

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA; APELİN, PROKALSİTONİN VE
FETUİN-A DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI
İLİŞKİSİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

DR. ŞENAY TOPSAKAL

DANIŞMAN

DOÇ. DR. FULYA AKIN

DENİZLİ – 2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA; APELİN, PROKALSİTONİN VE
FETUİN-A DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI
İLİŞKİSİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

DR. ŞENAY TOPSAKAL

DANIŞMAN

DOÇ. DR. FULYA AKIN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 01.12.2011 tarih ve 2011TPF045 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2012

Doç. Dr. Fulya AKIN danışmanlığında Dr. Şenay TOPSAKAL tarafından yapılan “Akromegali hastalarında; apelin, prokalsitonin ve fetuin-a düzeyi ile karotis intima media kalınlığı ilişkisi” başlıklı tez çalışması 21/09/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Fulya AKIN

ÜYE : Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI

ÜYE : Doç. Dr. Arzu YAREN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../...

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI
Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarım Doç. Dr. Fulya AKIN ve Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI'ya, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında, emeğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Fulya AKIN'a, Doç. Dr. Sebahat TURGUT'a teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim sürecinde de anlayış ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşime, canım kızlarıma ve değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Şenay TOPSAKAL

2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
AKROMEGALİ.....	3
Epidemiyoloji	3
Patofizyoloji	3
Klinik Özellikler	3
Tanı	5
Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem	6
Akromegali ve Ateroskleroz	6
APELİN.....	9
PROKALSİTONİN.....	9
FETUİN-A.....	10
KAROTİS DOPLER ULTRASONOGRAFİ.....	11
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	16
TARTIŞMA	27
SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	40
EKLER	

KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMPK	: Adenozin 5' monofosfat-aktive protein kinaz
APJ	: Apelin reseptörü
ApoE-KO:	ApoE-deficient atherosclerosis model
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
DM	: Diyabetes mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GH	:Growth hormon
GHRH	: Growth hormon salgılatan hormon
HOMA-IR:	Homeostazis Model Assesment
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KB	: Kan basıncı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MetS	: Metabolik sendrom
MI	: Miyokard infarktüsü
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PCOS	: Polikistik over sendromu
PKT	: Prokalsitonin
RAS	: Renin-anjiotensin sistemi
SVH	: Serebrovasküler hastalık
T. kol	: Total kolesterol
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Hasta ve kontrol grubunda apelin düzeyleri	17
Şekil 2	Hasta ve kontrol grubunda fetuin-a düzeyleri	18
Şekil 3	Hasta ve kontrol grubunda PKT düzeyleri	18
Şekil 4	Hasta ve kontrol grubundaki apelin ve GH ilişkisi.....	20
Şekil 5	Hasta ve kontrol grubundaki fetuin-a ve IGF1 ilişkisi.....	20
Şekil 6	Hasta ve kontrol grubundaki BMI ve PKT ilişkisi.....	21

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1.a Akromegalik hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri (Yüzde dağılımlar)	16
Tablo 1.b Akromegalik hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri (Ortalama+Standart Sapma)	16
Tablo 2 Apelin, fetuin-a ve PKT'nin; GH, IGF-1, IGFBP3, HOMA ve BMI ile olan korelasyonu	19
Tablo 3 KİMİK'nin Apelin, fetuin-a, PKT ve diğer parametrelerle olan korelasyonu	21
Tablo 4 Apelin, fetuin-a ve PKT değerlerinin birbirleri ile olan korelasyonu	23
Tablo 5 Aktif ve inaktif akromegali hastalarının klinik ve demografik özellikleri	23
Tablo 6 Aktif akromegali hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması ...	24
Tablo 7 Aktif ve inaktif akromegali hastalarının KİMİK<0,8 ile KİMİK≥0,8 olarak karşılaştırılması	26

ÖZET

Akromegali hastalarında; apelin, prokalsitonin ve fetuin-a düzeyi ile karotis intima media kalınlığı ilişkisi

Dr. Şenay TOPSAKAL

Akromegali, kardiyovasküler mortalitenin arttığı bir hastalık olup, artmış metabolik bozukluklar erken kardiyovasküler komplikasyonlara sebep olmaktadır. Araştırmalar aterosklerozun erken tespiti ve bu konuda kullanılacak yeni yöntemler üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Apelin, adipoz dokudan derive bir peptiddir. Plazma düzeylerinin, obezitede hiperinsülinemi ile birlikte arttığı rapor edilmiştir. Fetuin-a, hepatositler tarafından üretilen bir plazma glikoproteini olup, en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda, koroner kalsifikasyonun patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Aterosklerozun patogenezinde inflamasyonun önemi bilinmektedir. İnflamasyonda rol oynayan prokalsitonin (PKT) gibi sistemik belirteçlerin aterosklerozda yükseldiği ve hastalık aktivitesini gösterdiği saptanmıştır. Karotis intima media kalınlık ölçümü (KİMK), hem endotel disfonksiyonunu, hem de erken dönem yaygın aterosklerozu gösteren bir tekniktir.

Bu çalışmanın amacı; akromegali hastalarında apelin, PKT ve fetuin-a düzeylerinin ateroskleroza etkisini araştırmaktır. Çalışmaya 37 hasta ve 30 kontrol alındı. Grupların boy-kilo ölçümleri, beden kitle indeksleri, tansiyonları kaydedildi. AKŞ, lipit profili, GH, IGF-1, IGFBP3, TSH, insülin değerleri ölçüldü. Her iki gruba KİMK ölçümü yapıldı. Elisa yöntemiyle apelin, PKT ve fetuin-a çalışılması için kan alındı. Akromegali hastalarında apelin, PKT ve fetuin-a düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. Bizim çalışmamız akromegalide fetuin-a'yı inceleyen ilk çalışmaydı ve hastalarda çok yüksek saptandı. Hasta ve kontrollerin KİMK ölçümleri arasında fark saptanmadı. Korelasyon analizinde KİMK ölçümleri ile apelin, fetuin-a ve PKT düzeyleri arasında bağlantı gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: Akromegali, apelin, prokalsitonin, fetuin-a , karotis intima media kalınlık ölçümü.

SUMMARY

Interaction apelin, procalcitonin and fetuin-a levels with thickness of carotis intima media in acromegalic patients

Dr. Şenay TOPSAKAL

Acromegaly is associated with increased risk of cardiovascular mortality. Numerous studies have been focused on new methods that can detect atherosclerosis at early stages.

Apelin is a peptide that is derived from adipose tissue. Reports are available about higher plasma levels in obesity with hyperinsulinemia. Fetuin-a is a plasma glycoprotein that is produced by hepatocytes and it is the most important systemic calcification inhibitor. Studies showed that it plays a role in the pathogenesis of coronary calcification. The importance of inflammation is known in the pathogenesis of atherosclerosis. Systemic markers of inflammation like procalcitonin (PCT) increases in atherosclerosis and correlates with disease activity. Measurement of carotis intima media thickness (CIMT) is a technique that shows both endothelial dysfunction and early changes of extensive atherosclerosis.

The aim of this study was to investigate the effect of apelin, PCT and fetuin-a levels on atherosclerotic process in acromegalic patients. In this study 37 acromegalic patients and 30 controls were included to the study. Height, weight, body mass index and blood pressure of the groups were noted. Fasting blood glucose, lipid profile, GH, IGF-1, IGFBP3, TSH, insulin levels were measured. CIMT was measured in both groups. Apelin, PCT and fetuin-a levels were measured by Elisa method. We observed significantly higher apelin, PCT and fetuin-a levels in acromegalic patients. Our study was the first study that evaluates fetuin-a levels in acromegalic patients and we found high levels of fetuin-a in acromegalic patients. CIMT of patients and controls were similar. There was no correlation between CIMT and apelin, fetuin-a and PCT levels.

Key words: Acromegaly, apelin, procalcitonin, fetuin-a, carotis intima media thickness measurements.

GİRİŞ

Akromegali, büyüme hormonu olarak bilinen growth hormon (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinin yükselmesiyle karakterize, hemen her zaman hipofiz adenomu sebebiyle oluşan bir sendromdur. Akromegali uçlarda büyüme, terleme artışı, artralji ve parestezi ile karakterizedir. Tedavi edilmezse artmış geç morbidite ve mortaliteye sebep olur. Bu hastalıkta hipertansiyon (HT), kardiyomiyopati, respiratuar ve metabolik bozukluklar görülebilir. Aşırı GH sekresyonu sebebiyle insülin rezistansı, glukoz intoleransı, hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler mortalite görülür (1).

Apelin, adipoz dokudan derivate peptidlerin yeni üyesidir, aynı zamanda vücudun çeşitli bölgelerinde endotel hücrelerinden sentez edilmektedir (2). Plazma apelin düzeylerinin obezitede hiperinsülinemi ile birlikte arttığı rapor edilmiştir (3). Tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalarında yapılan bir çalışmada apelin düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Ratlarda yapılan çalışmalarda bir sitozolik tirozin kinaz olan JAK2 aktivasyonunun artmış GH yanıtına neden olduğu, GH ve insülinin apelin mRNA sinyali üzerinden apelin ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır (4).

Yapılan çalışmalar, ateroskleroz saptanan hastalarda serum inflamatuvar belirteçlerinin arttığını göstermektedir (5). Birkaç prospektif çalışmada stabil ve stabil olmayan angina pektorisli hastalarda önemli bir akut faz belirteci olan CRP ve prokalsitonin (PKT) düzeyinin ateroskleroza bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (6). Fetuin-a, hepatositler tarafından üretilen bir plazma glikoproteini olup, plazmadaki en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Apatit kristallerinin oluşmasını ve dokularda birikmesini önler. Yapılan çalışmalarda, fetuin-a düzeyi ile koroner kalsifikasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Fetuin-a'nın başka bir özelliği ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu hem *invivo* hem de *invitro* ortamda inhibe etmesidir. Bu durum fetuin-a'nın insülin direncini artırma özelliğini yansıtır (8). Koroner arter hastalığı (KAH) sebebiyle takip edilen nondiyabetik, metabolik sendromlu (MetS) hastalarda, fetuin-a düzeyindeki artış ile açlık kan şekeri (AKŞ) ve kan basıncı (KB) haricindeki tüm MetS tanı kriterleri arasında ilişki bulunmuştur (9).

Karotis doppler ultrasonografi (USG) ile yapılan karotis intima media kalınlık (KİMK) ölçümlerinin, erken aterosklerozun belirleyicisi olduğu yapılan incelemelerle gösterilmiştir (10). Aterosklerotik süreci asemptomatik dönemde tespit eden yöntemlerden olan KİMK ölçümü, hem endotel disfonksiyonunu, hem de erken dönem yaygın aterosklerozu gösteren bir tekniktir (11). İnsülin direnci varlığında kardiyovasküler risk artmıştır.

Akromegali hastalarında artmış insülin direnci nedeniyle adipokinlerden apelin, yine endotelyal inflamasyonun bir markeri olan PKT ve koroner kalsifikasyon ile ilişkili olduğu bilinen fetuin-a düzeylerinin etkileneceği düşünülerek bunun erken aterosklerozla ilişkisini araştırmak için bu tez çalışması planlandı.

GENEL BİLGİLER

AKROMEGALİ

Epidemiyoloji

Akromegali nadir görülen bir hastalıktır. Yıllık insidansı milyonda 3-4 olarak bildirilmektedir. Her iki cinste aynı sıklıkta bulunmuştur. Ortalama tanı yaşı 40-45, ortalama tanı süresi 7-10 yıl olarak bildirilmektedir (12).

Patofizyoloji

GH hipersekresyonu, en sık (%98) hipofiz bezi yerleşimli somatotrop adenoma bağlı olarak görülse de, nadiren hipofiz dışı lezyonlar da sorumlu olabilir. Hipofiz bezindeki somatotrop adenomlar, seyrek veya yoğun granüllü hücrelerden oluşmaktadır. Vakaların %25'inde, GH'a ek olarak prolaktin de salgılanmaktadır. Nadiren tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon gibi diğer ön hipofiz hormonlarının salgılandığı plurihormonal adenomlar da görülmektedir. Somatotrop adenomların %70'den fazlası tanı anında makroadenomdur, fakat GH hücre karsinomu çok nadir olup yalnızca ekstrakraniyal metastaz varlığında akla gelmelidir (13).

Akromegalinin nadir bir nedeni growth hormon salgılatan hormon (GHRH)'un hipotalamustan aşırı salınımıdır. Karsinoid tümörler ve küçük hücreli akciğer kanserlerinden ektopik olarak GHRH ve GH salgılanabilir. Mc-Cune Albright, multiple endokrin neoplazi Tip 1, familial akromegali, Carney sendromu gibi herediter sendromlarla birlikte olabilir (14).

Klinik Özellikleri

Akromegalinin klinik özellikleri, GH ve IGF-1'in hormonal etkisi ve tümörün lokal kitle etkisiyle ilişkilidir. Akromegalinin sistemik klinik belirtileri, periferik doku üzerine hem GH hem de IGF-1'in etkisinin bir sonucudur. Büyümüş eller, burun, dil ve dudaklar karakteristik bulgulardır. Ellerdeki şişlikler ödemden daha çok subkutan dokudaki değişikliklere bağlı oluşur. Yüzük, eldiven, şapka ve ayakkabı numarasındaki artışlar, kafatasındaki aşırı büyümeye bağlı dental malokluzyon,

prognatizm, mandibular büyüme ve frontal belirginleşme hastalığının bulgularıdır. Dişlerin malokluzyonu ve öne çıkık çene hastalarının kendileri veya diş hekimleri tarafından fark edilebilir. Hastaların %60'ında başlangıç belirtisi baş ağrısıdır. Tanı anında hastaların %95'inde makroadenom olması, baş ağrısının en sık rastlanan başlangıç belirtisi olmasının muhtemel nedenidir. Optik sinir ve optik kiazma, pituiter glandın üst kısmında bulunur. Hipofiz tümörünün suprasellar yayılımı optik kiazmayı etkileyebilir. Akromegalide tipik olarak görülen görme alanı defekti skotomlu veya skotomsuz bitemporal hemianopsi şeklindedir. Görme alanı defekti tek veya iki taraflı olabilir. Tutulum sıklıkla bir gözde başlar ve tümör büyümesine bağlı olarak her iki görme alanını da etkileyebilir. Görme keskinliği de etkilenebilir. Galaktore görülebilir ki bu tümörün prolaktin salgılaması sonucu olabileceği gibi, hipofizer tümörün stalka basısı sonucu da gelişebilir. Kavernoöz sinüse doğru hipofiz adenomunun lateral uzanımı bu sinirleri etkileyerek sinir paralizisi belirtileri oluşturabilir. Tümörün kitle etkisine bağlı olarak hipofizin hormon salgılayan diğer kısımlarına basısı sonucu hipofizer yetmezlik görülebilir. Akromegali hastalarında kas ve iskelete ait belirtiler ciddi işlevsel bozukluklara sebep olur. Artropati hastaların %70'inde görülebilir. Bu hastaların çoğunda eklem şişliği, hipermobilitate ve kıkırdakta kalınlaşma eklem sertleşmesine veya deformiteye yol açar. Hastalığın tedavisi sonucunda şikayetlerde ve eklem işlevlerinde rahatlama olsa da yapısal değişiklikler düzelmez. Deride kalınlaşma ve çok sayıda skin tags görülebilir. Hiperhidroz ve kötü kokulu yağlı cilt erken bir bulgu olup hastaların %70'inde görülebilir. Bu durum yağ ve ter bezlerinin fazla aktivite göstermesine bağlıdır. İnsülin direncinin göstergesi olarak akantozis nigrikans görülebilir. Yüzde kırışıklık, nazolabial oluklarda ve topukta kalınlaşma ve vücut kıllarında kabalaşma olabilir. Yumuşak doku değişiklikleri arasında derin nazolabial oluk, vokal kord kalınlaşmasına bağlı kalın-boğuk ses, dilde büyüme, karpal tünel sendromu sayılabilir. Akromegali hastalarında en sık nontoksik guatr olmak üzere tiroid anormalliklerine rastlanır. Guatr ve nodül oluşumu serum IGF-1 düzeyleri, TSH düzeyleri veya akromegalinin süresiyle ilişkilendirilmiştir. Safra kesesi taşı %16-27 arasında bulunmaktadır. Bu hastalarda normal bireylere göre daha büyük safra kesesi olması ve barsak geçiş süresinin uzun olmasının taş oluşumuna katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Akromegali ve kanser riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. Birçok

çalışmada akromegali ile ilişkili olarak gastrointestinal, deri, göğüs, kemik, beyin, timus, paratiroid ve hematolojik sistem malignitelerinin olabildiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar büyük oranda seçilmiş gruplarda yapılan retrospektif çalışmalar, kontrolsüz vaka raporları veya küçük seriler şeklindedir. Akromegali ile kanser insidansı arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmemiz için prospektif kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Obstrüktif uyku apne sendromu akromegalide sık görülür. Bunun muhtemel nedenleri arasında dil, retro ve parafarengeal dokuların hipertrofisi bulunmaktadır (12-16).

Tanı

Akromegali hastalarının büyük kısmı tipik morfolojik belirti ve bulguların varlığı ile birlikte hastalıktan şüphenilmesi sonucu tanı alır. Pulsatil salınımı bilinen GH düzeyinin tek başına ölçümü hastalık tanısında değerli değildir. Uyku, yaş ve beslenme durumu da GH düzeylerinin yanlış ölçülmesine yol açabilir. Tanı için GH sekresyonundaki otonominin gösterilmesi gereklidir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT), akromegali tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan en basit ve en spesifik dinamik testtir. Sağlıklı bireylerde OGTT (75 gr glukoz) sırasında 2 saat içinde yarım saat ara ile bakılan GH düzeyleri 1 mikrogram/L'nin altındadır. Klinik bulguların varlığına ek olarak OGTT sırasında GH düzeylerinin 1 mikrogram/L'nin üzerinde olması akromegali tanısını destekler. Hepatik ve renal hastalık, kontrolsüz diyabet, malnutrisyon, gebelik, östrojen kullanımı gibi durumlarda OGTT sırasında GH baskılanmayabilir. Ayrıca tanı amaçlı yalnız OGTT kullanıldığında hastaların %25 kadarının tanısının atlanabileceği gösterilmiştir (17,18).

IGF-1 akromegali tanısında kullanılan önemli bir biyokimyasal parametredir. GH ve IGF-1'in ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (14). GH düzeyi ve OGTT'ye GH yanıtı normal olsa bile, yaş ve cinsiyet ile düzeltilmiş IGF-1 düzeyinin yüksek olması halinde aktif akromegali tanısı konulabilir. Bu nedenle tanı konma güçlüğü ortadan kaldırmak için hem OGTT'ye GH yanıtı hem de IGF-1'i beraber değerlendirmek gerekmektedir. Bazı hastalarda ise yükleme testi sonrası GH düzeyi remisyon ile uyumlu olsa da, IGF-1 düzeyi yüksek seyretmektedir (18).

Tanısal incelemenin son basamağında ön hipofiz yerleşimli tümörün tespit edilmesi bulunmaktadır. 2 mm ve üzeri adenomların tesbitine olanak tanıyan ve lezyonun lokal yayılımının değerlendirilebileceği yüksek çözünürlüklü kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ektopik yerleşimli GH ya da GHRH hipersekresyonu düşünülüyorsa toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi ve MRG'den yararlanılabilir (19).

Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem

Kardiyak fonksiyonlardaki bozulma akromegalide mortalitenin önemli bir belirleyicisidir. Bu fonksiyon bozukları arasında konjestif kalp yetmezliği, HT, biventriküler hipertrofi, kardiyak aritmi, KAH bulunmaktadır. Akromegalide kardiyak hastalığın belirtileri, sistolik veya izole diyastolik disfonksiyon sonucu gelişen kalp yetmezliğine bağlı oluşmaktadır. Ancak akromegalide bu kardiyak komplikasyonların patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. HT hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde görülür. GH böbreklerin su tutucu etkisini artırıp plazma volümünü genişleterek, IGF-1 ise natriürezisi sağlayan atrial natriüretik peptidi inhibe ederek sıvı tutulumunu artırarak HT'a neden olur. Renin anjiyotensin aktivasyonu ve GH/IGF-1 düzeyi artışı nedeniyle gelişen sodyum retansiyonu, DM, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), hiperinsülinemi gibi metabolik bozukluklar da HT oluşumuna katkıda bulunur. Akromegalide disritmi, özellikle egzersiz sırasında artan ektopik atımlar, paroksizmal atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, dal bloğu gibi ritm bozuklukları görülmektedir. İstirahat elektrokardiyografisi hastaların %50'sinde anormaldir ve bu anormallikler arasında; ST çökmesi, T dalga anormallikleri, iletim defektleri ve aritmiler yer almaktadır (20-22).

Akromegali ve Ateroskleroz

Ateroskleroz, arter duvarının intima ve media tabakasında lipidlerin, kanın diğer yapı taşlarının ve fibröz dokunun birikiminden doğan değişikliklerin bir birleşimi olarak tanımlanır (23). Yağ çizgileri aterosklerozun histopatolojik olarak tanımlanan ilk aşamasıdır. Hemodinamik güç dahil birçok faktörün (HT, DM, hiperlipidemi, toksinler) oksidatif stresle ilişkili endotel tabakasının kaybına yol

açarak subendotel dokuyu açığa çıkardığı gösterilmiştir (24). Endotel hasarından sonra direkt hücreler arası etkileşim, kemotaktik ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, subintimal bölgeye monositlerin girişi, düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve matriks proteinlerinin sentezinin artmasına neden olur. T lenfositlerin devreye girmesi ile birlikte bu değişiklikler yağlı çizgiye dönüşür ve bu oluşum aterosklerozun erken histopatolojik değişikliklerini gösterir.

Aterosklerotik lezyonların ilerlemesi, düz kas hücre tabakasının değişimi ve lipid yüklü makrofajların birikimiyle belirgin hale gelir (25). Özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve lipoprotein (a) bu aterojeniteden sorumludur. Doğal LDL'nin kendisi sitotoksik değildir ve endotelin fonksiyonlarında değişiklik yapmaz. LDL'nin makrofajlar tarafından alınıp köpük hücrelerini oluşturabilmesi için modifiye olması gerekir. Ancak modifiye LDL'ler makrofajlar tarafından alınabilir. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve özellikle makrofaj/monositler, doğal LDL'leri okside formlara dönüştürebilmektedir. Bu modifiye LDL makrofaj ve düz kas hücrelerinde bulunan çöpçü reseptörleri ile tanınırlar. Okside LDL sitotoksik endotel hücre fonksiyonlarını değiştirdiği gibi endotel hasarına da neden olmaktadır. LDL oksidasyonunun daha çok lokal aterosklerotik lezyon oluşturduğuna inanılmaktadır. LDL oksidasyonu, hücrelerin serbest radikalleri tarafından oluşturulur. Yapılan çalışmalar, peroksidasyonu başlatan serbest radikallerin hücrelerde muhtemelen lipooksijenaz enzimleri tarafından üretildiğini göstermektedir. Lipooksijenazların LDL oksidasyonunda önemli rol oynadıkları açıktır, zira hücre lipooksijenaz inhibitörleri hücrelerin yol açtığı oksidatif LDL modifikasyonunu tamamen inhibe etmektedir. Serbest radikallerin hücrel kaynakları hala tartışma konusudur. Süperoksid anyonun üretiminde düz kas hücrelerince modifiye olmuş LDL'ler önemli rol oynamaktadır. Son zamanlarda damar duvarında oksidatif hasara neden olan miyeloperoksidazın ateroskleroz lezyonlarında rol oynadığı saptanmıştır. Okside LDL partikülleri içerdikleri lipid peroksidasyon ürünleri ile sitotoksiktirler.

Okside LDL, endotel gevşetici faktörü olan nitrik oksit (NO) sentezini önlediği için vazospazmda rol oynamaktadır. Okside LDL, ayrıca dolaşımdaki monositler için de kemotaktiktir ve monositlerin endotele ve düz kas hücrelerine adezyonunu kolaylaştıran monosit kemotaktik protein-1 üretimini artırır. DM hastalarında oluşan

glikolize LDL, okside LDL benzeri etkilere sahiptir. Okside LDL'nin, köpük hücre oluşumunda ve aterogenezde rolü kesin olarak kanıtlanmıştır (26).

Aterosklerozun vasküler sistemin immun sistem bağımlı bir süreci olduğu giderek daha çok dikkate alınmaktadır. Aterosklerotik plakta makrofajlar ve aktive lenfositlerin bulunması immun sistem bağımlı inflamatuvar bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir süreçtir (27). Aktif akromegalide apolipoprotein A1, Lipoprotein (a) ve trigliserit (TG) düzeyleri yüksektir. Serum kolesterol düzeylerinin arttığını, normal olduğunu ve düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (28). LDL normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL, total LDL'nin hakim kısmını oluşturmaktadır (29). TG düzeylerindeki artış insülin rezistansı ile ilişkili olabilir. Buna bağlı olarak hepatik VLDL yapımında artış ve lipoprotein lipaz düzeylerinde azalma olabilir.

Akromegalide insülin rezistansı, hastaların %60'ında BGT ve %25'inde Tip 2 DM oluşmasına yol açar (30). GH metabolik substrat olarak yağ asidi ve gliserol oluşumunu arttıran lipolitik etkisinden dolayı glikoz üretimini artırır. Ayrıca insülin aracılığı ile olan hepatik glikoneogenezi de inhibe eder. Fazla GH salınımı hiperinsülinemi ile kompanze edilir (31).

Akromegali hastalarının periferik mikrodolaşım sistemi incelendiğinde, kapiller sayısında ve boyutunda azalma olduğu, kapillerler yerine daha çok düzensiz vasküler yapıların olduğu gösterilmiştir (32). Kontrolsüz ve kür elde edilmiş akromegali hastalarında KİMK'da artış olduğu kaydedilmiştir. Fakat bu hastalarda iyi sınırlı aterosklerotik plak görülme sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (33). Kür sağlanmış hasta grubu dahil hastalarda insülin düzeylerinin yüksek olmasının KİMK'daki artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Endotel disfonksiyonu belirteci olan endotel bağımlı vazodilatasyon, aktif akromegalik hastalarda klasik risk faktörleri varlığında beklenen düzeyden daha fazla bozulmuş olarak bulunmuştur. Bu sebeple GH ve IGF-1'in endotel fonksiyonlarını direkt olarak bozduğu, glukoz intoleransı, dislipidemi, sigara kullanımı gibi ek negatif faktörlerin de tabloyu daha da kötüleştirdiği düşünülmektedir (34).

APELİN

Apelin bir adipositokin olmakla beraber, aynı zamanda bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptiddir. Apelin 1998 yılında 7-transmembran G-protein süper ailesinin bir üyesi olarak bulunmuştur. G proteini bağlı bir reseptör olan APJ geninin endojen bir ligandıdır. Apelin 77 aminoasitten pre-pro-peptid olarak sentezlenmektedir. 13, 17 ve 36 gibi farklı aminoasit sayılarından oluşan apelin formları vardır ve apelin-36 en potent olanıdır. Apelin, anjiotensin dönüştürücü enzim-2 bağlantılı karboksipeptidaz enzimi ile metabolize edilir (35). Apelin reseptörü (APJ), beyinde ve birçok periferik dokuda eksprese edilir. APJ immünreaktivitesi, intramiyokardiyal, renal, pulmoner ve adrenal damarların endotel hücreleri ile endokard endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (36).

Kralisch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, farelere GH uygulandığında, adipositlerde apelin- mRNA düzeyinde yaklaşık 4 kat artış olduğu gösterilmiştir. GH uygulanması ile yine apelin molekülünün düzeyinde de yaklaşık 2,85 kat artış ortaya çıkmıştır. GH'un apelin üzerindeki bu uyarıcı etkisinin janus kinaz-2 ve fosfatidil inositol-3 kinaz aracılığı ile olduğu kaydedilmiştir. GH hipersekresyonunun görüldüğü akromegali hastalarında, apelin düzeylerinin artıyor olması gerektiği düşünülmektedir (4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar; apelinin kardiyovasküler sistem üzerine kritik role sahip olduğunu, HT , kalp yetmezliği ve ateroskleroz patogenezinde önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Deneysel modellerde apelinin kardiyak kontraktiliteyi arttırdığı, hasarlı miyokard üzerinde pozitif inotropik etkileri olduğu gösterilmiştir (37). Ratlara uygulanan apelin infüzyonu, KB'de ve ortalama kapiller dolum basıncında düşüğe sebep olmuştur (38). İnsan çalışmalarında kardiyak kontraktiliteyi düzenlediği, invitro vasküler tonusda endotel bağımlı vazodilatasyon ve endotel bağımsız vazokonstriksiyon yaptığı gösterilmiştir (39). Plazma apelin düzeylerinin erken kalp yetmezliğinde yükseldiği, ancak ileri evrelerde azaldığı veya değişmediği görülmüştür (40).

PROKALSİTONİN

PKT 116 aminoasitten oluşan 13 kDa ağırlığında bir proteindir. Nereden salgılandığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, büyük bölümünün karaciğerden

salgılandığı düşünölmektedir. İn vitro ve in vivo çok stabil bir proteindir. PKT sekresyonu inflamatuvar araçılarla yakından ilişkilidir. Bakteriyel enfeksiyonlarda arttığı gösterilmiştir. PKT'in serumdan kaybolma yolu da tam olarak bilinmemektedir. Diğer serum proteinleri gibi proteoliz sonucu parçalandığı düşünölmektedir. PKT'nin biyolojik görevinin ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. İnflamatuvar olaylarda artması inflamasyonda görevli bir protein olduğunu düşöndürmektedir (41). Nijsten ve ark. in vivo olarak IL-6 veya TNF- α 'nın verilmesinden sonra PKT üretiminin uyarıldığını, ayrıca in vitro olarak TNF- α veya IL-6 ile stimölasyondan sonra karaciğer dokusu tarafından PKT üretildiğini göstermişlerdir. Bu nedenle PKT akut faz proteini gibi düşünölebilir (42).

Son çalışmalar PKT'nin lenfositlerde in vitro prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir. Eikosanoid sentezinin in vivo inhibisyonu, PKT'nin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste ulaştığı serum konsantrasyonlarında meydana gelmektedir. Hastanede yatan hastalardaki bakteriyel enfeksiyon tanısında PKT ve CRP analizinin doğruluğunun değeriendirildiği 12 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, bakteriyel kaynaklı inflamasyonu, enfeksiyon dışı inflamasyonlardan ayırt etmede PKT düzeylerinin CRP düzeylerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (43). PKT'nin enfeksiyon dışı inflamasyonda da yükseldiğini gösteren çok az çalışma vardır. Birçok enfeksiyon ve otoimmün hastalığın ateroskleroz ile ilişkisi olduğu ve aterosklerozun ilerleme ve gelişmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Birkaç prospektif çalışmada ateroskleroza olan stabil ve stabil olmayan angina pektoris olan hastalarda önemli bir akut faz belirteci olan CRP ve PKT düzeyinin arttığı gösterilmiştir (44).

FETUİN-A

Fetuin-a karaciğerde sentezlenen 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir. Serum konsantrasyonu 0.4-1.0 g/L seviyelerinde seyreder. Fetuin-a albumin gibi bir akut faz reaktandır. Kalsifikasyonu inhibe etmesinin yanında, TGF- β antagonisti gibi aktivite göstermektedir. Fetuin-a'nın insülin reseptör tirozin kinazı zayıflattığı ve buna bağılı olarak azalmış insülin sensitivitesine neden olduğu gösterilmiştir. Fetuin-a kalsiyum ve fosfat içeren aşırı doymuş solüsyonda spontan hidroksiapatit oluşumunun güçlü bir inhibitörüdür. Farelerde fetuin-a gen delesyonu

(AHSG-/-), yaygın organ ve yumuşak doku kalsifikasyonuna yol açar. Fetuin-a'sız DBA/2 farelerde şiddetli ve ilerleyen yumuşak doku ve organ kalsifikasyonu gelişir, bu da sonradan miyokardiyal disfonksiyon ve böbrek rahatsızlıklarına yol açar. Kalsifikasyon genellikle geniş ve küçük arterler içinde, miyokarda ve kalp kapakçıklarında gelişir. Arteriyal kalsifikasyon damarların media veya intiması içinde yerleşir. İntimal plak kalsifikasyonu aterosklerozun ortak bir özelliğidir. Medial kalsifikasyon özellikle elastik lamina ve mide kas hücre tabakasıyla sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda, genel popülasyonda, koroner arter kalsifikasyonunun büyüklüğü, miyokard infarktüsü (MI) ve angina pectoris gibi kardiyovasküler olaylar ve felç ile ilişkili bulunmuştur (45).

Fetuin-a'nın in vitro ve hayvan çalışmalarında insülin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İnsan rekombinant fetuin-a enjeksiyonu, rat karaciğer ve iskelet kasında insülin reseptörünün ve insülin reseptör substrat-1'in insülin ile sitümüle edilen tirozin fosforilasyonunu inhibe eder. Ayrıca, fetuin-a eksik sıçanlarda insülin sensitivitesinin arttığı ve yüksek yağlı diyetle kilo alımına direnç gösterdiği görülmüştür (46). Fetuin-a'nın iskelet kası ve adipositlerde insülin reseptör kinazına bağlanarak insülin reseptörüne endojen inhibitör etki yaptığı rapor edilmiştir. Böylece otofosforilasyon hızı azalır ve insülin sinyal iletimini yavaşlatır (47).

KAROTİS DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Karotis doppler USG ile yapılan KİMK ölçümlerinin, erken aterosklerozun belirtisi olduğu yapılan incelemelerle gösterilmiştir. Aterosklerotik süreci asemptomatik dönemde tespit eden yöntemlerden olan KİMK ölçümü, hem endotel disfonksiyonunu, hem de erken dönem yaygın aterosklerozu gösteren bir tekniktir. Yüzeysel büyük arterlerden (femoral, karotis, brakial) doppler USG ile yapılan KİMK ölçümü invaziv olmayan, kolay, maliyeti düşük ve tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemidir. Doppler USG ile lipid birikimi döneminde, arterin arka duvarında oluşan iki hiperekojen görüntü arasında ölçülen hipoekojen alan KİMK olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte KİMK'da artış olmaksızın aterom plak varlığı da ateroskleroz gelişimi açısından ileri dönem lezyonu olarak kabul edilmektedir. Ana karotis arterde ölçülen KİMK>0,8 mm ise KAH için her 0,1mm'de risk %11 artmaktadır (48-50).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 14/07/2010 tarih ve 03 sayılı etik kurul kararı alındı. Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 01/12/2011 tarih ve 08 sayılı 2011TPF045 numaralı kararı ile desteklendi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından akromegali tanısı konmuş hastalar ve sağlıklı kontroller çalışmaya alındı. Tüm katılımcılarla projenin amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgilendirme görüşmesi yapıldı. Her iki gruptan aydınlatılmış onam belgesi alındı. 37 hasta (20E, 17K) ve 30 kontrol (15E, 15K) çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrollerin yaş ortalaması benzerdi (51.49 ± 10.53 'e 46.43 ± 6.90 , $p > 0.05$).

Çalışma gruplarını oluşturan bireylerin boy, kilo ölçümleri yapıldı ve beden kitle indeksleri hesaplandı. Tansiyonları ölçüldü. AKŞ, lipidleri, GH, IGF-1, IGFBP3, TSH, insülin değerleri istendi. GH düzeyi ≤ 1 ng/l, IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda olanlar inaktif, GH > 1 ng/l ve IGF-1 düzeyi yüksek olanlar aktif akromegali olarak gruplandırıldı.

ÖRNEKLERİN TOPLANMASI ve SAKLANMASI

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden en az 8-12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına (08:00-10:00) saatleri arasında, PAÜTF Merkez Laboratuvarı Kan Alma Birimi'nde kan örnekleri alındı. Periferik venden, herhangi bir koruyucu ve antikoagülan içermeyen tüpe alınan kan örnekleri, 30 dk oda ısısında bekletildikten sonra NF-1200 nüve marka santrifüj cihazında 4000 rpm de 5 dk döndürülerek santrifüj edildi. Elde edilen serumdan total kolesterol (T. kol), TG, HDL, LDL, TSH, GH, IGF-1, IGFBP3, İnsülin ve glukoz hemen çalışıldı. Ayrıca daha sonra çalışılacak parametreler (Apelin, PKT, fetuin -A) için aynı şekilde santrifüj edilip serum ayrılarak -80 derecede derin dondurucuda saklandı.

FİZİK MUAYENE

Arteriyel Tansiyon Ölçümü

Arteriyel tansiyon ölçümleri, anamnez sırasında hasta 10 dakika dinlendikten sonra ve otururken yapıldı.

Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümü

Ölçümler, hastanın kıyafetleri üstünde ve ayakta olduğu durumda yapıldı. Akromegali hastaları ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin vücut ağırlıkları (kg) ve boyları (m) yapılan görüşmeler esnasında duvar metrajı ve tartı aleti kullanılarak ölçüldü. BMI, [ağırlık(kg)/boy²(m²)] formülü ile hesaplandı.

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Rutin Biyokimyasal Analizler

Glukoz, T. kol, TG ve HDL-kolesterol Analizleri: Aeroset marka kitlerle, enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılarak Architect ci marka otoanalizörde çalışıldı. LDL-kolesterol değerlerinin saptanmasında ise $LDL=T. kol-[HDL+(TG/5)]$ formülü kullanıldı.

İnsülin Ölçümü: Solid faz kemiluminesans immunometrik yöntemle Architect ci otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

GH, IGF-1 ve IGFBP3 Ölçümü: Serum örnekleri İmmulite 2000 cihazı kullanılarak kemiluminesans immunometrik yöntem ile çalışıldı. GH için L2KGFH kiti, IGF-1 için L2KGF2 kiti, IGFBP3 için ise L2KGB2 kiti kullanıldı.

TSH Ölçümü: Serum örnekleri Architect ci otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak kemiluminesans immunometrik yöntem ile çalışıldı.

Elisa Yöntemi ile Ölçülen Analizler

Serum apelin, PKT, fetuin-a düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. RayBio®Human Apelin kit, Booster®Human Fetuin-a kit ve CusaBio®Human Prokalsitonin ticari kitleri kullanıldı. Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı tarafından, tüm kan örnekleri tek seferde ve ürün kataloğunda ayrıntılı olarak tanımlanmış yöntemlerle çalışılarak serum apelin, PKT, fetuin-a değerleri hesaplandı.

İnsülin Direnci Ölçüm Metodu (HOMA-IR)

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Çeşitli tekniklerle belirlenebilmektedir. Öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği, insülin direncinin tespitinde altın standart kabul edilir. Ancak karmaşık ve uygulaması güç olduğu için yaygın kullanımı uygun değildir. Homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR= Homeostasis Model Assesment) diyabetik olan ve olmayan kişilerde, glukoz ve insülin değerleri kullanılarak beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini pratik olarak inceleme imkanı sağlayan bir modeldir.

HOMA= Açlık insülin değeri ($\mu\text{IU/mL}$) X Açlık glukoz değeri (mg/dl)/405. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmektedir. 2,7'nin üzeri insülin direncini yansıtır (51).

KAROTİS RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Tüm hastaların karotis doppler USG'si yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile 10 MHz'lik lineer transduser kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı. Ölçümler hastaların en az 15 dakikalık istirahati sonrasında, yatar pozisyonda gerçekleştirildi. Karotis arterler bilateral, longitudinal ve transvers ekseninde muayene edildikten sonra, iki ayrı noktadan; karotis bulbusundan ve internal karotid arterin çıkış yerinden (bifurkasyonun 20 mm proksimalinden) 5 dakika aralıklarla en az iki ölçüm yapıldı. Ölçülen değerlerin ortalaması alınarak kaydedildi. KİMK >0.8 mm olması artmış intimal kalınlık olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 10 for Windows istatistik yazılım programı kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında anlamlılık, $p < 0.05$ ve üzeri önemli fark olarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler olarak standart sapma hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken Student' t test ve regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Akromegalik 37 hasta (20E, 17K) ve 30 kontrolün (15E, 15K) yaş, BMI, HOMA-IR, sistolik ve diyastolik KB, biyokimyasal değerleri, sağ ve sol KİMK ölçümleri, serum apelin, fetuin-a ve PKT düzeyleri karşılaştırıldı.

Tablo 1.a: Akromegalik hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri (Yüzde dağılımlar).

	Hasta (n=37) %	Kontrol (n=30) %	P
Cinsiyet (Kadın)	45.9	50.0	NS
Sigara kullananlar	20.0	10.8	NS
Alkol kullananlar	2.7	0.0	NS

Tablo 1.b: Akromegalik hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri (Ortalama+Standart Sapma).

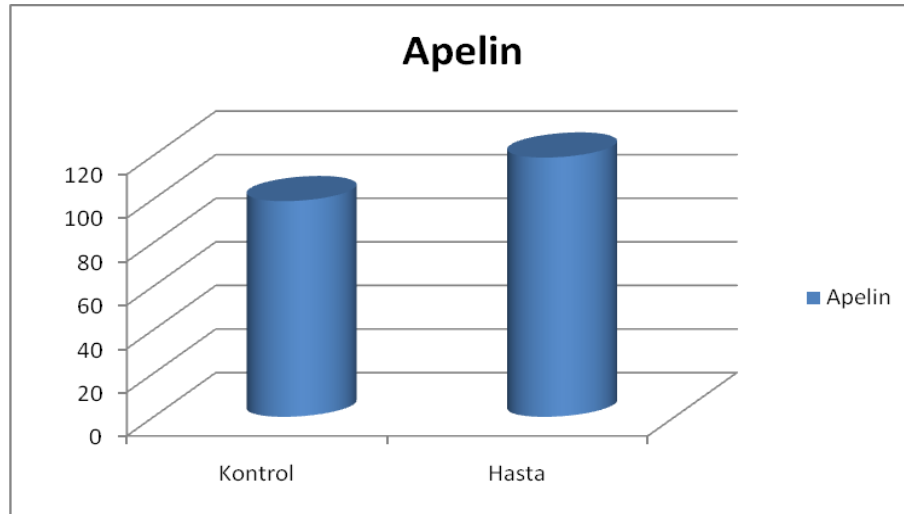
	Hasta (n=37) Ort.+SS	Kontrol (n=30) Ort.+SS	P
Yaş (yıl)	51.49±10.53	46.43±6.90	NS
Boy (cm)	167.59±10.74	167.43±6.71	NS
Kilo (kg)	83.05±14.40	71.53±12.36	<0.05
BMI (kg/m ²)	29.36±4.04	25.43±3.68	NS
Sistolik KB (mmHg)	134.32±13.85	119.33±17.01	<0.05
Diyastolik KB (mmHg)	82.16±7.12	76.00±10.70	<0.01
AKŞ (mg/dl)	112.00±26.11	94.93±11.40	<0.01
Krt (mg/dl)	0.67±0.15	0.79±0.17	NS
T. kol (mg/dl)	187.39±43.41	200.01±42.27	NS
TG (mg/dl)	124.53±74.74	120.12±54.43	NS
HDL (mg/dl)	55.38±13.16	53.50±14.86	NS
LDL (mg/dl)	122.55±37.38	107.60±35.24	<0.05
GH (ng/l)	1.62±1.42	0.35±0.66	<0.001
IGF-1 (ng/l)	307.19±158.76	151.39±52.04	NS
IGFBP3 (µg/l)	4.97±1.61	4.17±1.12	<0.05

TSH (μ IU/ml)	1.29 \pm 1.33	1.96 \pm 0.86	NS
İnsülin (μ IU/ml)	6.86 \pm 4.58	11.67 \pm 15.42	NS
PRL (ng/ml)	5.32 \pm 4.79	9.94 \pm 4.71	NS
Sağ KİMK (mm)	0.76 \pm 0.14	0.83 \pm 0.67	NS
Sol KİMK (mm)	0.81 \pm 0.18	0.83 \pm 0.64	NS
Apelin (ng/ml)	119.18 \pm 31.73	99.60 \pm 19.56	<0.05
Fetuin-a (ng/ml)	2.22 \pm 1.55	1.05 \pm 0.74	<0.001
PKT (ng/ml)	69.83 \pm 47.25	10.64 \pm 22.54	<0.01
HOMA (mmol/LxU/l)	1.88 \pm 1.52	2.60 \pm 3.97	NS

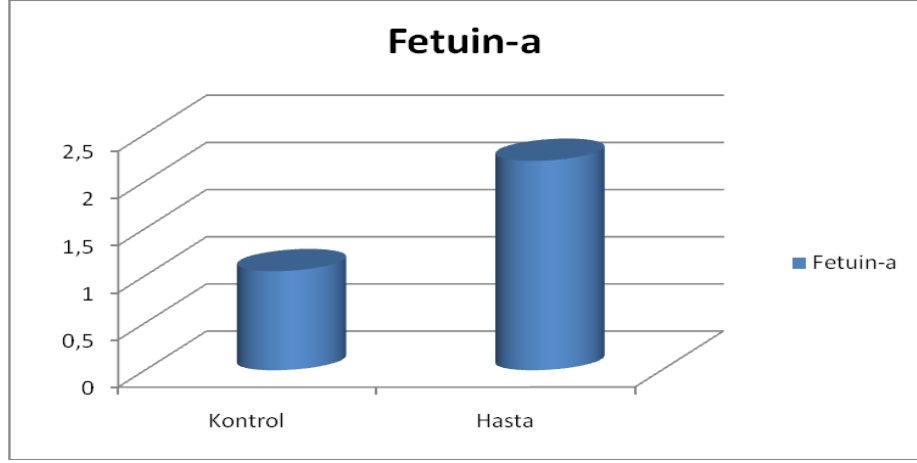
NS: Önemsiz

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Sistolik ve diyastolik KB'nın hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu saptandı. (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$). AKŞ, IGFBP3 ve GH hasta grubunda yüksek bulundu ($p<0.05$ ve $p<0.001$). Hasta grubunda LDL seviyesi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu; T. kol, TG, HDL açısından farklılık saptanmadı. Hastaların ortalama serum apelin, fetuin-a ve PKT düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$, $p<0.001$ ve $p<0.01$), (Şekil 1-3).

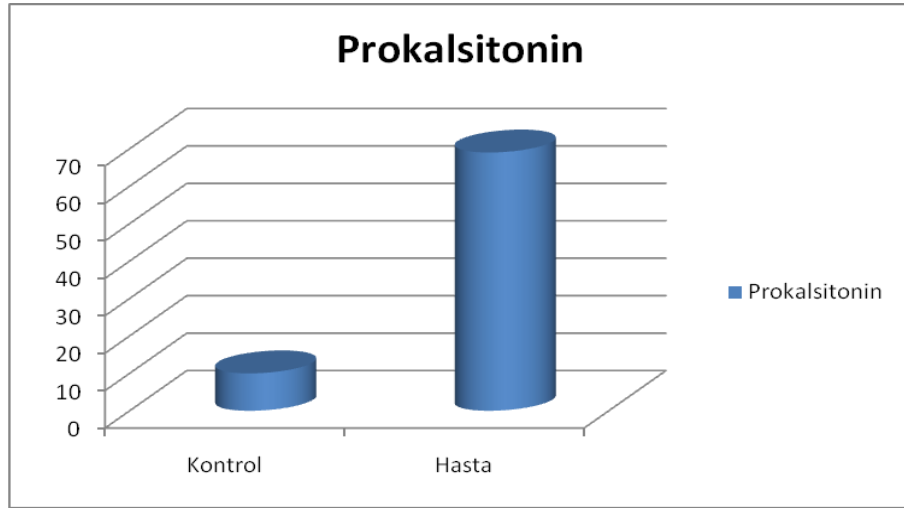
Hasta ve kontrol KİMK ölçümleri arasında fark saptanmadı. Korelasyon analizinde KİMK ölçümleri ile apelin, fetuin-a ve PKT düzeyleri arasında bağlantı gözlenmedi.



Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunda apelin düzeyleri ($p<0.05$).



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunda fetuin-a düzeyleri ($p<0.001$).



Şekil-3: Hasta ve kontrol grubunda PKT düzeyleri ($p<0.01$).

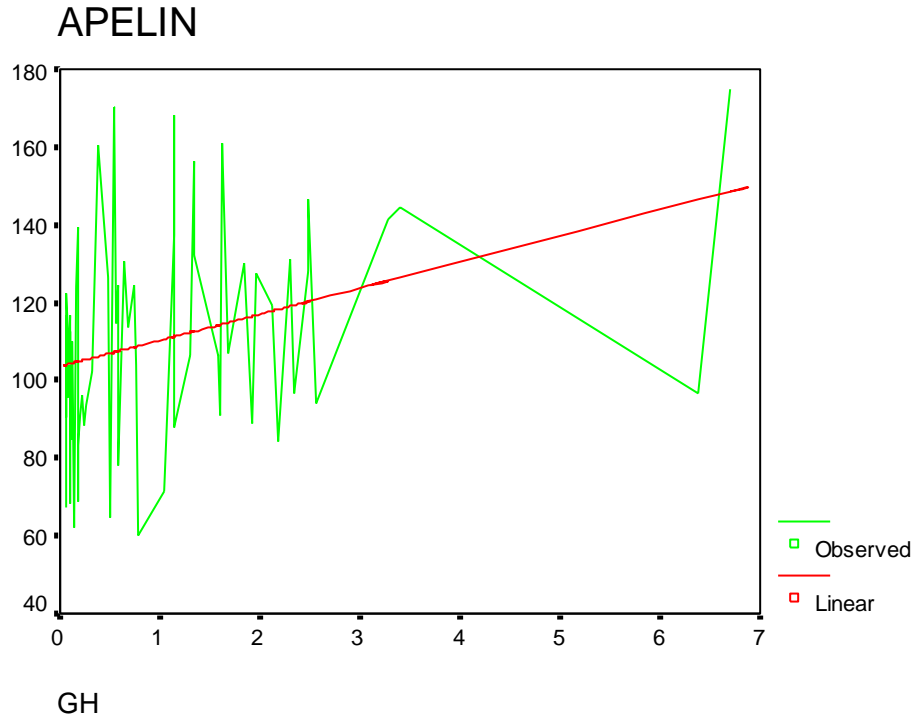
Gruplar, GH, IGF1, IGFBP3, HOMA, BMI, TG, T. kol, HDL ve LDL'nin apelin, fetuin-a ve PKT ile korelasyonu Tablo-2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında, apelin, fetuin-a ve PKT düzeyleri arasında önemli bir korelasyon bulundu. GH ile apelin, fetuin-a ile IGF1, PKT ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.01$), (Şekil 4-6). IGFBP3 ve HOMA-IR'nın apelin, fetuin-a ve PKT ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 2: Apelin, fetuin-a ve prokalsitoninin; GH, IGF-1, IGFBP3, HOMA ve BMI ile olan korelasyonu (üst hane korelasyon “ r ”, alt hane “ p değeri”).

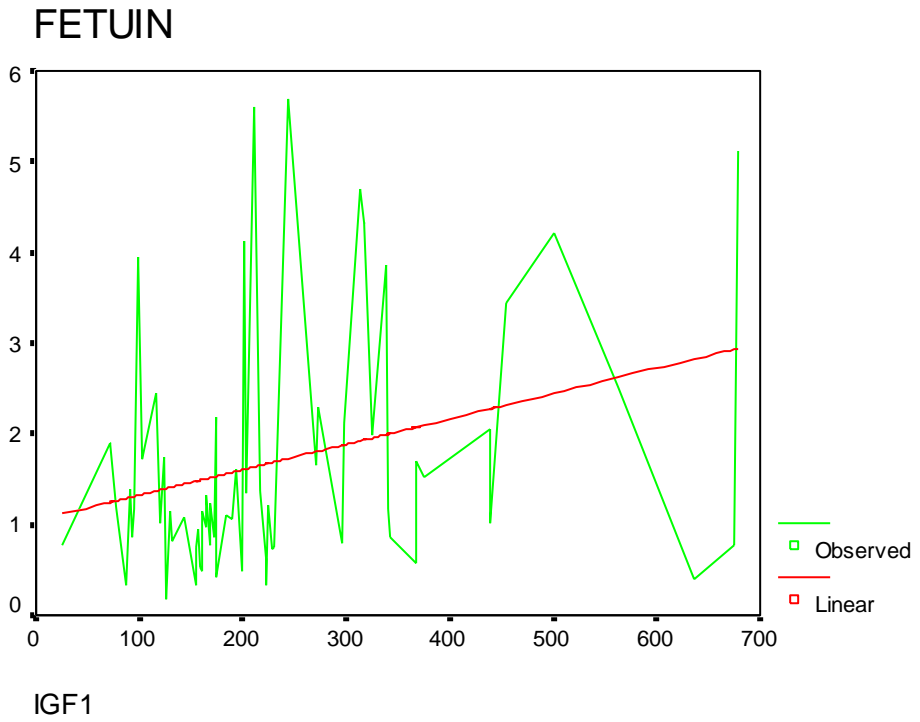
	Apelin	Fetuin-a	PKT
GH (ng/l)	0.307* 0.012	0.242 0.052	0.155 0.219
IGF-1 (ng/l)	0.074 0.550	0.294* 0.017	0.199 0.109
IGFBP3 (µg/l)	-0.005 0.965	-0.212 0.090	-0.155 0.219
HOMA(mmol/LxU/l)	-0.088 0.492	-0.168 0.193	- 0.186 0.148
BMI (kg/m ²)	0.006 0.963	0.170 0.172	0.367** 0.002
TG (mg/dl)	0.040 0.749	0.047 0.710	-0.064 0.612
LDL (mg/dl)	-0.005 0.965	-0.212 0.090	-0.161 0.203
HDL (mg/dl)	0.156 0.207	-0.040 0.748	0.045 0.718
T. kol (mg/dl)	0.062 0.621	-0.178 0.153	-0.132 0.290

*: Korelasyon 0.05 düzeyinde önemli.

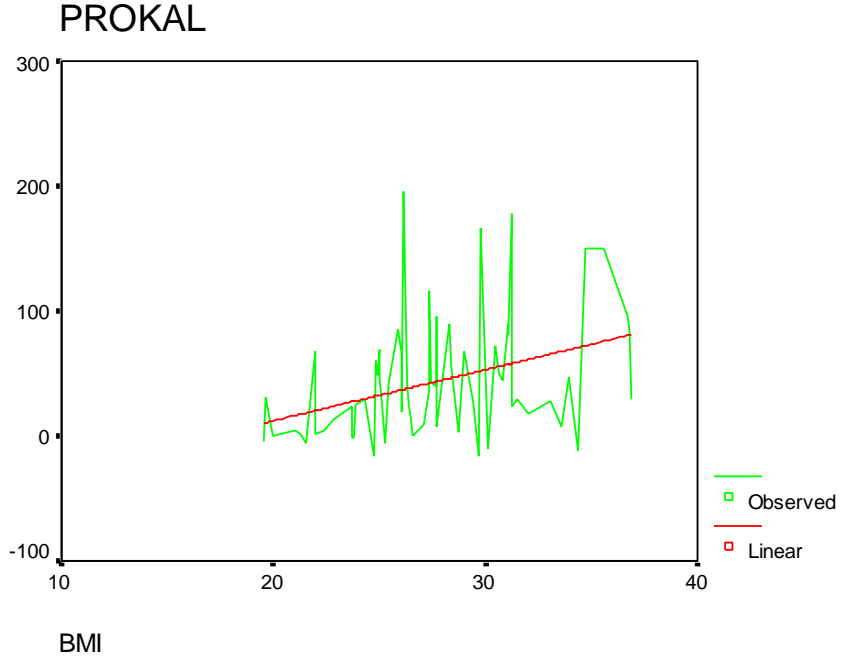
** : Korelasyon 0.01 düzeyinde önemli.



Şekil 4: Hasta ve kontrol grubundaki apelin ve GH ilişkisi (Korelasyon 0.05 düzeyinde önemli).



Şekil 5: Hasta ve kontrol grubundaki fetuin-a ve IGF1 ilişkisi (Korelasyon 0.05 düzeyinde önemli).



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubundaki BMI ve PKT ilişkisi (Korelasyon 0.01 düzeyinde önemli).

Apelin, fetuin-a ve PKT, hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, akromegalik hasta grubunda her üçünün de yükseldiği, ancak en fazla istatistiksel anlamın fetuin-a ile olduğu görüldü. Korelasyon analizinde KİMK ölçümleri ile apelin, fetuin-a ve PKT düzeyleri arasında bağlantı gözlenmedi. KİMK'nin apelin, fetuin-a, PKT, diğer biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümler ile arasındaki ilişki tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: KİMK'nin apelin, fetuin-a, PKT ve diğer parametrelerle olan korelasyonu (üst hane korelasyon " r ", alt hane " p değeri ").

	Sağ KİMK	Sol KİMK
Apelin (ng/ml)	-0.148 0.231	-0.112 0.366
Fetuin-a (ng/ml)	-0.050 0.688	-0.048 0.070
PKT (ng/ml)	-0.054 0.665	-0.012 0.922
HOMA (mmol/LxU/l)	0.020 0.878	-0.022 0.866

Yaş (yıl)	0.335** 0.006	0.388** 0.001
Boy (cm)	0.169 0.171	0.122 0.326
Kilo (kg)	0.666 0.597	0.005 0.686
BMI (kg/m ²)	-0.007 0.958	0.007 0.955
Sistolik KB (mmHg)	0.277* 0.023	0.278* 0.023
Diyastolik KB (mmHg)	0.162 0.190	0.172 0.164
AKŞ (mg/dl)	0.011 0.931	0.024 0.847
T. kol (mg/dl)	0.110 0.375	0.114 0.360
TG (mg/dl)	0.089 0.475	0.089 0.475
HDL (mg/dl)	-0.200 0.105	-0.186 0.131
LDL (mg/dl)	0.176 0.157	0.174 0.161
GH (ng/l)	-0.098 0.436	-0.103 0.411
IGF1 (ng/l)	-0.055 0.656	-0.054 0.666
IGFBP3 (µg/l)	-0.069 0.586	-0.065 0.606
İnsülin (µIU/ml)	0.014 0.914	-0.040 0.758

*: Korelasyon 0.05 düzeyinde önemli.

** : Korelasyon 0.01 düzeyinde önemli.

Çalışmamızda KİMK ile apelin, fetuin-a ve PKT düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. KİMK ile diğer parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde KİMK'nın yaş ve sistolik KB ile korele olduğu saptandı. P değerleri sırasıyla 0.01 ve 0.05 idi.

Apelin, fetuin-a ve PKT değerlerinin birbirleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4: Apelin, fetuin-a ve PKT değerlerinin birbirleri ile olan korelasyonu (üst hane korelasyon “ r ”, alt hane “ p değeri ”).

	Apelin	Fetuin-a	PKT
Apelin (ng/ml)	1	0.337** 0.006	0.507** 0.000
Fetuin-a (ng/ml)	0.337** 0.006	1	0.548** 0.000
PKT (ng/ml)	0.548** 0.000	0.548** 0.000	1

** : Korelasyon 0.01 düzeyinde önemli.

Çalışmamızda aktif akromegali hastalarının IGF-1 ve TG değerleri kontrollere kıyasla yüksek bulundu. Diğer antropometrik ve biyokimyasal parametreler, KİMK, apelin, PKT ve fetuin-a açısından aktif ve inaktif akromegali hastalarında fark olmadığı saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: Aktif ve inaktif akromegali hastalarının klinik ve demografik özellikleri.

	İnaktif (n=20)	Aktif (n=17)	P
Yaş (yıl)	55.20±10.13	47.12±9.48	NS
Boy (cm)	167.20±10.30	168.05±11.54	NS
Kilo (kg)	81.70±13.51	84.64±15.64	NS
BMI (kg/m ²)	29.52±4.67	29.18±3.28	NS
Sistolik KB (mmHg)	136.00±15.36	132.35±12.00	NS
Diyastolik KB(mmHg)	81.50±7.45	82.94±6.86	NS
AKŞ (mg/dl)	109.48±26.16	114.96±26.53	NS
Krt (mg/dl)	0.70±0.16	0.65±0.14	NS

T. kol (mg/dl)	184.31±37.19	191.01±50.71	NS
TG (mg/dl)	98.88±42.83	154.72±92.73	<0.001
HDL (mg/dl)	57.48±11.27	52.91±15.06	NS
LDL (mg/dl)	107.28±33.39	107.99±38.54	NS
GH (ng/l)	1.26±1.37	2.03±1.40	NS
IGF1 (ng/l)	216.11±94.94	414.35±153.09	<0.05
IGFBP3 (µg/l)	4.48±1.77	5.55±1.21	NS
İnsülin (µIU/ml)	5.90±4.48	8.16±4.56	NS
Sağ KİMK (mm)	0.77±0.14	0.76±0.15	NS
Sol KİMK (mm)	0.81±0.19	0.80±0.17	NS
Apelin (ng/ml)	121.49±34.22	116.46±29.33	NS
Fetuin-a (ng/ml)	1.89±1.38	2.62±1.69	NS
PKT (ng/ml)	79.46±57.37	59.06±30.77	NS
HOMA (mmol/LxU/l)	1.65±1.63	2.19±1.36	NS

NS: Önemsiz

Aktif akromegali grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Aktif akromegali grubunun apelin düzeyleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. PKT ve fetuin-a düzeyleri de yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6).

Tablo 6: Aktif akromegali hastaları ve kontrollerin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=17)	Aktif (n=17)	P
Yaş (yıl)	48.12±5.70	47.12±9.48	<0.01
Boy (cm)	168.05±6.90	168.05±11.54	NS
Kilo (kg)	77.17±10.62	84.64±15.64	NS
BMI (kg/m ²)	27.30±3.25	29.18±3.28	NS
Sistolik KB (mmHg)	124.12±15.02	132.35±12.00	NS
Diastolik KB (mmHg)	77.65±9.70	82.94±6.86	NS
AKŞ (mg/dl)	98.19±12.97	114.96±26.53	<0.05*
Krt (mg/dl)	0.83±0.16	0.65±0.14	NS
T. kol (mg/dl)	193.73±47.70	191.01±50.71	NS

TG (mg/dl)	130.33±58.12	154.72±92.73	<0.05*
HDL (mg/dl)	51.46±11.65	52.91±15.06	NS
LDL (mg/dl)	116.23±41.10	107.99±38.54	NS
GH (ng/l)	0.30±0.41	2.03±1.40	NS
IGF1 (ng/l)	142.34±48.59	414.35±153.09	<0.001***
IGFBP3 (µg/l)	4.25±1.32	5.55±1.21	NS
TSH (µIU/ml)	1.79±0.89	0.96±0.77	NS
İnsülin (µIU/ml)	14.53±20.17	8.16±4.56	NS
Sağ KİMK (mm)	0.73±0.12	0.76±0.15	NS
Sol KİMK (mm)	0.73±0.13	0.80±0.17	NS
Apelin (ng/ml)	9.92±34.22	116.46±29.33	<0.05*
Fetuin-a (ng/ml)	0.85±0.42	2.62±1.69	NS
PKT (ng/ml)	14.54±26.72	59.06±30.77	NS
HOMA (mmol/LxU/l)	3.23±5.23	2.19±1.36	NS

NS: Önemsiz

Hastalarımızı KİMK \geq 0,8mm (%57) ve KİMK<0,8mm (%43) şeklinde aterosklerozu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırdığımızda, KİMK \geq 0,8mm grubunda PKT düzeylerini yüksek (p<0.05) saptadık (Tablo 7).

Tablo 7: Aktif ve inaktif akromegali hastalarının KİMİK<0,8 ile KİMİK≥0,8 olarak karşılaştırılması.

	KİMİK<0,8 (n=16)	KİMİK≥0,8 (n=21)	P
Yaş (yıl)	46.56±9.24	55.24±10.06	NS
BMI (kg/m ²)	28.91±4.25	29.70±3.95	NS
AKŞ (mg/dl)	108.86±30.75	114.39±22.45	NS
Krt (mg/dl)	0.66±0.13	0.69±0.17	NS
T. kol (mg/dl)	188.15±39.88	186.81±46.89	NS
TG (mg/dl)	127.67±76.94	122.14±74.84	NS
HDL (mg/dl)	54.93±13.24	55.71±13.42	NS
LDL (mg/dl)	107.81±33.75	107.42±37.26	NS
GH (ng/l)	2.04±1.94	1.29±0.76	<0.05*
IGF1 (ng/l)	337.56±161.93	284.06±156.21	NS
IGFBP3 (µg/l)	5.47±1.18	4.60±1.81	NS
TSH (µIU/ml)	1.10±1.17	1.45±1.44	NS
İnsülin (µIU/ml)	6.97±3.38	6.76±5.79	NS
PRL (ng/ml)	4.45±4.63	5.98±4.98	NS
Apelin (ng/ml)	124.26±29.09	115.31±33.79	NS
Fetuin-a (ng/ml)	2.23±1.57	2.22±1.58	NS
PKT (ng/ml)	51.92±28.61	84.15±54.59	<0.05*
HOMA (mmol/LxU/l)	1.65±1.63	2.19±1.36	NS

NS: Önemsiz

TARTIŞMA

Günümüzde, akromegali hastalarında kardiyak ve serebrovasküler hastalık (SVH) mortalitesinde artış olduğu kabul edilen bir gerçektir. Hastalarda yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin etkisi ile kalpte ve vasküler endotelde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Akromegalinin yavaş ve gizli seyri nedeniyle tanıda genellikle geç kalındığı bilinmektedir. Retrospektif epidemiyolojik çalışmalarda hastalık tanısının yaklaşık 4-10 yıla kadar geciktiği tespit edilmiştir. Tıbbi takibin olmadığı bu prelinik evrede yüksek GH'nun etkileri yanında DM, HT ve hiperlipidemi gibi metabolik sorunların da kontrolsüz kalması sebebi ile erken ateroskleroz riski daha da artmaktadır (34,52). Küçük hasta serilerinde yapılan çalışmalarda, olguların yarısında koroner arterlerde belirgin tutulum tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 27 akromegali hastasının otopsisinde, %11 ciddi KAH, %15 geçirilmiş miyokardiyal infarkt, %24 abdominal aortada ateroskleroz saptanmıştır (53). Bununla birlikte akromegali ve ateroskleroz ilişkisini inceleyen çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Cannova ve arkadaşlarının yaptığı çalışma akromegali hastalarının %41 koroner ateroskleroz riski taşıdığını göstermiştir. Yazarlar bu çalışmada, akromegali kontrolünün koroner ateroskleroza önleyemediğini ileri sürmüşlerdir (54). Bogazzi ve ark. KAH riskini Framingham skorlama sistemi ile hesaplamışlar ve akromegali hastalarında daha düşük saptamışlardır. Kardiyovasküler riski belirlemede bu skorun kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (52).

Akromegali hastalarında, artmış KİMK ölçümlerinin prematür aterosklerozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (55). Hastalarda artmış GH, IGF-1 düzeyinin KİMK'da artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Tedavi ile GH/IGF-1 normalizasyonunun %50 oranında KİMK'da düzelme sağladığı bildirilmiştir (56,57). Colao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalara KİMK ölçümleri yapılmış ve GH, IGF-1, glukoz, insülin, TG, fibrinojen düzeyleri ile KİMK arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (33). Brevetti aktif ve inaktif akromegali hastalarında KİMK ölçümlerini benzer bulmuş fakat sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir (34). Otsuki ve ark. yaptıkları çalışmada aktif akromegali hastalarında sağlıklı kontrollere göre KİMK ölçümleri arasında fark

olmadığını bildirmişlerdir (55). Biz de yaptığımız bu çalışmada akromegali ve kontrol grupları arasında KİMK ölçümleri açısından fark saptamadık. Hastalarımızı aktif ve inaktif akromegali olarak sınıfladığımızda da KİMK ölçümleri açısından farklılık yoktu. Aynı şekilde aktif akromegalik grup ile kontrol grubu arasında da KİMK ölçümleri açısından bir fark gözlemedik. Hastalarımızı $KİMK \geq 0,8$ mm (%57) ve $KİMK < 0,8$ mm (%43) mm şeklinde ateroskerozu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırdığımızda $KİMK \geq 0,8$ mm grubunda PKT düzeylerini yüksek ($p < 0.05$) saptadık.

HT, akromegali hastalarında en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Farklı serilerde farklı yüzdeler tespit edilmiş olsa da, hastaların yaklaşık 1/3'ünde HT mevcuttur. Akromegalide HT gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri plazma hacmindeki artıştır. Normotansif ve hipertansif akromegalik hastalarda, toplam değiştirilebilir sodyum miktarında artış kaydedilmiştir (58). Plazma hacmi ve sodyum artışı başlangıçta aldosteron sekresyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilse de, takiben klinik çalışmalarda aldosteron ve prekürsörleri olan kortikosteron ve 11-doeksikortikosteron düzeylerinin normal olduğu görülmüş ve bu fikirden uzaklaşmıştır. Atrial natriüretik peptid ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ile de belirgin bir ilişkilendirme kurulamamıştır (59). Katekolaminerjik sistem ile ilişkisi incelendiğinde, plazma katekolaminleri ve idrar katekolamin metabolitlerinin artmadığı gösterilmiştir (60). İnsülin direnci ve DM, akromegalide HT'un ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörlerdendir. Diyabetik akromegali hastalarında HT, diyabetik olmayanlara göre daha sık bulunmuştur (61). Akromegalik hastalara 24 saatlik ambulatuvar KB takibinin yapıldığı bir çalışmada, diyabetik alt grupta KB'nin daha yüksek olduğu ve nondipper tablosunun daha sık görüldüğü kaydedilmiştir (62). Kardiyak output ve kardiyak indeks artarken sistemik vasküler direncin düşmesi, HT için başka bir predispozan faktör olarak değerlendirilmiştir. Son dönemdeki çalışmalarda hastalık sürecinde endotel disfonksiyonu ve arteriyel tonustaki lokal değişiklikler nedeniyle sistemik vasküler rezistansın bazı bölgelerde artarken, bazı bölgelerde azaldığı gösterilmiştir. Folkow'un hipotezine göre, GH fazlalığı ile birlikte rezistans damarların duvarlarının kalınlaşması sonucu KB yüksekliğinin ortaya çıkıyor olabileceği savunulmuştur (63). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak akromegali hastalarında kontrol gruplarına göre artmış KB mevcuttu.

Akromegali hastalarında metabolik komplikasyonlar hastalığın bir parçasıdır. BGT ve DM akromegalide sık görülen klinik durumlardır. Farklı serilerde BGT akromegaliklerin %16-46'sında, aşikar DM ise %19-56'sında görülmektedir. GH'nun insülin karşıtı etkileri sonucu karaciğerde ve periferik dokuda insülin direnci ve beraberinde hiperinsülinemi gelişmektedir. Major kardiyovasküler olay riskini arttıran DM ve glukoz intoleransı, akromegali hastalarında tedavi ile büyük oranda geri döndürülebilmektedir. Fakat tedavi sonrası hastalarda hiperinsülinemi daha düşük düzeyde de olsa devam etmektedir (64,65). Çalışmamızda AKŞ hasta grubunda yüksek saptandı. Akromegali ve kontrol grubu arasında insülin, HOMA-IR açısından farklılık saptamadık. Ancak akromegali grubumuzun insülin direnci veya DM açısından tedavi almakta olmasının buna sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Akromegalide kardiyovasküler risk oluşturan bir başka lipid metabolizma bozukluğu ise, küçük/yoğun LDL partikülü oranının artmış olmasıdır. Bir başka deyişle, akromegalide hiperlipidemiden çok dislipidemi tablosu ön planda görülmektedir. Aktif akromegalide apolipoprotein A1, Lp(a) ve TG düzeyleri yüksektir. Serum T. kol düzeylerinin arttığını, normal olduğunu ve düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (28). LDL normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL, total LDL'nin hakim kısmını oluşturmaktadır (29). TG düzeylerindeki artış insülin rezistansı ile ilişkili olabilir. Buna bağlı olarak hepatik VLDL yapımında artış ve lipoprotein lipaz düzeylerinde azalma olabilir. GH metabolik substrat olarak yağ asidi ve gliserol oluşumunu arttıran lipolitik etkisinden dolayı glikoz üretimini artırır. Ayrıca insülin aracılığı ile olan hepatik glikoneogenezi de inhibe eder. Fazla GH salınımı hiperinsülinemi ile kompanze edilir (31). Çalışmamızda, LDL seviyesi akromegali grubunda, sağlıklı gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup T. kol, TG, HDL açısından farklılık saptanmamıştır. LDL ve KAH arasında direkt bir ilişki olduğunu düşünürsek, akromegali hastalarında artmış LDL'nin kardiyovasküler olay sıklığının artmasındaki katkısı gözardı edilemez bir sonuçtur. Ayrıca hastalarımızın bir kısmı antihiperlipidemik tedavi almaktadır. Bu durum tedavi almasalar daha anlamlı fark bulacağımızı göstermektedir.

Apelin, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri araştırılmakta olan yeni bir adipokindir. Endotel hücrelerinden sentez edilir ve hem lokal hem de endokrin

etkiyle APJ'ye bağlanarak etki gösterir (36). Deneysel modellerde apelinin kardiyak kontraktiliteyi arttırdığı, hasarlı miyokard üzerinde pozitif inotropik etkileri olduğu gösterilmiştir (37). Ratlara apelin infüzyonu KB'de ve ortalama kapiller dolum basıncında düşüşe sebep olmuştur. Bu apelinin NO aracılıklı güçlü bir vazodilatatör ve venodilatatör olduğunu desteklemiştir (38). Yapılan çalışmalar apelin-APJ yolunun RAS ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Anjiotensin II vasküler tonusu ve KB'yi artırır. Anjiotensin II ve apelin hipotalamusta karşıt nöronlardan salgılanır. Anjiotensin II santral arjinin vasopressin salınımını artırırken, apelin inhibe eder. Kalp yetmezliğinde anjiotensin II artarken apelin azalmıştır (66). Apelin- APJ yolunun direkt olarak RAS sistemini inhibe ettiğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Hipertansif kalp yetmezliği modelinde apelinin anjiotensin II'yi inhibe ederek kardiyak dekompanseasyonu önlediği gösterilmiştir (67). Przewlocka ve arkadaşlarının 232 HT hastasıyla yaptıkları çalışmada, hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük plazma apelin düzeyleri saptanmış, daha ciddi sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunmuştur (68). Sönmez ve arkadaşlarının yeni tanı HT hastalarında yaptığı çalışmada ise apelin düzeyleri kontrollere göre düşük saptanmıştır (69).

Apelin -ApoE knock out (AApoE-KO), AApoE-null ratlar ateroskleroz açısından incelenmiş, gruplara aynı diyet verilmesine karşın AApoE-KO larda torakoabdominal aortada daha fazla aterosklerotik lezyona rastlanmıştır. Double Apelin -ApoE knock out yapılan ratlarda lezyonların daha da arttığı gözlenmiştir. Anjiotensinin aterosklerozdaki etkisini araştırmak üzere ApoE knock out farelere bir gruba apelin, bir gruba anjiotensin, bir gruba da anjiotensin ve apelin verilmiş, torakoabdominal aorta incelenmiştir. Anjiotensin II grubunda daha fazla aterosklerotik lezyon saptanmıştır. Bu kanıtlar apelinin hayvan çalışmalarında hem doğal hem de anjiotensin II aracılıklı ateroskleroza önlediğini göstermektedir (70).

İnsan çalışmalarına bakıldığında apelinin ve APJ'nin insan aterosklerotik koroner arterlerinde yüksek olduğu ve aterosklerotik plaklarda da lokalize olduğu gösterilmiştir. Plaktaki yüksek apelin düzeyinin anlamı bilinmemektedir (71). Ancak bahsettiğimiz hayvan çalışmalarına dayanarak apelinin vasküler dokuda oksidatif strese aracılık ettiği, böylece aterogeneze katkı sağladığı düşünülebilir. Ek olarak apelin anjiotensin II'yi inhibe ederek ateroskleroza sınırlamaktadır. Apelinin plakta

düz kas hücreleri ve makrofajlarda olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda apelinin mitojenik etkiyle düz kas hücre proliferasyonu ve neointima oluşumuna neden olduğu ve ateroskleroza katkıda bulunduğu saptanmıştır (70,72).

Kadoglou ve arkadaşlarının çalışmasında, 80 unstable anjina pektoris, 115 akut MI ve 88 asemptomatik koroner arter hastasında apelin düzeyleri incelenmiş ve kontrollerle kıyaslanmıştır. Apelin ve ghrelin düzeyleri koroner arter hastalarında anlamlı düşük bulunmuştur. Daha önemlisi unstable anjina pektoris ve akut MI grubunda asemptomatik koroner arter hastalarından daha düşük apelin düzeyleri saptanmıştır. Akut koroner sendrom düşük apelin düzeyi ile korele bulunmuştur. Apelin konsantrasyonlarının KAH akut fazı ve şiddeti ile korele olduğu, bunun koroner aterosklerotik plağın progresyon ve destabilizasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (73).

Higuchi ve ark., ratlarda yaptığı çalışmada apelinin intraperitoneal olarak 0,1 qmol/kg/gün dozunda 14 gün süreyle enjekte etmişler, gıda alımı üzerine etkisiz bulmuşlardır. Ancak adiposite, serum insulin ve TG düzeylerini apelinle tedavi edilen grupta düşük bulmuşlardır (74). Yue ve ark., apelin eksik ratlara insülin ve glukoz tolerans testi yapmışlardır. Apelin eksik ratlarda insülin sensitivitesinin azaldığını ve hiperinsülinemik olduğunu göstermişler, apelin verilmesinin insülin sensitivitesini arttırdığını bildirmişlerdir (75).

Boucher ve ark. insan ve rat adipositlerinde apelin ekspresyonunu göstermişlerdir. Bu ekspresyonun insülin tarafından fosfotidilinozitol 3-kinaz, protein kinaz C ve adenozin 5' monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) yoluyla olduğunu bildirmişlerdir. İnsulinin adipositte direkt apelin gen ekspresyonunu kontrol ettiğini göstermişlerdir. Obezlerde insülinin ve buna bağlı olarak da apelin düzeyinin yükseldiğini bildirmişlerdir (3).

Heinonen ve ark., obezite cerrahisi uygulanan hastalarda operasyon öncesi ve bir yıl sonraki apelin, leptin ve oreksin-A düzeylerini incelemişlerdir. Obez hastalarda leptin ve apelin düzeylerini kontrollere kıyasla yüksek bulmuşlar ve BMI ile korele olduğunu bildirmişlerdir (76). Sourcier ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, obezite cerrahisi uygulanan hastalarda apelin düzeyi yüksek bulunmuş ve TG ve AKŞ ile korele olduğu bildirilmiştir. Diyabetik obezlerde ise apelinde daha hafif yükseklik tespit edilmiş, cerrahi sonrası BGT ve DM'li grupta anlamlı düşme

saptanmış, serum glukoz ve insülin sensitivitesi ile korele bulunmuştur. Obezitenin apelinin yükselten tek sebep olmadığı, apelinle glukoz ve insülin sensitivitesi arasındaki ilişkinin diyabet patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (77). Aynı grubun 35 MetS'li obez hastada yaptığı çalışmada, düşük kalorili diyet ve orlistatla kilo kaybı sağlanmıştır. Kilo kaybı ile adiponektin düzeyinde artış tespit edilmiş, apelin, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Apelinin yağ kitlesinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır (78).

Li ve ark. yaptıkları çalışmada visfatin ve apelin düzeylerini, normal, BGT ve Tip 2 DM hastalarında incelemişler; vücut kompozisyonu ve metabolik parametrelerle kıyaslamışlardır. BGT ve DM grubunda apelin düzeylerini yüksek saptamışlar, 2. saat OGTT'de apelin düzeylerini bazale göre artmış bulmuşlardır. Açlık plazma apelin düzeylerini HOMA-IR, BMI, T. kol, LDL, AKŞ ve açlık plazma insülini ile korele bulmuşlardır. Visfatin ve apelinin Tip 2 DM ve insülin direnci patogenezinde rol oynadığını düşünmüşlerdir (79).

Erdem ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada yeni tanı ve tedavi almamış Tip 2 DM hastalarında apelin ve adiponektin düzeyi insülin sensitivitesi ve BMI ilişkisi incelenmiştir. Diyabetik grupta kontrole göre anlamlı apelin düşüklüğü bulunmuştur. Apelin yaş, AKŞ ve HOMA-IR ile negatif korele, adiponektin ile pozitif korele saptanmıştır. Apelin regülasyonundaki bozuklukların diyabetik ve aterosklerotik komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (80).

Kadoglou ve ark. yaptıkları çalışmada, kötü glisemik kontrollü Tip 2 DM hastalarında metformin ve glitazon tedavisinin apelin, visfatin ve ghrelin üzerine etkilerini incelemişlerdir. Tedavi gruplarında HOMA-IR'de düşme, apelinde yükselme tespit etmişler; bunu insülin duyarlılaştırıcıların etkisiyle artan insülin sensitivitesinin, AMPK yoluyla apelin sekresyonunu artırmasına bağlamışlardır. Böylece ateroskleroz progresyonunun azalabileceğini bildirmişlerdir (81).

Kadoglou ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda atorvastatin tedavisinin apelin, visfatin, ghrelin düzeyleri ve KİMK üzerine etkisi incelenmiştir. Hastalar LDL<100 olacak şekilde tedavi edilmiş ve başlangıç ve 12 ay sonraki KİMK'ları ölçülmüştür. Atorvastatin tedavisiyle apelin düzeylerinde anlamlı yükselme bulunmuştur. Multipl regresyon analizinde atorvastatine bağlı düzelmelerin T. kol ve LDL kolesterolle bağımsız ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada

apelin ve KİMK ölçümleri arasında tedavi öncesi ve sonrası ilişki saptanmamıştır. Bu da apelinin ateroskleroza etkileri hakkında şüphe uyandırmıştır. Apelinin erken aterosklerozda hafif bir etkisi olabilir, ya da apelinin etkisinin görülmesi için düzeylerinde büyük değişimler olması gerekebilir şeklinde görüş bildirilmiştir. Ancak çalışmada yüksek doz atorvastatin grubunda apelinde büyük değişimler gösterilmesine rağmen, KİMK'da değişiklik saptanmamıştır. Vaka sayısının kısıtlı olduğu ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (82).

Literatürde akromegali hastalarında ateroskleroz ve apelin ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız bu çalışmada apelin düzeylerini akromegali grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ($P<0.05$). Ancak apelin ve KİMK ölçümleri ve erken ateroskleroz gelişimi açısından istatistiksel açıdan fark bulamadık. Hastalarımızı aktif ve inaktif akromegali olarak sınıflandırdığımızda da KİMK ölçümleri ile apelin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamadık. Aktif akromegali grubunun kontrollerle karşılaştırılmasında apelin düzeyi kontrollere göre yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Hastalarımızı $KİMK \geq 0,8$ mm ve $KİMK < 0,8$ mm şeklinde aterosklerozu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırdığımızda da KİMK ve apelin düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Yapılan çalışmalarda, tedavi ile GH/IGF normalizasyonunun KİMK'da düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir. Hastalarımızın insülin direnci, HT, hiperlipidemiye yönelik yoğun tedavi almaları da fark saptanmamasına neden olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PKT 116 aminoasid içeren bir polipeptid olup, inflamasyonda TNF- α , IL-6 aracılığı ile sentezlenir. PKT üretiminin major kaynağı karaciğer gibi görünmektedir. Bu nedenle PKT akut faz proteini gibi düşünülebilir (42). Yapılan çalışmalarda PKT düzeylerinin, bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere daha çok enfeksiyona bağlı akut sistemik inflamasyonu göstermekte başarılı bir marker olduğu vurgulanmıştır (83). Aouifi ve ark. erken postoperatif dönemde operasyona bağlı inflamasyondan PKT'nin CRP'ye kıyasla daha az etkilendiğini, dolayısıyla PKT yüksekliğinin enfeksiyon gibi akut komplikasyonların bir habercisi olabileceğini öne sürmüşlerdir (84). PKT'nin enfeksiyon dışında düşük dereceli inflamatuvar aktiviteyi göstermede ne derecede etkili olduğu konusunda bilgiler yetersizdir. Deneysel çalışmalarda PKT'nin diğer adipoz doku sitokinleri gibi enfeksiyon/inflamasyon durumunda yağ

dokudan salınabildiğinin gösterilmesi (85), obez kişilerdeki düşük dereceli inflamasyondan PKT'nin de etkilenebileceğini düşündürmektedir. Obeziteyle ilgili yapılmış bir çalışmada Puder ve ark. polikistik over sendromlu (PCOS) 20 hastada lökosit ve nötrofil değerleri, Hs-CRP, TNF- α ve PKT düzeylerini değerlendirmişler ve diğer inflamatuvar markerlerle birlikte PKT düzeylerinin PCOS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Bunun sonucunda serum PKT düzeylerinin düşük dereceli kronik inflamasyonun bir göstergesi olduğunu ve obezitenin yeni bir markeri olabileceğini ileri sürmüşlerdir (44). Abbasi ve arkadaşlarının yaptığı, 3197 erkek ve 3638 kadının katıldığı the Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) study çalışmasında PKT genel popülasyonda değerlendirilmiş, normalin üst sınırındaki değerler insülin direnci, obezite ve MetS ile ilişkili bulunmuştur. PKT ile BMI ilişkisi incelendiğinde kısmen bağlantılı olduğu görülmüştür. Bu da sirküle PKT'nin kısmen kas kitlesi ya da diğer faktörlerle değil, daha fazlasıyla adiposit fonksiyonu ile ilişkili olduğunu ve ateroskerozun patogenezinde rol oynadığı fikrini desteklemiştir (86). Yaptığımız çalışmada akromegali grubunda PKT ile lipid profili ve insülin direnci açısından ilişki saptanmadı. Ancak akromegali grubunda BMI ile PKT düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu literatürle uyumluydu.

PKT'nin sistemik infeksiyon veya sepsis yokluğunda inflamatuvar bir marker olarak kullanılabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. İnsan yağ dokusu major nonendokrin kalsitonin mRNA ekspresyon bölgesidir. Deneysel çalışmalarda PKT aktive makrofajların yağ dokusunu stimüle etmesiyle salınmaktadır. Obezite adipoz dokuda artmış makrofaj infiltrasyonu ile ilişkilidir. Bu kanıtlar *in vivo* benzer senaryonun rol oynadığını düşündürür. Yapılan bir çalışmada PCOS'lu kadınlarda santral vücut yağ dağılımı ile PKT ilişkili bulunmuştur (44).

Ateroskleroz inflamatuvar bir süreçtir. Dolaşımdaki sistemik inflamasyon belirteçlerinin ölçülmesi ile hastalık varlığı ve hastalığın aktivitesinin gösterilmesi mümkündür. Erren ve ark. 1999 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 147 hastada yapılan koroner anjiyografi ile saptanmış periferik ve KAH olan hasta grubunda akut faz belirteçleri olarak kullandıkları CRP, PKT, neopterin, IL-6 ve TGF-alfa değerlerinde anlamlı yükseklik saptamıştır (87). Şentürk ve ark. 2007 yılında akut koroner sendromu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hastalığın şiddetinin

gösterilmesi ve erken prognoz göstergesi olarak CRP ve PKT'yi değerlendirmişlerdir. PKT ve CRP düzeyleri akut koroner sendromlu hastalarda artmış fakat hastalığın şiddeti ile korele bulunmamıştır (88). İlhan ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada akut koroner sendromu olan hastalarda CRP, PKT ve neopterin gibi inflamasyon belirteçlerinin serum konsantrasyonlarını değerlendirmişlerdir. Farklı patolojileri olan akut koroner sendromlu (ST segment elevasyonu olmayan MI, stabil olmayan angina pectoris, ST segment elevasyonlu MI, vb.) hasta gruplarını, stabil angina pectorisi olan grup ile karşılaştırmışlar; akut koroner sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre PKT, CRP ve neopterin serum konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde daha yüksek saptamışlardır (89).

Boero ve ark. aktif akromegali ve kontrol grubunda kardiyovasküler risk faktörlerini ve CRP düzeylerini değerlendirmişler, iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır (90). Kaluzny'nin yaptığı çalışmada aktif ve inaktif akromegali grupları sağlıklı kontrollerle kardiyak risk faktörleri açısından kıyaslanmıştır. İnaktif akromegali hastalarında, kontrollere ve aktif hastalara kıyasla daha yüksek CRP değerleri saptanmıştır. En düşük CRP değerleri kontrol grubunda gözlenmiştir. CRP, aktif akromegali hastalarında inaktiflere göre anlamlı ve paradoksal olarak daha düşük saptanmış; bunun akromegalide beklenen artmış kardiyovasküler mortaliteyle ters düştüğü ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (91).

2011 yılında Özkan ve ark. akromegali hastalarında prematür ateroskleroz ve PKT ilişkisini incelemişlerdir. 33 aktif ve 20 inaktif akromegali hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar KİMK ölçümleri ile ateroskleroz açısından değerlendirilmiştir. KİMK ile VKİ ve yaş gibi ateroskleroz için risk faktörü kabul edilen değerlerde korelasyon saptanmıştır. Bunun yanında diğer risk faktörleri; fibrinojen, lipid profili, sistolik ve diyastolik KB, insülin direnci değerlerinde anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Hastalar aktif ve inaktif akromegali olarak sınıflandırıldığında inflamasyonun göstergeleri CRP ve PKT değerleri ile aterosklerozun erken belirteçlerinden KİMK arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak hastalar $KİMK \geq 1mm$ ve $KİMK < 1mm$ şeklinde aterosklerozu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırıldığında, aterosklerozu olan grupta PKT'nin CRP den daha önce yükseldiği ve prematür aterosklerozu değerlendirmede kullanılabilecek bir marker olduğu bildirilmiştir (92).

Yaptığımız çalışmada akromegali hastalarında kontrol grubuna kıyasla PKT düzeyi yüksek saptanmıştır. Biz de çalışmamızda PKT ile BMI arasında korelasyon saptadık. Hastalarımızı aktif ve inaktif akromegali olarak sınıflandırdığımızda da KİMK ölçümleri ve PKT arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Aktif akromegalili ve kontrol grubunda da korelasyon bulamadık. Ateroskerozu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırdığımızda KİMK ve PKT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p<0.05$). Çalışmamızda, aktif ve inaktif akromegali hastaları arasında BMI, KB, AKŞ, HOMA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sadece aktif grupta TG yüksekliği mevcuttu. Hastalarımız akromegali ve aterosklerotik risk faktörleri olan insülin direnci, HT, hiperlipidemiye yönelik yoğun tedavi almaktaydı. Bu da gruplar arasında fark saptanmamasında etkili olabilir.

Fetuin-a; embriyonik dönemde pek çok doku tarafından, yetişkinlerde ise sadece karaciğer tarafından üretilen serin proteaz inhibitörü bir glikoproteindir. Dolaşımdaki en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Yaklaşık olarak serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin yarısına sahiptir. Mineralize kemik matriksinde, aterosklerotik plaklarda ve patolojik mineralize dokularda akümüle olur. Ektopik kalsifikasyonu önlerken kemik mineralizasyonunu inhibe etmez. Bu özelliği nedeniyle fetuin-a pek çok bilim adamının dikkatini çekmiş, kardiyovasküler sistemdeki kalsifikasyon ile ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (45).

Kardiyovasküler sistemde kalsifikasyonun sık görüldüğü son dönem böbrek yetersizliği hastalarında sıklıkla serum fetuin-a seviyesi düşüktür. Bu hastaların serumlarının in vitro şartlarda incelendiği çalışmalarda kalsifikasyon inhibisyon yeteneklerinin azaldığı gösterilmiştir (93). Stevinkinel ve ark.'nın son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda yaptığı çalışmada; düşük serum fetuin-a düzeyinin malnutrisyon, inflamasyon, ateroskleroz, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). Moe ve ark. yaptıkları çalışmada, fetuin-a seviyesi ile koroner kalsifikasyon arasında negatif bir korelasyon olduğunu ve fetuin-a'nın koroner kalsifikasyon patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir (95). Westenfeld ve ark.'nın son dönem böbrek yetersizliği hastalarında yaptıkları çalışma sonucunda; fetuin-a'nın ateroskleroz da dahil tüm patolojik kalsifikasyon proseslerini inhibe ettiği gösterilmiştir (96).

Literatürde, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda gelişen kalsifikasyon ile serum fetuin-a düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Ix ve ark. yaptıkları çalışmada; KAH olan ve böbrek fonksiyonlarında ciddi bozulma olmayan hastalarda mitral anüler kalsifikasyon ile serum fetuin-a düzeyi arasında negatif korelasyon saptamıştır (97). Koos ve ark.'nın yaptığı çalışmada da; serum fetuin-a seviyesinin renal fonksiyonlardan bağımsız olarak aortik kapak kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98).

Ix ve ark. subklinik kardiyovasküler hastalıkla (KVH) fetuin-a ilişkisini inceleyen, öncesinde KVH öyküsü olmayan 1375 kişiyle yaptıkları çalışmada, fetuin-a düzeyini koroner arter kalsifikasyonu şiddeti ile ilişkili, periferik arter hastalığı ve KİMK ile ilişkisiz saptamışlardır. Düşük fetuin-a düzeylerinin kalsiyum birikimine neden olduğunu ancak ateroskleroz progresyonu için gerekli olmadığını belirtmişlerdir. Yüksek fetuin-a düzeyinin periferik insülin direncine sebep olduğu ve diyabet riski oluşturduğunun gösterildiğini, bu nedenle kardiyovasküler risk açısından fetuin-a'nın düşük ya da yüksek olabileceğini belirtmişlerdir (99).

Fiore ve ark. serum fetuin-a konsantrasyonlarını normal böbrek fonksiyonlu aterosklerotik hastalarda incelemişler, fetuin-a düzeylerini hastalarda kontrollere kıyasla yüksek ve KİMK ile korele bulmuşlardır (100)

Weikert ve ark. 227 MI ,168 SVH, 2198 KVH öyküsü olmayan kişide yaptıkları çalışmada, fetuin-a ile MI ve SVH ilişkisini incelemişler, MI ve SVH grubunda fetuin-a düzeyini yüksek saptamışlardır. KVH ve fetuin-a ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiğini belirtmişler ve bunu fetuin-a'nın kompleks mekanizması olmasına bağlamışlardır (101).

Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda fetuin-a'nın insülin aracılı insülin reseptör tirozin kinazı inhibe ettiği gösterilmiştir. Fetuin-a knock out fare modellerinde insülin sensitivitesinde iyileşme saptanmıştır (102). Bu çalışmalar, DM ve MetS gelişiminde suçlanan insülin direnci ile fetuin-a ilişkisine dikkat çekmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda serum fetuin-a düzeyi ile MetS ve DM arasında önemli ve pozitif bir ilişki saptanmıştır. Heart and Soul Study çalışmasında, KAH olup diyabeti olmayan kişilerde, fetuin-a düzeyi ile MetS ve aterosklerotik lipid profili arasında güçlü ilişki saptanmıştır (103). Çocuklarda yapılan bir çalışmada fetuin-a ile KB, HDL ve HOMA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (104). 5469 kişinin katıldığı

Çin'de yapılan bir çalışmada, fetuin-a ile MetS arasında çok anlamlı ilişki saptanmıştır (105).

Çalışmamız akromegalide fetuin-a'yı inceleyen ilk çalışmadır. Fetuin-a düzeyi hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ve çok yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). IGF-1 düzeyi fetuin-a düzeyi ile korele bulunmuştur ($p<0.05$). İnsülin direnci, lipid profili ve KİMK ile fetuin-a arasında ilişki saptanmamıştır. Biz bu sonucu hastalarımızın akromegaliye bağlı metabolik komplikasyonlar açısından yoğun tedavi almasına bağlıyoruz. Bu konuda yeni tanı almış, tedavi almayan akromegali hastalarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Akromegali hastalarında en sık ölüm sebebi KVH'dır. HT, DM ve hiperlipidemi gibi metabolik komplikasyonlar artmış KVH riskiyle birlikte dir.

Çalışmamızda akromegali ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldı. AKŞ, IGFBP3 ve GH hasta grubunda yüksek bulundu. Hasta grubunda LDL seviyesi sağlıklı gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu, ancak T. kol, TG, HDL açısından farklılık saptanmadı.

Akromegali hastalarında apelin, PKT ve fetuin-a düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bizim çalışmamız akromegalide fetuin-a'yı inceleyen ilk çalışmaydı ve fetuin-a düzeyi hastalarda kontrollere göre çok yüksek saptandı. Ayrıca literatürde akromegali hastalarında ateroskleroz ve apelin ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Aktif akromegali grubunun kontrollerle kıyaslanmasında; apelin düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı prokalsitonin ve fetuin-a düzeyleri de yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hasta ve kontrol karotis doppler USG ile ölçülen KİMK ölçümleri arasında fark saptanmadı. Korelasyon analizinde KİMK ölçümleri ile apelin, fetuin-a ve PKT düzeyleri arasında bağlantı gözlenmedi. GH ile apelin, fetuin-a ile IGF-1 ve PKT ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. IGFBP3 ve HOMA'nın apelin, fetuin-a ve PKT ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastalarımızı aterosklerozu olanlar ve almayanlar olarak sınıflandırdığımızda aterosklerozu olan grupta PKT düzeyleri yüksek saptandı. PKT erken ateroskleroz belirteci olarak kullanılabilirdiği düşünüldü. Akromegali hastalarında serum apelin, ve fetuin-a düzeylerinin erken ateroskleroz riskini belirleme açısından değerlendirmesinde önemli bir ilişki saptanmadı. Hastaların tedavi altında olması da bu sonuçlara neden olabilir. Artmış kardiyovasküler riskin erken aşamada belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Taboada GF, Van Haute FR, Correa LL, Casini AF, Gadelha MR. Etiologic aspects and management of acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:626-40.
2. Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, and endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003;470:171-5.
3. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146:1764-71.
4. Kralisch S, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Growth hormone induces apelin mRNA expression and secretion in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regulatory Peptides* 2007;139:84–9.
5. Ilhan F, Akbulut H, Karaca I, Godekmerdan A, Ilkay E, Bulut V. Procalcitonin reactive protein and neopterin levels in patients with coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol* 2005;60:361–5.
6. Eren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek J O, et al. Systemic inflammatory parametres in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2355-63.
7. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:2295-304.

8. Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;350:437-43.
9. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Neph Dial Transpl* 2006;21:2144-51.
10. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
11. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intima-media thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144:753-9.
12. Bradley R, Javorsky MD. Hypothalamus And Pituitary Gland In Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic And Clinical Endocrinology Lange 9 th Edition*, McGraw Hill 65-115.
13. Anat BS, Shlomo M. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:101-22.
14. Banerjee A, Patel K, Wren AM. Clinical manifestations and diagnosis. *Hospital Pharmacy* 2006;13:273-78.
15. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006;82:24-30.
16. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597-614.

17. Strasburger CJ, Bidlingmaier M. How robust are laboratory measures growth hormone status. *Horm Res* 2005;64:1-5.
18. Freda PU, Reyes CM, Naruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose suppressed GH levels less than 1 microgram/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003;6:175-80.
19. Frohman LA. Ectopic hormone production by tumors: growth hormone releasing factor. *Neuroendocrine Perspect* 1986;3:201-4.
20. Vitalle G, Pivonello R, Galderisi M, D'Errico A, Spinelli L, Lupoli G, et al. Cardiovascular complications in acromegaly: methods of assessment. *Pituitary* 2001;4:251-7.
21. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology* 2006;83:211-7.
22. Moller J, Jorgensen JO, Marqvorsen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults : possible involvement of renin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol* 2000;52:181-6.
23. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7:7-12.
24. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circ* 2001;104:2673-8.
25. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;2:115-26.

26. Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F. The pathogenesis of atherosclerosis. *T Klin J Med Sci* 1998;18:360–8.
27. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005;352:1685–95.
28. Parkinson C, Draket WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-1 normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2002;56:303-11.
29. Tan KC, Shiu SW, Janus ED, Lam KS. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis* 1997;129:59-65.
30. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89:71-5.
31. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5684-91.
32. Schiavon F, Maffei P, Martini C, De Carlo E, Fais C, Todesco S, et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3151-5.
33. Colao A, Spezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, et al. Increased arterial intima media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001;54:515-24.
34. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3174-9.

35. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:471-6.
36. Burnell LM, Johnston CL, Tikellis C, Cooper ME. ACE 2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:166-9.
37. Atluri, P, Morine KJ, Liao GP, Panlilio CM, Berry MF, Hsu VM, et al. Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression. *Cell Mol Biol Lett* 2007;12:127-38.
38. Cheng X, Cheng, XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003;470:171-5.
39. Maguire JJ, Klein MJ, Pitkin SL, Davenport AP. Apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009;54:598-604.
40. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003;108:1432-9.
41. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:1-9.
42. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:458-61.

43. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
44. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6014-21.
45. Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17:124-8.
46. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care* 2006;29:853-7.
47. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol* 2007;66: 246–50
48. Tsukahara H, Gordienko DV, Tonshoff B, Gelato MC, Goligorsky MS. Direct demonstration of insulin-like growth factor-I-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney Int* 1994;45:598-604.
49. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intima-media thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144:753-9.
50. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002;89:32-9.
51. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.

52. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4271-7.
53. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980;100:41-52.
54. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3766-72.
55. Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 2001;54:791-6.
56. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva endocrinol* 2004;29:77-88.
57. Colao A, Marzullo P, Lombardi G. Effects of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *Eur J endocrinol* 2002;146:303-9.
58. Ohtsuka H, Komiya I, Aizawa T, Yamada T. Hypertension in acromegaly: hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-1 production. *Endocr J* 1995;42:781-7.
59. Davies DL, Beastall GH, Connell JM, Fraser R, McCrudden D, Teasdale GM. Body composition, blood pressure and the renin-angiotensin system in acromegaly before and after treatment. *J Hypertens Suppl* 1985;3:413-5.

60. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2458-67.
61. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:193-9.
62. Pietrobelli DJ, Akopian M, Olivieri AO, Renauld A, Garrido D, Artese R, et al. Altered circadian blood pressure profile in patients with active acromegaly. Relationship with left ventricular mass and hormonal values. *J Hum Hypertens*. 2001;15:601-5.
63. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;65:347-504.
64. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001;43:1429-33.
65. Moller N, Jorgensen JO, Abildgaard N, Orskov L, Schmitz O, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose metabolism. *Horm Res* 1991;36:32-5.
66. O'Carroll AM, Don AL, Lolait, SJ. APJ receptor mRNA expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus: regulation by stress and glucocorticoids. *J Neuroendocrinol* 2003;15:1095-101.
67. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:798-806.

68. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens* 2011;29:971-9.
69. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2010;32:179-83
70. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, Kundu RK, Sheikh AY, Agrawal R, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest* 2008;118:3343-54.
71. Pitkin SL, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man. *Br J Pharmacol* 2010;160:1785-95.
72. Kojima Y, Kundu RK, Cox CM, Leeper NJ, Anderson JA, Chun HJ, et al. Upregulation of the apelin-APJ pathway promotes neointima formation in the carotid ligation model in mouse. *Cardiovasc Res* 2010;87:156-65.
73. Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, Gkontopoulos A, Theofilogiannakos EK, Fotiadis G, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease--KOZANI STUDY. 2010;155:238-46.
74. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, et al. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 2007;148:2690-7.
75. Yue P, Jin H, Aillaud M, Denq AC, Azuma J, Asagami T, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:59-67.

76. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005;130:7-13.
77. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 2009;19:1574-80.
78. Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S, et al. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:626-33.
79. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:544-8.
80. Erdem G, Dogru T, Taşci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:289-92.
81. Kadoglou NP, Tsanikidis H, Kapelouzou A, Vrabas I, Vitta I, Karayannacos PE, et al. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010;59:373-9.
82. Kadoglou NP, Sailer N, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Vitta I, Kostakis A, et al. Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2012;49:269-76.
83. Reingardiene D. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Medicina (Kaunas)* 2004;40:696-701.

84. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999;83:602-7.
85. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144:5578-84.
86. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, et al. Plasma procalcitonin is associated with obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:26-31.
87. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2355-63.
88. Sentürk T, Cordan J, Baran I, Ozdemir B, Güllülü S, Aydinlar A, et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndrome: correlation with highsensitive C-reactive protein, prognosis and severity of coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2007;62:135-41.
89. Ilhan F, Akbulut H, Karaca I, Godekmerdan A, Ilkay E, Bulut V. Procalcitonin reactive protein and neopterin levels in patients with coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol* 2005;60:361-5.
90. Boero L, Manavela M, Gomez Rosso L, Insua C, Berardi V, Fornari MC, et al. Alterations in biomarkers of cardiovascular disease (CVD) in active acromegaly. *Clin Endocrinol* 2009;70:88-95.
91. Kałuzny M, Bolanowski M, Daroszewski J, Szuba A. The role of fibrinogen and CRP in cardiovascular risk in patients with acromegaly. *Endokrynol Pol* 2010;61:83-8.

92. Ozkan H, Celik O, Hatipoglu E, Kantarci F, Kadioglu P. Procalcitonin can be used as a marker of premature atherosclerosis in acromegaly. *Pituitary* 2011;7.
93. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357-66.
94. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383-92.
95. Coen G, Manni M, Agnoli A, Balducci A, Dessi M, De Angelis S, et al. Cardiac calcifications: Fetuin-A and other risk factors in hemodialysis patients. *ASAIO J* 2006;52:150-6.
96. Westenfeld R, Schafer C, Kruger T, Haarmann C, Schurgers LJ, Reutelingsperger C, et al. Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1264-74.
97. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115:2533-9.
98. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Mühlenbruch G, Stanzel S, Günther RW, et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *Eur Heart J* 2009;30:2054-61.
99. Ix JH, Barrett-Connor E, Wassel CL, Cummins K, Bergstrom J, Daniels LB, et al. The associations of fetuin-a with subclinical cardiovascular disease in community-dwelling persons: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2372-9.

100. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, et al. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis* 2007;195:110-5.
101. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Bereger K, Joost HG, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555-62.
102. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002;51:2450-8.
103. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006;113:1760-7.
104. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4479-85.
105. Xu Y, Xu M, Bi Y, Song A, Huang Y, Liu Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis* 2011;216:180-6.