

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA SERUM
ADİPONEKTİN, LEPTİN VE RESİSTİN
DÜZEYLERİNİN KARDİYOVASKÜLER RİSK
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SABRİYE GÜRBULAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. FULYA AKIN

DENİZLİ-2010

Doç.Dr. Fulya AKIN danışmanlığında Dr. Sabriye GÜRBULAK tarafından yapılan “Akromegali Hastalarında Serum Adiponektin, Leptin ve Resistin Düzeylerinin Kardiyovasküler Risk Açısından Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç.Dr. Mustafa YILMAZ



ÜYE

Doç.Dr. Fulya AKIN



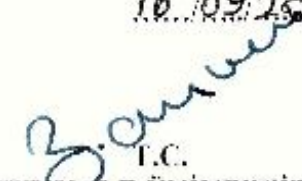
ÜYE

Doç.Dr. Belda DURSUN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

16.09.2010


T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŐEKKÖRLER

Bu tezin hazırlanmasında ve çalışma süresi boyunca desteğini esirgemeyen, Doç. Dr. Fulya AKIN'a, Doç. Dr. Halil Tanrıverdi'ye ve Prof. Dr. Bünyamin Kaptanoęlu'na en içten teŐekkürlerimi sunarım.

Ayrıca asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan hocalarıma ve asistanlığım süresince beraber çalıŐtıęım uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve her konuda manevi desteğini esirgemeyen anneme teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Sabriye GÖRBULAK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
BÜYÜME HORMONU	3
İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ	3
IGF BAĞLAYICI PROTEİNLER	3
AKROMEĞALİ	3
Epidemiyoloji.....	3
Etiyoloji.....	4
Tanı.....	4
Klinik Özellikleri.....	5
ADİPOZİTOKİNLER	9
Adiponektin.....	10
Leptin.....	12
Resistin.....	14
GEREÇ ve YÖNTEMLER	16
OLGU SEÇİMİ, ÖRNEK TOPLAMA VE	16
SAKLANMASI	16
Olgu Seçimi.....	16
Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	17
FİZİKSEL ÖZELLİKLERİN ÖLÇÜMÜ	17
Arteriyel Tansiyon Ölçümü.....	17
Antropometrik Ölçümler	17
EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME	17
BİYOKİMYASAL VE HORMONAL ANALİZLER	18
İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMİ	22
BULGULAR	23
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR	39
ÖZET	41
YABANCI DİL ÖZETİ	43
KAYNAKLAR	45

TABLolar ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Tablo -1	Akromegalik hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri.....	22
Tablo -2	Akromegalik hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları.	23
Tablo -3	Akromegalik hastalarda GH, IGF1, IGFBP3, LDL, HOMA, BMI'nin adiponektin, leptin ve resistin ile korelasyonu	24
Tablo-4	Akromegalik hastalarda adiponektin ve resistin düzeylerinin LVM, LVMI, ET, MPI, LVEDV ve LVESV ile olan korelasyonu..	25

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Şekil-1	Akromegalik hastalarda HOMA-IR ve Resistin düzeyleri.....	26
Şekil-2	Akromegalik hastalarda BMI ile Leptin düzeyleri.....	26
Şekil-3	Akromegalik hasta ve kontrol grubunda Adiponektin düzeyleri.....	27
Şekil-4	Akromegalik hasta ve kontrol grubunda Resistin düzeyleri.....	27

KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenin Dinükleotid fosfat
ATP	: Adenin Trinükleotid fosfat
VKİ	: Vücut Kitle İndeks
CRP	: C reaktif protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diabetes mellitus
DKB	: Diastolik kan basıncı
DsBmT	: N-bis (4-sulfobuty)-m- toluidine disodyum
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EASIA	: Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay
GH	: Growth hormon
Gs	: Guanin nükleotid stimülasyon
GHRH	: Growth hormon releasing hormon
G6PDH	: Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz
HDL	: High dansite lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
HPR	: Streptovudin horseradist peroksidaz
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment
IGF-1	: İnsülin-like growth faktör
IRS-1	: İnsülin reseptör substrate
LDL	: Low dansite lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
MSH	: Melanosit stimulan hormon
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
MR	: Manyetik rezonans
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NPY	: Nöropeptid Y
OGTT	: Oral glukoz tolerans test
OAS	: Obstruktif apne sendromu
OB-R	: Leptin ob reseptör
POMC	: Proopiomelanokortin
PPAR	: Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptörler
POD	: Peroksidaz
RELM	: Resistin like molecules
RT	: Radyoterapi
SKB	: Sistolik kan basıncı
SYA	: Serbest yağ asit
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSS	: Transsfenoidal
TZD	: Tiazolidinedionlar
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

GİRİŞ

Akromegali aşırı miktarda büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) salınımı ile karakterize bir sendromdur. Akromegalinin başlangıcı sinsi ve ilerlemesi oldukça yavaştır (1). Artmış GH ve IGF-1'in somatik ve metabolik etkileri vardır.

Kardiyak fonksiyonlarda bozulma akromegalide mortalitenin önemli bir belirleyicisidir. Bu fonksiyon bozuklukları arasında konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı bulunmaktadır (1). Ancak akromegalinin bu kardiyak komplikasyonlarının patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Akromegalide hipertansiyon, glukoz intoleransı, dislipidemi, insülin direnci gibi sekonder kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin olması nedeniyle kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (2). Akromegalide koroner arter hastalığı insidansı %3-37 oranında bildirilmiş ve koroner arter hastalığına bağlı mortalite 3.3 kat daha yüksek bulunmuştur.

Adipositlerden salınan çeşitli sitokinler vardır. Adiponektin, leptin ve resistin bunlardan birkaçıdır (3). Adiponektinin antiinflamatuvar, antiaterojenik, antiinsülinler etkisi olduğuna dair bulgular vardır (4). Koroner arter hastalığında plazma adiponektin seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (5). Leptin ve resistin ile ilgili bilgiler kısıtlı olmakla birlikte şişmanlık etyolojisinde yeri olan leptinin doğrudan yada dolaylı olarak koroner arter hastalığına etkisi kesin belirlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda resistinin Tip2 DM'de yükseldiği gözlenmiştir. Bu da resistinin obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Obezite ve insülin direncinin kardiyovasküler riski artırdığı bilinmektedir (6).

Adiponektinin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi olup hem obezite hem de insülin direnci durumunda düzeyi düşük saptanır. Leptin ve resistin düzeylerinin yüksek olması da insülin direncine sebep olmaktadır (7). Bilindiği gibi insülin direnci durumunda kardiyovasküler risk artmıştır. Akromegali hastalarında artmış insülin direnci nedeniyle adipositokin düzeylerinin etkileneceğini ve akromegalide

kardiyak yapı ve fonksiyonların etkilenecek kardiyovasküler riskin arttığını düşünerek bu çalışmayı planladık.

Bu çalışmamızda akromegali hastalarında serum adiponektin, leptin, resistin düzeylerinin belirlenmesini ve kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesini amaçladık. Dolayısıyla literatüre katkıda bulunacak, belki de koroner arter hastalığının patogenezi aydınlatarak ve akromegali hastalarında kardiyovasküler riski belirleyerek tedaviye de ışık tutulacaktır.

GENEL BİLGİLER

BÜYÜME HORMONU (GH)

GH 191 aminoasitli bir polipeptid olup ön hipofizde somatotroflar tarafından sentezlenir ve salgılanır. GH primer fonksiyonu lineer büyümeyi uyarmaktır. Büyümeyi uyarıcı etkilerinin çoğuna IGF-1 aracılık eder. GH protein sentezini arttırır. Ek olarak yakıt olarak yağ mobilize ederek protein katabolizmasını azaltır: direkt olarak yağ dokusundan yağ asitlerinin salınımını ve acetyl-CoA' ye dönüşmesini sağlar. Bu protein koruyucu etki GH'nın büyüme ve gelişmeyi sağlamasındaki önemli bir mekanizmadır. GH ayrıca karbonhidrat metabolizmasını da etkiler. Fazlalığında hücrelere glukoz alımını durdurur. Bu olaylar glukoz intoleransı ve sekonder hiperinsülinizme neden olur.

İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF-1)

IGF-1 büyüme hormonunun büyümeyi hızlandırmada büyük mediatörü olarak görev alan ve 7647 dalton ağırlığında küçük peptidtir. Postnatal yaşam boyunca dolaşımında anlamlı seviyelerde bulunur. IGF-1 serumda yüksek affiniteli bağlayıcı proteinlere bağlanarak dolaşımında bulunur. IGF-1, GH'nun kontrolü altında karaciğerde sentez edilir. IGF-1 reseptörleri aracılığı ile etki eder.

IGF BAĞLAYICI PROTEİNLER (IGFBP)

IGF bağlayıcı proteinler altı yüksek affiniteli protein ailesinin bir üyesidir. IGF-1 ve IGF-2'nin reseptörlerine bağlanmasını kontrol eder. IGFBP'lerin temel görevi IGF taşınmasıdır. IGFBP3 N-glikozedir ve plazmada en fazla IGF bağlayıcı proteindir. Bu protein dolaşımdaki IGF-1'in %75'inden fazlasını bağlar.

AKROMEGALİ

Epidemiyoloji

Akromegali, büyüme hormonun aşırı salınımına bağlı olarak gelişen bir klinik sendromdur. Klinik sendrom uzun süre aşırı GH ve IGF1 salınması sonucu gelişir. Dünya çapındaki insidansı milyonda 3-4'dür. Tanı yaşı ortalama 40-45'dir (8).

Her iki cinsiyetde aynı sıklıkta bulunmuştur. Başlama yaşı genellikle ortalama olarak 32-34 (8-62 yaş); tanı konma yaşı ise ortalama 43 (15-82) olarak bulunmuştur. Ortalama tanı süresi 7-10 yıldır.

Etiyoloji

%95 ön hipofizden aşırı GH salgılamasına bağlıdır. Hipofiz glandında oluşan otonom çalışan bir somatotrof adenoma bağlıdır. Tüm hipofiz adenomlarının üçte birini oluşturur. %40'ında guanin nukleotidi uyaran protein (Gsa) geninin alfa subünitesinde aktive edici bir mutasyon vardır. Mutasyon adenilat siklazın aktivasyonuna yol açar; hücre bölünmesi artar ve aşırı GH salgınır (1).

Akromegalinin nadir bir nedeni büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH)'un hipotalamustan aşırı salgınımıdır. Karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer kanserlerinden ektoptik olarak GHRH ve GH salgılanabilir. Birçok herediter sendromlarla birlikte olabilir. Mc-Cune Albright, Multipl endokrin neoplazi (MEN) Tip 1, Familial akromegali, Carney sendromu gibi herediter sendromlarla birlikte olabilir (1).

Tanı

Akromegali tanısı tam bir klinik değerlendirme, hastalık aktivitesini değerlendirmek için genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama, görme alanı muayenesi ve sellanın manyetik rezonans (MR) veya BT ile değerlendirilmesini içerir. Akromegalinin klinik olarak düşünülmesi durumunda biyokimyasal değerlendirme bazal GH, IGF-1 tayini, 75 gr glukoz yükleme testi ile GH'nun baskılanamamasını içerir.

GH fazlalığının değerlendirilmesinde önemli bir analiz spontan GH salgınımını baskılayan madde uygulayarak gerçekleştirilen testlerdir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan oral glukoz tolerans test (OGTT)'dir (1). Normal bireylerde GH, OGTT'ye yanıt olarak azalırken, akromegaliklerde baskılanmanın olmaması veya yetersiz olması akromegali tanısında artık altın standart olarak kabul edilmektedir. 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ve glukoz ile GH değerlerinin 0, 30, 60, 90, 120

dk.larda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda OGTT sırasında, en düşük GH değeri 1µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir. Glukoz yükleme sonrası en düşük GH serum düzeyinin tayini hem tanı konması hem de tedavinin yeterliliğinin belirlenmesi açısından önemlidir. Piyasada bulunan birçok ölçüm metodunda L'de 1µg'ın altında tek bir GH değerinin saptanması tanıyı dışlamaktadır (9). Ultra hassas GH ölçüm metodlarının kullanımı ile L'de 1µg değerinin altı remisyon kabul edildiğinde hastaların %25'inde tanı konulamayabilir (10). Puberte, obezite, anoreksiya nevroza, karaciğer sirozu, insüline bağlı diyabet ve malnutrisyon oral glukoz yükleme testine GH yanıtını değiştirebileceği için değerlendirmede IGF-1 ile birlikte yapılmalıdır. Biyokimyasal tanıyı güçleştiren GH'nun pulsatil salınımı, salınımın uykuya olan hassasiyeti, hormon düzeylerinde yaş ve beslenme durumu ile olan değişimi gibi birçok faktör vardır (1). IGF-1 akromegali tanısında kullanılan önemli bir biyokimyasal parametredir. GH ve IGF-1'in ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (1). GH düzeyi ve OGTT'ye GH yanıtı normal olsa bile yaş ve cinsiyet ile düzeltilmiş IGF-1 düzeyi yüksek olması halinde aktif akromegali tanısı konulabilir (10). Bu nedenle tanı konma güçlüğü ortadan kaldırmak için hem GH hem de IGF-1 beraber değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda ise yükleme testi sonrası GH düzeyi remisyon ile uyumlu olsada, IGF-1 düzeyi yüksek seyretmektedir (10). Bu hastalarda akromegali olup olmadığının tayini için hipofiz MR görüntülemesi yapılmalıdır. Geç adolesan dönemde, GH gene baskılanamayabilir. GH'nun en düşük değerinin tayini ile birlikte IGF-1 düzeyi tayini yapılmalıdır. Geç adolesan dönemde kontrast madde kullanılarak yapılan hipofiz MR, aşırı GH tayini için kullanılan en hassas görüntüleme yöntemidir.

Klinik Özellikleri

Akromegali hastalarının klinik özellikleri GH ve IGF-1'in hormonal etkisi ve tümörün lokal kitle etkisiyle ilişkilidir (11). Akromegalinin sistemik klinik özellikleri periferik doku üzerine hem GH hem de IGF-1'in etkisinin bir sonucudur.

1-Akrall büyüme: Hastalar erken dönemde başvurduğunda yüz bulguları ve periferik bulgular genellikle belirgin değildir. Büyümüş eller, burun, dil ve dudaklar karakteristik bulgulardır. Ellerdeki şişlikler ödemden daha çok cilt altı dokusundaki değişikliklere bağlı oluşur. Yüzük, eldiven, şapka ve ayakkabı numarasındaki

artışlar, kafatasındaki aşırı büyümeyle bağlı dental malokluzyon, prognatizm, mandibuler büyüme ve frontal belirginleşme hastalığının bulgularıdır. Dişlerin malokluzyonu ve öne çıkık çene hastalarının kendileri veya diş hekimleri tarafından fark edilebilir (11).

2-Adenomun bası belirtileri:

a-Baş ağrısı: Hastaların %60'ında başlangıç belirtisi olan baş ağrısı akromegali için karakteristiktir. Tanı anında hastaların %95'inde makroadenom olması baş ağrısının en sık rastlanan başlangıç belirtisi olmasının muhtemel nedenidir (1).

b-Görme bozuklukları: Optik sinir ve optik kiazma hipofiz bezinin üst kısmında bulunur. Hipofiz tümörlerinin bir kısmı suprasellar veya parasellar yayılım gösterebilirler. Hipofiz tümörünün suprasellar yayılımı optik kiazmayı etkileyebilirler. Akromegalide tipik olarak görülen görme alanı defekti skotomlu veya skotomsuz bitemporal hemianopsi şeklindedir. Görme alanı defekti tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Tutulum sıklıkla bir gözde başlar ve tümör büyümesine bağlı olarak her iki görme alanını da etkileyebilir. Görme keskinliği de etkilenebilir.

c-Galaktore: Galaktore görülebilir ki bu tümörün prolaktin salgılaması sonucu olabileceği gibi hipofizer tümörün stalka basısı sonucu bir bası belirtisi olarak da oluşabilir (11).

d-Kranial sinir tutulumu: Sella tursikanın lateral duvarları kavernoöz sinüsü oluşturur. Burada okulomotor, troklear ve trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ile nervus abducens bulunur. Kavernoöz sinüse doğru hipofiz adenomunun lateral uzanımı bu sinirleri etkileyerek sinir paralizi belirtileri oluşturabilir (1).

e-Panhipopituitarizm: Tümörün kitle etkisine bağlı olarak hipofizin hormon salgılayan diğer kısımlarına basısı sonucu ortaya çıkan klinik durumdur (10).

3-Romatolojik değişiklikler: Akromegali hastalarında kas ve iskelete ait belirtiler ciddi işlevsel bozukluklara sebep olurlar (12). Artropati hastaların %70'inde görülebilir. Bu hastaların çoğunda eklem şişliği, hipermobilité ve kıkırdakta

kalınlaşma eklem sertleşmesine veya deformiteye yol açar. Eklem hastalığı inflamatuvar olmayan osteoartritik bozuklukla başlar ve şiddetli eklem ve kıkırdak dejenerasyonu ile sonuçlanır. Hastalığın tedavisi sonucunda şikayetlerde ve eklem işlevlerinde rahatlama olsa da yapısal değişiklikler düzelmez. GH ve IGF-1 birlikte osteoblast aktivitesini uyarır ve eklem komşu dokularda dejeneratif değişikliklere yol açar ve nonakromegalik osteoartrite benzer radyolojik özellikler oluşturur. Sinovyal doku ve kıkırdak büyümesi diz, ayak bileği, kalçalar, spina ve diğer eklemlerde hipertrofik artropatiye yol açar (13).

4-Deri ve yumuşak doku değişiklikleri: Deride kalınlaşma ve çok sayıda deri eklentileri (skin tags) görülebilir (14). Hiperhidrozis 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, nasolabial oluklarda ve topukta kalınlaşma ve vücut kıllarında kabalaşma olabilir. Yumuşak doku değişiklikleri arasında derin nasolabial oluk, vokal kord kalınlaşmasına bağlı kalın-boğuk ses, dilde büyüme, karpal tünel sendromu sayılabilir.

5-Kardiyovasküler etkiler: Kardiyak fonksiyonlardaki bozulma akromegalide mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (15). Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon (HT), kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı kardiyak fonksiyon bozuklukları arasında bulunmaktadır. Akromegalide kardiyak hastalığın belirtileri sistolik disfonksiyon (kardiyomiyopati) veya izole diastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğine bağlı oluşmaktadır. Ancak akromegalide bu kardiyak komplikasyonların patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. GH veya IGF-1 deki artışın hücre dışı matrikste bozulmaya yol açarak hem sistolik hem de diastolik disfonksiyona yol açabileceği hipotezi hala geçerliliğini korumaktadır (16). Sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon ve özellikle diastolik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (17). İlerlemiş kalp yetmezliği olanlarda bile tedavi kardiyak fonksiyonlarda belirgin düzelme sağlar.

Hipertansiyon hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde görülür. GH böbreklerin su tutucu etkisini artırıp plazma volümünü genişleterek IGF -1 ise natriüresi sağlayan

atrial natriüretik peptiti inhibe ederek sıvı tutulumunu artırarak HT'a neden olur (18). Renin anjiotensin aktivasyonu ve GH/IGF-1 düzeyi artışı sodyum retansiyonuna yol açarak HT gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca diabetes mellitus (DM), bozulmuş glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve/veya insülin direnci gibi metabolik bozukluklar da HT oluşumuna katkıda bulunur. Bununla birlikte GH'nun nitrik oksit oluşturarak vasküler sistem üzerine koruyucu ve vazodilatasyon sağlayıcı etkisi de vardır. Bu nedenle akromegalide HT patogenezi multifaktoriyeldir.

Akromegalide disritmi, özellikle egzersiz sırasında artan ektopik atımlar, paroksizmal atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, dal bloğu gibi ritm bozuklukları görülmektedir (19). İstirahat elektrokardiyografisi hastaların %50'sinde anormaldir ve bu anormallikler arasında; ST segment depresyonu, T dalga anormallikleri, iletim defektleri ve aritmiler yer almaktadır. Akromegalide HT, glukoz intoleransı, dislipidemi nedeniyle bu hastalarda kardiyovasküler hastalığın yüksek olması beklenir. Akromegalide koroner arter hastalığı insidansı %3-37 arasında bildirilmiştir ve koroner arter hastalığına bağlı mortalite 3.3 kat daha yüksek bulunmuştur (17). Bir çalışmada akromegalik olanlarda karotis aterosklerozun akromegalik olmayanlarda daha fazla olmadığı gösterilmiştir (20). Bu çalışmada ateroskleroz olmayan grupta IGF-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur ki IGF-1 vasküler endotelial hücrelerden nitrik oksit salgısını arttırarak koruyucu etki oluşturabilir.

6-Hiperlipidemi: Aktif akromegalide apolipoprotein A1, Lipoprotein (a) ve serum trigliserid (TG) düzeyleri yüksektir. Serum total kolesterol düzeylerinin arttığını, normal olduğunu ve düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (21). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL, total LDL'nin hakim kısmını oluşturmaktadır (22). TG düzeylerindeki artış insülin direnciyle ilişkili olabilir. Buna bağlı olarak hepatik çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımında artış ve lipoprotein lipaz düzeylerinde azalma olabilir.

7-Tiroid disfonksiyonu: Akromegali hastalarında en sık toksik olmayan guatr olmak üzere tiroid anormalliklerine rastlanır. Guatr ve nodül oluşumu serum IGF-1

düzeyleri, tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri veya akromegalinin süresiyle ilişkilendirilmiştir (23). Yapılan bir çalışmada aktif akromegalide tiroid vaskülaritesinin arttığı ve bu artışın hastalığın aktif olmasının belirlenmesinde bir parametre olabileceği ifade edilmiştir (23).

8-Akromegali ve diyabet: Akromegalide insülin direnci, hastaların %60'ında bozulmuş glikoz toleransı ve %25'inde Tip2 DM oluşmasına yol açar (15). GH metabolik substrat olarak yağ asiti ve gliserol oluşumunu arttıran lipolitik etkisinden dolayı glukoz üretimini arttırır. Ayrıca insülin aracılığı ile olan hepatik glukoneogenezi de inhibe eder. Fazla GH salınımı hiperinsülinemi ile karşılanır (24).

9-Gastrointestinal belirtiler: 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.

10-Kanser: 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 (25). Akromegali ile kanser insidansı arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmemiz için prospektif kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

11-Uyku apne sendromu: Obstrüktif tipte uyku apne sendromu (OAS) akromegalide sık görülür. Bunun muhtemel nedenleri arasında dil, retro ve parafaringeal dokuların hipertrofisi bulunmaktadır. OAS, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, serebral infarkt, ölümcül trafik kazalar gibi risklere de sahiptir.

ADİPOSİTOKİNLER

Yağ dokusu bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Normal kilolu erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının %20-25'ini yağ dokusu

oluşturmaktadır. Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler. Adipoz dokunun, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (26).

Fibroblastların adipositlere dönüşümü, nükleer transkripsiyon faktörü ve peroksizom proliferatör-aktive edici reseptörler (PPAR) ile kontrol edilir (27). Adipositlerden sentezlenen adipositokinlerin homeostaziste, immun cevapta, vazoregülasyonda ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir. Bu proteinlerin birçoğu yağ kütlesiyle birlikte artmaktadır ve obezitenin sebep olduğu birçok morbiditesinden sorumludur. Bunlardan üçünün (tümör nekrozis faktör, interlökin-6 ve resistin) aktivitesinde artışın, obezitede görülen insülin direnci gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (28).

Adiponektin

Adipoz doku tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin (Acrp30 olarak da bilinir) kollajene benzeyen N-terminal fibröz domain ve kompleman C1q'a benzeyen C-terminal globuler domainden oluşur (29-31). İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 globuler yapıdaki adiponektin için olan reseptör formudur ve iskelet kasında eksprese edildiği tespit edilmiştir. Adipo R2 ise tam zincir adiponektin için olan reseptör formudur ve esas olarak karaciğerde eksprese edilmektedir (30,32). Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri ve sinyal transdüksiyon yolları henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Adiponektin düzeyi obezite, Tip 2 DM ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (30).

Artmış adipoz doku, proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın salınımını arttırırken, adiponektin düzeylerinin düşmesine sebep olur. Adiponektin makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır. Ayrıca adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur (33). Adiponektin, adipositlerin dışında iskelet kas hücrelerinden, kardiyak miyositlerden ve endotel

hücrelerinden de salgılanır. Kilo kaybı adiponektin sekresyonunun potent bir stimulatörüdür (34). Adiponektin serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet ve yaşam tarzı gibi birçok faktörlerden etkilenmektedir. İnsülin duyarlılığını artırır ve ateroskleroza karşı koruyucu bir etki gösterir (35). Diğer taraftan Tip 2 DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve insülin duyarlılığını arttırıcı özelliği bulunan thiazolidinedionların (TZD) kullanımının adiponektinin mRNA ekspresyonunu ve serum konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (36,37).

Adiponektin sentezi çok çeşitli mekanizmalar tarafından kontrol edilir. İnsülin adiponektin gen ekspresyonunu ve adiponektinin 3T3-L1 kültür hücrelerinden sekresyonunu stimüle eder (38). Adiponektin plazma konsantrasyonu VKİ (vücut kitle indeksi), vücut yağ yüzdesi, açlık insülin konsantrasyonu, TG ve LDL düzeyleri ile negatif, plazma HDL konsantrasyonu ile pozitif koreledir (26). Hem insülin hem de IGF-1 visseral adipoz dokudan adiponektin sentezini uyarır (39). Adiponektinin vücuttan nasıl elimine edildiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak renal hastalıklarda plazma adiponektin seviyelerinde artış olması idrarla atılabileceğine dair kanıt sayılabilir (40).

Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve serbest yağ asidi (SYA) düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta TG üretimini azaltırken yağ oksidasyonu ve enerji harcamasını artırır. Adiponektin sentez ve sekresyonu aşırı kilo alımında azalır (41) .

Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri Tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (32). Düşük adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve Tip 2 DM ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Adiponektin düzeyleri diyabetin ortaya çıkmasından önce insülin duyarlılığındaki düşüklüğe paralel olarak seyretmektedir. Çeşitli populasyonlarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ve diyabet gelişimi açısından düşük adiponektin düzeylerinin prediktif değeri olduğu tespit edilmiştir. Ancak metabolik hastalıklardaki düşük adiponektin düzeylerinin hangi mekanizma ile patolojiye katkıda bulunduğu tespit edilmemiştir.

Antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik özellikleri vardır. Artmış serum CRP düzeylerinin adiponektin seviyesi ile ters orantılı olması, adiponektin ve koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Adiponektinin endotelial hücrelere direk etki ederek antiaterojenik olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür. Vasküler endotel hasarı başladığında adiponektin vasküler endotel boyunca subintimal bölgede kollajene bağlanarak etki gösterir (41). Adiponektin kas dokusunda insüline bağlı glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu arttırarak ve bunun yanında hepatik glukoz outputunu azaltarak insülinin metabolik etkilerini arttırıcı etkilere sahiptir (42). Adiponektin iskelet kasında insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu arttırır (43). Buna bağlı olarak insülin duyarlılığı artmış olur. Bunun yanında karaciğerde SYA alımını azaltıp yağ asidi oksidasyonunu arttırarak hepatik glukoz outputunu, VLDL ve TG sentezini azaltır.

Adiponektinin HT ile ilişkisi gösterilmiş ve hipertansif olan kişilerde normotensiflere göre daha düşük konsantrasyonda bulunmuştur. Tüm bireylerde plazma adiponektin düzeyleri ile diastolik kan basıncı (DKB) ve sistolik kan basıncı (SKB) arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (44).

Leptin

Leptin yağ dokusundan salgılanan, 167 aminoasitlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptid olan ilk defa 1994 yılında bulunmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan, santral sinir sistemi ve periferik organlar arasında beslenme durumunun bir sinyali olarak görev yapan bir hormondur (7). Adiposit dışında leptinin plasenta, over, iskelet kası, mide, hipofiz ve karaciğerde de sentezlendiği görülmüştür (45). Leptin obezite geninin (ob) ürünüdür. Leptinin plazma yarı ömrü 24.9 ± 4.4 dakikadır. Obezlerde ve vücut ağırlığı normal bireylerde leptinin plazma yarılanma ömrü aynıdır. Leptin yağ dokusu hücrelerinden sirkadiyen ve pulsatil bir şekilde salgılanır. Sabah erken saatlerde (02:00) en yüksek düzeyde iken, öğleden sonra en düşük düzeylere ulaşır (30). Leptin seviyeleri genel olarak nutrisyonel ve hormonal faktörlerden etkilenir. 24 saatlik açlık leptin seviyelerini %30 oranında azaltırken, aşırı besin alımı leptin seviyelerini 12 saatte %50 oranında arttırır.

Leptin sekresyonunu regüle eden en önemli faktör vücut ağırlığıdır. Serum leptin seviyeleri ile adipoz dokunun total kütlesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Bununla birlikte her VKİ değeri için leptin seviyelerinde dalgalanmalar olması, leptin sekresyonunu adipoz doku dışında regüle eden başka faktörlerin de olduğunu gösterir (46).

Sitokin sınıf 1 reseptör gp 130 ailesine ait olan leptin reseptörü (OB-R) membran içinde hareket halindedir. Leptin reseptörünün insanda 4 izoformu vardır. Bunlar Ob-R5, Ob-R15, Ob-R67 ve Ob-R274'tür. Bu reseptörler başta hipotalamusta olmak üzere, serebellum, korteks, hipokampus, talamus, koroid pleksus, beyin kapiller endoteli, akciğerler, böbrek, karaciğer, pankreas, kalp, adrenal bezler, over, testis, hematopoetik kök hücreler ve iskelet kasında bulunurlar (45). Leptinin temel işlevi, vücut ağırlığını düzenlemektir. Leptin yağ hücresinden beyne metabolik durumu aktaran bir sinyaldir (47). Leptin; hipotalamus, damar gelişimi, otonom sinir sistemi, adrenal bez, over, pankreas adacık hücreleri, hipofiz bezi ve kemik iliği üzerinde santral ve periferik etkilere sahiptir. Bu etkiler leptinin ilgili organlardaki özgül reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar (45).

Hipotalamusta iştahı azaltıcı etki gösteren ve proopiomelanokortin (POMC) yıkım ürünü olan alfa melanosit uyarıcı hormon (α MSH) reseptörüne bağlanarak gıda alımını baskılar. Leptin arkuat çekirdekteki reseptörleri üzerinden nöropeptid Y (NPY) gibi iştah ile ilgili peptidlerin sentezini baskılayarak gıda alımını kısıtlar ve enerji tüketimini artırır (7). Sonuç olarak leptin yüksekliği; iştahı azaltır metabolizmayı hızlandırır.

Serum leptin düzeyleri yağ dokusu kitlesi ile orantılıdır ve obezite ile pozitif ilişkilidir. Obez kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olması büyük oranda leptin direnci ile açıklanmaktadır. Bu da obezitenin leptin dirençli bir durum olabileceğini işaret etmektedir. Tip 2 DM' deki insülin direncine benzer şekilde leptin duyarsızlığı ve leptin direncinden bahsedilebilir (47). Leptin obezite karşıtı bir hormondur. Leptin salgılanması, dolaşımında taşınması, kan beyin bariyerini geçişi, reseptörlerine bağlanması veya sinyal iletim yolundaki bozukluklar nedeni ile, leptinin beklenen etkileri görülmez ve sonuçta obezite ortaya çıkar.

Leptinin pankreas adacık hücrelerinde insülin salgısını düzenleyici etkileri de vardır. İnsülinin leptin sekresyonuna etkisi ile ilgili çok çeşitli çalışmalar vardır. Kısa dönem hiperinsülineminin leptin sekresyonuna etkisi yok iken, uzun dönem hiperinsülinemi yada insülin direnci leptin seviyelerini artırır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemisi olanlarda leptin seviyelerinin yüksekliği VKİ'ne bağlıdır. Yapılan bir çalışmada leptinin insülin reseptör substrat (IRS-1) fosforilasyonunu inhibe ederek insülinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (48). Leptin glukoz metabolizması üzerine antiinsüliner bir etki gösterir, insülinin sinyal iletimini engeller ve obezitede hiperinsülinizme neden olur (49). Çalışmalarda adipoz doku miktarından bağımsız olarak leptin konsantrasyonu insülin direnci olan kişilerde insülin duyarlı kişilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (50). Leptinin aterosklerozun patogenezinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı gençlerde artmış leptin seviyelerinin arteriyel genişlemedeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). Koroner aterosklerozu olan kişilerde gelişebilecek kardiyovasküler olaylara karşı lipit profiline ve CRP değerlerine bakılmaksızın leptinin tek başına belirli olabileceğini düşündürmektedir.

Resistin

Resistin 12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir polipeptiddir. Resistin mRNA'sı 20 aminoasitli bir sinyal dizisi içeren, 114 aminoasitlik bir polipeptid olarak sentezlenir. Resistin disülfid dimerleri şeklinde sekrete edilir ve her dimerizasyon için tek bir sistein içermektedir (52). Resistin, Resistin like molecules (RELM) denilen bir protein ailesine aittir. Bu ailenin karakteristik özelliği C-terminal ucunda sisteinden zengin bir segment olmasıdır. Bu gruba ait 3 farklı protein RELM- α , RELM- β ve resistindir. RELM- α 'nın alerjik olaylarda, RELM- β 'nin ise özellikle kolon tümörlerinde ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

Farelerde resistin, yağ dokusu miktarı ve adiposit farklılaşmasına bağlı olarak beyaz yağ dokusunda eksprese edilir. İnsanda ise adipositlerden eksprese edilmediği, kemik iliği ve periferik mononükleer hücrelerde yüksek seviyelerde eksprese edildiği ve salgılandığı saptanmıştır (54). Akciğer, plesenta ve pankreasın beta hücrelerinde daha düşük seviyelerde eksprese edilmiştir (54). Ekspresyonunu inflamatuvar

süreçler, glukokortikoidler ve lipopolisakkaridler arttırırken, TNF- α , beta adrenerjik uyarı ve PPAR- γ ise azaltmaktadır (53). Obez farelerde anti-resistin antikorlarla resistin nötralize edildiğinde glukoz toleransının ve insülin duyarlılığının arttığı, normal farelerde ise intraperitoneal resistin enjeksiyonunun glukoz intoleransını uyardığı ve hiperinsülinemiye neden olduğu görülmüştür (53).

Resistin, antidiyabetik bir ilaç olan TZD mekanizması araştırılırken bulunmuştur. Hipergliseminin resistin ekspresyonunu uyarıcı etkisi olduğu ve insülinin 3T3-L1 adipositlerde resistin gen ekspresyonunu baskıladığı görülmüştür. Resistin hayvan modellerinde proinflamatuvar sitokinleri upregüle ettiği ve inflamasyonu uyardığı görülmüştür (55). Tüm bu bulgular resistinin ateroskleroz patogeneğinde direk rolü olduğunu düşündürmektedir (56). Kopff ve ark. yaptığı bir çalışmada plasma resistin konsantrasyonu ile koroner damarlarda aterosklerotik plakların genişlemesi arasında korelasyon bulundu (57). İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alımını bozar, hepatik glukoz üretimini artırır, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açar (7). Resistinin insan makrofajlarında de eksprese edildiğinin gösterilmiş olması nedeniyle inflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGULARIN SEÇİMİ,ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Olguların Seçimi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 23.09.2008 tarih ve 11 sayılı Tıbbi Etik Kurul onayı ile çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından akromegali tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Hastalar 30-65 y grubundan oluşmaktadır. Çalışmamız 30 akromegalik hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Hasta grubundan 25 kişide makroadenom, 5 kişide mikroadenom tespit edilmiştir. 22 kişi Transsfenoidal cerrahi (TSS) ile, 2 kişi ise RT (Radyoterapi) + TSS ile tedavi edilmiş olup 28 günde bir 60-120mg somatostatin analogu lanreotide-otojel veya 10-40mg octreotid-LAR ile tedaviye devam edildi. Cerrahi uygulanmayan 6 hasta ise primer olarak somatostatin analogu almaktadır. Hastalardan 9 kişide HT, 5 kişide DM ve 7 kişide insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direnci olan hastalarımız glitazon veya metformin tedavisi almaktadırlar.

Herhangi bir ilaç kullanmayan ve bilinen bir hastalığı olmayan 30-65 yaşları arasında sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunu oluşturan bireyler yaş ve cins açısından hasta grubu ile istatistiksel olarak benzer seçildi. Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, karaciğer yetmezliği, renal yetmezliği veya malnutrisyonu olan hastalar, akromegaliler, büyüme hormonu eksikliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Glukoz metabolizmasını ve insülin direncini etkileyen ilaç kullananlar, büyüme hormonu alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun anamnezleri alındı, yaşı, cinsiyeti, tansiyonları ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Her iki grubu oluşturan bireyler ile projenin amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgilendirme görüşmesi yapıldı. Hasta gruptan aydınlatılmış onam belgesi alındı. Kontrol grubundan sözel onam alındı.

Örneklerin Toplanması ve Saklanması

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. Örnekler periferik venden herhangi bir koruyucu ve antikoagülan içermeyen tüpe (düz tüp) alındı. Tüpler 30 dk oda ısısında bekledikten sonra hastadan alınan kan NF-1200 nüve marka santrifüj cihazında 4000 rpm de 5 dk döndürülerek serumu ayrılmıştır. Ayrılan serumdan total kolesterol, TG, HDL, LDL, TSH, GH, IGF-1, IGFBP3, insülin ve glukoz hemen çalışıldı. Ayrıca daha sonra çalışılacak parametreler (adiponektin, leptin ve resistin) için fazladan alınıp aynı şekilde santrifüj edilip serum ayrılarak -80 derecede derin dondurucuda saklandı.

FİZİKSEL ÖZELLİKLERİN ÖLÇÜMÜ

Arteriyel Tansiyon Ölçümü

Arteriyel tansiyon ölçümleri, anamnez sırasında hasta 10 dakika dinlendikten sonra ve otururken ERKA marka tansiyon aleti ile sağ koldan tek ölçüm yapıldı.

Antropometrik Ölçümler

Ayakta boy ve kilo ölçümleri boy ölçekli ve kalibrasyonlu tartı aletinde aynı kişi tarafından aç karnına yapıldı. VKİ, $[\text{ağırlık(kg)}/\text{boy}^2(\text{m}^2)]$ formülü ile hesaplandı.

EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

Olguların transtorasik ekokardiyografileri, sol lateral dekübitüs pozisyonunda Vivid 7 ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz prob kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri doğrultusunda yapıldı. Parasternal uzun eksen penceresinden sol atriyum boyutu, sol ventrikül duvar kalınlıkları ve çapları, M-mod yöntemiyle ölçüldü. Devereux formülüne göre sol ventrikül kitlesi (g) hesaplandı. Bunun da beden yüzeyine bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (g/m^2) elde edildi. LVMI erkeklerde $135 (\text{g}/\text{m}^2)$, kadınlarda $110 (\text{g}/\text{m}^2)$ den daha yüksek olması halinde LV hipertrofisi kabul edilirdi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) iki boyutlu

yöntemle Simpson kuralına göre hesaplandı. Doppler yöntemi kullanılarak sol ventrikül diastolik fonksiyonları değerlendirildi; bu amaçla mitral erken doluş ve geç doluş (atrial) akım hızları oranı (E/A oranı), E dalgası deselerasyon zamanı (DT), isovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçüldü. Apikal dört boşlukta renkli M-Mod yöntemi kullanılarak mitral akım yayılım hızı (velocity propagation=VPR) değerlendirildi. Sol ventrikül global fonksiyonunu değerlendirmek için apikal dört boşluk penceresinde PW Doppler yöntemi kullanılarak Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) şu formülle hesaplandı: isovolumetrik kontraksiyon zamanı+ IVRT/aortik ejeksiyon zamanı (ET). ET sistolik fonksiyonu gösterir.

BİYOKİMYASAL VE HORMONAL ANALİZLER

Glukoz Düzey Ölçümü: Serum örnekleri Architect otoanalizöründe Aeroset glukoz reaktifi kullanılarak çalışıldı. Glukoz heksokinaz /G-6-PDH (glukoz 6 fosfat dehidrojenaz) enzimatik spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Glukoz heksokinaz ile ATP (adenozin trifosfat) ve Mg^{+2} iyonu varlığında fosforillenir ve glukoz-6-fosfat ve ADP (adenozin difosfat) oluşur. Glukoz 6 fosfattan G6PDH ile spesifik olarak 6-fosfoglukonat oluşurken nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'e indirgenir. Tüketilen her mikrozomal glukoz için bir mikrozomal NADH üretilir. Bu sırada oluşan absorbans farkı 340 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür.

Referans aralığı:70-105 mg/dL

Trigliserid Düzey Ölçümü: Trigliserid ölçümü enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Architect otoanalizöründe Aeroset trigliserid reaktifi kullanılarak çalışıldı. Trigliserid lipoprotein lipaz (LPL) ile gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olur. Gliserol, gliserol kinaz ile ATP tarafından fosforillenmesiyle gliserol 3-fosfat ve ADP üretilir. Gliserol fosfat gliserol fosfat oksidaz ile dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksite oksitlenir. Hidrojen peroksit, peroksidaz (POD) varlığında, 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek kırmızı bir boya maddesi oluşturur.

Referans aralığı< 150mg/dL

Total Kolesterol Düzey Ölçümü: Total kolesterol ölçümü enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Architect otoanalizöründe Aeroset kolesterol kiti kullanılarak çalışıldı. Total kolesterol düzeyi, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz kullanılarak enzimatik olarak belirlenir. Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz enzimi etkisiyle serbest kolesterol ve yağ asitlerine ayrılır. Kolesterol, kolesterol oksidaz enziminin etkisiyle kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida çevrilir. Hidrojen peroksid, peroksidaz enziminin etkisiyle 4-aminofenazon ve fenol ile etkileşerek pembe renkli bir ürün oluşturur. Rengin yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve spektrofotometrik olarak 500 nm’de belirlenir.

Referans aralığı:<200mg/Dl

LDL Kolesterol Düzey Ölçümü : LDL kolesterol ölçümü enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Architect otoanalizöründe çalışıldı. LDL-kolesterol düzeyi “Friedwald” formülüne göre hesaplandı. Serum trigliserid düzeyi 400 mg/dL’nin üzerinde olduğu zaman bu formül kullanılmamaktadır.

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - [(\text{HDL-kolesterol}) + (\text{Trigliserid}/5)]$$

LDL-kolesterolün referans aralığı 65-175 mg/dL dir

HDL Kolesterol Düzey Ölçümü: Serum örnekleri Architect otoanalizöründe Aeroset HDL kiti kullanılarak çalışıldı. HDL-K hızlandırıcı seçici deterjan yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem özgün bir deterjan kullanımı seçilerek çözünen HDL kolesterol ve HDL içermeyen esterleşmemiş kolesterol ile kolesterol oksidazın hızlandırılmış reaksiyonuna dayanır. İlk reaktif içinde HDL içermeyen esterleşmemiş kolesterol enzim reaksiyonuna tabi olur ve üretilen peroksit, N, N-bis (4-sulphobutyl)-m-toluidine disodium (DSBmT) renksiz ürünü ile peroksidaz reaksiyonu tarafından tüketilir. İkinci reaktif HDL-K çözebilen bir deterjan, kolesterol esteraz ve HDL-K miktarının belirlenmesi için renk geliştiren bir kromojenik bağlayıcıdan oluşur. Oluşan renkli bileşiğin verdiği absorbans spektrofotometrik olarak ölçülür.

Referans aralığı:40-60mg/dL

İnsülin Düzey Ölçümü: İnsülin düzeylerinin ölçümü, solid faz kemiluminesans immunometrik yöntem ile Architect otoanalizöründe çalışıldı.

GH, IGF-1 ve IGFBP3 Düzey Ölçümü: Serum örnekleri İmmulite 2000 cihazı kullanılarak kemiluminesans immunometrik yöntem ile çalışıldı. GH IGF-1 ve IGFBP3, L2KGB2 kiti kullanılarak çalışıldı.

TSH Düzey Ölçümü: Serum örnekleri Architect otoanalizöründe kemiluminesans immunometrik yöntem ile çalışıldı.

ELISA Yöntemi İle Ölçülen Analizler

Serum adiponektin, resistin düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile, leptin EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) yöntemi ile çalışıldı.

ELISA yöntemi bir örnekte antikor veya antijen varlığını göstermek için kullanılan biyokimyasal bir tekniktir. İki antikor kullanılır. Birinci antikor antijene spesifiktir, diğeri ise bir enzimle bağlıdır ve antijen-antikor kompleksi ile etkileşir. İkinci antikor sinyal üretimini sağlayan kromojenik veya florojenik substrat oluşumuna neden olur.

Adiponektin Düzey Ölçümü: Serum adiponektin düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (RayBio®Human Adiponectin/Acrp30) kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemde serum örnekleri standartlar ve kontroller monoklonal anti-human adiponektin antikoruna ile kaplı mikrotest kuyucuklarına konular. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal anti-human antikor eklenir. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin-horseradist peroxidaz (HRP) enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır. İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra

enzimatik aktivite sonucu oluşan renk şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekteki mevcut adiponektin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Leptin Düzey Ölçümü: Serum leptin düzeyleri sandviç EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) yöntemi ile ticari kit BioSource Leptin-EASIA kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemde serum örnekleri standartlar ve kontroller monoklonal anti-human leptin antikoru ile kaplı mikrotest kuyucuklarına konarak inkübe edilir. İnkübasyon sırasında leptin antijeni bir bölgesinden kuyucuklara kaplanmış durumdaki antikora, ikinci bir bölgesinden de biyotinlenmiş antikora bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bütün kuyucuklara eklenen streptavidin-horseradist peroxidaz (HRP) enzimi biyotinlenmiş antikora bağlanır. İkinci inkübasyondan ve kuyucuklardaki bağlı olmayan enzim yıkanarak uzaklaştırıldıktan sonra kuyucuklara stabilize kromojen eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti bikromatik olarak 405 ve 650 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekteki mevcut leptin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Resistin Düzey Ölçümü: Serum resistin düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (RayBio®Human Resistin ELISA) kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemde serum örnekleri standartlar ve kontroller monoklonal anti-human resistin antikoru ile kaplı mikrotest kuyucuklarına konulur. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal anti-human antikor eklenir. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin-horseradist peroxidaz (HRP) enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır. İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan renk şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekteki mevcut resistin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODU (HOMA-IR)

İnsülin direnci normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması durumudur. İnsülin direnci çeşitli tekniklerle belirlenebilmektedir. Öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği, insülin direncinin tespitinde altın standart kabul edilir; ancak karmaşık ve uygulaması pratikte güç olduğu için, insülin direnci yüksek olan populasyonlarda yaygın kullanımı için uygun değildir. İnsülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR= Homeostasis Model Assessment) diyabetik olan ve olmayan kişilerde, kişide ölçülen glukoz ve insülin değerleri kullanılarak beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini pratik bir şekilde 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 (58).

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 10 for Windows istatistik yazılım programı kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler olarak standart sapma hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken Spearman Korelasyon katsayısı, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, Mann Whitney U Testi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri Tablo-1’de gösterilmiştir. Akromegalik 30 hasta (15 erkek+15 kadın) ve 30 sağlıklı kontrol grubu (10 erkek+20 kadın) yaş, BMI, HOMA-IR, SKB, DKB ve biyokimyasal ve hormonal değerleri ile karşılaştırıldı.

Tablo 1-Akromegalik hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

	Akromegali(n=30)	Kontrol(n=30)	p
Ortalama yaş	50.27 ± 9.54	48.53 ± 9.18	0.476
VKİ(kg/m ²)	29.06 ± 6.08	25.06 ± 2.78	0.001*
SKB(mmHg)	130.17 ± 17.93	115.67 ± 10.06	0.001*
DKB(mmHg)	79.17 ± 10.30	75.67 ± 7.28	0.115
Glukoz(mg/dl)	113.53 ± 28.87	89.20 ± 6.26	0.001*
İnsülin (µIU/ml)	8.38 ± 9.43	6.51 ± 2.45	0.739
HOMA-IR	2.23 ± 2.28	1.40 ± 0.53	0.259
GH (ng/l)	15.39 ± 14.13	0.68 ± 1.29	0.001*
IGF-1(ng /l)	649.53 ± 373.45	124.54 ± 44.86	0.001*
IGFBP3(µg /l)	6.92 ± 1.76	4.32 ± 0.86	0.001*
T.Kol(mg/dl)	189.50 ± 42.92	179.53 ± 23.91	0.272
TG(mg/dl)	127.00 ± 83.67	88.63 ± 29.62	0.044*
LDL(mg/dl)	126.10 ± 76.12	117.00 ± 25.85	0.690
HDL(mg/dl)	53.26 ± 21.18	49.40 ± 22.23	0.340
TSH (µIU/ml)	1.30 ± 1.09	1.35 ± 0.90	0.451
Adiponektin(µg/ml)	84.13 ± 101.18	28.84 ± 58.72	0.001*
Leptin(ng/ml)	8.64 ± 10.22	10.72 ± 8.90	0.139
Resistin(pg/ml)	1343.54 ± 176.8	1511.50 ± 169.88	0.001*

*p değeri < 0.05

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Akromegali hastalarında BMI ve SKB yüksek saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p=0.001). Beklenildiği gibi açlık kan glukozu, GH, IGF-1, IGFBP3 hasta grubunda yüksek bulunarak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p=0.001). Hasta grubumuzda TG seviyesi sağlıklı gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu, total kolesterol, LDL, HDL açısından farklılık saptanmadı. Akromegali hastalarında adiponektin düzeyi sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Standart sapma yüksek (±101.18) olduğu için medyan değeri hesaplandı. Medyan değeri hasta grubunda

36.57, kontrol grubunda 8.49 saptanmış olup, medyan değerine göre de akromegali grubumuzda adiponektin düzeyi yüksek bulundu (p=0.001). Leptin ve resistin düzeyleri akromegali grubunda düşük saptanmış olup, leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı değil iken, resistin düzeyi anlamlı derecede düşük değerlendirildi (p=0.001).

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik bulguları Tablo-2’de gösterilmiştir. Ekokardiyografik olarak hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında akromegali grubunda IVST, PWT, LVM, LVMI, DT, ET, IVRT, VPR, LVESV değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, E/A oranı düşük saptanmıştır. Hasta grubunda IGF-1 ve LDL’nin, IVST, PWT, LVM, LVMI değişkenleri ile korelasyonu saptanmamıştır.

Tablo-2: Akromegalik hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları

	Akromegali (n=30)	Kontrol (n=30)	p
IVST (mm)	10.46 ± 1.38	6.93 ± 2.93	0.001*
PWT (mm)	10.36 ± 1.67	6.93 ± 3.03	0.001*
LVM (g)	229.44 ± 72.36	128.46 ± 37.13	0.001*
LVMI (g/m ²)	122.98 ± 30.18	76.65 ± 15.08	0.001*
E-velocity (mm/s)	0.70 ± 0.16	0.77 ± 0.14	0.078
A-velocity (mm/s)	0.74 ± 0.18	0.67 ± 0.13	0.128
E/A oranı	0.98 ± 0.31	1.19 ± 0.36	0.044*
DT	219.83 ± 50.99	191.06 ± 32.9	0.012*
ET	314.03 ± 40.04	276.93 ± 26.72	0.001*
IVRT	106.20 ± 15.34	97.00 ± 11.73	0.012*
VPR	59.83 ± 14.24	45.06 ± 8.87	0.001*
MPI	0.68 ± 0.29	0.66 ± 0.14	0.826
LVEDV	95.96 ± 38.31	102.46 ± 23.86	0.679
LVESV	39.13 ± 11.24	31.90 ± 11.06	0.001*
EF(%)	63.00 ± 6.55	64.06 ± 5.63	0.502

*p değeri < 0.05

IVST: Diastolde interventriküler septum kalınlığı, PWT: diastolde sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, LVM: sol ventrikül büyüklüğü, LVMI:sol ventrikül büyüklük indeksi, E: erken maksimal transmitral akım hızı, A: geç maksimal atrial transmitral akım hızı, IVRT: isovolumetrik relaksasyon, DT: deselerasyon zamanı, ET: Aortik ejeksiyon zamanı VPR: mitral akım yayılım hızı, MPI: myokardial performans indeksi, LVEDV: sol ventrikül end diastolik volüm, LVESV: sol ventrikül end sistolik volüm, EF: sol ventrikül ejeksiyon zamanı

Hastalarda GH, IGF1, IGFBP3, LDL, HOMA-IR, BMI'nin adiponektin, leptin ve resistin ile korelasyonu Tablo-3'de gösterilmiştir. Akromegaliklerde GH , IGF-1, IGFBP3 ve LDL'nin adiponektin, leptin ve resistin ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

HOMA-IR ile resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptandı ($p=0.03$ $r=0.531$). (Şekil-1)

BMI ile leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p=0.007$ $r= 0.482$). (Şekil-2)

Tablo-3: Akromegalik hastalarda GH, IGF1, IGFBP3, LDL, HOMA-IR, BMI'nin adiponektin, leptin ve resistin ile korelasyonu (üst satır korelasyon“ r ”,alt satır “ p”değeri)

	Adiponektin	Leptin	Resistin
GH	0.195	-0.235	-0.127
	0.302	0.210	0.502
IGF-1	-0.269	-0.088	0.113
	0.151	0.645	0.551
IGFBP3	0.004	0.017	0.019
	0.984	0.931	0.920
LDL	-0.360	0.039	-0.061
	0.050	0.836	0.748
HOMA-IR	-0.315	0.342	0.531
	0.096	0.069	0.003*
BMI	-0.035	0.482	0.196
	0.855	0.007*	0.299

* p değeri <0.05

Akromegali hastalarında adiponektin ve resistin düzeylerinin LVM, LVMI, ET, MPI, LVEDV ve LVESV ile korelasyonu Tablo-4’de gösterilmiştir.

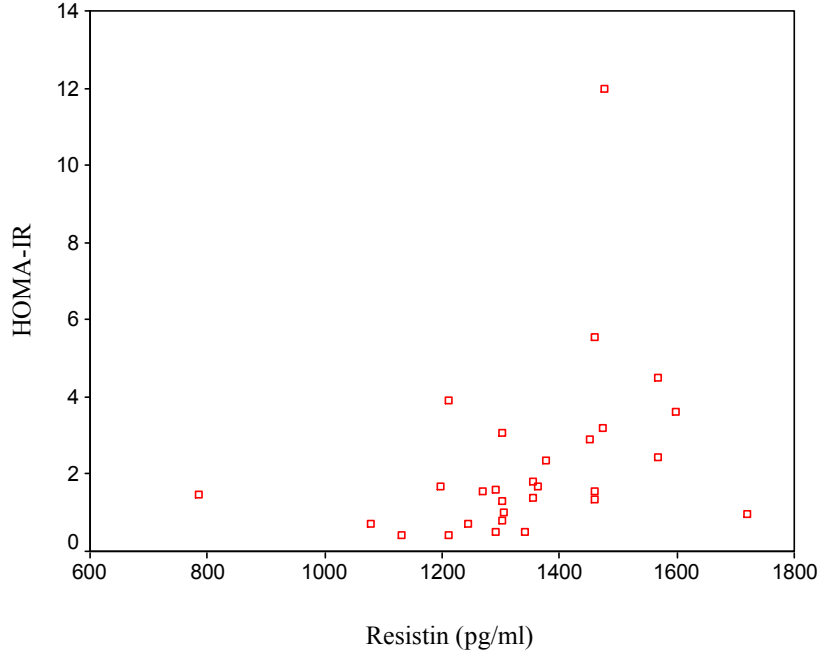
Hasta grubunda adiponektin düzeyinin ekokardiyografi parametrelerinden LVMI ile istatistiksel anlamda pozitif yönde zayıf düzeyde ilişkisi saptandı ($r=0.404$ $p=0.03$).

Resistin düzeyinin ise ET pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak önemli ilişki saptandı ($r=0.415$ $p=0.021$). MPI ile ise istatistiksel olarak negatif yönde önemli ilişki saptandı ($r=-0.520$ $p=0.003$).

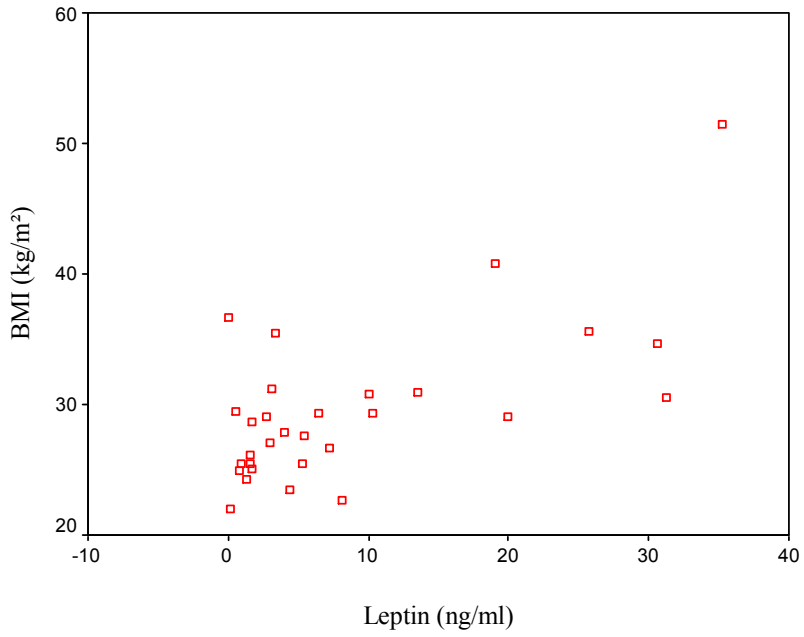
Tablo-4: Akromegalik hastalarda adiponektin ve resistin düzeylerinin LVM, LVMI, ET, MPI, LVEDV ve LVESV ile olan korelasyonu (üst satır korelasyon “ r ”, alt satır “ p değeri ”)

	LVM	LVMI	ET	MPI	LVEDV	LVESV
Adiponektin	0.306	0.404	-0.202	0.189	0.084	0.011
	0.107	0.030*	0.285	0.316	0.659	0.399
Resistin	0.062	-0.121	0.415	-0.520	0.091	-0.320
	0.748	0.532	0.021*	0.003*	0.631	0.084

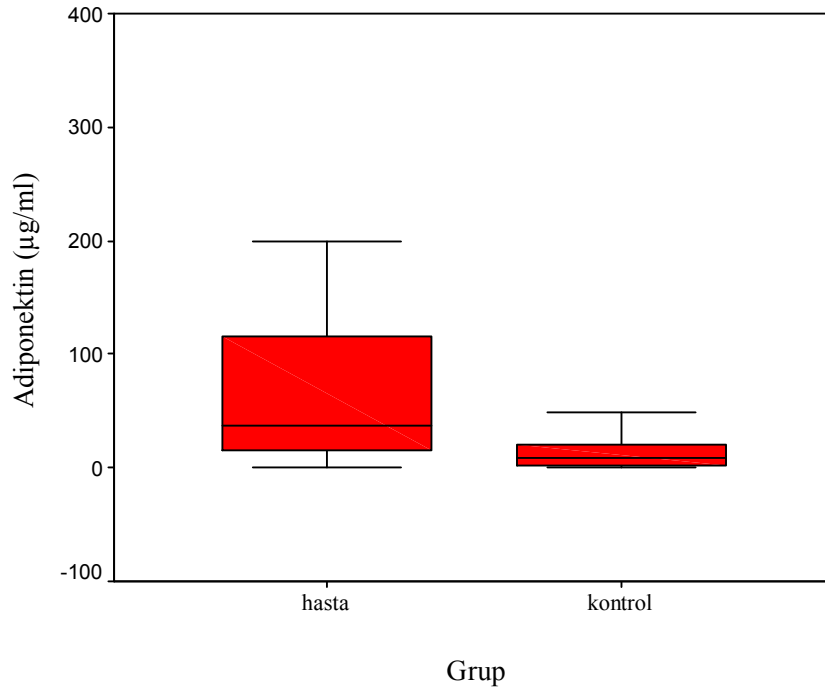
*p değeri < 0.05



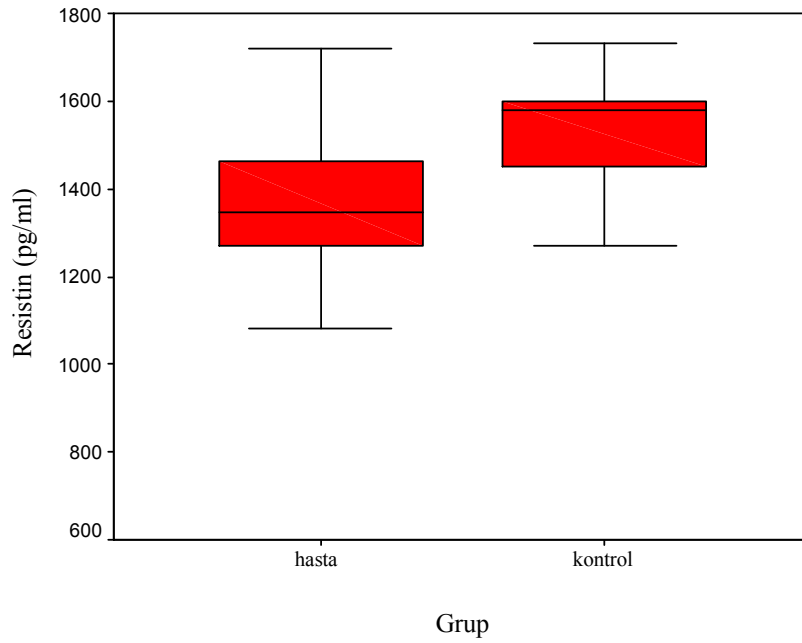
Şekil-1: Akromegalik hastalarda HOMA-IR ve Resistin düzeyleri (p=0.003)



Şekil-2: Akromegalik hastalarda BMI ile Leptin düzeyleri (p=0.007)



Şekil-3: Akromegalik hasta ve kontrol grubunda Adiponektin düzeyleri (p=0.001)



Şekil-4: Akromegalik hasta ve kontrol grubunda Resistin düzeyleri (p=0.0001)

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada akromegali hastalarında yağ dokusundan salınan adipositokinlerden adiponektin, leptin ve resistin düzeylerinin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesini amaçladık.

Akromegalide HT, glukoz intoleransı, dislipidemi ve insülin direnci nedeniyle kardiyovasküler hastalığın yüksek olması beklenir. Kardiyak fonksiyonlardaki bozulma akromegalide morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (15). Hem GH hem de IGF-1'in fazla salınımına bağlı olarak kardiyovasküler sistem etkilenerek kardiyak yapı, fonksiyon ve vasküler sistem etkilenir. GH ve IGF-1 miyokardiyal kontraktiliteyi artırır, hipertrofik cevaba sebep olur. Kardiyak ve miyokardiyal büyüme fonksiyon bozulmasına sebep olur. Akromegalik hastalarda ventriküler hipertrofi, sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğu görülür. GH etkisi ile önce kalp atım ve kontraktilitesi artar, periferik direnç azalır, miyokardiyal hipertrofi ve interstisyel fibrozis ile diastolik dolum bozulur, sonunda sistolik fonksiyonlarda bozularak kalp yetmezliği gelişmesine sebep olur (17).

Akromegalik kardiyomiopati konsantrik biventriküler hipertrofi ile karakterizedir. GH ve IGF-1 sekresyonu kalpte striktürel değişikliklere sebep olur. Kardiyak hipertrofi HT yokluğunda 1/3 hastada vardır, HT ve glukoz intoleransı bu durumu artırır. HT ve DM varlığında kardiyak anormallik %100 hastada mevcut olur (19).

Çalışmamızda ekokardiyografik ölçümlerimizle akromegali hastalarında kardiyak yapı ve fonksiyonlarının etkilendiğini kanıtladık. Ekokardiyografik olarak akromegali ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında IVST, PWT, LVM, LVMI, DT, ET, IVRT, VPR, LVESV ölçümleri akromegali hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, E/A oranı düşük saptandı. IVST, PWT, LVM, LVMI artışı sol ventrikül duvar kalınlıklarının ve myokard kütesinin artmış olduğunu gösterir. E/A oranı düşük olması diastolik

fonksiyonun akromegalide bozulmuş olduğunu gösterir. Adiponektin ve resistin düzeyinin bu ekokardiyografi parametreleri ile karşılaştırılmasında, adiponektin ile LVMI arasında zayıf ve pozitif yönde korelasyon saptadık. Bu da GH ve IGF-1'in kalp kas dokusundaki artışa sebep olması nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir. Resistin ile ET arasında zayıf düzeyde pozitif yönde, MPI ile arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon saptadık. Akromegalide kontrole göre ET, IVRT, VPR yüksek saptamamız diastolik fonksiyonun etkilendiğini gösterir. MPI düzeyinin akromegalide yüksek olması sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. IGF-1 ve LDL'nin, IVST, PWT, LVM, LVMI parametreleri ile korelasyonunu saptamadık. İliksu ve ark. çalışma grubumuzdan daha az sayıda yapmış oldukları benzer bir çalışmada 11 akromegali ve 10 kontrol grubunda kardiyovasküler parametreleri değerlendirmişler. Bu çalışmada LVMI indeksini hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda mitral erken akım hızı (E) ve mitral geç akım hızına (A) oranı hasta grupta yüksek bulunmuş. Ayrıca LVMI indeksi ile IGF-1 arasında bir korelasyon saptamamışlardır (59).

Son yıllarda, önceden beri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktiviteye sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazi açısından önemli rol oynamaktadır (7).

Yağ dokusundan salınan çalışmamızla ilgili adiponektin, leptin ve resistin sitokinlerinin sekonder kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen HT, DM, lipit metabolizması ve insülin direncine etki ederek kardiyovasküler olayların etiyopatogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Adiponektin insülin duyarlılaştırıcı, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar etkidedir. Bu nedenle adiponektin düzeyi düşüklüğü halinde insülin direnci, HT, hiperlipidemi oluşmasına sebep olabilir. Leptin insülin duyarlılığını artırır. Buna karşın hiperleptinemi Tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda gözlenen bir

durumdur (7). Leptin insülin sinyalizasyonunu ve insülin etkisini baskılayıcı etkiye sahiptir. İnsülin etkisini antagonize ederek glukoz metabolizması ve insülin direncine sebep olan diğer bir sitokin resistindir. Bu etkilerin doğrultusunda akromegali hastalarında bu adipositokinlerin serum düzeyleri ile kardiyovasküler fonksiyonların etkilenmesi muhtemeldir (60).

Çalışmamızda akromegali hastalarında adiponektin ile BMI, HOMA-IR ve lipitlerden LDL arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Akromegali grubunda adiponektin düzeyini daha yüksek saptadık. Siemińska ve ark. 30 akromegali ve yaş, cins, BMI benzer olan 22 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışma bizim çalışmamızı destekler nitelikte olup akromegali hastalarında serum adiponektin konsantrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada hasta grubunda adiponektin düzeyi ile GH ve IGF-1 arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Akromegali hastalarında adiponektin düzeyinin insülin direncine direkt etkisinin olmadığını düşünmüşlerdir (61). Ronchi ve ark. 32 aktif akromegali hastası ve 38 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada ise akromegali hasta grubunda adiponektin düzeyinin azalmadığını ve kardiyovasküler risk faktörleri ile korelasyona sahip olmadıklarını gösterdiler. Bu çalışmada adiponektin düzeyini her iki grupta benzer olarak bulmuşlar, aynı zamanda adiponektin ile VKİ ve insülin direnci arasında bir korelasyon saptamamışlardır (62).

Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, Tip2 DM ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda akromegali grubunda kontrol grubuna göre kan şekeri düzeyi daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. İnsülin direnci ve açlık kan şekeri yüksekliği komponentleri olan metabolik sendromlu kişilerde serum adiponektin düzeyinin düşük olması beklenir. Çünkü adiponektin insülin duyarlılığını artırır ve ateroskleroza karşı koruyucu etkisi vardır. Looker ve ark. DM ve DM olmayan toplam 1069 kişide yaptıkları bir çalışmada serum adiponektin düzeyinin DM grupta düşük olduğunu tespit etmişler (31). Gannagé-Yared ve ark. yaptıkları çalışmada 94 metabolik sendromlu ve 59 metabolik sendromu olmayan grupta adiponektin düzeylerinin karşılaştırılmasında

metabolik sendromlu grupta adiponektin düzeyini düşük bulmuşlardır. Adiponektin ve leptin düzeyinin GH ve IGF-1 ile hiçbir ilişkisi olmadığını tespit etmişlerdir (63). Bu literatüre uygun olarak bizim çalışmamızda da hasta grubumuzda adiponektin ile GH ve IGF-1 arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Hem insülin hem de IGF-1 visseral adipoz dokudan adiponektin sentezini uyarır. Çalışmamızda adiponektin düzeyini akromegaliklerde yüksek saptadık. IGF-1 ile adiponektin arasında bir korelasyon saptamadık. Bu bulgumuzun hastalarımızın hem somatostatin analogu hem de insülin direnci nedeniyle glitazon veya metformin türevi ilaçları alması nedeni ile olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü glitazon türevi ilaçlar ve somatostatin analogu ile tedavi adiponektin düzeyini arttırmaktadır (7). Halleux ve ark. 31 kişide insülin ve IGF-1'in adiponektin sekresyonu ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir (39).

Adiponektin sentez ve sekresyonu aşırı kilo alımında azalır. Arita ve ark. 87 obez olmayan ve 57 obez grupta yaptıkları bir çalışmada obez grupta adiponektin konsantrasyonunu daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Adiponektin'in VKİ ile negatif korele olduğunu saptamışlardır (64). Bizim çalışmamızda adiponektin ile VKİ arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bulgumuzu akromegali hastalarında mevcut yağ dokusunun az olmasına bağlayabiliriz. GH fazlalığı lipolitik bir aktiviteye sahiptir. Bu yüzden benzer BMI rağmen vücut bütünlüğü akromegalili, GH yetmezlikli ve sağlıklı kontrol grubunda farklı olabilir. Akromegali hastalarında GH lipolitik aktivitesine bağlı olarak yağ doku miktarı azalmış, kıkırdak ve kas dokusu artmıştır. Çalışmamızda akromegali ve sağlıklı kontrol grubunda adiponektin düzeylerindeki farklılık vücut bütünlüğündeki bu farklılıktan kaynaklanabilir.

Akromegali hastalarında insülin direnci ve Tip2 DM gelişimi artmıştır. Karbonhidrat ve lipit metabolizması değişiklikleri ile birlikte insülin direnci akromegali hastalarında mortalite ve morbidite artışının önemli bir nedeni olabilir. Yağ doku kitlesi akromegali hastalarında azalmış, akromegali gibi insülin direnci ile ilişkisi olan GH yetersizliğinde artmıştır (65). GH ve insülin

direnci arasındaki ilişki net değildir. Olası mekanizmalardan biri GH uyarımlı lipolizin neden olduğu artan düzeyde serbest yağ asitleridir. Tip2 DM'de yağ doku ve özellikle visseral yağ depozitlerinin insülin direncinde merkezi role sahip olduğu bilinmektedir. Adipositokinlerin yağ doku tarafından salgı ve sentezi bu etkiye katkı sağlar. GH'nun kontrol deneklerine uygulanımı hiperinsülinemi, periferik dokularda bozulmuş insülin ve glukoz intoleransına neden olmaktadır (65). GH yetmezliği olan yetişkinlerde GH replasmanı ve normal kişilerde düşük dozda GH bile insülin duyarlılığında bir azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (66). Akromegaliklerde hem açlık kan şekeri hem de insülin düzeylerinin kontrollerle karşılaştırılmasında akromegalik grupta yüksek saptadık. Açlık kan şekerini kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek saptadık, insülin düzeylerinde anlamlı farklılık bulmadık. Çalışmamızda akromegali hastalarında insülin direnci göstergemiz olan HOMA-IR indeksi 2.7 nin altında saptanmış olup, insülin direnci olmadığını gösterdik. Bu beklenen bir sonuçtur, çünkü hastalarımız insülin direnci için glitazon veya metformin türevi oral antidiyabetik tedavi almaktadırlar.

Silva ve ark. bizim çalışmamızdan daha az sayıda olan 18 akromegalik hasta ve 18 kontrol grubunda serum adiponektin düzeyini değerlendirmişler. Adiponektin düzeylerini akromegali hastalarında daha yüksek bulmuşlar ve adiponektin ile HOMA-IR arasında bir ilişki saptamamışlardır. Aynı zamanda hasta grubunda leptin düzeyini düşük, resistin düzeyini ise kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. (65). Bu literatüre uygun olarak akromegaliklerde adiponektin düzeyini kontrol grubumuza göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık. Hastalarda açlık kan şekeri yüksek, insülin düzeyi kontrol grubu ile farklılık göstermemiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında tedavi almaları nedeniyle beklenildiği gibi HOMA-IR açısından bir farklılık saptanmadı. Ayrıca adiponektin ile HOMA-IR arasında bir ilişki saptamadık.

Akromegali hastalarında glukoz intoleransı mevcut olup kardiyovasküler riskin artışında bir etkidir. Adiponektin düzeyleri bozulmuş açlık glukozu, koroner arter hastalığında ve DM gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda akromegali hastalarında açlık kan şekerinin kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Knobler ve ark 588 kişide yaptıkları bir çalışmada koroner arter hastalığı ve bozulmuş açlık glukozu olanlarda 6.2 yıl içinde %44 oranda DM gelişimi olduğu ve yüksek adiponektin düzeyinin DM gelişimini önemli oranda azalttığını göstermişlerdir (67).

Fukuda ve ark. 49 akromegali, 32 GH yetmezlikli hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubunda adiponektin düzeylerini incelemişler. Çalışmada GH yetmezlikli hastalarda adiponektin düzeyleri, akromegali ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Akromegalili hastalarda adiponektin düzeyi sağlıklı gruptan farklılık göstermemiş. GH ve adiponektin arasında bir korelasyon saptanmamış. Bu çalışmada IGF-1 ile adiponektin düzeyleri arasında zayıf ama istatistiksel olarak ters bir korelasyon saptanmış (68). Bizim çalışmamızda ise adiponektin, leptin ve resistin'in GH ve IGF-1 ile arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda tedavi altında olduklarından hasta grubumuzda adiponektin düzeyini kontrol grubundan yüksek bulduk ve insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR ile arasında bir korelasyon saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında da zaten HOMA-IR açısından farklılık yoktu. Lam ve ark. yaptıkları çalışma bulgumuzu destekler niteliktedir. Bu çalışmada 35 aktif akromegali hastası, 35 sağlıklı kontrol grubunda sandostatin LAR tedavisinden sonra adiponektin düzeyinin yükseldiğini gösterdiler. Akromegali hastalarında hipoadiponektineminin insülin artışı ile ilgili olabileceğini öne sürmektedirler (69). Hipoadiponektinemi tedavi ile geri dönebilir, aksi taktirde insülin direnci ve hipertansiyonu artırarak kardiyovasküler risk artışına neden olur. Adiponektinin diğer bir sekonder kardiyovasküler risk faktörü olan hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiş, hipertansif olan kişilerde normotensiflere nazaran düzeyi daha düşük saptanmıştır (70).

Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazla olan leptin düzeyleri en iyi beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyona sahiptir (7). Bizim çalışmamızda leptin ile BMI arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda

leptin düzeyleri açısından akromegali ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklılık yoktu. Düşük leptin düzeyi ve leptin direnci durumunda insülin direnci rapor edilmiştir. Akromegaliklerde leptin ve insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR arasında bir korelasyon saptamadık. Çünkü insülin direnci açısından hastalar glitazon veya metformin tedavisi almaktadır.

Başarılı bir cerrahi ve tıbbi tedavi sonrasında akromegali hastalarında glisemik kontrolde, bozulmuş glukoz toleransında ve insülin duyarlılığının artmasında ilerleme rapor edilmiştir. 20 akromegali 20 kontrol grubu üzerinde yapılmış bir çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası leptin düzeyleri belirlenmiş. Hastalarda ameliyat öncesi leptin düzeyi düşük iken, ameliyat sonrası yüksek saptanmıştır (71).

Çalışmamızda hem açlık kan şekeri, hem de insülin düzeyleri yüksek olmasına rağmen kontrollere göre akromegali hastalarımızda insülin ve HOMA-IR istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç örnek boyutumuzun küçük olmasına bağlı olabileceği gibi hastaların somatostatin analogu ve insülin direnci açısından tedavi almalarına bağlı olabilir. Leptin insülin direnci ve metabolizma gibi nöroendokrin ve immun fonksiyonda da önemli rol oynar. İnsülin direncinin kardiyovasküler riski arttırdığı düşünülerek serum leptin düzey değişiklikleri kardiyovasküler olaylarda etken olabilir. Brennan ve ark yaptıkları prospektif kohort çalışmasında diabetli kadınlarda serum leptin düzeyinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (72).

Sağlıklı kontrollere göre serum leptin düzeyinin akromegali hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu başka bir çalışmada daha gösterilmiştir (65). Bizim çalışmamızda bunu destekler niteliktedir, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Akromegali hastalarında artan GH bağlı yağ doku miktarı düşük olduğundan ve hastalarımız tedavi almakta oldukları için leptin düzeyinin kontrollere göre düşük olduğunu düşünüyoruz. Tan ve ark. akromegali hastalarından 11 hastaya sandostatin LAR, 8 hastaya cerrahi tedavi uygulamışlar. Leptin, GH, IGF-1 ve insülin düzeylerini ölçmüşler.

Serum leptin düzeyi tedavi öncesinde düşük, GH ve IGF-1 8 haftada azalmaya başlamış, 6 ay sonunda GH, IGF-1 ve insülin düzeyi belirgin şekilde düşük saptanmış, leptin düzeyi ise tedavi öncesine göre belirgin yükselmiştir (73).

Adipositlerden salınan diğer sitokin resistindir. İnsülin duyarlılığı ve obezitede rol oynar. Bazı yazarlar resistin artışı ile obezite, visseral yağ dokusu, insülin direnci ve Tip 2 DM arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Norata ve ark. metabolik sendromda resistin artışının ilişkili olduğunu ve bu durumun da kardiyovasküler riski arttırdığını göstermişlerdir (74). Bir başka çalışmada ise serum resistin artışının insülin direnci ile ters ilişkide olduğu gösterilmiş (75). Bizim çalışmamızda akromegali ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında hasta grubunda resistin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulduk. Resistin ile insülin direnci göstergemiz olan HOMA-IR arasındaki karşılaştırmada bu literatürlerle uyumlu olarak istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptadık Yaturu ve ark Tip2 DM ve koroner arter hastalığı olan bir grupta resistin ve adiponektin düzeylerini inceleyerek adiponektin düzeylerini düşük bulmuşlarken, resistin düzeyi ise kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (76).

Hiperlipidemi sekonder kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Akromegali hastalarında dislipidemi olduğu bilinmektedir. Plazma kolesterol düzeyleri normal, düşük yada yüksek olabilir. LDL normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL, total LDL'nin hakim kısmını oluşturmaktadır (22). Lipoprotein (a), küçük/yoğun LDL yüksek ve hipertrigliseridemi mevcuttur. Çünkü akromegalik hastalarda hepatik trigliserid lipaz ve lipoprotein lipaz azalmıştır. Hiperlipidemi kardiyovasküler mortalite artışına neden olmaktadır. Total kolesterol, LDL seviyesiyle koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Hastalarda LDL düzeyi düşüklüğü kardiyovasküler riski azaltabilir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında LDL, HDL, total kolesterol arasında anlamlı farklılık saptanmazken, ortalama TG düzeyini hasta grubumuzda anlamlı derecede yüksek saptamakla birlikte bu değer aslında TG için normal referans değerleri arasında bulunmuştur. Aynı zamanda hastalarda IGF-1 ve LDL arasında pozitif

korelasyon saptanmıştır. Tan ve ark. 24 aktif akromegalili hastada LDL altgrupları ile GH ve IGF arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Akromegalik hastalarda GH ve IGF-1'in LDL-II ile negatif ve küçük/yoğun LDL-III ile pozitif ilişkide olduğunu saptamışlar. Akromegali hastalarında hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz düşük saptanmış (22). Biz çalıştığımız laboratuvarında küçük yoğun LDL düzeyini çalışmadık. Ayrıca hasta grubunda ölçülen LDL'nin adiponektin, leptin, resistin ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Lipidlerin normal değerlerde olmasını akromegaliklerin tedavi altında olmalarına bağlayabiliriz. Çünkü biyokimyasal remisyonda olan akromegali hastalarında kardiyak fonksiyon değişiklikleri ve metabolik kardiyovasküler risk parametreleri düzelebilir. Bunu destekler nitelikte Delaroudis ve ark. yaptıkları bir çalışmada somatostatin analogu tedavisi alan 18 hasta, VKİ ve yaş açısından eş durumda olan 15 sağlıklı grup ile karşılaştırılmış. 18 hastada kardiyovasküler risk markerlarının iyileştiğini göstermişlerdir. Parsiyel kontroldeki hastalarda SKB, DKB, glukoz, insülin, HbA1c, total kolesterol, LDL, TG düzeyi azalmış, ApoA1 önemli derecede artmış bulmuşlar (77).

Akromegali hastalarında kardiyovasküler mortalitede önemli diğer bir sekonder risk faktörü de hipertansiyondur. Akromegali hastalarında aslında hipertansiyon nedeni henüz net değildir. GH ve IGF-1 her ikisi de kan basıncına etki edebilir. GH böbreklere etki ederek sodyum retansiyonuna sebep olup plazma volümünü arttırabilir ve IGF-1 de atrial natriüretik peptid inhibe ederek sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncına etki eder (78). Aynı zamanda akromegaliklerde insülin direnci ve hiperinsülinemi hipertansiyonla sıklıkla birlikte olup hipertansiyonda renal sodyum absorpsiyonu ve santral sinir sistemi aktivitesini stimüle eder. Diğer taraftan akromegali hastalarında akromegalik kardiyomiyopati de kan basıncı artışına sebep olabilir (79). Yağ dokusundan salınan leptin ve adiponektinin hipertansiyonda etkisi olduğu bazı çalışmalarda kanıtlanmıştır. Hiperleptinemi sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, volüm retansiyonu yaparak ve kalp hızını artırarak hipertansiyon oluşturur. Bu nedenle leptin kan basıncı kontrolünde fizyolojik gerekli bir maddedir (80). Adiponektin antiaterosklerotik, antiinflamatuvar ve insülin duyarlılığı etkileri nedeniyle düşük olması halinde hipertansiyona neden olabilir. Bu nedenle SKB

ve DKB ile negatif korelasyona sahiptir (81). Bununla birlikte akromegalik hastalarda hipertansiyon patogenezi tam anlaşılamamıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubumuzun karşılaştırılmasında DKB arasında farklılık saptamazken, SKB hasta grubumuzda daha yüksek bulduk. Vitale ve ark. 200 akromegali ve 200 akromegali olmayan yaş, cins ve VKİ açısından benzer olan iki grupta hipertansiyon prevalansını incelemişler. Hastaların %46'sında, kontrol grubunun ise %25'inde hipertansiyon saptamışlar (78). Yine başka bir çalışmada hipertansiyon prevalansı ortalama %35, farklı serilerde %18-60 bildirilmiş bu oran normal popülasyondan yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak; akromegalik hastalarda ekokardiyografi bulgularından IVST, PWT, LVM, LVMI, DT, ET, IVRT, VPR, LVESV ölçümleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta grubunda IGF-1 ve LDL'nin, IVST, PWT, LVM, LVMI değişkenleri ile korelasyonu saptanmadı. Hastalarda hem GH/IGF-1 yüksekliği hem de somatostatin analogu ile tedavi altında olmalarından dolayı adiponektin düzeyini kontrol grubundan yüksek bulduk. Leptin düzeyi akromegali hastalarında kontrole göre benzer bulunmuştur. İnsülin direncinde önemli etkiye sahip resistin düzeyini hasta grubumuzda insülin direnci açısından tedavi altında olmalarından dolayı düşük saptadık. Akromegalik hastalarda adiponektinin kardiyovasküler risk açısından incelenmesi ile ilgili yurtdışında yapılmış sadece bir çalışma mevcut olup, leptin ve resistin ile yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamız bu adipositokinlerin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesi amacıyla tek merkezde ve Türk toplumunda yapılmış ilk çalışmadır. Bu nedenle akromegali hastalarında serum adiponektin, leptin ve resistin düzeyi ile kardiyovasküler riskin ortaya konulması için daha çok sayıda, çok merkezli ve geniş gruplarda yapılmış başka çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

Akromegali hastalarında hiperlipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci gibi durumların artmış olması nedeniyle kardiovasküler riskin de artmış olması beklenmektedir. Bu nedenle yağ dokusundan salınan adiponektin, leptin, resistin sitokinlerinin kardiovasküler risk açısından değerlendirilmesinde sekonder kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte incelemek daha doğru olacaktır.

Biz bu çalışmamızda gruplar arasında yaş, insülin, HOMA-IR, LDL, TSH ve leptin açısından istatistiksel olarak bir farklılık saptamadık. Buna rağmen açlık kan şekeri, SKB, GH, IGF-1, IGFBP3, TG ve adiponektin değerlerini anlamlı derecede yüksek saptadık. Resistin düzeyini ise hasta grubumuzda daha düşük saptadık.

Çalışmamızda akromegalik hastalarda ekokardiyografi bulgularından IVST, PWT, LVM, LVMI, DT, ET, IVRT, VPR, LVESV ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Hasta grubunda IGF-1 ve LDL'nin, IVST, PWT, LVM, LVMI değişkenleri ile korelasyonu saptanmadı. Akromegaliklerde adiponektin düzeyi ile LVMI arasında anlamlı zayıf düzeyde pozitif yönde bir korelasyon bulduk. Resistin düzeyi ile ET arasında pozitif yönde zayıf düzeyde, MPI ile arasında ise negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptadık. Adipositokinlerin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesinde hasta grubumuzda adiponektini yüksek, leptin düzeyini ise kontrol grubumuz ile benzer bulduk. Akromegaliklerde leptin ile VKİ arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptadık. Resistin düzeyini akromegaliklerde daha düşük saptadık. Resistin ile HOMA-IR arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki bulduk. Adiponektin, leptin ve resistin ile GH, IGF-1, IGFBP3 ve LDL arasında bir ilişki saptamadık.

Bu çalışma ile akromegali hastalarında kardiyak yapı ve fonksiyonların etkilendiğini ekokardiyografik olarak kanıtladık. Aynı zamanda adipositokinlerin kardiyak fonksiyonlara etkisini sekonder kardiyovasküler risk faktörleri ile

birlikte inceledik. Akromegalik hastalarda adiponektinin kardiyovasküler risk açısından incelenmesi ile ilgili yurtdışında yapılmış sadece bir çalışma mevcut olup, leptin ve resistin ile yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamız bu adipositokinlerin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesi amacıyla tek merkezde ve Türk toplumunda yapılmış tek çalışmadır. Bu nedenle serum adiponektin, leptin ve resistin düzeylerinin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesinde çok merkezli ve geniş hasta gruplarında yapılmış başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

ÖZET

Akromegali hastalarında serum adiponektin, leptin ve resistin düzeylerinin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesi

Dr. Sabriye GÜRBULAK

Giriş: Akromegali GH ve/veya IGF-1 fazlalığı sonucu gelişen klinik bir sendromdur. Sendrom tüm sistemleri etkileyen klinik bulgulara sebep olmaktadır. En önemli mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler, metabolik, solunumsal ve serebrovasküler hadiselerle bağlantılıdır. GH ve IGF-1 fazlalığına bağlı olarak akromegalik hastalarda kardiyak yapı ve fonksiyonlarda zamanla etkilenmeler olmaktadır. Son zamanlarda yağ dokudan salınan çeşitli sitokinlerin glukoz, lipit metabolizmasını ve vasküler sistemi etkileyerek kardiyovasküler sistemde önemli etkilenmelere neden olduğu bilinmektedir.

Amaç: Bu çalışmada akromegali hastalarında serum adiponektin, leptin ve resistin düzeylerinin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 30 hasta (15 erkek, 15 kadın) ve 30 sağlıklı kontrol (10 erkek, 20 kadın) grubu dahil edildi. İki grubun serumlarında kan şekeri, lipitler, GH, IGF-1, IGFBP3, TSH değerleri ölçüldü. Adiponektin ve resistin ELISA yöntemi ile, leptin EASIA yöntemi ile çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun arter kan basıncı ölçülüp, boy ve kilo değerlerine göre BMI ölçüldü. HOMA-IR değerleri hesaplandı. Her iki grubun ekokardiyografik incelemeleri Vivid 7 cihazı ile 2.5 mHz ile lateral pozisyonda yapıldı.

Sonuç: Bu çalışmada akromegali hastalarında hem IGF-1 fazlalığı hem de somatostatin analogu ve insülin direnci için glitazon, metformin tedavisi almalarına bağlayabileceğimiz adiponektin düzeyini yüksek, leptin düzeyini benzer ve resistin düzeyini düşük saptadık. Ekokardiyografik bulgularımızla

GH/IGF-1 bağlı olarak kardiyak yapı ve fonksiyonların etkilendiğini kanıtladık. Akromegaliklerde kontrol grubuna göre IVST, PWT, LVM, LVMI, DT, ET, IVRT, VPR, LVESV ölçümleri yüksek saptandı. Adiponektin ile LVMI arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptadık. Resistin düzeyinin ET ile zayıf düzeyde pozitif ilişki ve MPI ile orta düzeyde negatif yönde ilişkisini saptadık. Leptin ile BMI ve resistin ile HOMA-IR arasında pozitif ilişki bulduk. Buna rağmen akromegali hastalarında serum adiponektin, leptin ve resistin düzeylerinin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesinde daha fazla, çok merkezli ve geniş hasta gruplarında çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Adiponektin, Leptin, Resistin, Kardiyovasküler Risk

ABSTRACT

An evaluation of serum adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly patients in terms of cardiovascular risk

Dr. Sabriye GÜRBULAK

Introduction: Acromegaly is a clinical syndrome that results from excess levels of GH and/or IGF-1. The syndrome causes clinical presentations affecting all systems of the body. The leading cause of mortality and morbidity is associated with cardiovascular, metabolic, respiratory and cerebrovascular events. In acromegalic patients, cardiac structure and functions are affected over time due to excess levels of GH and IGF-1. Recently, it has been shown that several cytokines secreted from the adipose tissue affect glucose and lipid metabolisms and the vascular system, thereby resulting in significant consequences on the vascular system.

Aim: The present study aims to evaluate serum adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly patients in terms of cardiovascular risk.

Material and Method: Thirty patients (15 males and 15 females) and 30 healthy controls (10 males and 20 females) were included in the study. Blood glucose, lipids, GH, IGF-1, IGFBP3, TSH levels were assayed in sera of the subjects of both groups. Adiponectin and resistin were analysed by the ELISA method and the leptin levels were assayed by the EASIA method. Arterial blood pressure was measured in the patient and control group and VKI was calculated according to height and weight values. HOMA-IR values were calculated. Echocardiographic examinations of both groups were performed using the Vivid 7 instrument at 2.5 mHz in the lateral position.

Result: The present study demonstrated high levels of adiponectin and match levels of leptin and resistin which may be attributable to the fact that

patients were receiving somatostatin analogue, and glitazone and metformin due to insulin resistance and also to excess levels of IGF-1 in acromegaly patients. Echocardiographic findings demonstrated that cardiac structure and functions are affected in association with GH/IGF-1. IVST, PWT, LVM, LVMI, DT, ET, IVRT, VPR, LVESV measurements were higher in acromegalics compared to the control group. A weak, positive statistical correlation was observed between adiponectin and LVMI. There was a weak positive correlation between resistin levels and ET, and a moderate negative correlation between resistin levels and MPI. Positive correlations were determined between leptin and BMI and between resistin and HOMA-IR. However, further multi-center studies with larger populations are required to evaluate serum adiponectin, leptin and resistin levels in terms of cardiovascular risk in acromegaly patients.

Key Words: Acromegaly, Adiponectin, Leptin, Resistin, Cardiovascular Risk

KAYNAKLAR

1. Banerjee A, Patel K, Wren A.M. Clinical Manifestations and Diagnosis. Hospital Pharmacy 2006;13: 273-278.
2. Bogazzi F, Bartolla L, Sipinelli C, Rossi G, Gavioli S, Dibello V. et al. Risk Factors for Development of Coronary Heart Disease in Patients with Acromegaly: A Five-Year Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(11): 4271-4277.
3. Calabro P, Galio E, Maddaloni V, Malvezzi M, Casillo B, Marotta C et al. Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? Intern Emerg Med 2009;4(1): 25-34.
4. Karastergiou K, Mohammed-Ali V, Jahangiri M, Kaski J. Adiponectin for Prediction of Cardiovascular Risk? The British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2009;9(21): 150-154.
5. Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard B V, Zhang Y. et al. Adiponectin and Coronary Heart Disease: The Strong Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25: 15-16.
6. Ohmori R, PhD, Momiyama Y, Kato R , Taniguchi H, Ogura M . et al. Associations Between Serum Resistin Levels and Insulin Resistance, Inflammation, and Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2005;46: 379-380.
7. Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler . Turkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26: 409-420.
8. Nachtigall L , Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Kibanski A. Extensive Clinical Pattern in Diagnosis and Therapy of Acromegaly over

Two Decades. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93: 2035-2041.

9. Giustina A, Balkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohman L, H. Ken et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85: 526-529.
10. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose-Suppressed GH Levels Less Than 1 μ g/L in Newly Diagnosed Acromegaly. *Pituitary* 2003;6: 175-180.
11. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006;82: 24-30.
12. Lieberman SA, Björkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(3): 615-631.
13. Scarpa R, Brassi DD, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A et al. Acromegalic Axial Artropaty: A Clinical Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89: 598-603.
14. Melmed S, Synder PJ. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21: 579-614.
15. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, Van DerWall EE, Morreau H et al. Increased Prevelance of Regurgitant Valvular Heart Disease in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89: 71-75.
16. 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: 251-257.
17. Saccá L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr*

Rev 1994;15(5): 555-573.

18. Moller J, Jorgensen JO, Marqversen 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: 181-186.
19. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the Cardiovascular System. *Neuroendocrinology* 2006;83: 211-217.
20. Otsuli M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H. et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clinical Endocrinology* 2001;54: 791-796.
21. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yatest GM and Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-1 normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2002;56: 303-311.
22. 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.
23. Bogazzi F, Manetti L, Bartalenat L, Gasperi M, Grasso L, Cecconi E. et al. Thyroid vascularity is increased in patients with active acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2002;57: 65-70.
24. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Haris PE. et al. Glucose Homeostasis and Safety in Patients with Acromegaly Converted from Long-Acting Octreotide to Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 5684-5691.

25. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2730-2734.
26. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibasaki S, Takahashi M et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68(11): 975-981.
27. Dzielińska Z, Januszewicz A, Więcek A, Demkow M, Makowiecka-Cieśla M, Prejbisz A. et al. Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein-adiponectin-in hypertensive men with coronary artery disease. *Trombosis Research* 2003;110: 365-369.
28. Mallmaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S et al. Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol* 2002;15(5):507-511.
29. Mohn A., Marzio D, Marcovecchio M, Capanna R, Verrotti A, Chiarelli F. Adipose tissue as an endocrine organ: the role of leptin, resistin and other proteins. *Ital J Pediatr* 2004;30: 218-225.
30. Meier U and Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004;50:9: 1511-1525.
31. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Nelson RG et al. Adiponectin Concentrations Are Influenced by Renal Function and Diabetes Duration in Pima Indians with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4010-4017.
32. Matsuzawa Yuji. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements* 2005;6: 7-14.

33. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, and Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonist of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ and LXR. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004;314: 151-158.
34. Yamauchi T, Kamon J, Wakai H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001;7: 941-46.
35. Kim SM, Cho KH, Park HS. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among Korean people. *Endocr. J* 2006;53(2): 247-254.
36. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K et al. PPAR γ Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein. *Diabetes* 2001;50: 2094-2099.
37. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang W, Zhang BB et al Induction of Adipocyte Complement-Related Protein of 30 Kilodalton by PPAR γ Agonists: A Potential Mechanism of Insulin Sensitization. *Endocrinology* 2002;143: 998-1007.
38. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G and Lodishi H.F. A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 1995;270: 26746-26749.
39. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y. et al. Secretion of Adiponectin and Regulation of apM1 Gene Expression in Human Visceral Adipose Tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;228: 1102-1107.
40. Zoccali C , Malamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S

- et al. Adiponectin, Metabolic Risk Factors, and Cardiovascular Event among Patient with End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13: 134-141.
41. Okomato Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32(2): 47-50.
 42. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, and Quon MJ. Adiponectin Stimulates Production of Nitric Oxide in Vascular Endothelial Cell. *The Journal of Biological Chemistry* 2003;275: 45021-45026.
 43. Stefan N, Vojarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, et al. Plasma Adiponectin Concentration Is Associated With Skeletal Muscle Insulin Receptor Tyrosine Phosphorylation, and Low Plasma Concentration Precedes a Decrease in Whole-Body Insulin Sensitivity in Human. *Diabetes* 2002;50: 1884-1888.
 44. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam G, Ulupinar H et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart Vessel* 2009;24: 1-7.
 45. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications* 2003;17(2): 108-113.
 46. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998;54:1-30.
 47. Wauters M, Considine RV, and Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology* 2000;143: 293-311.
 48. Schulze PC, Krantzsch J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart

failure . *Clinica Chimica Acta* 2005;362: 1-11.

49. Bagnasco M, Dube MG, Katz A, Karla PS and Karla SP. Leptin Expression in Hypothalamic PVN Reverses Dietary Obesity and Hyperinsulinemia but Stimulates Ghrelin. *Obesity Research* 2003;11: 1463-1467.
50. Brabant G, Nave H, Mayr B, Behrend M, Harmelen V. and Arner P. Secretion of Free and Protein-Bound Leptin from Subcutaneous Adipose Tissue of Lean and Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3966-3970.
51. Singhal A, Farooqi S, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M. et al. Influence of Leptin on Arterial Distensibility: A novel Link Obesity and Cardiovascular Disease? *Circulation* 2002;106: 1919-1924.
52. Banerjee RR and Lazar MA. Dimerization of Resistin and Resistin-like Molecules Is Determined by a Single Cysteine. *The Journal of Biological Chemistry* 2001;276: 25970-25973.
53. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alanso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de Pediatria* 2007;83: 192-203.
54. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook J D, Plumpton C. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;300: 472-476.
55. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, and Tarkowski . Resistin an Adipokine with Potent Proinflammatory Properties. *The Journal of Immunology* 2005;174: 5789-5795.
56. Verma S , Li SH, Wang C, Fedak PW, Li R, Weisel RD et al. Resistin

Promotes Endothelial Cell Activation: Further Evidence of Adipokine-Endothelial Interaction. *Circulation* 2003;108: 736-740.

57. Kopff B, Jegier A. Adipokines: adiponectin, leptin , resistin and coronary heart disease risk. *Przegl Lek* 2005;62(3): 69-72.
58. Lebovitz HE. İnsulin resistance and the insulin resistance syndrome. In *Clinical's manuel on insulin resistance*. Science Press London 2002:1-15.
59. Ilıksu Gözü H, Öztaş D, Güteryüzlü Y, Volkan Ö, DüNDAR C, Sargin H, et al. Evaluation of Cardiovascular Parameters in Acromegalic Patients. *Turk Jem* 2007;11: 1-6.
60. Barry Levine T, Barry Levine A. MD. Editör: Oğuz A. *Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler risk*. 2006: 162-163.
61. Siemińska L, Lenart J, Cichoń-Lenart A, Niedziolka D, Marek B, Kos-Kudła B, et al. Serum adiponectin levels in patient with acromegaly. *Pol Merkur Lekarski* 2005;19(112): 514-516.
62. Ronchi CL, Corbetta S, Cappiello V, Giavoli C, Beck-Peccoz P, Arosio M. et al. Circulating adiponectin levels and cardiovascular risk factors in acromegalic patients. *European Journal of Endocrinology* 2004;150: 663-669.
63. Gannagé-Yared M, Khalife S, Seman M, Fares F, Jambart S and Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *European Journal of Endocrinology* 2006;155: 167-176.
64. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in

Obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;257: 79-83.

65. Silha J, Krsek M, Hana V, Marek J, Jezkova J, Weiss V, et al. Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance. *Clinical Endocrinology* 2003;58: 736-742.
66. Rosenfalck AM, Maghsoudi S, Fisker S, Jørgensen JOL., Christiansen JS, Hilsted J, et al. The Effect of 30 Months of Low-Dose Replacement Therapy with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) on Insulin and C-Peptide Kinetics, Insulin Secretion, Insulin Sensitivity, Glucose Effectiveness, and Body Composition in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 4173-4181.
67. Knobler H, Benderly M, Boyko V, Behar S, Matas Z, Rubinstein A, et al. Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose. *European Journal of Endocrinology* 2006;154: 87-92.
68. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Itoh E, Yasumoto K, Murakami Y, et al. Serum adiponectin levels in adult growth hormone deficiency and acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2003: 1-8.
69. Lam KS, Xu A, Tan KC, Wong L, Tiu S and Tam S. Serum Adiponectin Is Reduced in Acromegaly and Normalized after Correction of Growth Hormone Excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 5448-5453.
70. Ozkan Y, Koca SS, Gencer V, Ozalp G, Donder E. Hipertansif Olgularda Azalmış Serum Adiponektin Düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25: 519-524.
71. Damjanonović SS, Petakov MS, Raičević S, Micić D, Marinković J,

- Dieguez C, et al. Serum Leptin Levels IN Patients with Acromegaly before and after Correction of Hypersomatotropism by Trans-Sphenoidal Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 147-154.
72. Brennan AM, Kelesidis T.Y.Li, Gavrilu A, Hu FB, Mantzoros CS . Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2007;50: 1178-1185.
73. Tan KCB, Tso AW and Lam KSL. Effect of Sandostatin LAR on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2001;54: 31-35.
74. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L and Catapano A.L. Plasma resistin correlate with determinants of the metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2007;156: 279-284.
75. Domínguez CS, Cabrera de LA, Almedia GD, Gonzáles HA, Rodríguez P, Fernández RN, et al. Invers association between serum resistin and insulin resistance in human. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82(2): 256-261.
76. Yaturu S, Daberry R.P, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjevts with coronary artery disease and type 2 diabeetes. *Cytokine* 2006;34: 219-223.
77. Delaroudis SP, Efstathiadou ZA, Koukoulis GN, Kita MD, Farmakiotis D, Dara OG, et al. Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2008;69: 279-284.
78. Vitale G, Pivonelli R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population:

prevalence and determinant. *Clinical Endocrinology* 2005;63: 470-476.

79. Bondanelli M, Ambrosio MR and Uberti EC. Pathogenesis and Prevalence of Hypertension in Acromegaly. *Pituitary* 2001;4: 239-249.

80. Dursun N. Leptinin Kardiyovasküler Etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27(4): 167-176.

81. Patel JV, Lim HS, Dubb K, Hughes EA. Circulating levels of adiponectin, leptin, and tumour necrosis factor α in hypertension. *Annals of Medicine* 2009;41: 291-300.