



Akromegali hastalarında Growth hormon ve insülin like growth faktör-1 düzeyi ile aterosklerotik risk belirteçleri arasındaki ilişki

Erdal Bodakçı¹, Faruk Kılınç², Mazhar Müslüm Tuna³, Zafer Pekkolay⁴, Aziz Karabulut⁵, Alpaslan Kemal Tuzcu⁴

1 Eskişehir Şehir Hastanesi, Romatoloji BD, Eskişehir, Türkiye

2 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD, Elazığ, Türkiye

3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye SUAM, Endokrinoloji BD, İstanbul, Türkiye

4 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD, Diyarbakır, Türkiye

5 Memorial Hastanesi, Kardiyoloji BD, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 22.03.2022; Revizyon: 29.03.2023; Kabul Tarihi: 03.04.2023

Öz

Amaç: Akromegali hastalarında büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü- 1(IGF-1) düzeyi ile hastalık süresi ile aktif ve remisyonda bulunan hastaların epikardiyal yağ kalınlığı ve karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışmaya 40 akromegalik hasta (23 kadın, 17 erkek) ve 40 kontrol grubu (23 kadın, 17 erkek) dahil edildi. Hastaların kilo, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basınçları, lipid paneli, insülin, glukoz, üre, kreatinin, BH, IGF-1 düzeyi ölçüldü ve tam kan sayımı yapıldı. Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ kalınlığı ve doppler ultrasonografi ile karotis intima-media kalınlığına bakıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 39.5 ± 10.1 , kontrol grubunun yaş ortalaması 39.3 ± 10.1 yılı. Tüm hastaların BH ve IGF-1 düzeyi kontrol grubundan yüksekti($p<0.001$). Hastaların epikardiyal yağ kalınlığı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti($p<0.001$). Hastaların karotis intima-media kalınlığı kontrol grubundan daha kalındı($p<0.001$). Hastaların epikardiyal yağ kalınlığı ve karotis intima-media kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon vardı(R^2 linear: 0,495).

Sonuç: Akromegali hastalarında kontrol sağlıklı grubuna göre epikardiyal yağ ve karotis intima-media kalınlığının daha yüksek bulunması akromegalide aterosklerozun erken gelişebileceğinin göstergesi olabilir.

Anahtar kelimeler: Akromegali, epikardiyal yağ kalınlığı, karotis intima-media kalınlığı

DOI: 10.5798/dicletip.1313363

Correspondence / Yazışma Adresi: Erdal Bodakçı, Eskişehir Şehir Hastanesi Romatoloji kliniği, Eskişehir, Türkiye e-mail: drebodakci@gmail.com

Relationship between growth hormone and insulin like growth factor-1 levels and atherosclerotic risk markers in patients with acromegaly

Abstract

Objective: We aimed to investigate the relationship between growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in patients with acromegaly, disease duration, and epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness in active and remission patients.

Method: In this study, 40 acromegaly patients (23 female, 17 male) and 40 control groups (23 female, 17 male) were included.

Forty acromegalic patients (23 women, 17 men) and 40 control groups (23 women, 17 men) were included in this study. Weight, height, body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressures, lipid panel, insulin, glucose, urea, creatinine, GH, IGF-1 levels of the patients were measured and complete blood count was performed. Epicardial fat thickness was measured echocardiographically and carotid intima-media thickness was measured by Doppler ultrasonography.

Results: The mean age of the patients was 39.5 ± 10.1 years, and the mean age of the control group was 39.3 ± 10.1 years. GH and IGF-1 levels of all patients were higher than the control group ($p < 0.001$). Epicardial fat thickness of the patients was significantly higher than the control group ($p < 0.001$). The carotid intima-media thickness of the patients was thicker than the control group ($p < 0.001$). There was a positive correlation between epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness of the patients (R^2 linear: 0.495).

Conclusion: The fact that epicardial fat and carotid intima-media thickness are higher in acromegaly patients compared to the control healthy group may be an indication that atherosclerosis may develop early in acromegaly.

Keywords: Acromegaly, epicardial fat thickness, carotid intima-media thickness.

GİRİŞ

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu (BH) salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır¹. Yıllık insidansı, milyonda 6-8 olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyreder². %95 oranında, ön hipofizden aşırı büyüme hormonu salınımına bağlıdır.

Akromegali, BH' nun aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler nedeniyle morbidite ve mortalitede artış ile seyreder. Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı mortalitenin 2-4 kat arttığı bilinmektedir³. Kardiyak komplikasyonlar; erken ve ileri evrelerde egzersizle azalmış diastolik fonksiyon ve kardiyak outputla karakterize kardiyomiyopatiyi ve daha ileri evrelerde ise dilate kardiyomiyopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmezliğini içerir^{4,5}. Ayrıca akromegali, aterosklerotik hastalıkları hızlandırabilecek artmış hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2

diabetes mellitus prevalansı ile ilişkilidir. Hastaların %25,2' sinde hipertansiyon, %15' inde kardiyomegali mevcuttur⁴. Kardiyak fonksiyonlardaki bozulma, akromegalide mortalitenin önemli bir belirleyicisidir³. Tanı anında kardiyak hastalığı bulunan hastaların genellikle tamamı on beş yıl içinde kaybedilir. Kardiyak mortaliteden dolayı erken aterosklerozun belirlenmesi ile kardiyovasküler hastalığın erken tespiti söz konusu olabilir. Epikardiyal yağ kalınlığı (EYK) klinik olarak abdominal yağ dokusu, koroner arter hastalığı, subklinik ateroskleroz ve kardiyak morfoloji ile ilişkilidir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, EYK' nin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu anlaşılmıştır⁶. Ayrıca yine akromegali hastalarında karotis intima-media kalınlığının (KIMK) artmış olması; prematür ateroskleroz, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır⁷.

Çalışmamızda; akromegali tanısı olan aktif veya remisyonundaki hastaları, sağlıklı kontrol grubuyla

karşılaştırarak EYK ve KIMK ölçümünün BH ve IGF-1 ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak sadece EYK veya sadece KIMK ölçümünün yeterli olup olmadığını araştırmayı planlandık.

YÖNTEMLER

Hasta Seçimi ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğince takip edilen akromegali tanısı almış, tedavisi devam eden, remisyonda olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya 23'ü kadın (%57,5), 17'si erkek (%42,5) olmak üzere toplam 40 hasta dahil edildi. Kontrol grubunda tamamen sağlıklı 23 kadın ve 17 erkek alındı. Çalışmaya bilinen kalp hastalığı olan, diyabetes mellitus, obez (VKİ>30), hipertansif (TA>140/90), hiperlipidemi, sigara içen, metabolik sendrom, HOMA- IR formülüne göre insülin direnci saptanan hastalar dahil edilmedi. EYK ve KIMK artışı yapacak diğer durumların ekartasyonu için hasta ve kontrol grubunun kilo, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basınçları, lipid paneli, insülin, glukoz, üre, kreatinin, BH, IGF-1 düzeyi ve tam kan sayımı yapıldı. Aynı kardiyolog tarafından ekokardiyografik olarak EYK ve doppler ultrasonografi ile KIMK bakıldı. Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.04.2015 tarihli 271 numaralı karar ile onay alınmıştır.

Biyokimyasal Ölçümler

Endokrinoloji kliniğimizde, akromegali hastalarının 1-3 aylık düzenli kontrol peryotlarıyla takip ve tedavisi yapılmaktadır. Bu kontrollerde hastalardan rutin olarak BH, IGF-1, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı, kan şekeri ve hastalıkla ilgili diğer biyokimyasal belirteçler çalışılmaktadır. Bizim çalışmamızda ise rutin yapılan bu işlemlerin dışında hastaların 12 saatlik açlık sonrası kan şekere, insülin düzeyine ve lipid paneline günlük bakıldı(Siemens advia centaur cihazı). İnsülin direncini belirlemek

amacıyla, açlık kan şekeri ve insülin değerleri kullanılarak [HOMA-IR = Açlık plazma glikozu (mmol/l) x açlık plazma insülini (µU/ml) /22.5] formülü ile HOMA insülin rezistans indeksi hesaplandı. HOMA-IR ≥ 2.7'den yüksek olan hasta ve sağlıklı kontrol grubundakiler çalışmaya alınmadı. EYK ölçümü kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografik olarak her iki parasternal uzun ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden ölçülmüştür. EYK' nın sağ ventrikül önündeki kalınlığının ölçümünün iki sebebi vardır: Birincisi; bu noktada EYK net kalınlığının en fazla olduğu bölge olması, ikincisi tüm açılardan uygun görülmesidir. Karotis İntima-media kalınlığı ölçümü için ise büyüklükleri, yüzeyleşmeleri ve kısıtlı hareketlerinden dolayı karotis arterinden kalınlık ölçümü yapıldı. Çalışma grubu aktif, yeni tanı, remisyonda olan hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu benzer yaş grubunda ve herhangi bir hastalığı olmayan polikliniğe rutin test taraması için başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Remisyon kriterleri olarak açlık BH düzeyinin <1.0 ug/l olması, 75 gr OGTT ile BH <0.4 ug/l olması ve normal IGF-1 düzeyi olarak kabul edildi.

Epikardiyal Yağ Kalınlığı Ölçümü

Hastalar hastanemiz kardiyoloji polikliniğinde bulunan HP HD 211 (Philips Hollanda) Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile değerlendirildi. EYK ölçümünde; parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntülerinden 2-D ve M-mode teknikleri kullanılarak sağ ventrikül serbest duvar ile perikard arasında kalan EYK dansitesi ile uyumlu hiperekojen alandan ölçüm yapıldı. Ölçümler milimetre cinsinden hesaplandı.

Karotis İntima-Media Ölçümü

İntima-media kalınlığı (İMK) ölçümleri; aynı hekim tarafından ultrasonografi cihazı ile (Aloka Prosound SSD 5000 machine; Japonya) 7,5 mHz doğrusal prob kullanılarak görüntülendi. Vasküler alan işaretlendikten sonra doğrusal proplar kullanılarak sağ ana karotid arterden longitudinal pozisyonda, bifürkasyonun yaklaşık 10 mm

distalinden ve karşı duvardan olacak şekilde ölçüm yapıldı. Hastalar, supin pozisyonda yatırılıp başı sol yöne çevrildi. Sağ tarafta klavikuların hemen üstünden başlanıp transdüser kraniyal yönde hareket ettirilerek sağ ana karotid arter incelendi. Yöntemin standardize edilebilmesi için plak oluşumu bulunan bölgelerden ölçüm alınmadı. İntima-media kalınlığı, ekojenik iki paralel çizgi olan lümen-intima ve media-adventisya anatomik bariyerleri arasında kalan bölge olarak görüntülendi ve mm olarak üç kez ölçülerek ortalamaları alındı.

İstatistik Yöntemi

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi, SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD ve yüzde (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon

analizi ve parametrik olmayan değişkenler için Spearman analizi ile test edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 39.5 ± 10.1 yılı. Hastaların 23'ü kadın (%57,5) ve 17'si erkek (%42,5) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 39.3 ± 10.1 yıl olup 23'ü kadın (%57,5), 17'si erkek (%42,5) idi. Hastalara ve kontrol grubuna ait veri ölçümleri ve bu değerlerin karşılaştırılması tablo I'de özetlenmiştir. Kontrol ve hasta grubunun yaş, cinsiyete göre BH, IGF-1, EYK ve KIMK düzeyleri tablo II' de özetlenmiştir. İlaç kullanım süresi ile EYK, KIMK ilişkisi tablo III' te gösterilmiştir. Hastaların epikardiyal yağ kalınlığı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$). Hastaların karotis intima-media kalınlığı kontrol grubundan daha kalındı ($p < 0.001$). Hastaların epikardiyal yağ kalınlığı ve karotis intima-media kalınlığı arasındaki pozitif bir korelasyon vardı (R^2 linear: 0,495).

Tablo I: Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve laboratuvar verileri

	Hasta grubu (Ort \pm SD)	Kontrol grubu (Ort \pm SD)	p değeri
Yaş (yıl)	39.5 \pm 10.1(25-59)	39.3 \pm 10.1 (23-57)	>0.05
Cinsiyet (E/K)	17 / 23	17/23	>0.05
IGF-1(ng/mL)	421.1 \pm 283.5	155.2 \pm 31.3	<0.01
BH (ng/mL)	2.73 \pm 2.5	0.28 \pm 0.06	<0.01
EYK (mm)	7.17 \pm 1.32	3.22 \pm 0.79	<0.01
KIMK (mm)	0.72 \pm 0.13	0.39 \pm 0.11	<0.01
Sistolik KB(mmHg)	123.7 \pm 9.4	120.0 \pm 9.1	<0.05
Diastolik KB(mmHg)	77.3 \pm 6.3	75.4 \pm 6.0	<0.05
VKİ(kg/ m ²)	25.4 \pm 2.9(18.3-29.4)	23.8 \pm 2.6 (18.4-28.9)	<0.05
Bel çevresi (cm)	87.5 \pm 7.4(72-105)	80.3 \pm 6.0 (68-90)	<0.01
HOMA-IR	2.02 \pm 0.66(0.4-3.01)	2.04 \pm 0.56(0.91-2.69)	>0.05
Açlık glukoz (mg/dl)	95.5 \pm 11.6 (81-121)	90.6 \pm 10.1(65-121)	<0.05
T.kolesterol(mg/dl)	182.9 \pm 30. (121-252)	179.2 \pm 42.6 (86-281)	>0.05
LDL kolesterol (mg/dl)	107 \pm 25.9 (52.0-176.0)	112.2 \pm 34.7(64-204)	<0.05
Trigliserid (mg/dl)	166.6 \pm 62.4(40-291)	120.6 \pm 58.6 (33-294)	<0.01

BH: Büyüme hormon, EYK: Epikardiyal yağ kalınlığı IGF-1:İnsülin like growth faktör-1, KIMK: Karotis intima-media kalınlığı VKİ: Vücut kitle indeksi; BÇ:Bel çevresi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı (direnci) , T.KOL: Total kolesterol, TG: Trigliserid, EYK :Epikardiyal yağ kalınlığı ,KIMK :Karotis intima- media Kalınlığı

Tablo II: Cinsiyete göre verilerin karşılaştırılması

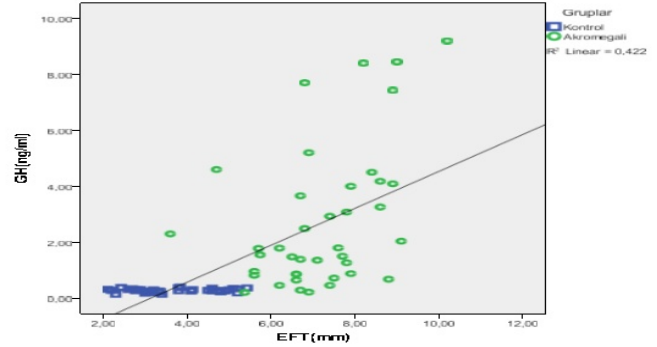
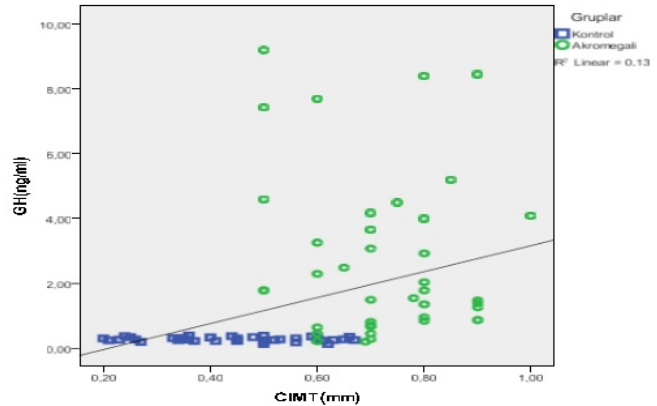
	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	Erkek n: 17	Kadın n: 23	Erkek n: 17	Kadın n :23
BH	2.24±2.45	3.1±2.53	0.28±0.06	0.28±0.06
IGF-1	407.8±287.3	431.5±286.7	155.4±25.7	155.0±35.5
EYK	6.99 ±1.46	7.30 ±1.22	3.36±0.9	3.12±0.69
KIMK	0.71 ±0.1	0.72±0.15	0.38±0.12	0.39±0.11

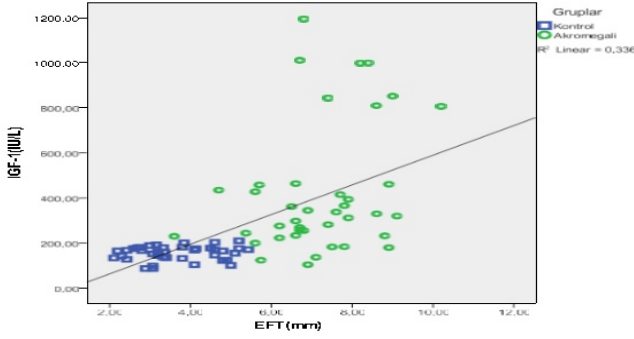
Tablo III: ilaç kullanım süresi ile EYK-KIMK ilişkisi

	<50 ay n: 23	>50 ay n: 17	Hastaların genel ortalaması n: 40
EYK	7.6 ±1.21	6.29±1.57	7.17±1.32
KIMK	0.73±0.14	0.71±0.12	0.72±0.13

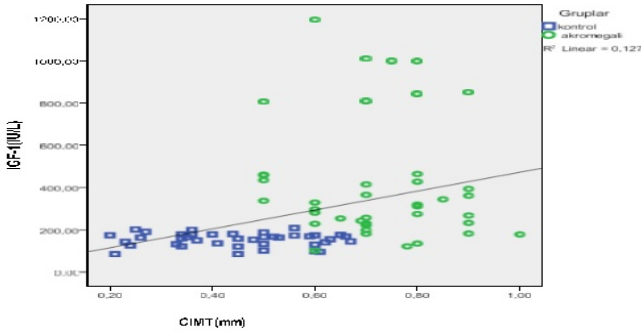
Hastalar pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde EYK değeri ile hastaların BH değerleri karşılaştırıldığında BH değeri artıkça anlamlı korelasyon olduğu görüldü (R2 linear=0,422) (şekil 1). BH değerleri ile KIMK değerleri karşılaştırıldığında BH değeri artıkça KIMK değerinin de arttığı görüldü(R2 linear=0,13) (şekil 2). EYK değeri ile hastaların IGF-1 değerleri karşılaştırıldığında IGF-1 değeri artıkça anlamlı farklılık olduğu görüldü (R2 linear= 0,336)(şekil 3). IGF-1 değerleri ile KIMK değerleri karşılaştırıldığında IGF-1 değeri artıkça KIMK değerinin de arttığı görüldü (R2 linear=0,127) (Şekil 4). EYK artışına paralel bir şekilde KIMK' da artış görüldü (R2 linear= 0,495) (Şekil 5). Remisyondaki hasta sayısı 5, remisyonda olmayan hasta sayısı 35 olup tüm hastalar Octreotide-LAR 10, 20, 30 mg' lık dozlarda ilaç kullanımları vardı. Remisyondaki hastaların EYK değeri aktif hastalardaki EYK ortalama değerinden düşüktü (p<0.006). Tedavi ile EYK' nın azalabileceğini göstermektedir. Aynı şekilde remisyondaki hastaların KIMK değeri aktif hastalardaki KIMK ortalama değerinden düşüktü (p<0.005). Kadın ve erkekler BH ve IGF-1 açısından karşılaştırıldığında kadınlardaki değerler daha yüksek saptandı. Bunun sebebi 23 kadından 8 tanesi(%34), erkeklerin de 10 tanesi(%58) hipofizer cerrahi geçirmişti. Cerrahi sonrası hormon değerlerinin düşmesi ile ilişkilendirildi. EYK ve KIMK değerleri de kadınlarda erkeklerden

daha yüksek saptandı. Ama BH ve IGF-1 düzeyleri de yüksek olduğundan istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). EYK ve KIMK değeri ile hastaların yaşı karşılaştırıldığında yaş artıkça anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Yaştan ziyade hastalık aktivitesi ile ilişkili bulundu. İlaç kullanım süresi ile EYK, KIMK ilişkisine bakıldı(tablo 3). Hastaların ortalama ilaç kullanım süresi 50.74±47.4 (0-180) ay idi. 50 aydan az ilaç kullanan hastaların EYK 7.6±1.21mm, KIMK değeri 0.7±0.14 mm idi. 50 aydan fazla ilaç kullanan hastaların EYK değeri 6.29±1.57 mm, KIMK değeri 0.71±0.12 mm idi. 50 aydan az ilaç kullanan hastaların EYK değeri, 50 aydan fazla ilaç kullananlardan yüksek saptandı (p<0.046). Tedavi ile EYK ve KIMK değerlerinin azalabileceği görülmektedir. Akromegali hastalarında beden kitle indeksi ve bel çevresi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı(p=0.48 ile p=0,425). Açlık plazma glukozu kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı(p=0,426).

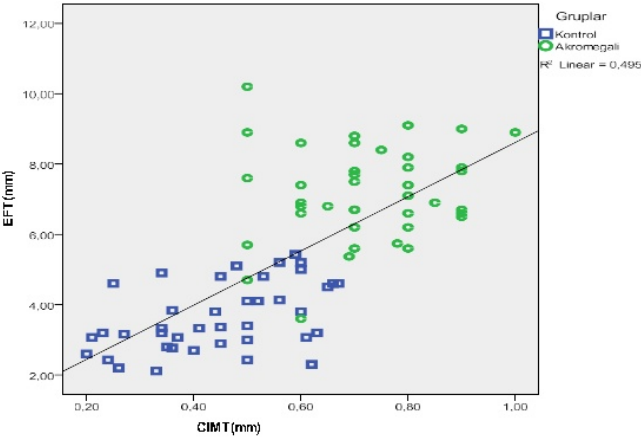
**Şekil 1:** BH arttıkça EYK' nında arttığını gösteren pearson korelasyon analizi**Şekil 2:** BH arttıkça KIMK' nda arttığını gösteren pearson korelasyon analizi



Şekil 3: IGF-1 düzeyi arttıkça EYK' nında arttığını gösteren pearson korelasyon analizi



Şekil 4: IGF-1 düzeyi arttıkça KIMK' nda arttığını gösteren pearson korelasyon analizi



Şekil 5: EYK düzeyi arttıkça KIMK' nda paralel bir şekilde arttığını gösteren pearson korelasyon analizi

TARTIŞMA

Klasik risk faktörlerinin aterosklerozun göstergesi olarak yetersiz kalmaları nedeniyle aterosklerozu öngörmede yeni biyokimyasal ve yeni görüntüleme yöntemlerine yönelik ilgi son yıllarda artış göstermektedir.

Biyokimyasal olarak çeşitli çalışmalarda visfatin, irisin, ürotensin-III gibi testler çalışılmış ve akromegalide kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır⁸⁻¹⁰. Yeni çalışmalar aterosklerozun risk faktörleri arasında EYK ve KIMK göstermektedir. Epikardiyal yağ dokusunun çok sayıda sitokin salgıladığı bilinmektedir¹¹. Epikardiyal yağ dokusundan (EYD) salgılanan adipokinlerin, lokal olarak difüzyonla koronerlere ulaştığı gösterilmiştir¹². Bu sitokinlerin, monositleri uyararak intimaya göçüne ve makrofaja dönüşmelerine neden olarak aterosklerozu başlatabileceği öne sürülmektedir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı olan kimselerin EYD' sinde, inflamasyonla ilgili genlerin subkutan yağ dokusuna göre daha fazla eksprese olduğu ve EYD' nin inflamasyonla ilişkili çok sayıda aracı molekülü salgıladığı, bypass cerrahisine giden hastalarda gösterilmiştir¹¹. EYD daha önce yapılan çalışmalarda tüm vücut visseral yağlanmasının göstergesi olarak intraabdominal yağlanma ile yakın ilişki içerisindedir. Ek olarak magnetik rezonans ölçümlerinde intraabdominal yağlanma ile transtorasik ekokardiyografi ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır¹³. Bizim çalışmada aktif ve remisyondaki akromegali hastalarında EYK' nın istatistiksel olarak yüksek bulunması, EYK' nın koroner ateroskleroz patogenezinde önemli rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda hastaların epikardiyal yağ kalınlığı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$). Hastaların karotis intima-media kalınlığı kontrol grubundan daha kalındı ($p < 0.00$). BH düzeyi arttıkça EYK ve KIMK değerlerinin arttığı aynı şekilde IGF-1 düzeyi arttıkça EYK ile KIMK değerlerinin arttığı görüldü. Bu veriler ışığında yüksek GH ve IGF-1 düzeyinin artmış damar duvar kalınlığı ve aterosklerotik risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Benzer bir çalışmada akromegalili hastalarda prematür aterosklerozu ön görmeye EYK ve KIMK' ın kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır¹¹. BH ve IGF-1 düzeyinin KIMK ile EYK arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiş. Aktif ve remisyondaki hastalar arasında anlamlı fark saptanmamış¹⁴. Çalışmamıza 35 aktif

akromegali hastası alınmış olup EYK ortalaması, 5 remisyonda olan hastadan daha yüksekti ($p < 0,001$). Aktif akromegali hastalarının KIMK ortalaması, remisyondaki hastaların KIMK ortalamasından yüksekti ($p < 0,001$). Bu, bize tedavi ile BH ve IGF-1 'in kontrol altında tutulması durumunda EYK ve KIMK azalabileceği ve aterosklerotik risk faktörünü azaltabileceğini göstermekte. Tedavi ile kontrol altında olan hastaların, aktif hastalara göre ateroskleroz açısından düşük riske sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Hastaların EYK ile KIMK' nın paralel bir şekilde artışı görüldü (R^2 linear: 0,495). Bu, bize BH ile IGF- 1' in sadece kalp üzerinde değil vasküler sistem üzerinde de aterosklerozu hızlandırdığını göstermektedir. Böylece EYK ölçümü ile kalınlık artışının olduğu durumda, karotis intima-media da kalınlık artışı olduğu sonucu çıkarılabilir. Aynı şekilde sadece karotis intima-media ölçümü yapılarak EYK ve koroner arter hastalığı hakkında yorum yapılabilir. KIMK' nın, KAH için öngörücü rolü klinik çalışmalar ile ortaya konulmuştur¹⁵.

Hastaların ortalama ilaç kullanım süresi 50.7 ± 47.4 ay idi. Hastaları, 50 aydan daha kısa süre ilaç kullananlar ve 50 aydan daha uzun süre ilaç kullananlar olarak gruplandırdığımızda, 23 hasta 50 aydan az kullanmaktaydı, 17 hasta ise 50 aydan uzun süredir ilaç kullanmaktaydı. 50 aydan uzun süre ilaç kullanan hastaların hem EYK hemde KIMK kalınlıkları, 50 aydan az ilaç kullanan hastalara göre düşüktü ($p < 0.001$). Tedavi edilen ve BH/IGF-1 kontrolü sağlanan hastaların aterosklerotik risk açısından daha düşük riskli olduğu ve kalınlık artışlarının azaldığı sonucuna varılmıştır. Boysan ve ark. akromegali hastalarında 48 aylık Octreotide-LAR tedavisi ile takip ettikleri hastalarda 2 yıldan sonra KIMK' ın azaldığını belirtmişler. Bu sebepten daha uzun süre tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamışlar¹⁶. Bizim çalışmada da 50 aylık tedavi ile EYK ve KIMK ' ın azaldığını ve kullanım süresinin artması ile bu düşüşün daha belirgin olduğunu gördük.

Beden kitle indeksi, bel çevresi, açlık plazma glukozu, trigliserid yüksekliği kontrol grubuna

göre daha yüksek saptandı. Hastalar obezite kriterlerini sağlamıyordu, açlık plazma glukozu insülin direnci ve diyabete sebep olmuyordu. LDL kontrol grubuna göre daha düşüktü, trigliserid daha yüksekti. Pearson korelasyon analizinde VKİ, bel çevresi, açlık plazma glukozu ve trigliserid ile EYK ve KIMK arasında bir korelasyon görülmedi. Hastaların VKİ 25.4 ± 2.9 , iken kontrol grubunun 23.8 ± 2.6 idi. Bu parametrelerle EYK ve KIMK artışına yine de katkısı olabilir ama bu artış GH ve IGF-1 kadar belirgin olmadığından göz ardı edilebilir.

Güncel bir çalışmada yaş ile EYK artışı olduğu görülmüş. Ayrıca diyabet, hipertansiyonu olan hastalarda çalışmaya alınmış¹⁷. Çalışmamızda ise gruplar benzer yaşta ve kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıkları var. Hasta sayımız az olup Akromegali hastalarımızın hepsi aynı klinik özellik göstermemekteydi. Tanı süreleri ve kullanmış oldukları ilaç dozları farklıydı. Remisyondaki hasta sayımız az idi. Uzun vadede kardiyovasküler olayların takibi yapılamadı.

Sonuç olarak Çalışmamızda bazal BH düzeyi ve IGF-1 düzeyi artıkça buna paralel olarak EYK ve KIMK' ta artış tespit edilmiştir. Tedavi ile özellikle remisyon sağlandığında ve BH/IGF-1 düzeyleri kontrol altına alındığında kardiyovasküler morbidite ve mortalite azaltılabilir. Ekokardiyografi ile non-invaziv metod olarak ölçülen EYK ve doppler ultrasonografi ile ölçülen KIMK, hastalığın erken kardiyovasküler riskini tahmin etmede ve önlemede faydalı olabilir. Ayrıca EYK ve KIMK artışları birbiriyle paralel olup iki ölçümden birinin kullanılması yeterli olabilir.

Etik Kurul Onayı: Araştırma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 15.04.2015 tarihi 271 numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fontarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 377.
3. Dekkers OM, Biermasz NR, Vandembroucke, J. et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 61-7.
4. Mosca S, Paolillo S, Colao A. et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 1712-8.
5. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017; 20(81):46-62.
6. Topaloglu O, Sayki Arslan M, Turak O, et al. "Three noninvasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules." *Clinical endocrinology* 2014;80(5): 726-34.
7. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultraso-nography in acromegaly. *Clinical endocrinology* 2001; 54(4): 515-24.
8. Piskinpasa H, Okuturlar Y, Sadri S, et al. Visfatin Levels May be an Early Marker of Atherosclerosis in Patients with Acromegaly. *Horm Metab Res.* 2019 Oct;51(10):649-654. doi: 10.1055/a-0998-4079. Epub 2019 Sep 5.
9. Demirpence M, Guler A, Turkon H, et al., Is elevated urotensin II level a predictor for increased cardiovascular risk in subjects with acromegaly? *J Endocrinol Invest.* 2019 Feb;42(2):207-215. doi: 10.1007/s40618-018-0905-1. Epub 2018 May 26.
10. Calan M, Demirpence M. Increased circulating levels of irisin are associated with cardiovascular risk factors in subjects with acromegaly. *Hormones (Athens).* 2019 Dec;18(4):435-442. doi: 10.1007/s42000-019-00151-3. Epub 2019 Nov 6.
11. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 2006;5(1):1
12. Lohn M, Dubrovska G, Sharma AM, et al. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *The FASEB Journal* 2002;16(9): 1057-63.
13. Iacobellis G, Assael F, Ribaud MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research*,2003; 11(2) : 304-10.
14. Ozkan C, Altinova AE, Cerit ET, et al. "Markers of early atherosclerosis, oxidative stress and inflammation in patients with acromegaly." *Pituitary* 2014; 18(5): 621-9.
15. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American journal of epidemiology* 1997;146(6): 483-94.
16. Boysan SN, Kantarci F, Kadioglu P, et al. "Atherosclerotic risk factors and premature atherosclerosis in acromegaly before and after 48 months of octreotide-LAR treatment." *Angiology* 2012; 63(7):522-7.
17. Can B, Olcay Coskun F, Takir M, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue Thickness with Cardiovascular Risk in Acromegaly. *Medeni Med J.* 2022 Jun 23;37(2):131-7.