diagnosis of acromegaly and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2000;6:450-2.
8. Soveid M, Ranjbar-Omrani G. Ketoacidosis as the primary manifestation of acromegaly. *Arch Iranian Med.* 2005;8:326-8.
9. Szeto CC, Li KY, Ko GT. Acromegaly in a woman presenting with diabetic ketoacidosis and insulin resistance. *Int J Clin Pract.* 1997;51:476-7.
10. Kopff B, Mucha S, Wolffen Buttell BH, Drzewoski J. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. *Med Sei Monit.* 2001;7:142-7.
11. Erem C, Ersöz HO, Ukiñç K, Avunduk AM, Hacıhasanoğlu A, Koçak M. Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis, associated with retinitis pigmentosa and octreotide-induced bradycardia: a case report and a review of the literature. *Endocrine.* 2006;30:145-9.
12. Chen YL, Wei CP, Lee CC, Chang TC. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. *J Formos Med Assoc.* 2007;106:788-91.
13. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Larsen DR, Kronenberg HM, Melmed S. eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:177-280.
14. Moller N, Schmitz O, Jorgensen JOL. Basal and insulin stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1012-20.
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;272:1071-80.
16. Vidal CJ, Conget DJI, Navarro TMP. Diabetic ketoacidosis as the first manifestation of acromegaly. *An Med Interna.* 1995;12:76-8.
17. Ogundipe OA, Balaji HN, Blandford RL. Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis. *Pract Diab Int.* 2004;21;9.