

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

**AKROMEĞALİK KARDİYOMİYOPATİ VE APELİN
İLİŞKİSİ**

Dr. Arzu GEDİK

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2009**

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

**AKROMEĞALİK KARDİYOMİYOPATİ VE APELİN
İLİŞKİSİ**

Dr. Arzu GEDİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tomris ERBAŞ**

**ANKARA
2009**

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda katkısı olanlara,

Tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tomris Erbaş, çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tasarım, analiz ve yazım aşamalarında her türlü bilimsel ve manevi desteği sağlamıştır. Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel rol modeli olarak aldığım kendisine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince, İç Hastalıkları hekimliği nosyonunu örnek aldığım, her türlü bilimsel ve manevi desteğini göstermiş olan Doç. Dr. Selçuk Dağdelen'e teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın önemli bir kısmını teşkil eden ekokardiyografik inceleme aşamasında, sonsuz sabırla desteğini hiç eksik bırakmayan Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan sevgili arkadaşım Dr. Erol Tülümen'e sonsuz teşekkürler sunarım.

Çalışmanın yürütülme aşamasında her türlü özveriyi gösteren Endokrinoloji Ünitesi Hemşirelerine, araştırmanın laboratuvar aşamasına içtenlikle destek veren Sayın Metin Ödevci'ye, Endokrinoloji Ünitesinde görevli olduğum süre içerisinde desteklerini esirgemeyen görevli tüm personele teşekkürlerimi sunarım.

Başta bu tezin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji Ünitesindeki hocalarım olmak üzere, uzmanlık eğitimime katkıda bulunmuş olan tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmaya dahil olan tüm hastalarımıza teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım başta sevgili abim Uzm. Dr. Kemal Ağbaht olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini hep yanımda hissettiğim çok sevgili babama ve kıymetli anneme, ablama ve tüm sevdiklerime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gedik A, Akromegalik Kardiyomiyopati ve Apelin İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009.

Akromegali sürecinde, erken dönemde asemptomatik spesifik bir kardiyomiyopati ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, periferik vasküler direnci azaltıcı, miyokard kontraktilesini arttırıcı etkileri olan, kalp yetmezliğinin erken evresinde kompenzatuvar olarak arttığı bilinen bir adipokin olan apelinin akromegalik hastalarda kalp tutulumu ile ilişkisinin araştırılması planlandı. Çalışmaya yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 28 aktif akromegali (GH:25.8 ± 10.4 ng/ml, IGF-1: 1042.3 ± 159.6 ng/ml), 27 kür akromegali (GH:1.2 ± 0.4 ng/ml, IGF-1: 407.9 ± 115.3 ng/ml) ve kontrol grubu olarak 21 sağlıklı birey (GH:0.7 ± 0.1 ng/ml, IGF-1: 304.4 ± 75 ng/ml) dahil edildi. Kür akromegali grubunda tanı öncesi klinik belirtilerin süresi [medyan:7 yıl (IQR:1 ve 9 yıl)] ve tahmini hastalık süresi [medyan:10 yıl (IQR:7 ve 14 yıl)], aktif akromegali grubuna [sırasıyla, medyan: 4 yıl (IQR: 2 ve 6); medyan:6.5 yıl (IQR: 3 ve 12 yıl)] göre daha uzundu (p<0.05). Akromegali grubunda apelin düzeyi kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu (Akromegali: 1.12 ± 0.5 ng/ml, Kontrol: 0.7 ± 0.4 ng/ml; p=0.01). Apelin düzeyi kür akromegali grubunda (1.3 ± 0.6 ng/ml), hem aktif akromegali (0.9 ± 0.3 ng/ml) hem kontrol grubundan yüksek idi (sırasıyla, p=0.01, p<0.01). Akromegali hastalarında apelin düzeyi, tanı öncesi klinik belirtilerin süresiyle aynı yönde (r=0.500, p<0.01), serum IGF-1 düzeyi ile ters yönde korelasyon (r=-0.362, p<0.01) gösterdi. Aktif akromegali grubunda doku Doppler inceleme ile diyastolik disfonksiyon tespit edildi. Kür akromegali grubunda sistolik disfonksiyon parametreleri olan sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu çapının artmış olduğu ve bu parametrelerin plazma apelin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (Sırasıyla, r=0.402, p=0.03; r=0.414, p=0.03). Sonuç olarak çalışmada, akromegalide erken dönemde kalpte yapısal değişikliklerin ortaya çıktığı, geç tanı alan hastalarda diyastolik fonksiyonlar dışında sistolik fonksiyonların da bozulmaya başladığı, tedavi ile hastalık aktivitesi durdurulsa dahi bu grupta kalpteki değişikliklerin geri dönmediği görülmüştür. Plazma apelin düzeyi, serum IGF-1 düzeylerinin kontrol altına alındığı kür akromegali grubunda, hastalık aktivitesi kontrol altına alınmış olmasına rağmen devam etmekte olan kardiyovasküler riskin bir belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Akromegali, Kardiyomiyopati, Doku Doppler İnceleme, apelin

ABSTRACT

Gedik A, Acromegalic Cardiomyopathy and Its Association with Apelin. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Thesis, Ankara, 2009.

A specific cardiomyopathy can be detected in acromegalic patients without any cardiac symptoms, even in early stages of the disease. The aim of the study was to determine whether acromegalic cardiac disease is associated with apelin; a novel adipokine that increases in early stages of heart failure as a compensatory mechanism due to its peripheral resistance lowering and myocardial contractility increasing effects. Age and sex matched 28 active acromegaly, (GH: 25.8 ± 10.4 ng/ml, IGF-1: 1042.3 ± 159.6 ng/ml), 27 cured acromegaly (GH: 1.2 ± 0.4 ng/ml, IGF-1: 407.9 ± 115.3 ng/ml) patients and 21 healthy control subjects (GH: 0.7 ± 0.1 ng/ml, IGF-1: 304.4 ± 75 ng/ml) were included. In the cured acromegaly group, both the duration of acromegalic symptoms before the diagnosis [median: 7 years (IQR: 1 and 10 years)], and the estimated disease duration [median: 10 years (IQR: 7 and 14 years)] were longer than those of active acromegalics [median: 4 years (IQR: 2 and 6); median: 6.5 years (IQR: 3 and 12 years), respectively] ($p < 0.05$). Plasma apelin concentration was higher in the acromegalics when compared with the control group (Acromegaly 1.12 ± 0.5 ng/ml, Control: 0.7 ± 0.4 ng/ml; $p = 0.01$). Apelin concentration in cured acromegaly group (1.3 ± 0.6 ng/ml), was significantly higher than the concentration in both active acromegaly group (0.9 ± 0.3 ng/ml) and the control group ($p = 0.01$, $p < 0.01$, respectively). Among the acromegaly patients, plasma apelin level was positively correlated with the duration of acromegalic symptoms before the diagnosis ($r = 0.500$, $p < 0.01$) and negatively correlated with serum IGF-1 concentration ($r = -0.362$, $p < 0.01$). Tissue Doppler echocardiography revealed distinct diastolic dysfunction in active acromegaly group. In the cured group, left ventricle end-diastolic diameter (LVEDD) and end-systolic diameter (LVESD) was higher than the control group, suggestive of systolic dysfunction. And, there was a positive correlation between LVEDD, LVESD and plasma apelin level in the cured group ($r = 0.402$, $p = 0.03$; $r = 0.414$, $p = 0.03$ respectively). In conclusion, cardiac abnormalities begin to appear early in acromegalic patients and if the diagnosis is delayed too much, systolic dysfunction besides the diastolic dysfunction appears. At this stage, even when cure is achieved, cardiac structural changes cannot be reversed. Plasma apelin concentration may be a valuable marker of ongoing cardiovascular risk in cured acromegaly patients with normalized serum IGF-1 level.

Keywords: Acromegaly, Cardiomyopathy, Tissue Doppler Echocardiography, apelin

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akromegali.....	3
2.2 GH ve IGF-1'in Kardiyovasküler Etkileri	10
2.3 Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem	12
2.3.1 Akromegalik Kardiyomiyopati.....	13
2.3.2 Akromegali ve Aritmi.....	15
2.3.3 Akromegali ve Valvüler Kalp Hastalıkları.....	15
2.3.4 Akromegali ve Hipertansiyon.....	16
2.3.5 Akromegali ve Endotel Disfonksiyonu	17
2.3.6 Akromegali ve Koroner Arter Hastalığı	17
2.3.7 Akromegali Tedavisinin Kardiyovasküler Hastalık Üzerine Etkisi.....	18
2.4 Endokrin Organ olarak Adipoz Doku	18
2.5 Apelin	22
2.5.1 Biyokimya ve Metabolizma	22
2.5.2 Apelin ve Kardiyovasküler Sistem.....	23
2.5.3 Apelin ve Obesite ilişkisi.....	25
2.5.4 Apelin ve sıvı elektrolit dengesi	26
2.5.5 Apelin ve Hipofizer Hormonların İlişkisi	26
3. HASTALAR VE YÖNTEM	27
3.1 Hastalar.....	27

3.2 Yöntem	27
3.2.1 Hastada İlk Klinik Değerlendirme.....	27
3.2.2 Laboratuvar Ölçümleri	28
3.2.3 Ekokardiyografik İnceleme	29
3.3 İstatistiksel Analiz	31
3.4 Araştırmanın Etik Yönü	31
4. BULGULAR	32
4.1 Olgulara Ait Özellikler.....	32
4.2 Biyokimya Parametrelerinin Gruplar Arasında Dağılımı	37
4.3 İki Boyutlu (2D) ve Doppler Ekokardiyografi Parametrelerinin Gruplar Arasında Dağılımı.....	39
4.4 Doku Doppler Görüntüleme (TDI) Parametrelerinin Gruplar Arasında Dağılımı	41
4.5 Plazma Apelin Düzeyinin Çalışma Gruplarında Dağılımı.....	43
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	:	Geç mitral diyastolik velosite
AA	:	Aktif akromegali
ACE	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
ADH	:	Antidiüretik hormon
APG	:	Açlık plazma glukozu
APJ	:	Apelin reseptörü
Apo AI	:	Apolipoprotein AI
Apo B	:	Apolipoprotein B
AT	:	Anjiotensin
BNP	:	Beyin natriüretik peptid
BAG	:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
DKB	:	Diyastolik kan basıncı
DM	:	Diabetes mellitus
E	:	Erken diyastolik velosite
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
FS	:	Fraksiyone kılalma
GFH	:	Glomerüler filtrasyon hızı
GH	:	Büyüme hormonu

GHRH	:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hs-CRP	:	High sensitif C reaktif protein
HT	:	Hipertansiyon
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü - 1
IVRT	:	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
KAH	:	Koroner arter hastalığı
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp(a)	:	Lipoprotein (a)
LV	:	Sol ventrikül
LVEDD	:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVESD	:	Sol ventrikül sistol sonu çapı
MDRD	:	Modified Diet in Renal Disease
MEN	:	Multipl endokrin neoplazi
Mitral CP	:	Mitral içe akım yayılımı
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NYHA	:	New York Heart Association
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
PRL	:	Prolaktin
SKB	:	Sistolik kan basıncı
TNF-a	:	Tümör nekrozis faktör- alfa
TSH	:	Tiroid stimüle edici hormon
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VLDL	:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1	Beyaz adipoz doku kaynaklı adipokinler	20
Şekil 2.2	Adipokinler ve kardiyovasküler sistem üzerine belli başlı etkileri	21
Şekil 3.1	Doppler ekokardiyografi ile diyastolik mitral velositelerin analizi	29
Şekil 3.2	Renkli doku Doppler ekokardiyografi görüntüleri.....	30
Şekil 4.1	Çalışma gruplarında plazma apelin düzeyi	44
Şekil 4.2	Akromegali grubunda plazma apelin düzeyi ve IGF-1 ilişkisi	46
Şekil 4.3	Kür akromegali grubunda plazma apelin düzeyi ve IGF-1 ilişkisi	46

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1 Akromegaliye yol açan çeşitli klinik sendromlar.....	4
Tablo 2.2 Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular.....	5
Tablo 2.3 Akromegalide farklı tedavi yöntemlerinin çeşitli özellikleri	9
Tablo 4.1 Olguların demografik ve temel klinik özellikleri.....	33
Tablo 4.2 Akromegali hastalarının medikal öykü, tedavi ve eşlik eden bazı hastalıklar yönünden özellikleri	35
Tablo 4.3 Akromegali hastalarında çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri	36
Tablo 4.4 Biyokimya parametrelerin gruplar arasında dağılımı	38
Tablo 4.5 İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi değişkenleri	40
Tablo 4.6 Doku Doppler inceleme ile elde edilen veriler	42
Tablo 4.7 Akromegali ve kontrol gruplarında apelin düzeyi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki	45
Tablo 4.8 Hastalık aktivitesine göre iki farklı akromegali grubunda apelin düzeyi ile çeşitli parametrelerin ilişkisi.....	48

1. GİRİŞ

Akromegali, ilerleyici somatik bozuklukların görüldüğü, vücutta birçok organın ve sistemin etkilendiği bir endokrin hastalıktır (1). Artan büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü - 1 (IGF-1) nedeniyle ortaya çıkan kardiyovasküler sistem tutulumu, bu hastalarda mortaliteyi en çok arttıran tablodur (%60) (2). Hastaların geri kalan %25'i solunum sistemi sorunlarından, %15'i ise maligniteden dolayı kaybedilir. Mortalitenin en önemli belirleyicisi GH düzeyinin kontrolüdür (3). Akromegalik hastalardaki artmış kardiyovasküler hastalık riski; hipertansiyon ve diyabet gibi aterosklerotik risk faktörlerinin sık görülmesi ile ilgilidir, buna karşın akromegalide kardiyovasküler tutulum klasik risk faktörlerinin yokluğunda da ortaya çıkabilmektedir (4). Yüksek GH düzeyinin doğrudan ya da IGF-1 üzerinden oluşturduğu kardiyak hipertrofi ve kardiyomiyopati, akromegali hastalarında en sık görülen kardiyak sorundur (1,4). Kalp tutulumu ilerleyen yaş ile artmakla birlikte, hastalığın erken döneminde de kalpte patolojik bulgular görülebilmektedir (5,6). Tanı sırasında hastalarda ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu büyük çoğunlukta normal olarak bulunsa da (%55-78), bu hastalarda mikroskopik yapısal bozuklukların var olma ihtimali yüksektir (7,8). Subklinik hastalık denilen bu dönemde pulse doku doppler ekokardiyografik inceleme gibi yeni yöntemler ile erken dönemde yapısal ve fonksiyonel, sistolik ve diyastolik bozukluklar tespit edilebilir hale gelmiştir (9,10).

Adipoz doku günümüzde aktif olarak çalışan bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (11). Bu dokudan dolaşıma salınan çeşitli adipositokinlerin parakrin etkilerinin yanında yaygın sistemik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (12). Bu adipokinlerin kardiyovasküler sisteme olan etkilerinin incelendiği çalışmalarda adiponektin ve apelinin kardiyovasküler sistem için koruyucu, leptin ve resistinin risk artırıcı olduğu bildirilmiştir (13-15). Spesifik olarak apelin ve apelin reseptörü olan APJ'nin kardiyovasküler sistemle yakın ilişkisi olduğu bulunmuştur (15). Apelin düzeyinin kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği olgularında azaldığı, apelinin molekül özelliği olarak kardiyak kontraktiletiyi arttırdığı ortaya konmuştur (16-18).

Artan GH nedeni ile akromegalide adipoz dokuda yapısal değişiklikler gelişmektedir. Bu değişiklikler sonucu, yağ dokusu kaynaklı adipokinlerin sentez ve salınımında değişiklikler görölmesi olasıdır. Adiponektin, leptin ve resistin, akromegali hastalarında çalışılmış olan adipokinlerdir. İnsülin direncine karşı organizmada koruyucu rolü kanıtlanmış adiponektin ile akromegalik hastalarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş; bir çalışmada adiponektin düzeyinin azaldığı (20), diğerinde arttığı (21), farklı bir çalışmada ise düzeyinin değişmediğı (22) gösterilmiştir. Leptin ve resistin düzeyleri ile de ilişki gösterilememiştir (21). Bu adipokinlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri insülin direncine olan etkileri ile ilişkilendirilmiş, bu etkilerin hastaların GH ve IGF-I düzeylerinden bağımsız olduğı bildirilmiştir.

Apelin, akromegali hastalarında henüz çalışılmamış bir adipokindir. Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada, büyüme hormonunun fare yağ dokusunda apelin mRNA sentezini artırdığı görölmüştür (23). Apelin düzeyinin, büyüme hormonunun oluşturduğu insülin direncine cevaben arttığı hipotezi öne sürölmüş, benzer etkinin insülin tedavisi ile de ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, apelinin insanlarda kardiyovasküler sistem hastalıkları ile var olan ilişkisi göz önüne alınarak akromegali hastalarında kardiyomiyopati ile apelin ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akromegali

Akromegali, genel olarak hipofiz bezinde GH salgılayan bir adenomun neden olduğu, tipik somatik bozuklukların ve sistemik tutulumun görüldüğü nadir bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyreder (24). Tarihte ilk kez 1864 yılında, İtalya Modena Anatomi Müzesinin koleksiyonuna Verga tarafından eklenen bir hasta profilinde, hastada prospektasia (Yunan kelimeler *prosopon*, yüz; *ektasis*, genişleme), kardiyak aritmi ve osteoartropati olduğu belirtilmiştir (25). Hastanın postmortem incelemesinde hipofiz bezinin büyümüş olduğu belirlenmekle birlikte mevcut tablo prematür menapoza ait bulgular olarak değerlendirilmiştir. Ardından 1881 yılında yine benzer morfolojik belirtileri olan İtalyan aktör Ghirlenzoni'nin otopsi incelemesinde hipertrofik hipofiz bezi saptanmış fakat hastadaki bulgular primer kemik hastalığı olarak kabul edilmiştir (26). Beş yıl sonra Pierre Marie iki vakada akromegali kliniğini ilişkilendirmiştir (27). Harvey Cushing tarafından 1909 yılında parsiyel hipofizektomi sonrası akromegali belirtilerinin gerilediği gösterildikten sonra hastalığın hipofiz bezi kaynaklı olduğu tamamen kabul edilmiştir (28).

GH hipersekresyonu, en sık (%98) hipofiz bezi yerleşimli somatotrop adenoma bağlı olarak görülse de nadiren hipofiz dışı lezyonlar da sorumlu olabilir (Tablo 2.1) (29). Hipofiz bezindeki somatotrop adenomlar, seyrek veya yoğun granüllü hücrelerden oluşmaktadır. Vakaların %25'inde, mammosomatotrop ya da asidofilik kök hücrelerin varlığıyla birlikte GH'a ek olarak prolaktin salgılanmaktadır. Nadiren diğer ön hipofiz hormonlarının [tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH)] da salgılandığı plurihormonal adenomlar görülmektedir (24). Somatotrop adenomların %70'den fazlası tanı anında makroadenomdur, fakat GH hücre karsinomu çok nadir olup yalnızca ekstrakranial metastaz varlığında akla gelmelidir. Parsiyel boş sella tanısı almış hastalarda, sıkışmış hipofiz bezi içinde GH hipersekresyonuna yol açan küçük adenomlar bulunabilmektedir. Bu hastalarda parsiyel boş sella tablosunun daha önce varolan büyük bir adenomun spontan nekrozu sonucu gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.

Orta hattaki sinüslerde ve nazofarinkste ektopik yerleşimli hipofiz dokusunda da nadiren somatotrop adenom gelişebilmektedir (29). Hipofiz bezi dışında GH hipersekresyonu izole pankreas adacık hücre tümörü ve lenfoma vakalarında gösterilmiştir. Ailesel akromegali sendromları ise oldukça nadirdir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Akromegaliye yol açan çeşitli klinik sendromlar*

Artmış GH sekresyonu	Hipofiz dışı GH sekresyonu artışı	GHRH fazlalığı
Hipofizer 1.Yoğun veya seyrek granüllü GH adenomu 2.Karışık GH ya da PRL adenomu 3.Mammosomatotrop adenom 4.Plurihormonal adenom 5.GH hücre karsinomu, metastaz	Pankreas adacık hücre tümörü Lenfoma İyatrojenik	Santral 1.Hipotalamik hamartom 2.Koristoma 3.Ganglionöroma
Familial Sendromlar 1.MEN Tip 1 2.McCune-Albright Sendromu 3.Familyal Akromegali 4.Carney Kompleksi		Periferik Bronşial karsinoid Pankreatik adacık hücre tümörü Küçük hücreli akciğer kanseri Adrenal adenom Medüller tiroid karsinomu Feokromasitoma

* (29) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

GH:Büyüme hormonu, GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, PRL:Prolaktin, MEN:Multipl endokrin neoplazi

Akromegali hastalarında klinik bulgular yıllar içinde yavaşça ortaya çıkar ve ilerleme gösterir. Genellikle semptomların başlaması ile tanı arasında ortalama 7-10 yıllık bir süre geçer (30). Hastalık, kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülmektedir. Erişkin hasta grubunda tipik olarak ekstremitelerde ve yüzde lokal kemik büyümesi görülmekte, buna karşın çocuk ve adolesanda lineer büyüme hızlanarak gigantizm tablosu ortaya çıkmaktadır.

Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, başağrısı, aşırı terleme yakınmaları ile başvurur. Klinik özellikler, hipofiz bezi

yerleşimli tümörün direkt etkisiyle ve GH / IGF-1 fazlalığına bağlı olarak gelişir. Belirti ve bulguların varlığı ve şiddeti GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesine, tümör büyüklüğüne, tümör invazyonunun derecesine ve tanı öncesi belirtilerin toplam süresine bağlıdır. Vücutta GH ve IGF-1 reseptörlerinin geniş dağılımı sebebiyle hastalık sürecinde çok sayıda sistem etkilenebilmektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular

<p>Lokal tümör etkisi Hipofizde genişleme Görme alanı defekti Kranial sinir felci Başağrısı</p> <p>Kas iskelet sistemi Akral büyüme Deri kalınlığında artış Yumuşak doku hiperplazisi Gigantizm Prognatizm Çene maloklüzyonu Artralji, artrit Karpal tünel sendromu Akroparestezi Proksimal myopati Frontal kemik hipertrofisi</p> <p>Cilt Hiperhidrozis Yağlı cilt Cilt katlantıları</p> <p>Gastrointestinal sistem Kolon polipi Safra taşı (tedavi ile)</p> <p>Kardiyovasküler sistem Sol ventrikül hipertrofisi Asimetrik septal hipertrofi Kardiyomiyopati Hipertansiyon Konjestif kalp yetmezliği</p> <p>Pulmoner sistem Uyku bozuklukları Uyku apnesi (santral ve obstruktif) Narkolepsi Kifoskolyoz nedeniyle restriktif tipte kısıtlanma</p>	<p>Viseromegali Dil Tiroid bezi Tükrük bezleri Karaciğer Dalak Böbrek Prostat</p> <p>Endokrin ve metabolik sistem Üreme sistemi Menstruel bozukluklar Galaktore Azalmış libido, impotans MEN Tip 1 Hiperparatiroidizm Pankreas adacık hücre tümörü Karbonhidrat metabolizması Bozulmuş glukoz toleransı İnsülin direnci ve hiperinsülinemi Diabetes mellitus Lipid Hipertrigliseridemi Mineral Hiperkalsiüri 25 hidroksi Vitamin D₃ düzeylerinde artış Elektrolit Düşük renin düzeyi Artmış aldosteron düzeyi Tiroid Nodüler guatr Düşük tiroksin bağlayıcı globulin düzeyi</p> <p>Maligansi Kolon kanseri Tiroid kanseri Meme kanseri</p>
--	--

* (29) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Hastalarda mevcut olan iskelet bozuklukları en önemli dizabilite sebebidir ve yaşam kalitesinin ileri derecede bozulmasına yol açar. Makroglossi, nazal polipler, yumuşak doku şişmesi ve lenf dokusu hipertrofisi sonucu üst solunum yollarında obstruksiyon gelişmektedir. Hastaların %90'ında görülen uyku apne sendromu ve %21'inde görülen kifoskolyoz sonucu solunumsal disfonksiyon görülebilmektedir.

Akromegali hastalarında artan IGF-1 düzeyinin intrinsik trofik etki ile epitel hücrelerinin çoğalmasına yol açarak kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Premalign olarak kabul edilen kolon polipi hastaların %30-45'inde tespit edilmiştir. Akromegali ve kanser ilişkisinin incelendiği en geniş çaplı derlemede İngiltere'de 1362 akromegali hastasında kolon kanseri insidansının genel popülasyondan farklı olmadığı fakat kolon kanserine bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [standardize edilmiş mortalite oranı 2.47 (%95 CI, 1.31-4.22)](31). Kolon taraması yapılan prospektif kontrollü çalışmalarda, akromegalide kolon kanseri riskinin genel popülasyondaki değere göre iki kat arttığı kaydedilmiştir (32). Ayrıca akromegali seyrinde tiroid bezinde nodüllerin daha sık görüldüğü ve bu nodüllerde malignite görülme riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (33).

Akromegali hastalarında mortalite %60 oranında kardiyovasküler tutulum, %25 solunum sistemi hastalıkları ve %15 oranında malignansi nedeniyle oluşur (34). GH düzeyi ölüm sebebinden bağımsız bir şekilde en önemli sağkalım indeksidir (3). Ayrıca tedavi ile GH ve IGF-1 düzeylerinin normalizasyonu mortalite oranlarında azalma gözlenir (35). GH hipersekresyonu kontrol altına alındığında mortalite oranının akromegalik olmayan popülasyona benzer oranlara indiği gözlenmiştir (36). Yüksek GH düzeyi yanında hipertansiyon ve kardiyovasküler tutulum varlığı da diğer en önemli mortalite belirleyicileridir. Kontrolsüz diyabet, dislipidemi ve kanser varlığının mortaliteye katkısı daha azdır (1).

Akromegali hastalarının büyük kısmı tipik morfolojik belirti ve bulguların varlığı ile birlikte hastalıktan şüphelenmesi sonucu tanı alır. Pulsatil salınımı bilinen GH düzeyinin tek başına ölçümü hastalık tanısında değerli değildir. Uyku, yaş ve

beslenme durumu da GH düzeylerinin yanlış ölçülmesine yol açabilir (37,38). Tanı için GH sekresyonundaki otonominin gösterilmesi gereklidir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT), akromegali tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan en basit ve en spesifik dinamik testtir. Sağlıklı bireylerde OGTT (75-100 gr glukoz) sırasında iki saat içinde yarım saat ara ile bakılan GH düzeyleri 1 mikrogram/L'nin altındadır. Klinik bulguların varlığına ek olarak OGTT sırasında GH düzeylerinin 1 mikrogram/L'nin üzerinde olması akromegali tanısını destekler. Hepatik ve renal hastalık, kontrolsüz diyabet, malnutrisyon, gebelik, östrojen kullanımı gibi durumlarda OGTT sırasında GH baskılanmayabilir. Ayrıca tanı amaçlı yalnız OGTT kullanıldığında hastaların %25 kadarının tanısının atlanabileceği gösterilmiştir (39). OGTT ile birlikte GH'un periferik biyolojik etkisinin göstergesi olan IGF-1 düzeyleri de değerlendirilmelidir. Dolaşımdaki IGF bağlayıcı protein (IGF-BP₃) ve serbest IGF-1 ölçümünün ek tanısal katkısı gösterilememiştir (40).

Tanısal incelemenin son basamağında anterior hipofiz yerleşimli tümörün tespit edilmesi bulunmaktadır. İki milimetre (mm) ve üzeri adenomların tespitine olanak tanıyan ve lezyonun lokal yayılımının değerlendirilebileceği yüksek çözünürlüklü kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Nadiren ektopik yerleşimli GH ya da GHRH hipersekresyonu düşünülüyorsa toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'den yararlanılabilmektedir (41).

Akromegali hastalarındaki başlıca tedavi hedefleri şu şekilde sıralanabilir (42, 43):

1. GH ve IGF-1 değerlerinin normal düzeye gelmesi
2. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (başağrısı, optik sinir gibi)
3. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerinin ortadan kaldırılması
4. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması
5. Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi

Akromegalik her hastada cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Sadece kardiyomiyopati, kontrolsüz diabetes mellitus, ciddi hipertansiyon ve solunum yolu problemleri nedeniyle anestezi için yüksek risk taşıyan hastalarda medikal tedavi ilk tedavi olarak tercih edilmelidir. Bu hastalarda medikal tedavi ile klinik bulgularda klinik düzelme sağlandıktan sonra hastalar cerrahi açıdan tekrar değerlendirilmelidir. Mikroadenomu olan ve preoperatif GH düzeyi 45 mikrogr/L'den daha düşük olanlarda cerrahi başarı oranı %70-80'e kadar çıkmaktadır. Makroadenom varlığında bu oran %50'lere inmektedir. Başarılı cerrahi sonrası birinci saatte serum GH düzeyi hızla kontrol altına alınır. Fakat kür açısından değerlendirmenin yapılacağı en uygun zaman postoperatif üçüncü aydır. GH düzeyinin 2.5 mikrogr/L'nin altına düşmesi, OGTT sırasında en düşük GH düzeyinin 1 mikrogr/L'den düşük olması ve IGF-1 düzeyinin normal olması kür kriterleri olarak kabul edilmiştir (44). Cerrahi sonrası normal IGF-1 ve GH değerleri olan fakat OGTT'de GH düzeyleri 1 mikrogr/L'nin altına düşmeyen hastaların kür olmadığı ancak hastalığın kontrol altında olduğu kabul edilir.

Medikal tedavide somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid), dopamin agonistleri, GH reseptör antagonistleri kullanılır. Genellikle medikal tedavi cerrahi sonrası dönemde kullanılmakla birlikte seçilmiş hastalarda primer tedavi olarak da başlanabilir.

Radyoterapi, cerrahi tedavi sonrası rezidüel GH hipersekresyonu olan hastalarda, hastalığın kontrolü amacıyla medikal tedaviye adjuvan olarak verilir. Konvansiyonel yöntemlerden çok günümüzde gammaknife ve cyberknife gibi stereotaktik yöntemler ön planda tercih edilmektedir.

Akromegali tedavisinde uygulanan tedavi seçeneklerinin çeşitli özellikleri Tablo 2.3'de belirtilmiştir.

Tablo 2.3: Akromegalide farklı tedavi yöntemlerinin çeşitli özellikleri*

Tedavi şekli	Transsfenoidal rezeksiyon	Oktreotid, lanreotid	Pegvisomant	Kabergolin	Konvansiyonel ya da radyocerrahi
Biyokimyasal kontrol					
i) GH < 2.5 mcg/L	Makroadenom <%50 mikroadenom >%80	%70	Artış görülür	<%15	10 yılda %35
ii) Normal IGF-1	Makroadenom <%50 mikroadenom >%80	%70	> %90	<%15	<%30
Yanıt süresi	Hızlı	Hızlı	Hızlı	Yavaş (haftalar)	Yavaş (yıllar)
Tümör kitlesi	Çıkarılır (rezeksiyon / debulking)	Büyüme durdurur, %50 tümörde küçülme	Bilinmiyor	Değişim yok	Ablasyon
Dezavantajları					
i. Maliyet	Tek kez (bazen 2, nadiren 3)	Sürekli	Sürekli	Sürekli	Tek kez
ii. Hipopituitarizm	%10	Yok	Yok	Yok	>%50
iii. Diğer	Rezidü tümör %6 Diabetes insipidus %3 Lokal sorunlar %5	Safra taşı %20 Bulantı, kusma	IGF-1 de aşırı düşme Karaciğer enzimlerinde yükselme	Bulantı %30, sinüzit	Lokal sinir hasarı Sekonder beyin tümörü Görme bozukluğu

* (29) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

2.2 GH ve IGF-1'in Kardiyovasküler Etkileri

GH ve IGF-1, kalbin yapısal gelişiminde ve bu yapının korunmasında önemli role sahip hormonlardır. Kalbin çeşitli fizyolojik ve patolojik adaptasyon süreçlerinde rol alırlar. GH fazlalığı (akromegali) ve eksikliğinde kardiyak mortalitede artış olması, sağ ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişmesi ve bu hastalıkların tedavisi ile mortalite dahil kardiyovasküler parametrelerin düzelmesi, GH/IGF-1 aksı ve kardiyovasküler sistem arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (1,45). Birçok deneysel çalışmada GH ve IGF-1'in kalbin büyüme faktörleri olduğunu gösteren şu kanıtlar kaydedilmiştir; 1) GH protein sentezini aktive ederek hem iskelet hem kalp kasında anabolik etki oluşturur (46). 2) Miyokard dokusunda diğer dokulara oranla GH reseptör geni daha fazla oranda eksprese olmaktadır (47). 3) GH yetersizliği olan hastalarda kalpte atrofi görülmekte ve GH replasmanı ile atrofi kısmi olarak geri dönmektedir (48). 4) Serum IGF-1 düzeyi ile kalp kitlesi arasında ilişki olduğu görülmüştür (49). 5) IGF-1 mRNA insan fetüslerinin epikardiyumunda ve koroner damarlarında bulunmaktadır. IGF-1 immünreaktivitesi, gerilim ve duvar stresinin yüksek olduğu sol ventrikül (LV)'ün iç katmanlarında artmıştır ve epikardiyal yüzeye yaklaştıkça azalır (50). IGF-1 uygulaması ile miyositlerde hipertrofi olduğu ve apoptozisin geciktiği gözlenmiştir (49). 6) Akromegali hastalarında, biventriküler hipertrofi gelişmekte ve bu tablo GH baskılayıcı tedavi ile gerilemektedir (45) 7) Hacim ve basınç yüklenmesi ile kalpte IGF-1 gen ekspresyonu artmıştır (51).

GH ve IGF-nin miyokard üzerindeki bu fizyolojik trofik etkileri ile kardiyak performansta değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Normal bireylerde ve GH eksikliği olan bireylerde GH uygulaması yapılan çalışmalarda, kardiyak debide, fraksiyonel kısaltmada ve atım hacminde artış, total vasküler rezistansta azalma gözlenmiştir. IGF-1 uygulaması yapılan çalışmalarda ise, relatif duvar kalınlığında değişiklik olmadan, GH'a göre daha az oranda büyümeyle birlikte sol ventrikül fonksiyonlarında benzer artış kaydedilmiştir. IGF-1 uygulanması sonrası eksantrik yeniden şekillenme daha ön plandadır ve LV diyastolik hacmi genellikle daha büyüktür. Çünkü IGF-1 ile total vasküler dirençte daha belirgin bir azalma (intrinsik nitrik oksit aracılı vazodilatör etki) ve sıvı yüklenmesi sonucu venöz dönüşte artış görülür.

GH ve IGF-1'in kardiyak performansı arttırıcı etkisi, genellikle sistolik duvar gerilimi ve total sistemik vasküler dirençte azalma sağlaması ile açıklanmaktadır. Fakat nörohormonal ve sistemik vasküler etkilerin bertaraf edildiği perfüzyon çalışmalarında, bu hormonların miyokardiyal kontraktileti de arttırarak kardiyak performansı arttırdığı gösterilmiştir. GH ve IGF-1, aksiyon potansiyeli süresini uzatır, kardiyomiyositlerde hücre içine kalsiyum girişini arttırıp miyofilamentlerin kalsiyum duyarlılığını arttırır ve bu şekilde myokardiyal kontraktilete artar (52).

GH ve IGF-1'in kardiyovasküler sisteme etkileri incelendiğinde kalp yapısı ve fonksiyonlarına olan etkisi dışında aterosklerotik süreçle ilişkisinden de bahsetmek gerekir. Epidemiyolojik çalışmalarda, IGF-1 düzeyi düşük veya normalin alt sınırında olan bireylerde, orta-yüksek normal olanlara göre iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler olay gibi aterosklerotik hastalıkların daha sık görüldüğü gözlenmiştir (53). IGF-1 düzeyleri yüksek normal değerlerdeyken, düşük kan basıncı, azalmış vasküler tonus, artmış insülin duyarlılığı oluşmaktadır. Bu etkiler, IGF-1'in endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin korunması, plak stabilizasyonu ve antiinflamatuvar etkileri ile birleşince aterosklerotik hastalıklardan koruyucu etki ortaya çıkmaktadır.

GH ve IGF-1'in kardiyovasküler sisteme olan tüm bu yapısal ve fonksiyonel etkileri GH eksikliği olan bireylerde yapılan incelemelerde ortaya konulmuştur. Bu bireylerde ekokardiyografik incelemelerde LV posterior duvarı ve interventriküler septum kalınlığında azalma gözlenmiştir. Ayrıca LV kitle indeksi ve LV iç çapı daha düşük bulunmuştur. Bu da klinikte kendini kardiyak performansta azalma ile göstermektedir (54). GH eksikliği olan bireylerde ayrıca endotele direkt etki ile, indirekt olarak da hiperkoagulabilite, abdominal obesite, insülin direnci, dislipidemi, ateroskleroz, egzersiz kapasitesinde ve pulmoner kapasitede azalma ortaya çıkmakta ve kardiyovasküler riskte artış görülmektedir (55). GH eksikliği olan vakalarda GH replasmanı kardiyovasküler parametrelerde düzelmeye sağlamıştır (56).

Sonuç olarak, kalbin normal yapısal gelişimini tamamlaması, yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü koruması ve aterosklerotik sürecin engellenmesi için normal GH ve IGF-1 düzeylerine ihtiyaç vardır. Bu hormonlardaki eksiklik kardiyak performansın azalmasına, aterosklerotik kalp hastalıklarının gelişmesine yol açarken, spektrumun

diğer ucu olan hormon fazlalığı durumunda da yine benzer şekilde kardiyak disfonksiyona yol açan yapısal kardiyak değişiklikler gözlenmektedir.

2.3 Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem

GH ve IGF-1 yüksekliğinin görüldüğü akromegali hastalarında, bu hormonların hedef dokularından biri olan kardiyovasküler sistemde de yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar (57). Bu hormonlardaki yükseklik, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patolojik süreçlerin ortaya çıkma riskini artırır. Akromegalide artmış kardiyovasküler risk, GH eksikliğinde olduğu gibi genellikle ateroskleroz risk faktörlerinin yüksek prevalansına bağlanmakla birlikte bu klasik risk faktörlerinin yokluğunda da majör vasküler hastalıklar gelişebilmektedir. GH ve IGF'in kalp ve vasküler sistem üzerine direkt etkileri ile bu risk artışının ortaya çıktığı düşünülmektedir (1, 57,58). Akromegalik kardiyomiyopati, bu direkt etkiler sonucu kalpte ortaya çıkan klinik tablodur.

Akromegali hastalarında kalp ritim bozuklukları, özellikle egzersiz sırasında, daha sık görülür. Ektopik atım, paroksizmal atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, dal blokları en sık gözlenen ritim bozukluklarıdır. Hastaların yaklaşık %40'ında ileti bozuklukları görülmektedir (59).

Mitral ve aort kapağı başta olmak üzere kalp kapak bozuklukları, akromegali hastalarında görülen bir diğer kardiyak tutulum şeklidir (60). Diğer kalp sorunlarından farklı olarak kalp kapak tutulumu, akromegalide hastalık kontrol altına alınsa da geri döndürülemez (61).

Hipertansiyon, akromegalide kardiyovasküler profili komplike eden en önemli tablodur (1). Ayrıca bu hastalarda insülin direnci, diabetes mellitus, dislipidemi, hiperkoagulabilite nedeniyle de aterosklerotik hastalıklar açısından risk artışı bulunmaktadır.

2.3.1 Akromegalik kardiyomiyopati

Akromegali hastalarında spesifik kalp tutulumu “akromegalik kardiyomiyopati” şeklinde adlandırılır. En sık rastlanan şekli, kalp duvarlarının genellikle kalınlaşmış kalp boşluklarında nadiren büyümenin görüldüğü biventriküler konsantrik hipertrofidir (57, 62, 63).

GH ve IGF-1 ile oluşan kardiyomiyosit uyarısı sonucu ventriküler hipertrofi gelişir. Histolojik incelemede temel bulgu interstisyel fibrozistir. Hücre dışında kollajen birikimi, miyofibriler düzenin bozulması, monosit nekroz alanlarının oluşması ve lenfomononükleer infiltrasyon nedeniyle kalp mimarisi bozulur (1). Otopsi incelemelerinde kardiyomiyosit apoptozisinde, interstisyel fibroblastlarda artış gözlenmiştir (64).

Kardiyomiyopati akromegali sürecinde erken dönemde ortaya çıkan bir tablodur. Yaşlanma ve uzun süre devam eden GH ve IGF-1 yüksekliği, kalp tutulumunun temel belirleyicileridir. In vivo ve postmortem çalışmaların sonuçları incelendiğinde, uzun süreli hastalığı olan vakalarda kardiyak hipertrofi oranının %90'a kadar ulaştığı gözlenmiştir (65). Ayrıca kısa süreli hastalığı olanlarda da kalpte yapısal değişiklikler olduğu görülmüştür (66). Kırk yaş altı akromegalik hastaların sol ventrikül kitle indeksi sağlıklı kontrollere göre %30 oranında artmış olarak tespit edilmiştir. Bu hastalarda %60 oranında sol ventrikül hipertrofisi olduğu kaydedilmiştir (67). Tipik olarak, akromegali hastalarında kardiyak hipertrofi hipertansiyon varlığından bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı, bu tabloyu daha da kötüleştirir. Çok basamaklı regresyon analizi yapıldığında, diyastolik kan basıncının hipertrofi varlığının anlamlı bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (68).

Akromegalik kardiyomiyopati klinik süreci üç evreye ayrılır (1):

- 1) Erken fazda, kardiyak hipertrofi, kalp hızında artış, kardiyak output'ta artış ile karakterize hiperkinetik durum,
- 2) Orta fazda, hipertrofi daha belirginleşir, diyastolik disfonksiyon belirti ve bulguları ile eforla sistolik disfonksiyon,

- 3) Son evrede, dinlenme sırasında sistolik disfonksiyon, dilate kardiyomiyopati ile birlikte kalp yetmezliği gelişir.

Hastalık süresi arttıkça yaş da artacağı için hastalığın kalp tutulumu dışında yaşla birlikte gözlenen kalbe ait yapısal ve fonksiyonel değişiklikler de tabloya eklenir. Akromegalik olmayanlarda yaşlanma sürecinde az miktarda sol ventrikül hipertrofisi, kalp hızında minimal düşme, erken doluş hızında hafif azalma görülürken; diyastol sonu ve sistol sonu ölçümlerde, atım hacminde ve ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) değişme gözlenmez. Akromegalide tanı anında LV hipertrofisi gözlenirse de çoğu hastada LVEF normaldir.

Kardiyak hipertrofi sonucu kalpte çeşitli fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar. Standart transtorasik ekokardiyografi ve son dönemlerde kullanıma giren doku Doppler ekokardiyografi çalışmaları, ortaya çıkan bu fonksiyonel değişiklikler konusunda erken dönemde tanı konulmasını sağlamaktadır. Akromegalide erken dönemde en belirgin kardiyak bozukluk, yetersiz doluş kapasitesidir. Doppler ultrasonografide (USG) hem diyastolik doluş dalgası hem de erken-geç mitral velosite oranları genellikle azalmıştır. Miyokardiyal liflerin elastikiyetindeki azalma nedeniyle izovolumetrik relaksasyon zamanı uzamıştır. Bu tablo klinik olarak aşıkar hale gelmeden önce yıllarca asemptomatik kalabilir. Diyastolik bozukluk varlığında, yeterli önyük geridönüşümü sağlanamaması sebebiyle fiziksel efor sırasında sistolik parametrelerde de bozukluk görülebilir (57). Radyonüklid çalışmalarında da bu diyastolik bozukluklar ve efor sonrası sistolik fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (69,70).

Framingham Kalp Çalışması (Framingham Heart Study) sonuçlarına göre, LV kitlesinde artışa paralel olarak kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm dahil olmak üzere klinik olay sıklığı da artmaktadır (71). LV kitlesi ve klinik olaylar arasındaki bu ilişki, yaş, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, antihipertansif tedavi varlığı, sigara, DM, obesite, total kolesterol/HDL-kolesterol gibi faktörler açısından düzenleme yapıldıktan sonra da korunmuştur (71). Bu sebeple, LV kitlesinde artışın görüldüğu akromegalik kardiyomiyopatide, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin yokluğunda dahi vasküler olay riskinin arttığı kabul edilmektedir.

2.3.2 Akromegali ve Aritmi

Akromegali hastalarında yapılan elektrokardiyogram (EKG) ve Holter kayıtlarında, kalp ritm bozuklukları sıklıkla tespit edilmektedir. Supraventriküler prematür atım, normal popülasyona göre daha sık görülmezken, ektopik atımlar, paroksizmal atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, ventriküler taşikardi, dal blokları egzersiz sırasında daha da belirgin olmak üzere daha sık görülür (59). Tanı anında hastaların %40'ında ileti bozuklukları mevcuttur. Ventriküler aritmiler akromegalik hastalarda hem daha sıktır hem de daha şiddetli bir klinik tablo oluşturur. Kompleks ventriküler aritmiler normal popülasyonda %12 civarında iken, akromegali hasta grubunda %48 dolayında bulunmuştur (59). Hastalık süresi uzadıkça ve LV kitlesi arttıkça ventriküler aritmi sıklığı da artmaktadır. Kontrolsüz akromegali hastalarında %56 oranında aritmiye predispozan bir faktör olan geç potansiyeller tespit edilmiştir (72). Ani kardiyak ölüm gelişen bir hastada yapılan postmortem incelemede ileti sisteminde sinoatrial ve atrioventriküler düğümde lipomatozis, intramural skleroz tespit edilmiştir. Akromegali hastalarında kalbin elektriksel olarak stabilitesinin bozulmuş olması sebebiyle, özellikle cerrahi öncesinde hastaların Holter EKG ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.3.3 Akromegali ve Valvüler Kalp Hastalıkları

Kalp kapak hastalıkları akromegali hastalarında atlanabilen bir tanıdır. Lie ve Grossman, kendi otopsi serilerinde %19 oranında mitral ve aort kapakta bozukluk tespit etmiştir (73). Colao ve arkadaşlarının incelediği seride de aktif akromegali hasta grubunda mitral ve aort kapak disfonksiyonu oranının artmış olduğu kaydedilmiştir (60). Kalp kapağı disfonksiyonu genel olarak LV hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir.

2.3.4 Akromegali ve Hipertansiyon

Arteriyel hipertansiyon, akromegali hastalarında en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Farklı serilerde farklı yüzdeler tespit edilmiş olsa da, hastaların yaklaşık olarak üçte birinde hipertansiyon mevcuttur. Akromegalide hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri plazma hacmindeki artıştır. Normotansif ve hipertansif akromegalik hastalarda, toplam değiştirilebilir sodyum miktarında artış kaydedilmiştir (74). Plazma hacmi ve sodyum artışı başlangıçta aldosteron sekresyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilse de, takiben klinik çalışmalarda aldosteron ve prekürsörleri olan kortikosteron ve 11-doeksikortikosteron düzeylerinin normal olduğu görülmüş ve bu fikirden uzaklaşmıştır. Atrial natriüretik peptid ve renin-anjiyotensin sistemi ile de belirgin bir ilişkilendirme kurulamamıştır (75, 76). Katekolaminerjik sistem ile ilişkisi incelendiğinde, plazma katekolaminleri ve idrar katekolamin metabolitlerinin artmadığı gösterilmiştir (77). İnsülin direnci ve DM, akromegalide HT'un ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörlerdendir. Diyabetik akromegali hastalarında hipertansiyon, diyabetik olmayanlara göre daha sık bulunmuştur (68). Akromegalik hastalara 24 saatlik ambulatuar kan basıncı takibinin yapıldığı bir çalışmada, diyabetik alt grupta kan basıncının daha yüksek olduğu ve nondipper tablosunun daha sık görüldüğü kaydedilmiştir (78). Kardiyak output ve kardiyak indeks artarken sistemik vasküler direncin düşmesi, HT için başka bir predispozan faktör olarak değerlendirilmiştir. Son dönemdeki çalışmalarda hastalık sürecinde endotel disfonksiyonu ve arteriyel tonustaki lokal değişiklikler nedeniyle sistemik vasküler rezistansın bazı bölgelerde artarken, bazı bölgelerde de azaldığı gösterilmiştir. Folkow'un hipotezine göre, GH fazlalığı ile birlikte rezistans damarlarının duvarlarının kalınlaşması sonucu kan basıncı yüksekliğinin ortaya çıkıyor olabileceği savunulmuştur (79).

Sonuç olarak, Akromegali hastalarında ortaya çıkan hipertansiyonun etiyopatogenezi net olarak ortaya koyulamamıştır. Esansiyel hipertansiyon patogenezi benzer temel özellikler taşımaktadır. Her iki durumda da hücre dışı kompartmandaki sıvı hacmi artışına ikincil olarak kardiyak debi başlangıçta artabilmektedir. Bu yanıt arteriyel

basıncı arttırarak, hipertansiyonun sürekliliğini sağlayan damar yatağındaki değişikliklere zemin hazırlamaktadır.

2.3.5 Akromegali ve Endotel Disfonksiyonu

Akromegali hastalarının periferik mikrodolaşım sistemi incelendiğinde, kapiller sayısında ve boyutunda azalma olduğu, kapillerler yerine daha çok düzensiz vasküler yapıların olduğu gösterilmiştir (80). Kontrolsüz ve kür elde edilmiş akromegali hastalarında karotid intima media kalınlığında artış olduğu kaydedilmiştir. Fakat bu hastalarda iyi sınırlı aterosklerotik plak görülme sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (81). Kür sağlanmış hasta grubu dahil hastalarda insülin düzeylerinin yüksek olmasının IMT'daki artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Endotel disfonksiyonu belirteci olan endotel bağımlı vazodilatasyon (brakial arter ölçümü), aktif akromegalik hastalarda klasik risk faktörleri varlığında beklenen düzeyden daha fazla bozulmuş olarak bulunmuştur. Bu sebeple GH ve IGF-1'in endotel fonksiyonlarını direkt olarak bozduğu, glukoz intoleransı, dislipidemi, sigara kullanımı gibi ek negatif faktörlerin de tabloyu daha da kötüleştirdiği düşünülmektedir (82).

2.3.6 Akromegali ve Koroner Arter Hastalığı

Akromegali hastalarında koroner arter hastalığının incelendiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalarda koroner perfüzyon hemodinamiğini inceleyen yeterli sayıda invaziv çalışma bulunmamaktadır. Akromegali hastalarında koroner arter hastalığı sıklığı serilerde %3-37 arasında değişmektedir (1). Postmortem incelemelerde, küçük damarlarda tutulum olduğu ve vakaların yaklaşık %22'sinde intramural damarlarda kalınlaşma olduğu gösterilmiştir. Proksimal arterler genellikle normal olmakla birlikte, bazen büyümüş, kıvrımlı ve nadiren de stenotik görülebilmektedir. Bu tablo klinikte nadiren angina pectoris ataklarına yol açmaktadır. Hastalarda görülen koroner arter hastalığı, GH ve IGF-1

hipersekrezyonundan çok, eşlik eden diğer aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkilendirilmektedir.

2.3.7 Akromegali tedavisinin kardiyovasküler hastalık üzerine etkisi

GH ve IGF-1'in normal düzeylere getirilmesi, hastalarda kalp bozukluklarının ilerlemesini durdurur. Epidemiyolojik çalışmalarda tedavi başarısı ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaldığı gözlenmiştir (1). Cerrahi sonrası GH düzeylerinin düşmesine paralel olarak LV kitlesinde küçülme ve diyastolik fonksiyonlarda düzelme olduğu görülür (83). Radyoterapi sonrası kardiyovasküler statusun değerlendirildiği eski bir çalışmada, parametrelerde kötüleşme görülmekle birlikte hastalarda hipopituitarizm, ek kardiyovasküler risk faktörleri varlığı gibi bazı verilerin net olarak belirtilmemesi nedeniyle bir yargıya varılamamıştır (84). Somatostatin analoglarının kullanımı ile LV kitlesinde belirgin küçülme gözlenmiş, histolojik incelemelerde de miyokardiyal fibrozisin azaldığı görülmüştür (85, 86). Konjestif kalp yetmezliği olan akromegalik hastalarda tedavi ile kardiyak outputta artış gözlenmiştir (86). Somatostatin analogu tedavisi ile kalp hızında azalma, QT aralığında kısalma ortaya çıkmış, bu tablo hastalığın kontrol altına alınmasının yanında kalpte bulunan somatostatin reseptörleri aracılığıyla ilacın kalbe direkt etki etmesiyle açıklanmıştır (87). Tedavi sonrası kardiyak fonksiyonlardaki düzelme oranı yaş ve hastalık süresi ile ilişkilendirilmiştir. Kırk yaşın altındaki hastalarda LV hipertrofisinde %100 gerileme görülmekteyken, daha ileri yaştaki hastalarda bu oran %50'lerde kalmaktadır (88). Bu veriler, akromegalide erken tanı ve tedavinin ne denli önemli olduğunun bir diğer göstergesidir.

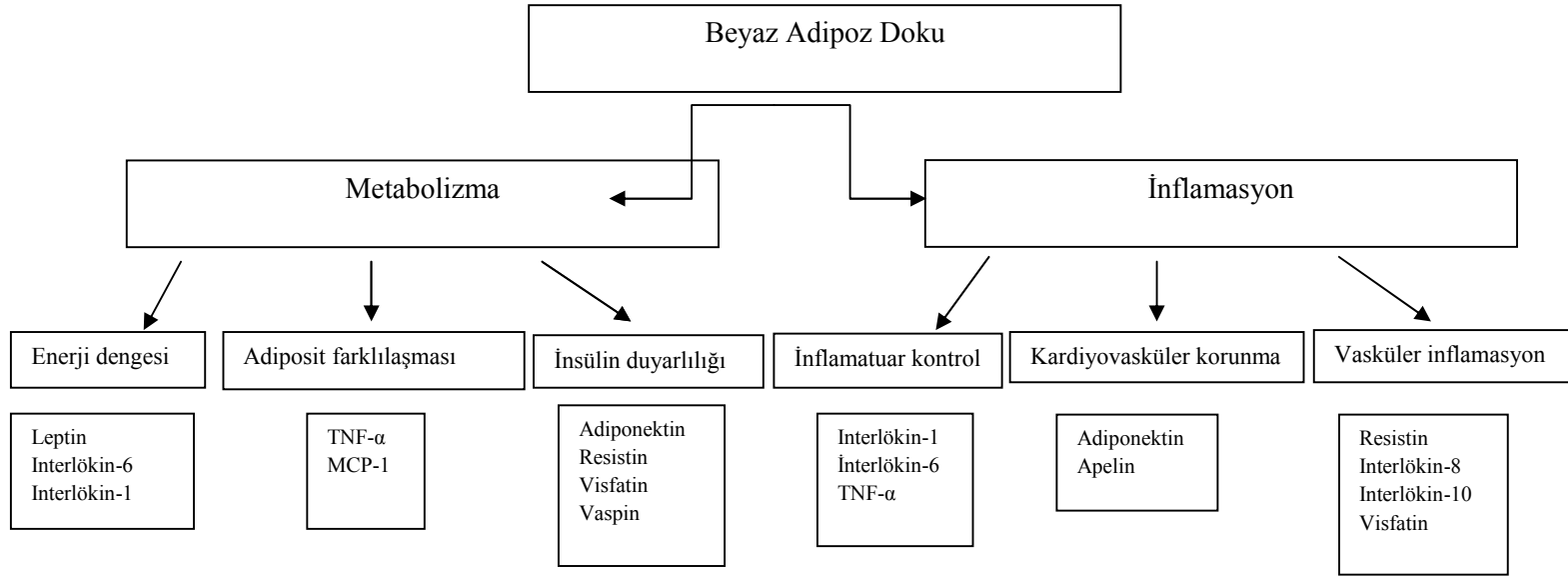
2.4 Endokrin Organ olarak Adipoz Doku

Adipoz doku, temel olarak trigliserid deposu olarak görev alır, enerji tüketimi enerji alımını aştığı durumlarda yağ asidi salınımı yaparak enerji ihtiyacını karşılar. Beyaz adipoz doku, son iki dekada kadar metabolik olarak inaktif olarak kabul edilmiş olsa

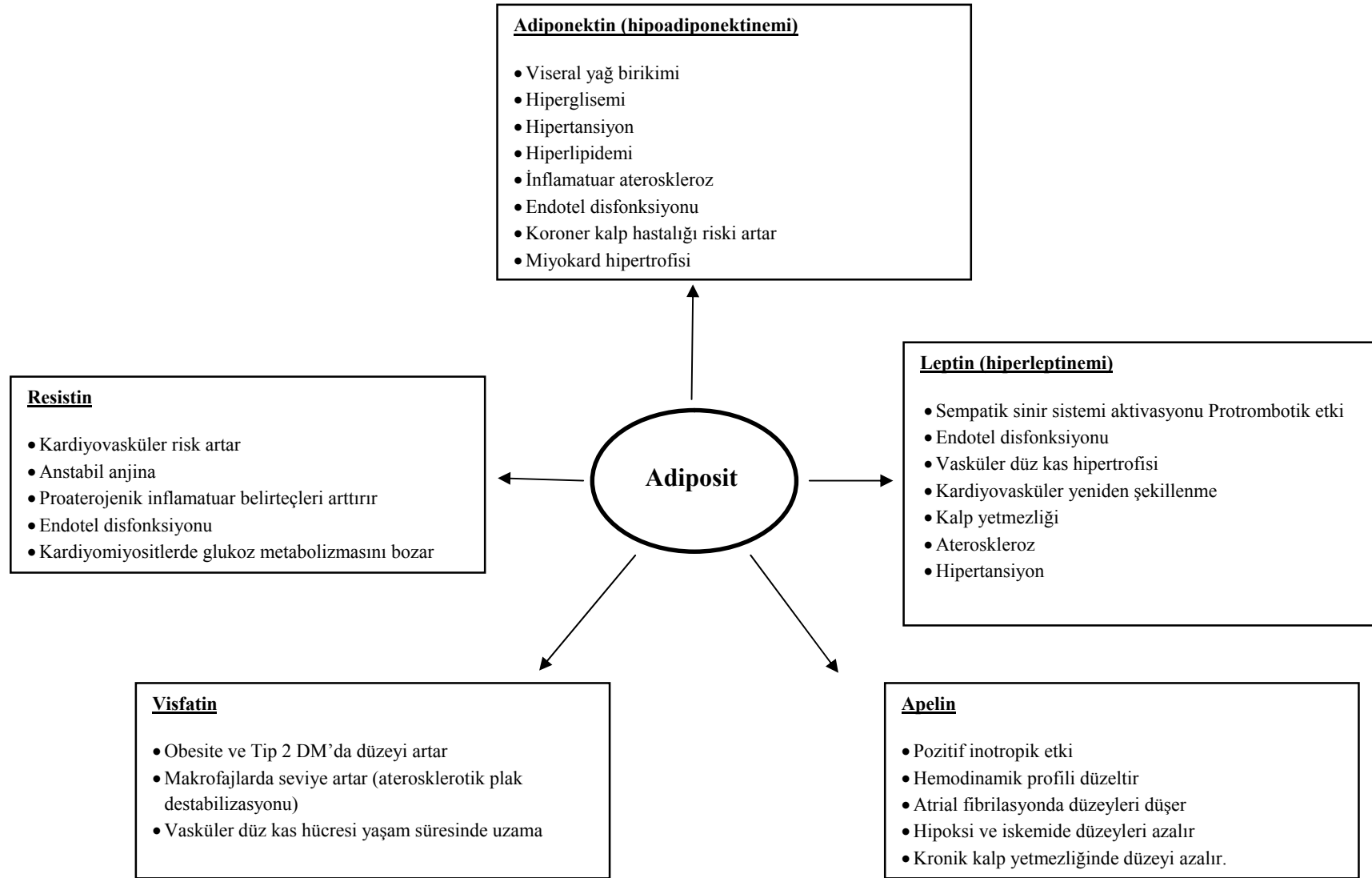
da, son yıllarda bu yaklaşım değişmektedir. Beyaz adipoz dokuda bulunan adiposit, preadiposit, makrofaj, endotel hücresi, fibroblast ve lökositler çeşitli hormon ve sitokinler salgılamakta, sonuçta endokrin, parakrin ve otokrin sinyallerle çeşitli metabolik etkiler oluşturmaktadır. Bu sebeple adipoz doku yeni bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (89, 90). Salgılanan hormonlara genel olarak adipokin ya da adipositokin adları verilmektedir. Adipokinler, enerji dengesi, glukoz ve lipid metabolizması, beslenmenin kontrolü, termogenez, nöroendokrin fonksiyon, üreme, immünite ve özellikle de kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine önemli etkilere sahiptir (91). Doksanlı yıllarda ilk olarak insülin duyarlılığı ile adiponektin ve obesite ile leptin arasındaki ilişkiyi ortaya koyan klinik çalışmalar ortaya konmuş, ardından da yağ dokusu kaynaklı diğer adipokinler ve fonksiyonları tespit edilmeye başlanmıştır.

Obesite, yağ hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofiyle birlikte insülin duyarlılığı ve inflamasyon üzerine etkileri olan adipokinlerin salgılandığı proinflamatuvar bir durumdur (92). Şekil 2.1'de beyaz adipoz dokusundan salgılanan belli başlı adipokinler gösterilmiştir. Obez bireylerde var olduğu kabul edilen bu kronik düşük düzeydeki inflamasyon sonucu insülin direnci, hiperlipidemi, metabolik sendrom, ateroskleroz gibi tabloların geliştiği düşünülmektedir (93).

Adipokinlerin metabolik etkileri aydınlatıldıkça, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin kritik olduğu ortaya çıkmaktadır. Obesitede kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında adipokinlerin kilit rol aldığı düşünülmektedir. Şekil 2.2'de çeşitli adipokinlerin temel kardiyovasküler etkileri belirtilmiştir.



Şekil 2.1 Beyaz adipoz doku kaynaklı adipokinler



Şekil 2.2: Adipokinler ve kardiyovasküler sistem üzerine belli başlı etkiler

2.5 Apelin

2.5.1 Biyokimya ve Metabolizma

Apelin ters farmakoloji ile keşfedilmiş bir adipokindir. Öncelikle reseptörü tespit edilmiş, ardından bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir (13). O'Dowd ve arkadaşları 1993 yılında, anjiotensin reseptör tip 1 (AT-1) geni ile homoloji gösteren bir gen klonlamışlardır. Bu genin APJ adı verilen, AT-1 ile yüksek oranda homoloji gösteren bir reseptör kodladığı tespit edilmiştir (94). Apelin transkripsiyonu ve immunreaktivitesi santral sinir sistemi ile kalp akciğer ve meme dokusu gibi birçok periferik dokuda gözlenmiştir. Bu yaygın periferik ekspresyon nedeniyle, apelinin endotel hücresi kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (95).

Apelin geni insanlarda Xq25-26.1 kromozomunda bulunur ve 77 aminoasitlik bir prepropeptid kodlar. Apelin ilk olarak 36 rezidülü bir peptid (apelin-36) olarak tespit edilse de, zaman içinde daha yüksek etkiye sahip daha kısa C terminal fragmanları (apelin-13, apelin- 17) da tespit edilmiştir. Apelin plazmada pikomolar konsantrasyonda bulunur, genellikle lokal parakrin etki gösterir. Plazmada asıl bulunan peptidler apelin-13 ve daha az oranda apelin-17'dir (13). Peptid uzunluğu, biyolojik aktivite ile ters korelasyon gösterir; apelin-12 en potent peptid olmakla birlikte in vivo sentezlenmediği düşünülmektedir.

Apelin molekülü, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü-2 (angiotensin converting enzyme inhibitor-2, ACE-2) ile metabolize edilir (96). ACE-2 aynı zamanda anjiotensin 2'yi anjiotensin 1-7'ye degrade eder. Anjiotensin 1-7, anjiotensin 2'nin aksine natriürezi uyarır ve vazodilatasyona yol açar, vasküler hücrelerin büyüme ve proliferasyonunu inhibe eder. ACE-2, vücutta tüm vasküler yatakta bulunan ACE'den farklı olarak kalp, böbrek ve testisteki vasküler yatakta bulunmaktadır (97).

Apelin reseptörü (APJ), beyinde ve birçok periferik dokuda eksprese edilir. APJ immünreaktivitesi, intramiyokardiyal, renal, pulmoner ve adrenal damarların endotel hücreleri ile endokard endotel hücrelerinde tespit edilmiştir. Kardiyomiyositlerde ve vasküler düz kas hücrelerinde daha düşük düzeyde APJ ekspresyonu bulunmuştur

(98). APJ periferik kan mononükleer hücrelerinde de eksprese edilmiş ve hücrelerin HIV ile enfeksiyonunu engellediği gösterilmiştir (99).

2.5.2 Apelin ve Kardiyovasküler Sistem

Kan Basıncı ve Vasküler Tonus üzerine etkileri

Ratlarda apelinin hızlı intravenöz enjeksiyonunun (bir dakika içinde), ortalama arteriyel basıncı, %5 (apelin-36) ile %25 (apelin-12) oranında düşürdüğü görülmüştür (100). Hipotansiyona kalp hızında hafif bir artış eşlik etmiştir. Apelinin indüklediği taşikardinin sempatik sinir sisteminin baroreseptör refleksi ile uyarılması sonucu olduğu düşünülmektedir. In vivo çalışmalar, apelinin çok potent bir venodilatör olduğunu (kalsiyum antagonistleri, hidralazin, nitrogliserinden daha potent) ortaya koymuştur (101). Apelinin hipotansiyona yol açan venodilatör etkisi nitrik oksit (NO) aracılığıyla ortaya çıkar (102). Bu çalışmaların aksine, apelin-13, endotelin-1'e yakın düzeyde safen vende kontraksiyona yol açmıştır (103). Bu sebeple, apelin hem endotel bağımlı NO ilişkili vazodilatasyon hem de endotelden bağımsız vazokonstriksiyon oluşturabilmektedir. APJ reseptörü knockout farelerde, apeline hipotansif yanıtın ortaya çıkmadığı ayrıca anjiotensin-II (AT-II)'nin hipertansif etkisine duyarlılığın arttığı gözlenmiştir (102). Bu sebeple apelin-APJ sisteminin, AT-II'nin indüklediği vazokonstriksiyonun dengelenmesinde önemli role sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Anjiyogenez

Apelin embriyonik damarların endotelinde yoğun miktarda eksprese edilir. Yeni damar oluşumu sürecinde APJ ekspresyonu uyarılmıştır ve damar stabilizasyonu sonrası ekspresyon ortadan kalkar (104). Apelin-13, kültüre edilmiş insan umbilikal ven endotel hücrelerinde proliferasyonu uyarır (105).

Miyokardiyal Kontraktilite

Szokodi ve arkadaşları, apelinin izole edilmiş rat kalbinde doza bağımlı olarak miyokardiyal kontraktiliteyi arttırdığını göstermiştir (106). Kontraktilite artışı, apelin

infüzyonunun ikinci dakikasında başlamış ve bu etki 20 dakikadan uzun süre devam etmiştir. β adrenerjik reseptör agonisti olan isoproterenolde ise bu etki daha hızlı başlar fakat kısa sürede kaybolur. Apelinin miyokardiyal kontraktiliteyi artırıcı etkisi izoproterenole kıyasla %70 daha fazla tespit edilmiştir. Bu tablo sonucunda, apelinin bilinen en potent inotropik ajanlardan biri olduğu kabul edilmiştir. Apelin, sarkolemmadaki Na / H⁺ pompası (NHE) aktivitesini, hücre içi alkalizasyonu artırıp hücre içi kalsiyumu ve kalsiyum duyarlılığını artırarak kontraktiliteyi artırır. Miyokard kontraktilitesin arttırmasına karşın kardiyak output üzerinde belirgin değişikliğe yol açmaz (17). Bu tablo sebep olduğu venodilatasyon sonucu kalbin önyükünü azaltmış olması ile açıklanmıştır. Akut apelin enjeksiyonu ile arteriyel basınçta düşme, kalp hızında artma görülmesine karşı, kronik infüzyonda bu değişiklikler gözlenmez. Fakat yaklaşık iki hafta süreyle verilirse pozitif inotropik etki devam eder (107). Bu sebeple kardiyak output artışı akut infüzyon sonrası değil, kronik infüzyon sonrası ortaya çıkabilir. Pozitif inotropik etki yaratan diğer medyatörlerden farklı olarak apelin miyokard hipertrofisine yol açmaz (107).

Miyokard Aşırı Yüklenmesi, Miyokard hipertrofisi ve Kalp yetmezliğinin apelin-APJ sisteme etkileri

Rat kalbindeki ventrikülden izole edilmiş miyositler 12-24 saat süresince siklik mekanik gerilime maruz bırakıldığında, apelin ve APJ mRNA düzeyinde %50 ve %30 oranında azalma görülmüştür (106). İleri derece kalp yetmezliği olan insanlarda sol ventrikül asist cihazı implantasyonu sonrası kalbin mekanik yükü ortadan kaldırıldığında APJ gen ekspresyonu ve apelin düzeyinde artış görülmüştür. Bir diğer deyişle, miyokard dokusuna aşırı yüklenme, kardiyak apelin sisteminin baskılanmasına yol açmaktadır (108). Kalp yetmezliğinin erken evrelerinde [New York Heart Association (NYHA) sınıf I ve II], plazma apelin konsantrasyonunda artış görülürken, ciddi kalp yetmezliği durumunda (NYHA sınıf III ve IV) sağlıklı erişkinlerde görülen düzeylere düşer. Foldes ve arkadaşları, idiyopatik dilate kardiyomyopati ve iskemik kalp hastalığı (NYHA sınıf II ve III) olan hastalarda LV miyokardının apelin mRNA içeriğinin arttığını göstermişlerdir (109). Klinik olarak, kalp yetmezliğinin erken evrelerinde, miyokard kontraktilitesini arttırmaya yönelik kompensatuvar amaçlı miyokardiyal apelin sentezi indüklenir. Embriyonik kalpte

miyositler apelin sentezlerken, erişkin kalbinde apelin kardiyomiyositlerde değil, sadece koroner damarların endotelinde eksprese edilir. Fakat kalp yetmezliği tablosunda, miyokarda da apelin sentezi indüklenir. Kalp yetmezliği gelişen vakalarda, atrial ve beyin natriüretik peptidlerde olduğu gibi apelinin sentezi atriumlarda değil yalnızca ventriküllerde indüklenir (109).

Apelin ve atrial fibrilasyon ilişkisi

Elinor ve arkadaşları 2006 yılında, yapısal kalp hastalığı ya da bilinen başka bir metabolik hastalığı olmayan izole atrial fibrilasyon hastalarında apelin düzeyini incelediklerinde, bu bireylerde apelin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre belirgin derecede azaldığını tespit etmişlerdir (110). Bu çalışmadan yola çıkarak plazma apelin düzeyinin aritmiye eğilimin dolaylı bir göstergesi olup olmayacağı tartışmaya açılmıştır. Bu konunun daha fazla klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

2.5.3 Apelin ve Obezite ilişkisi

Apelin hem intraabdominal hem de subkutan yağ dokusunda eksprese edilir. Beyaz adipositler, kalp ve böbrekte tespit edilene benzer düzeyde apelin eksprese eder (111). Yağ hücrelerinde büyüme ve proliferasyonun görüldüğü obezite - özellikle abdominal obezite - tablosunda, bir adipokin olan apelinin adipositlerde ekspresyonunda ve plazmadaki düzeyinde bir değişiklik olmakta mıdır? Obez fare modellerinde apelin düzeyine bakıldığında yalnızca hiperinsülinemi tespit edilmiş subgrupta apelin düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (112). Ayrıca insan ve hayvan adipositleriyle yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, insülin uygulanmasıyla apelin düzeyinde artış görülmüştür (113). Uzamış açlık durumunda apelinin inhibe olduğu, beslenme tekrar sağlandığında normal düzeylere döndüğü gösterilmiştir. Bu tablo da insülinin apelin üzerine olan potansiyel etkilerine bağlanmıştır. İnsülinin aksine glukozun apelin sentezi üzerine etkisi tespit edilmemiştir. Pankreasta da eksprese edildiği belirlenen apelin, farelerde glukoz bağımlı insülin sekresyonunu bozmuştur (114).

2.5.4 Apelin ve sıvı elektrolit dengesi

Vazopressin (antidiüretik hormon, ADH) ve oksitosin sentezinin gerçekleştiği hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerinde apelin ve reseptörünün de aşırı miktarda eksprese edilmesi, apelinin sıvı dengesinin düzenlenmesinde etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Övolemik ratlara intraperitoneal apelin uygulanması sonrası, 30 dakika içinde su içmenin tetiklendiği görülmüştür (100). İntraserebrovasküler apelin infüzyonu sonrası ise ADH salınımının azaldığı kaydedilmiştir. Apelinin ADH üzerindeki inhibe edici etkisi, aşırı veya uygunsuz ADH salınımının görüldüğü kalp yetmezliğinde potansiyel terapötik fayda yaratabileceğini akla getirir. Su kısıtlaması (24-48 saatlik) sonrası hipotalamik apelin düzeyi artar, plazma apelin düzeyi düşer; hipotalamik depolardan apelin salınımı azalır. Bu değişim, plazmada artan hipotalamusta azalan ADH ile ters yöndedir.

2.5.5 Apelin ve Hipofizer Hormonların İlişkisi

Hipotalamusta eksprese edilen apelinin ADH dışındaki diğer hipofizer hormonlarla ilişkileri incelenmiştir. İntraserebroventriküler apelin enjeksiyonu sonrasında plazma ACTH ve kortizolünde artış ve prolaktin düzeyinde düşme gözlenmiş, FSH, LH ve GH düzeylerinde değişiklik kaydedilememiştir (115). Yakın tarihte Kralisch ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, farelere GH uygulandığında, 3T3-L1 adipositlerde apelin mRNA düzeyinde yaklaşık 4 kat artış olduğu gösterilmiştir. GH uygulanması ile yine apelin molekülünün düzeyinde de yaklaşık 2,85 kat artış ortaya çıkmıştır. GH'un apelin üzerindeki bu uyarıcı etkisinin Janus kinaz-2 ve fosfatidil inositol-3 kinaz aracılığı ile olduğu kaydedilmiştir (23). GH hipersekresyonun görüldüğü akromegali hastalarında, apelin düzeylerinin artıyor olması beklenmekle birlikte, hastalık seyrinde apelin düzeylerine etki edebilecek kalp yetmezliği gibi durumlar ortaya çıkması sebebiyle, bu konuda net bir fikir elde edilememektedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışmaya Mart 2008 – Eylül 2008 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümü Endokrinoloji ünitesine başvuran ardışık 55 akromegalik hasta dahil edildi. Kardiyak değerlendirmeyi güçleştirebileceği göz önüne alınarak, daha önceden bilinen yapısal kalp hastalığı (konjenital / romatizmal kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp ritm bozukluğu) olan hastalar, çalışmaya dahil edilmedi.

Akromegali Tanısı

Hastalarda akromegali tanısı, klasik klinik özelliklerin varlığı ile birlikte, serum IGF-1 düzeyinin yaşa göre normal aralığından yüksek olması ve 75 gram OGTT sonrası GH konsantrasyonlarının 1 µg/L (ng/ml) altına indirilememesi sonucu konuldu.

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Akromegali hastaları, daha önce konsensus kurallarınca tanımlanmış olan kür kriterleri açısından incelenerek hastalık aktivitesine göre aktif akromegali (AA) ve tedavi edilmiş akromegali (KA) olarak iki grupta sınıflandırıldı (44). OGTT sonrası GH düzeyleri 1 µg/L (ng/ml) altına inen ve IGF-1 düzeyleri yaşa göre düzeltilmiş normal sınırlar içinde olan hastalar tedavi edilmiş akromegali grubuna dahil edildi. Çalışmada, kür kriterlerini sağlayan 27 hasta tedavi edilmiş akromegali grubunu oluşturdu. Ayrıca 13'ü yeni tanı almış akromegali hastası, 15'i devam etmekte olan hormon baskılayıcı tedaviye rağmen kür kriterlerini sağlamayan hastalar olmak üzere toplam 28 hasta da aktif akromegali grubuna dahil edildi.

Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, yapısal ve fonksiyonel kalp hastalığı başta olmak üzere herhangi bir hastalık öyküsü olmayan 21 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2 Yöntem

3.2.1 Hastada İlk Klinik Değerlendirme

Tüm hastalar, tanı öncesi klinik belirtilerin süresi, takipte aldıkları tedaviler, akromegalinin sistemik tutulumları ve eşlik eden sistemik hastalıklar açısından

sorgulandı. Hastalar, DM, HT, hiperlipidemi, obezite, sigara kullanımı gibi bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm hastalara, 15 dakika istirahat süresi sonrası arteriyel nabız ile civalı manometre ile sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü (mmHg) yapıldı. Hastaların boy (cm), vücut ağırlığı (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ölçülerek kaydedildi. vücut ağırlığı / boy² formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı ve kg/m² olarak ifade edildi. Bel çevresi kalça çevresine bölünerek, bel kalça oranı elde edildi. Hastalar Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation) konsensus kararlarınınca belirlenmiş olan metabolik sendrom tanı kriterleri (116) temel alınarak metabolik sendrom varlığı açısından sınıflandırıldı.

3.2.2 Laboratuvar Ölçümleri

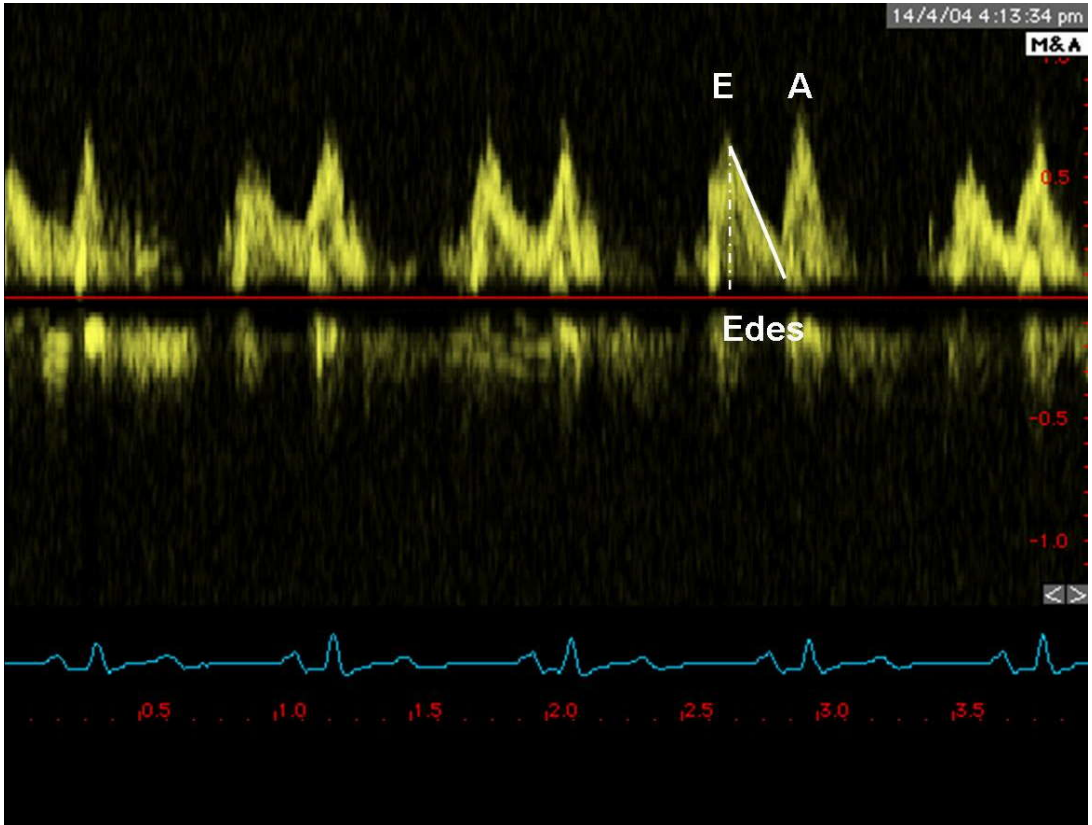
Tüm hastalarda;

- Rutin biyokimya değerleri
- MDRD (Modified Diet in Renal Disease) formülü ile Glomerüler Filtrasyon Hızı hesaplaması (ml/dk/1.74 m²)
- Açlık plazma glukozu (mg/dl)
- Total kolesterol (mg/dl), trigliserid (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), VLDL (mg/dl), Apolipoprotein A1 (APO A1) (mg/dl), Apolipoprotein B (APO B) (mg/dl), Lipoprotein-a (Lp-a) (mg/dl)
- GH (ng/ml), IGF-1 (ng/ml)
- Beyin natriüretik peptid (BNP) (pg/ml)
- High sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) (mg/dl)
- Apelin düzeyi: 10-12 saat açlığı takiben sabah alınan kan örneğinin plazması ayrıştırıldı ve -80⁰C'de saklandı. Ölçüm için insan apelin-12 Elisa kiti [Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, ABD) kullanıldı.

3.2.3 Ekokardiyografik inceleme

Araştırmaya dahil olan tüm hastalara Kardiyoloji bölümünde aynı kardiyolog (E.T.) tarafından ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Parasternal uzun aksan, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı kaydedildi ve bu ölçümlerden yararlanılarak ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma hesaplandı.

Pulsed wave Doppler kullanılarak prob mitral kapak uçlarına yerleştirilerek sol ventrikül giriş akım örneği kaydedildi. Buradan mitral erken (E) ve geç (A) diyastolik velositeleri (m/sn) ile bunların oranı (E/A) oranı ve E dalgasının deselerasyon zamanı (Edes) ölçüldü (Şekil 3.1).



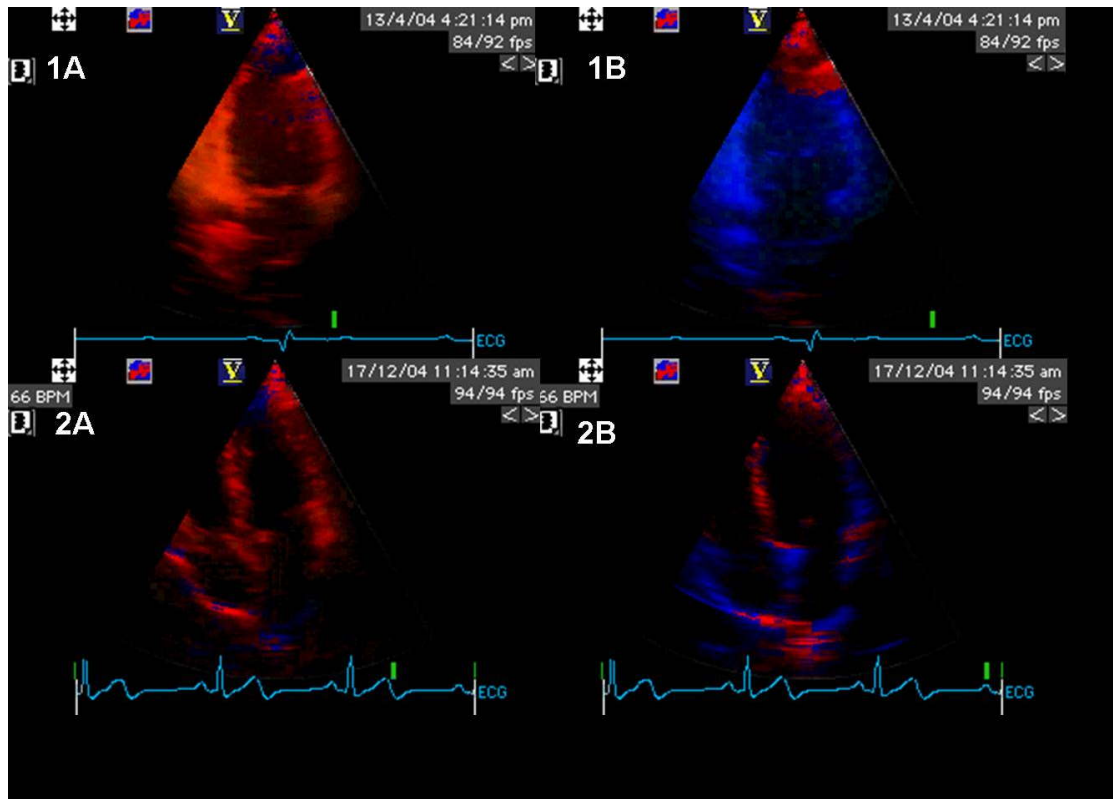
E: erken diyastolik velosite; A: geç diyastolik velosite; Edes: E deselerasyon

Şekil 3.1: Doppler ekokardiyografi ile diyastolik mitral velositelerin analizi

Continuous wave Doppler kullanılarak sistol-sonu sol ventrikül çıkış akımı ile mitral E dalgasının başlangıcına kadar geçen süre izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRT) olarak kaydedildi.

Mitral renkli M mod akım yayılımı (mCP) ölçümü ise sol ventrikül apeksi ile mitral kapakların annülüsü arasından geçen hat boyunca örneklem alınarak ilk diyastolik hızın eğimi ölçülerek hesaplandı.

Renkli doku Doppler örnekleri, ekokardiyografi DDG (Doku doppler görüntüleme) modunda iken, en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde kaydedildi. PW doku Doppler ölçümleri [ekokardiyografi yapılırken (*real-time*)], mitral kapağın septal yaprakçığının annülüse yapıştığı yerin hemen distalindeki septumdan (bazal septum), bazal lateral, bazal anterior ve bazal inferior segmentlerden yapıldı. Bu örneklerden pik sistolik (Sm), erken (Em) ve geç (Am) diyastolik velositeler ölçüldü.



1A-B: Apikal iki boşluk (sistol-diastol); 2A-B: Apikal dört boşluk (sistol-diastol)

Şekil 3.2: Renkli doku Doppler ekokardiyografi görüntüleri

3.3 İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler sıklık, ortalama ya da ortanca şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası fark 25 ve 75 (IQR 25 ve 75) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov –Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Ortalama ve standart sapma ile verilen değerler için t-test ya da tek yönlü ANOVA, ortanca ile verilen değerler için Mann- Whitney U testi ile yapıldı. Sıralı değişkenlerse ki-kare testi, Fischer exact testi ile analiz edildi.

Sürekli değişkenler arasında ilişkiler korelasyon analizi ile değerlendirildi. İlişki katsayısı “r” ile, önemlilik değeri “p” ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerin ilişkisi student t testi ile değerlendirildi.

3.4 Araştırmanın Etik Yönü

Prospektif, kesitsel, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli, vaka kontrollü bir kohort çalışma yapıldı. Müdahale çalışması olması nedeniyle, tüm olgulardan yazılı onam formu alındı. Üniversite Etik Kurulunun onayı alındı (Karar No: FON 08/56-30).

4. BULGULAR

4.1 Olgulara ait özellikler

Çalışmaya daha önce tanımlanan hastalık aktivitesi kriterleri doğrultusunda 28 aktif akromegali (AA) ve 27 tedavi edilmiş akromegali - kür akromegali - (KA) hastası alındı. Kontrol grubu olarak 21 sağlıklı birey ile karşılaştırma yapıldı. AA grubundaki 28 hastanın 17'si (%60.7) kadın, 11'i (%39.3) erkek iken, KA grubundaki 27 hastanın 13'i (%48.1) kadın, 14'ü (%51.8) erkek idi. Kontrol grubu ile her iki hastalık grubu arasında cinsiyet bakımından istatistik farklılık yoktu. Yaş ortalamaları aktif akromegali grubunda 50.1 ± 12.7 yıl, kür akromegali grubunda 46.6 ± 8.3 yıl idi ve kontrol grubu (45.1 ± 7.6 yıl) ile kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmadı. Akromegali hastaları birlikte ve her iki hastalık grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde, abdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi ölçümü hem AA hem de KA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0.03$). Vücut ağırlığı ise yalnız KA grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Sistolik kan basıncı ölçümleri gruplar arasında farklı bulunmamakla birlikte diyastolik kan basıncı AA grubunda ortalama 78.9 ± 8.0 mmHg olup, kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0.02$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Olguların demografik ve temel klinik özellikleri

	AA (n=28)	KA (n=27)	Kontrol (n=21)
Yaş (yıl)	50.1 ± 12.7	46.6 ± 8.3	45.1 ± 7.6
Cinsiyet (K/E)	17/11	13/14	10/11
Boy (cm)	166.5 ± 12.3	170.0 ± 10.0	165.4 ± 8.2
Vücut ağırlığı (kg)	83.6 ± 15.2	86.4 ± 12.3	74.7 ± 13.4 *
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	30.1 ± 4.8	29.9 ± 4.4	27.6 ± 4.2
Bel çevresi (cm)	101.3 ± 12.9	101.1 ± 10.1	92.71 ± 13.8 †
Bel / Kalça oranı	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
Sistolik kan basıncı (mmHg)	125.3 ± 14.2	122.4 ± 11.8	117.8 ± 10.5
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78.9 ± 8.0	75.1 ± 8.1	73.5 ± 5.7 ¥
Kalp hızı (atım/dk)	74.5 ± 5.4	74.5 ± 5.2	74.1 ± 3.0

X ± SD

AA:Aktif akromegali KA:Kür akromegali

†: Kontrol vs diğer gruplar p<0.05

*: Kontrol vs KA grubu p<0.05

¥: Kontrol vs AA grubu p<0.05

Akromegali hastaları, medikal öyküleri, almakta oldukları tedavi ve akromegaliye eşlik eden diğer hastalıklar açısından incelendi (Tablo 4.2). Kür akromegali grubunda tanı öncesi klinik belirtilerin süresi [medyan: 7 yıl (IQR: 1 ve 9 yıl, min ve max 0 ve 11 yıl)] tahmini hastalık süresi [medyan:10 yıl (IQR: 7 ve 14 yıl, min ve max 4 ve 24 yıl)] ve tanı sonrası süre [medyan: 7 yıl (IQR 3 ve 10, min ve max, 3 ve 23)] daha uzun bulundu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.01$). Değerlendirmeye alınma sürecinde 13 yeni tanı almış ve henüz cerrahi uygulanmamış hasta dışında tüm hastalara cerrahi uygulanmış olduğu görüldü. Radyoterapi 55 akromegali hastasının 13'üne uygulanmıştı. AA ve KA gruplarında radyoterapi ile tedavi açısından anlamlı fark bulunamadı. AA grubunda 14 (%50), KA grubunda 23 (%85) hasta somatostatin analogu kullanırken, AA grubunda 10 (%35), KA grubunda da ise dört (%15) hastanın ayrıca dopamin agonisti (kabergolin) aldığı görüldü. Alınan medikal tedaviler açısından gruplara arasında istatistiksel farklılık mevcut değildi. AA grubunda medikal tedavi alan hasta oranının daha düşük görünmesi, bu grupta henüz yeni tanı almış ve tedaviye başlanmamış hastaların mevcudiyeti ile ilişkilendirildi. Her iki grupta hipopituitarizm, nodüler guatr, kolon polipi, osteoporoz, malignansi sıklığı açısından fark tespit edilmedi.

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından iki akromegalik hasta grubu incelendi (Tablo 4.3). Sigara kullanımı ve ailede prematür koroner arter hastalığı öyküsü parametreleri yönünden hem AA ve KA grupları arasında ve her bir grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark mevcut değildi. Aşkar diabetes mellitus, AA grubunda on (%35), KA grubunda üç (%11) hastada mevcutken, AA grubunda sekiz (%28), KA grubunda onbir (%40) hastada prediyabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olduğu görüldü. Bir diğer değişle, AA grubundaki hastaların %63'ünde, KA grubundaki hastalarda ise %51'inde glukoz metabolizmasında bozukluk mevcuttu. Hipertansiyon AA ve KA gruplarında sırasıyla 13 (%46) ve üç (%11) hastada kaydedildi. İki grup DM ve HT sıklığı açısından karşılaştırıldığında, her iki hastalığın oranının AA grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (DM için $p=0.03$; HT için $p<0.01$). İki grup arasında, diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hiperlipidemi ve abdominal obezite varlığı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. AA grubunda, IDF kriterleri ile metabolik sendrom tanısı alan 11 (%39), KA

grubunda ise 10 (%37) hasta mevcuttu ve iki grup arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmadı. Son dönemlerde yeni bir kardiyovasküler hastalık risk belirteci olduğu kabul edilen glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) ile ilgili analiz, laboratuvar sonuçlarının analizi bölümünde belirtilmiştir.

Tablo 4.2 Akromegali hastalarının medikal öykü, tedavi ve eşlik eden bazı hastalıklar yönünden özellikleri

	AA (n=28)	KA (n=27)	p
Tanı süresi (yıl)*	1 (IQR:0 ve 6.5)	7 (IQR: 3 ve 10)	P<0.01
Tahmini hastalık süresi (yıl)*	6.5 (IQR: 3 ve12)	10 (IQR: 7 ve 14)	p<0.05
Tanı öncesi semptom süresi (yıl)*	4 (IQR: 2 ve 6)	7 (IQR: 1 ve 9)	p<0.05
Radyoterapi (+/-)	5/23	8/19	p>0.05
Somatostatin analogu (+/-)	14/14	23/4	p>0.05
Dopamin agonisti (+/-)	10/18	4/23	p>0.05
Panhipopituitarizm (+/-)	3/25	2/25	p>0.05
Hipotiroidi (+/-)	6/22	8/19	p>0.05
Nodüler guatr (+/-)	16/12	16/11	p>0.05
Kolelitiazis (+/-)	6/22	5/22	p>0.05
Kolon polipi (+/-)	3/25	1/26	p>0.05
Osteoporoz (+/-)	4/24	3/24	p>0.05
Malignite	2/26	4/23	p>0.05

*Medyan (IQR 25 ve 75)

AA:Aktif akromegali KA:Kür akromegali

(+/-): (Var/Yok)

Tablo 4.3 Akromegali hastalarında çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri

	AA (n=28)	KA (n=27)	p
Sigara (+/-)	10/18	9/18	p>0.05
Ailede KAH öyküsü (+/-)	6/22	5/22	p>0.05
BAG/BGT (+/-)	8/20	11/16	p>0.05
DM (+/-)	10/18	3/24	P=0.03
HT (+/-)	13/15	3/24	P<0.01
Hiperlipidemi (+/-)	14/14	10/17	p>0.05
Obezite (+/-)	16/12	16/11	p>0.05
Metabolik sendrom (+/-)*	11/17	10/17	p>0.05
GFH (ml/dk 1.74 m²) †	128.7 ± 35.9	129.5 ± 23.9	p>0.05

† X ± SD

* IDF konsensus tanı kriterleri kullanılarak belirlenmiştir.

AA:Aktif akromegali KA:Kür akromegaliKAH: Koroner arter hastalığı, BAG:Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, DM: Diabetes mellitus, HT:Hipertansiyon, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

4.2 Biyokimya parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Açlık plazma glukozu, hem AA hem de KA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (AA: 110.4 ± 23.7 mg/dl, KA: 106.2 ± 40.5 mg/dl, Kontrol: 86.2 ± 8.7 mg/dl; $p < 0.01$). Her iki hasta grubu, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, Apo-A1, Apo-B düzeyleri açısından birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Yalnızca, lipoprotein-(a) düzeyinin hasta gruplarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (AA: 72.3 ± 31.7 mg/dl, KA: 34.0 ± 12.9 mg/dl, Kontrol: 15.7 ± 9.6 mg/dl; $p < 0.01$). MDRD formülü kullanılarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı, hem AA, hem de KA grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (AA: 128.7 ± 35.9 ml/dk/1.74 m², KA: 129.5 ± 23.9 ml/dk/1.74 m², Kontrol: 110.3 ± 16.3 ml/dk/1.74 m²; sırasıyla $p = 0.03$ ve $p < 0.01$). Büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyleri beklenildiği şekilde AA grubunda en yüksek değerde idi (GH düzeyi; AA: 25.8 ± 10.48 ng/ml, KA: 1.2 ± 0.4 ng/ml, Kontrol: 0.7 ± 0.1 ng/ml; Kontrol vs AA, Kontrol vs KA, AA vs KA, $p < 0.01$) Ayrıca, KA grubunda tedavi ile hormon düzeyleri normal değerlerde tutulsa da, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Diğer ön hipofiz hormonları (FSH, LH, TSH, prolaktin, ACTH) ve bu hormonların hedef organlarının salgıladığı hormon (serbest T3, serbest T4, estradiol, testosteron, kortizol) düzeyleri açısından her iki hastalık grubu arasında fark tespit edilmedi. Sistemik inflamasyonun doğrudan ve aterojenik kalp hastalığı riskinin dolaylı bir belirteci olan high sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Kalp yetmezliği sürecinde tanı aşamasındaki yardımcı rolü ve prognostik özellik sergilemesi nedeniyle klinik pratikte rutin olarak kullanıma giren beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri, istatistiksel anlama ulaşmasa da AA grubunda (15.5 ± 7.2 pg/ml) KA (10.1 ± 5.2 pg/ml) ve kontrol grubuna (12.2 ± 5.7 pg/ml) göre daha yüksekti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Biyokimya parametrelerin gruplar arasında dağılımı

	AA (n=28)	KA (n=27)	Kontrol (n=21)
APG (mg/dl)	110.4 ± 23.7	106.2 ± 40.5	86.2 ± 8.7 *
Total kolesterol (mg/dl)	186.1 ± 30.6	188.7 ± 31.6	170.4 ± 27.1
Trigliserid (mg/dl)	133.6 ± 63.0	146.0 ± 53.7	130.8 ± 52.9
HDL-kolesterol (mg/dl)	58.7 ± 15.5	53.4 ± 11.2	54.1 ± 9.5
LDL-kolesterol (mg/dl)	114.0 ± 27.3	118.7 ± 25.0	122.0 ± 27.1
VLDL-kolesterol (mg/dl)	26.7 ± 12.6	29.2 ± 10.7	28.1 ± 14.8
Apo-AI (mg/dl)	144.0 ± 31.1	146.5 ± 30.5	135.9 ± 20.9
Apo-B (mg/dl)	105.8 ± 26.9	105.9 ± 22.2	114.6 ± 28.3
Lp(a) (mg/dl)	72.3 ± 31.7	34.0 ± 18.9	15.7 ± 9.6 *
GFH (ml/dk 1.74 m²)	128.7 ± 35.9	129.5 ± 23.9	110.3 ± 16.3
GH (ng/ml)	25.8 ± 10.48	1.2 ± 0.4	0.7 ± 0.1 ¥
IGF-1 (ng/ml)	1042.3 ± 159.6	407.9 ± 115.3	304.4 ± 75.0 ¥
hs-CRP (mg/dl)	0.238 ± 0.119	0.186 ± 0.116	0.408 ± 0.196
BNP (pg/ml)	15.5 ± 7.2	10.1 ± 5.2	12.2 ± 5.7
Apelin (ng/ml)	0.949 ± 0.399	1.300 ± 0.649	0.778 ± 0.438 †

X ± SD

AA:Aktif akromegali, KA: Kür akromegali, APG: Açlık plazma glukozu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, Apo AI: Apolipoprotein AI, Apo B: Apolipoprotein B, Lp(a): Lipoprotein (a), GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, hs-CRP: high sensitif C-reaktif protein, BNP: Beyin natriüretik peptid

*: Kontrol vs AA ve Kontrol vs KA, p<0.05

†: Kontrol vs KA, p<0.05

¥: Kontrol vs KA, Kontrol vs AA, KA vs AA, p<0.01

4.3 İki boyutlu (2D) ve Doppler Ekokardiyografi Parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla bakılan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) AA, KA ve kontrol gruplarında farklılık göstermedi. Fakat sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları (LVEDD, LVESD) değerlendirildiğinde, AA grubunda değil ama KA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık görüldü (LVEDD, AA: 4.9 ± 0.6 cm, KA: 5.1 ± 0.4 cm, Kontrol: 4.7 ± 0.4 cm; $p < 0.01$). Sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve interventriküler septum kalınlığı gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermemekle birlikte akromegalik grupta ortalamalar, kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Doppler Ekokardiyografi incelemesi ile diyastolik fonksiyonlarla ilgili veriler kaydedildi. Mitral erken diyastolik velosite (E), KA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı - azalmış olarak - bulundu (KA: 0.7 ± 0.1 m/sn, Kontrol: 0.8 ± 0.1 m/sn; $p < 0.01$). Mitral geç diyastolik velosite (A) ise, AA grubunda, hem KA hem kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (AA: 0.8 ± 0.1 m/sn, KA: 0.6 ± 0.1 m/sn, Kontrol: 0.7 ± 0.1 m/sn, $p < 0.01$). Bu sonuca paralel olarak, E/A oranının AA grubunda, KA ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (AA: 0.9 ± 0.2 , KA: 1.1 ± 0.3 , Kontrol: 1.0 ± 0.3 ; $p < 0.01$). KA grubunda A ve E/A değerleri kontrollerden farklı değildi. Diyastolik fonksiyonların diğer göstergeleri olan mitral M mod içe akım yayılımı (mCP: mitral colour propagation), izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve E dalga deselerasyon zamanı (Edes) değerleri analiz edildiğinde gruplar arasında fark bulunmadı.

Tablo 4.5 İki Boyutlu ve Doppler Ekokardiyografi Değişkenleri

	AA (n=28)	KA (n=27)	Kontrol (n=21)
LVEDD (cm)	4.9 ± 0.6	5.1 ± 0.4	4.7 ± 0.4*
LVESD (cm)	3.1 ± 0.4	3.3 ± 0.3	2.9 ± 0.3*
EF (%)	66.1 ± 7.5	65.0 ± 3.8	66.9 ± 4.6
FS (%)	37.0 ± 4.5	35.9 ± 3.5	36.6 ± 3.6
Septum (mm)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Arka duvar (mm)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
E (m/sn)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1*
A (m/sn)	0.8 ± 0.1†	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1¥
E/A oranı	0.9 ± 0.2†	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3¥
IVRT (msn)	95.9 ± 16.4	96.8 ± 15.9	94.6 ± 17.2
Edes (msn)	204.5 ± 39.5	219.5 ± 46.7	195.8 ± 29.1
Mitral CP (m/sn)	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1

X ± SD

AA:Aktif akromegali KA:Kür akromegali LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS:Fraksiyone kısalma, E: erken mitral diyastolik velosite, A: geç mitral diyastolik velosite, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı, Mitral CP:mitral içe akım yayılımı Edes: E dalgası deselerasyon zamanı

* Kontrol vs KA, p<0.05

† AA vs KA, p<0.05

¥ Kontrol vs AA, p<0.05

4.4 Doku Doppler Görüntüleme (TDI) parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Her üç çalışma grubunda sol ventrikül lateral duvarı ve septumda kaydedilmiş olan mitral anülüs hızları analiz edildi. Lateral duvar ve septal miyokardiyal sistolik hızlar (S'm) değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. AA grubunda, hem lateral duvar hem septal erken diyastolik hızlar (E'm), kontrol grubundan daha düşükken, KA grubunda yalnız septal ölçümde anlamlı fark bulundu (Septumda AA: 8.2 ± 4.5 , KA: 9.3 ± 2.3 , Kontrol: 11.0 ± 4.2 ; AA vs kontrol ve KA vs kontrol $p < 0.01$. Lateral duvarda AA: 10.7 ± 3.0 , KA: 12.7 ± 3.5 , Kontrol: 12.1 ± 6.1 ; AA vs kontrol ve AA vs KA $p < 0.05$). Doku doppler verilerinin analizinde gruplar arasında en belirgin farkın görüldüğü parametre E'm/A'm oranı idi. AA grubunda, E'm/A'm oranı lateral duvar ölçümünde hem KA hem kontrol grubuna göre, septal ölçümlerde de kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük bulundu (Septumda AA: 0.8 ± 0.3 , KA: 1.0 ± 0.3 , Kontrol: 1.2 ± 0.3 . lateral duvarda AA: 0.9 ± 0.3 , KA: 1.1 ± 0.3 , Kontrol: 1.2 ± 0.3) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Doku Doppler inceleme ile elde edilen veriler

		AA (n=28)	KA (n=27)	Kontrol (n=21)
Septum	E'_m (cm/sn)	8.2 ± 4.5	9.3 ± 2.3	11.0 ± 8.2 *
	A'_m (cm/sn)	9.0 ± 4.5	9.46 ± 1.8	9.33 ± 3.6
	S'_m (cm/sn)	7.9 ± 1.5	7.7 ± 1.2	8.8 ± 2.0
	E'_m / A'_m	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.3 †
Lateral duvar	E'_m (cm/sn)	10.7 ± 3.0 ¥	12.7 ± 3.5	12.1 ± 6.1 †
	A'_m (cm/sn)	11.5 ± 4.7	11.3 ± 2.8	10.6 ± 5.6
	S'_m (cm/sn)	10.1 ± 3.2	10.9 ± 2.8	9.8 ± 2.9
	E'_m / A'_m	0.9 ± 0.3 ¥	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3 †

X±SD

AA:Aktif akromegali KA:Kür akromegali E'_m: Mitral anülüs erken diyastolik doluş hızı, A'_m: Mitral anülüs geç diyastolik doluş hızı, S'_m: Mitral anülüste sistolik hız

* Kontrol vs AA ve Kontrol vs KA p<0.05

† Kontrol vs AA p<0.05

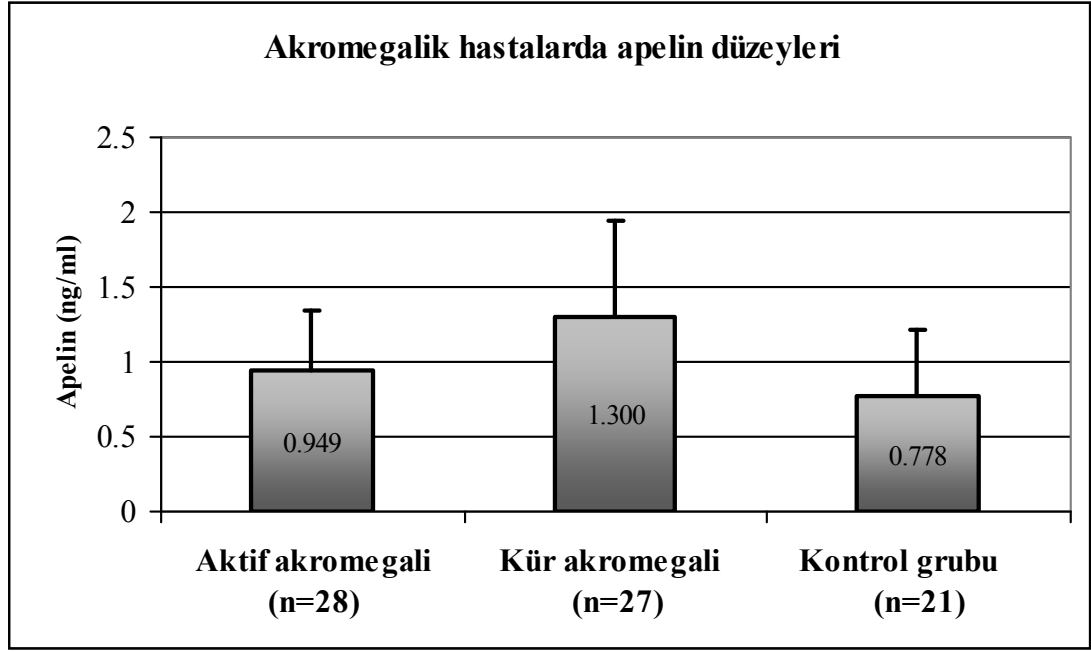
¥ AA vs KA p<0.05

4.5 Plazma apelin düzeyinin çalışma gruplarında dağılımı

Akromegali hastalarında apelin düzeyi kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (Akromegali: 1.12 ± 0.5 ng/ml, Kontrol: 0.7 ± 0.4 ng/ml; $p=0.01$). Aktif akromegali (AA) ve tedavi edilmiş akromegali (KA) grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, AA grubunda apelin düzeyi ortalaması 0.9 ± 0.3 ng/ml, KA grubunda ise 1.3 ± 0.6 ng/ml şeklindeydi. Bu veriler analiz edildiğinde KA grubunda, apelin düzeylerinin hem kontrol grubuna hem kontrolsüz akromegali grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (AA vs KA $p<0.05$; KA vs Kontrol $p<0.01$). AA grubunda ise, istatistiksel anlama ulaşmamakla birlikte, apelin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek idi (Şekil 4.1)

Akromegali hastalarında, hastanın cinsiyeti ayrıca sigara alışkanlığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, hiperlipidemi varlığı ile apelin düzeyi arasında bir ilişki mevcut değildi.

Gruplar arasında apelin düzeyindeki farklılık nedeniyle, ilişkili olabileceği düşünülen çeşitli parametrelerle apelin düzeyi arasında korelasyon varlığı incelendi. Korelasyon analizi için tüm hastalarda apelin ile birlikte yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), GH, IGF-1, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Apo A1, Apo B, lipoprotein (a), sensitif CRP ve BNP düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ayrıca, çeşitli ekokardiyografi parametreleri [Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyone kısalma (FS), mitral erken diyastolik velosite/geç diyastolik velosite oranı (E/A), doku dopplerle lateral duvar ve septumda ölçülen mitral anülüs erken diyastolik doluş hızı (E'_m), Mitral anülüs geç diyastolik doluş hızı (A'_m), Mitral anülüste sistolik hız (S'_m)] ile apelin ilişkisi irdelendi. Akromegali gruplarında bu parametrelere ek olarak, hastalığın tanısından önceki belirtilerin olduğu süre (tanıda gecikme süresi) ve bu sürenin tanıdan sonraki hastalık süresine eklenmesiyle elde edilen tahmini hastalık süreleri ile apelin düzeyi arasındaki ilişki korelasyon analizinde değerlendirildi.



Şekil 4.1 Çalışma gruplarında apelin düzeyinin dağılımı

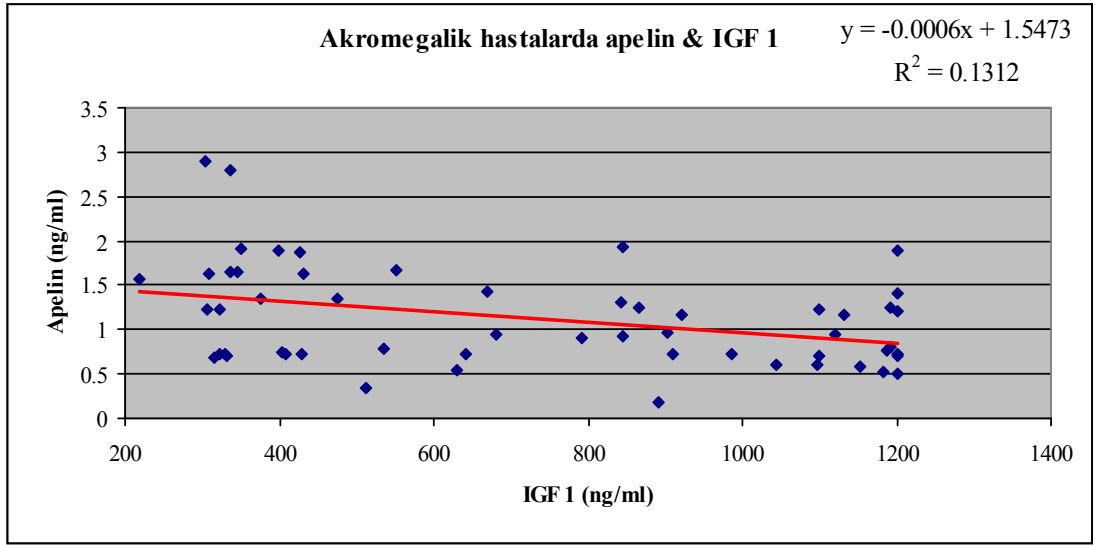
Kontrol grubunda, apelin düzeyi ile ilişkisi araştırılan parametrelerden yalnızca sistolik kan basıncının apelin ile ilişkili olduğu görüldü. Bu grupta sistolik kan basıncı ile apelin arasında zıt yönde bir ilişki tespit edildi ($r = -0.453$, $p = 0.03$). Apelin değerleri ile diyastolik kan basıncı arasında da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yine zıt yönde ilişki vardı. Bu grupta ekokardiyografi parametrelerinin hiçbiri ile apelin arasında ilişki tespit edilemedi.

Akromegali hastalarında apelin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında ilişki mevcuttu. Kontrol grubunda apelin ile kan basıncı arasında zıt yönde bir ilişki mevcutken, akromegaliklerde bu ilişkinin aynı yönde olduğu görüldü ($r = 0.334$, $p = 0.01$). Bu grupta ayrıca HDL-kolesterol düzeyi ve Apo A1 düzeyleri, apelin ile ters yönde ilişkili idi (Sırasıyla $r = -0.363$, $p < 0.01$; $r = -0.280$, $p = 0.03$). Akromegali hastalarında ilginç şekilde serum IGF-1 ve apelin düzeyleri arasında zıt yönde bir ilişki mevcuttu ($r = -0.362$, $p < 0.01$) (Şekil 4.2, Şekil 4.3). Plazma apelin düzeyi ile GH arasında grupların hiçbirinde korelasyon mevcut değildi. Tüm akromegali hastaları birlikte değerlendirildiğinde, hastaların apelin değerleri ile ekokardiyografi parametreleri arasında bir ilişki tespit edilemedi (Tablo 4.7).

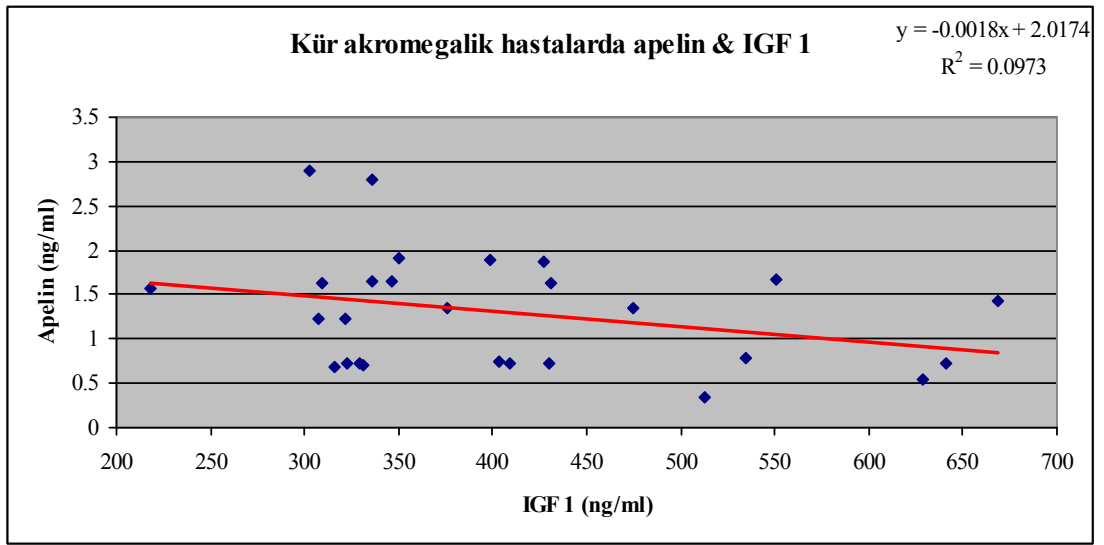
Tablo 4.7 Akromegali ve kontrol gruplarında apelin düzeyi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

Parametre	Akromegali (n=55)		Kontrol (n=21)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş	-0.035	p>0.05	-0.031	p>0.05
Boy	0.050	p>0.05	0.375	p>0.05
Vücut ağırlığı	0.127	p>0.05	-0.041	p>0.05
VKİ	0.138	p>0.05	-0.300	p>0.05
Bel çevresi	-0.028	p>0.05	-0.158	p>0.05
SKB	0.187	p>0.05	-0.453	p=0.03
DKB	0.334	p=0.01	-0.358	p>0.05
GFH	-0.046	p>0.05	-0.182	p>0.05
Serbest T ₄	-0.200	p>0.05	-0.031	p>0.05
LDL-kolesterol	-0.024	p>0.05	-0.133	p>0.05
HDL-kolesterol	-0.363	P<0.01	0.088	p>0.05
ApoA1	-0.280	P=0.03	0.199	p>0.05
ApoB	-0.072	p>0.05	-0.137	p>0.05
Lp(a)	-0.061	p>0.05	-0.004	p>0.05
hs-CRP	0.086	p>0.05	-0.168	p>0.05
BNP	0.051	p>0.05	-0.036	p>0.05
GH	0.071	P>0.05	-0.080	P>0.05
IGF-1	-0.362	P<0.01	0.264	p>0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ApoA1: Apolipoprotein A1, ApoB: Apolipoprotein B, Lp(a): Lipoprotein (a), hs-CRP: High sensitive C-reactive protein, BNP: Beyin natriüretik peptid, GH:Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.



Şekil 4.2 Akromegali grubunda plazma apelin düzeyi ve IGF-1 ilişkisi



Şekil 4.3 Kür akromegali grubunda plazma apelin düzeyi ve IGF-1 ilişkisi

Bir sonraki aşamada AA ve KA gruplarında apelin düzeylerinin farklı olması ve apelin düzeyinin beklenenin aksine hormon hipersekresyonunun kontrol altına alındığı grupta daha yüksek olması sebebi ile bu yüksekliğe katkıda bulunabilecek parametrelerle apelin arasındaki ilişki her iki grupta ayrı ayrı çalışıldı.

Kontrolsüz akromegali grubunda tahmini hastalık süresi ve tanıda gecikme süresi ile apelin düzeyi arasında aynı yönde ilişki mevcuttu (sırasıyla, $r= 0.494$, $p<0.01$; $r= 0.404$, $p=0.03$). Tüm akromegalik grupta görüldüğü gibi kontrolsüz akromegali grubunda da diyastolik kan basıncının apelin değerleri ile aynı yönde ilişkili olduğu görüldü ($r=0.471$, $p<0.01$). AA grubunda apelin düzeyleri ile ekokardiyografik parametreler arasında korelasyon tespit edilmedi.

Kür akromegali grubunda, AA grubunda olduğu gibi tanıda gecikme süresi ve diyastolik kan basıncı parametreleri ile apelin arasında aynı yönde ilişki mevcuttu (sırasıyla, $r= 0.500$, $p<0.01$; $r= 0.441$, $p=0.02$). Bu grupta ayrıca lipoprotein (a) düzeyi ile apelin aynı yönde ilişkiliydi ($r=0.410$, $p=0.03$). Ayrıca ekokardiyografik parametrelerden LVEDD ve LVESD değerleri ile apelin düzeyi arasında aynı yönde korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r=0.402$, $p=0.03$; $r=0.414$, $p=0.03$) (Tablo 4.8).

Alternatif bir kardiyak belirteç olan beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri gruplar arasında istatistiksel fark göstermemekle birlikte ortalama AA grubunda daha yüksek görünmekteydi. (AA: 15.5 ± 5.8 pg/ml, KA: 10.1 ± 8.2 pg/ml, Kontrol: 12.2 ± 7.7 pg/ml). BNP düzeyinin kardiyak fonksiyonlarla ilişkisi incelendiğinde, BNP'nin aktif akromegali grubunda ejeksiyon fraksiyonu, miyokardiyal sistolik hız (S_m') gibi sistolik fonksiyon belirteçleri ile negatif korelasyon gösterdiği görüldü (BNP vs EF: $r=-0.467$, $p=0.01$; BNP vs septum S_m' : $r=-0.545$, $p=0.04$). Kür akromegaliklerde, BNP düzeyi ile ekokardiyografi parametreleri arasında bir korelasyon tespit edilemedi.

Tablo 4.8: Hastalık aktivitesine göre iki farklı akromegali grubunda apelin düzeyi ile çeşitli parametrelerin ilişkisi

Parametre	AA (n=28)		KA (n=27)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş	0.121	p>0.05	-0.079	p>0.05
Tahmini hastalık süresi	0.494	p<0.01	0.047	p>0.05
Tanımda gecikme süresi	0.404	p=0.03	0.500	p<0.01
Boy	-0.096	p>0.05	0.069	p>0.05
Vücut ağırlığı	0.122	p>0.05	0.096	p>0.05
VKİ	0.301	p>0.05	0.057	p>0.05
Bel çevresi	-0.180	p>0.05	-0.034	p>0.05
SKB	0.251	p>0.05	0.249	p>0.05
DKB	0.471	p=0.01	0.441	P=0.02
GFH	0.039	p>0.05	-0.152	p>0.05
Serbest T ₄	-0.128	p>0.05	0.016	p>0.05
LDL-kolesterol	-0.083	p>0.05	-0.042	p>0.05
HDL-kolesterol	-0.318	p>0.05	-0.379	p>0.05
ApoA1	-0.304	p>0.05	-0.328	p>0.05
ApoB	-0.071	p>0.05	-0.136	p>0.05
Lp(a)	-0.151	p>0.05	0.410	P=0.03
hs-CRP	0.406	P=0.03	-0.115	p>0.05
BNP	0.056	p>0.05	0.236	p>0.05

AA: Aktif akromegali, KA: Kür akromegali, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ApoA1: Apolipoprotein A1, ApoB: Apolipoprotein B, Lp(a): Lipoprotein (a), hs-CRP: High sensitif C-reaktif protein, BNP: Beyin natriüretik peptid

5. TARTIŞMA

Akromegali, ortaya çıkan kardiyovasküler sorunlar ve malignite sıklığında artış nedeniyle morbiditenin yanında mortalitenin de arttığı bir endokrin hastalıktır. Hastalarda yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin etkisi ile kalpte ve vasküler sistemde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır (117). Kalpte; hipertansiyon, diabetes mellitus gibi faktörler yokluğunda ortaya çıkan bu spesifik değişiklikler hastalığın erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkmaktadır, fakat bu değişikliklerin semptom olarak kliniğe yansması yıllar içinde gerçekleşmektedir. Bu durum, hastalığın kalp tutulumunun fark edilmeyip ilerlemesine yol açmaktadır. Akromegali hastalarında kardiyak semptomlar ortaya çıktıktan sonra, çoğunlukla kalpte ventrikül dilatasyonu gibi geri dönüşümsüz değişikliklerin ortaya çıkmış olduğu kabul edilir. Kalp tutulumunun erken evrelerinde verilen küratif tedavi ile kardiyak disfonksiyonun gerilediği bir çok çalışmada gösterilmiştir (85, 118, 119). Primer hastalığın tedavisi yanında bu hastalarda sıklığı artmış olan diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi müdahale edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin de sıkı kontrolü gereklidir. Erken dönemde ortaya çıkan kardiyak patofizyolojik ve yapısal değişiklikler standart ekokardiyografi ile tespit edilememekte, bu sebeple akromegalik kalp tutulumu tanısı atlanabilmektedir. Son dönemde klinik çalışmalarda, araştırma amacıyla kullanılan doku Doppler incelemesinin bu hastalarda erken dönemdeki diyastolik ve sistolik disfonksiyonu belirlemede 2D ekokardiyografi ve Doppler ekokardiyografiye göre üstün olduğu gösterilmiştir (120). Doku Doppler Ekokardiyografi henüz rutin ekokardiyografi pratiğinde yer almamaktadır. Akromegali hastalarında kalp tutulumunun erken asemptomatik fazında kardiyak tutulumu belirleyebilen bir yöntem ya da tetkik, bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların erken dönemde tanınmasını ve hastalık ilerlemeden gerekli önlemlerin alınmasını sağlayacaktır.

Çalışma popülasyonu bilinen yapısal kalp hastalığı olmayan akromegali olgularından ve sağlıklı kontrollerden oluşturulmuştur. Hastalar, hastalık aktivitesinin kardiyak belirteçler üzerine etkisinin incelenebilmesi amacıyla aktif akromegali ve kür olmuş akromegali olarak iki gruba ayrılmıştır.

Akromegalinin yavaş ve gizli seyri nedeniyle tanıda genellikle geç kalındığı bilinmektedir (121). Retrospektif epidemiyolojik çalışmalarda hastalık tanısının yaklaşık 4 ile 10 yıla kadar geciktiği tespit edilmiştir (1, 122). Tıbbi takibin olmadığı bu prelinik evrede yüksek GH'unun etkileri yanında diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik sorunların da kontrolsüz kalması sebebi ile kardiyovasküler risk daha da artmaktadır. Hastalarda tedavi ile kür sağlanması sonucu kardiyak fonksiyonlarda düzelme görülmekle birlikte, tedavi öncesi uzun süre yüksek GH düzeylerinin kalpte yaptığı yapısal değişiklikler tamamen düzeltilememektedir. Colao ve arkadaşları, erken evre akromegali hastalarında altı aylık okreotid tedavisi sonrası sol ventrikül hipertrofinde belirgin gerilemenin yalnızca tanı öncesi klinik belirtileri beş yıldan kısa süredir var olan grupta görüldüğünü, beş yıldan uzun süreli prelinik evresi olan hastalarda sol ventrikül kitle indeksinde gerileme görülmekle birlikte bu hastalarda hipertrofinin kalıcı olarak kaldığını kaydetmişlerdir (123). Araştırmamızdaki kür akromegali grubundaki hastalar incelendiğinde, bu hastalarda hastalık belirtilerinin başladığı ve hormon hipersekresyonuna maruz kalınan prelinik evrenin daha uzun olduğu görülmüştür. Araştırmamızda da kür elde edilmiş bu hasta grubunda, sistolik disfonksiyon parametrelerinin etkin tedaviye rağmen sebat ettiği gözlenmiştir.

Akromegali hastalarında kilo alımı, yağ dokusunun artışı şeklinde değil yağsız vücut kitlesinin artması şeklinde olur. Obezitede görülen boy ve vücut ağırlığı arasındaki zıt yönlü ilişki akromegaliklerde görülmez. Bu hastalarda boy ve vücut ağırlığı genellikle birbirine paralel olarak artar, bu sebeple vücut kitle indeksi hastalardaki obeziteyi yansıtmakta yetersiz kalır (124). Bu verilere paralel olarak, araştırmada hasta grubunda vücut kitle indeksinde artış görülmemekle birlikte, abdominal (viseral) obezitenin göstergesi olan bel çevresinin kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür.

Aktif akromegali grubu diyastolik kan basıncı açısından kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken, sistolik kan basıncı değerleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bu çalışmamızda aktif akromegali grubundaki hipertansiyon sıklığı (%46.4), ülkemizde tespit edilmiş olan hipertansiyon sıklığından (%31.8) belirgin olarak daha yüksektir (125). Hipertansiyon sıklığı akromegalide artmıştır ve

artmış plazma hacmi, endotel disfonksiyonu, vasküler yatakta GH'unun direkt etkisi ile ortaya çıkan trofik etki gibi çeşitli faktörler etyopatogeneizde sorumlu tutulmuştur (126,127). Özellikle Folkow'un ortaya attığı hipotezde, akromegali hastalarında GH fazlalığı sonucu, periferik rezistans damarlarının duvarlarında kalınlaşma oluşmaktadır (79). Bunun sonucunda, periferik vasküler direnç artışı olmakta ve klinikte sistolik hipertansiyondan çok diyastolik hipertansiyon daha belirgin olmaktadır. Framingham kalp çalışmasında diyastolik hipertansiyonun 50 yaş altı popülasyonda en önemli kardiyovasküler belirteç olduğu ortaya konulmuştur (71). Bu sebeple, diyastolik hipertansiyonun daha ön planda görüldüğü akromegali hastalarında, diyastolik kan basıncının normal tutulması önemli bir tedavi hedefi olarak benimsenmelidir.

Çalışmamızda, hastalığın aktif olduğu grupta diabetes mellitus sıklığının (%35.7) daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca aktif akromegali grubu yanında kontrol akromegali grubunda da açlık plazma glukozu değerleri, kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus akromegalide sık görülen klinik durumlardır. Farklı serilerde bozulmuş glukoz toleransı akromegaliklerin %16-46 sında, aşikar diabetes mellitus ise %19-56'sında görülmektedir (128). Büyüme hormonunun insülin karşıtı etkileri sonucu karaciğerde ve periferik dokuda insülin direnci ve beraberinde hiperinsülinemi gelişmektedir (129). Major kardiyovasküler olay riskini arttıran diabetes mellitus ve glukoz intoleransı, akromegali hastalarında tedavi ile büyük oranda geri döndürülebilmektedir. Fakat tedavi sonrası hastalarda hiperinsülinemi daha düşük düzeyde de olsa devam etmektedir (130).

Ellibeş akromegali hastasının 24'ü (%44.5) çalışmaya dahil edildiğinde hiperlipidemi tanısı almıştı. Hastaların lipid profilleri incelendiğinde, yalnızca lipoprotein (a) düzeyinin hem aktif hem de kür edilmiş grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Lipoprotein (a) artışı akromegalide en sık görülen lipid metabolizma bozukluğudur. Bu çalışmada gösterilememekle birlikte GH düzeyi ile lipoprotein (a) düzeyi arasında aynı yönde korelasyon gösteren çalışmalar bulunmaktadır (131,132). Bu sebeple GH'unun lipoprotein (a) sentezini doğrudan arttırdığı hipotezi öne sürülmüştür. Akromegalide kardiyovasküler risk oluşturan bir başka lipid

metabolizma bozukluğu ise, küçük yoğun LDL partikülü oranının artmış olmasıdır (133). Bir başka deyişle, akromegalide “hiperlipidemi”den çok “dislipidemi” tablosu ön planda görülmektedir.

Akromegali hastalarında glukoz metabolizmasındaki bozuklukların sıklığı hipertansiyon sıklığı ile paralellik gösterir (134). Hastalarda ayrıca yağ redistribüsyonu nedeniyle abdominal obezite sıklığı artar (1). Hastaların büyük kısmının hiperinsülinemik, glukoz intoleran, hipertansif ve santral obez olduğu akromegali, metabolik sendrom tablosunun sık görüldüğü bir endokrin hastalık profilini oluşturur. Çalışmamızda IDF tanı kriterleri (116) kullanılarak yapılan metabolik sendrom tanımlaması sonucunda, aktif akromegali hastalarının %39’unda, kür akromegali grubunun %37’sinde metabolik sendrom tanısı mevcuttur. Bu sıklık, ülkemizde tespit edilmiş olan metabolik sendrom sıklığından (%33.9) yüksek görünmektedir (135).

Akromegali hastalarında sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus ya da kardiyak aritmi gibi predispozan faktörler yokluğunda, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak fonksiyonlarda azalmayla seyreden spesifik bir kardiyomiyopati geliştiği bilinmektedir. Hastalığın erken evresinde, henüz kardiyak disfonksiyon bulguları ortaya çıkmadan önce başlayan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler bulunmaktadır. Kalpte başlangıçta diyastolik fonksiyon parametrelerinde bir değişiklik görülür. Sistolik disfonksiyon bulgularının henüz ortaya çıkmadığı bu sürede standart ekokardiyografi yerine son dönemde önem kazanan doku Doppler inceleme (TDI) kullanılmasının daha yararlı olduğu gösterilmiştir (9,10,136).

Bu çalışmada klasik iki boyutlu ekokardiyografik incelemede en önemli sistolik fonksiyon parametreleri olan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyone kısalma (FS), akromegali gruplarında farklılık göstermemiştir. Sistolik fonksiyonları dolaylı olarak gösteren sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), kür olmuş akromegali grubunda daha yüksek bulunmuştur. Kalp kitlesindeki artışı dolaylı olarak yansıtabilen parametrelere (sol ventrikül diyastolik arka duvar kalınlığı, sol ventrikül diyastolik septum kalınlığı) bakıldığında, istatistiksel anlama ulaşmasa da ortalamaları akromegalik hastalarda daha yüksek görünmektedir.

Doppler Ekokardiyografi incelemesinde, diyastolik doluşun erken dönemde (E) ve geç dönemdeki (A) içeakım oranı (E/A), diyastolik fonksiyonlarla ilgili bilgi verir (137). Diyastol sırasında kan atriumdan ventriküle geçerken, kanın büyük kısmı erken dönem olarak adlandırılan süreçte atriumun kontraksiyonu sonucu ventriküllere aktif olarak geçirilir; geriye kalan küçük bir kısım ise geç dönemde pasif olarak geçer. Diyastolik disfonksiyon sürecinde, ventrikül doluşuna atrial kontraksiyonun katkısı azalacağı için E/A oranı, bu tabloyu tanımlamada kullanıma girmiştir. Bu çalışmada, aktif akromegali grubunda bu oranın ve erken diyastolik velositenin (E) azalmış olarak bulunması bu gruptaki diyastolik disfonksiyona işaret etmektedir.

Doku Doppler incelemede aktif akromegali grubunda lateral duvar ve septumda yapılan ölçümlerde E_m'/A_m' oranı belirgin olarak düşük bulunmuştur. Kür akromegali grubunda da istatistiksel anlama ulaşmasa da bu oranın ortalamasının kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür.

Kür akromegali grubunda sistolik parametrelerde bozulmanın daha belirgin olması, bu hastalarda tanı öncesi geçen sürenin (prelinik evre) daha uzun olmasına bağlanabilir. Bu hastalar daha geç tanı almış oldukları ve tanı öncesi daha uzun süre yüksek GH etkisine maruz kaldıkları için hastalarda prelinik evrede kardiyak yapısal değişiklikler ortaya çıkmış olması olasıdır. Tanı sonrası bu hastalarda tedavi ile kür sağlanmış olsa da kalpteki değişiklikler tamamen gerilememiş olabilir.

Plazma apelin düzeyi, kontrollerle karşılaştırıldığında akromegali hastalarında artmış olarak bulunmuştur. Hastalık aktivitesinin plazma apelin düzeyine etkisi olup olmadığını araştırmak amacıyla aktif akromegali ve tedavi edilmiş akromegali gruplarına ayrı ayrı bakıldığında, ilginç olarak kür olmuş akromegali grubunda apelin düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Apelin, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri araştırılmakta olan yeni bir adipokindir. Potent bir vazodilatör olan apelinin uygulanması sonucu denekte kısa sürede hipotansiyon oluşmaktadır. Bu etki nitrik oksit aracılığıyla venodilatasyon yaratması sonrası gerçekleşmektedir. Ayrıca miyokard dokusunda hücre içi kalsiyum miktarını ve duyarlılığını artırarak miyokardiyal kontraktileti artırır. Kardiyak

disfonksiyonun erken döneminde (NYHA Evre I-II), sistemik vasküler direnci düşürücü ve miyokard kontraktilesini arttırıcı etkisi olan apelin düzeyinde kompensatuar bir artış olduğu ortaya konmuştur (108, 109). Kardiyak disfonksiyonun ileri evresinde apelin düzeyleri tekrar normal düzeylere dönmektedir. Çalışmamızda, ileri evre kalp yetmezliği olan vakalar dahil edilmediği için, kalpte yapısal bozukluğu olan tüm hastalarda apelin düzeyinin artmış olduğu hipotez edilmiştir.

Araştırmada akromegali hastalarında görülen apelin artışı iki farklı şekilde açıklanabilir. İlk olarak, bu hastalarda varolan asemptomatik kardiyak disfonksiyon sonucu apelinin kompensatuar olarak artmış olabileceği düşünülebilir. İkinci bir açıklama ise, yüksek büyüme hormonunun direkt etkisi ile apelin düzeylerinin artmış olabileceğidir. Literatürde GH'unun apelin üzerine ilişkisinin incelendiği yalnız bir çalışma bulunmaktadır. Kralisch ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları bu çalışmada, farelere GH verildiğinde fare adipositlerinde apelin m-RNA ekspresyonunun ve apelin sekresyonunun attığı gösterilmiştir (23). Fakat bu deneysel veri, başka bir deneysel veya klinik çalışma ile henüz doğrulanmamıştır. Bu iki açıklama gözönüne alındığında, akromegali hastalarında hastalık aktifken, bir diğer deyişle GH düzeyleri yüksek iken, apelin artışının daha fazla olması beklenmektedir. Fakat bu çalışmada, akromegali hastaları içinde kür elde edilmiş hasta grubunda apelin düzeyi aktif akromegali grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sebeple, apelinin hastalık aktivitesinden bağımsız olarak arttığı düşünülmüştür.

Akromegali hastalarında tahmini hastalık süresi ve tanıdan önce klinik belirtilerin süresi, apelin düzeyleri ile aynı yönde ilişki göstermektedir. Bir diğer deyişle, hastalık aktivitesi ne olursa olsun, geç tanı alan hastalarda apelin düzeyi yüksek bulunmaktadır. Kür akromegali grubunda, tanı öncesi gecikmenin ve toplam tahmini hastalık süresinin daha uzun olduğu göz önüne alınır, buna paralel olarak apelin düzeyinin de daha yüksek olacağı öngörülebilir.

Yapılan analizde serum IGF-1 düzeyi ile apelin arasında zıt yönde ilişki olduğu görülmüştür. IGF-1'in fizyolojik etkileri incelendiğinde apelin molekülüne benzer etkileri olduğu görülmektedir. IGF-1'in fare modellerinde potent bir vazodilatör olduğu ortaya konulmuştur (138). IGF-1 knockout farelerde, çeşitli uyarılara

vazorelaksasyon yanıtının bozulduğu, periferik vasküler direncin arttığı gösterilmiştir (139). IGF-1 uygulanması sonrası, vazodilatasyon ve kan basıncında dramatik bir düşüş oluşmuştur (140). IGF-1'in vazodilatör etkisinin nitrik oksit aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (138, 141). Apelin molekülünün de potent nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yaptığı ve kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir (101, 142). Bu iki molekülün vasküler sistemde etki göstermek için ortak mekanizmaları kullandığı göz önüne alınırsa, birbiri ile yarış içinde olabilecekleri akla gelmektedir. Bu durum, çalışmamızda serum IGF-1 düzeyleri yüksek olan ve ekokardiyografik olarak yapısal kardiyak değişiklikleri gösterilmiş olan aktif akromegali grubunda apelin düzeyinin beklenenden daha düşük olmasına bir neden teşkil edebilir. Fakat bu konuda daha net fikirler elde edebilmek için, apelin ve IGF-1 moleküllerinin etkileşimlerinin incelendiği deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

IGF-1'in apelin ile muhtemel etkileşimi nedeniyle, apelinin akromegali hastalarındaki plazma düzeyinin hastalardaki kardiyovasküler parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesinde hormonal kontrolün sağlanmış olduğu tedavi edilmiş akromegali hastalarının verilerinin kullanılması daha sağlıklı olacaktır. Kür akromegali grubunda 2D ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi (TDI) ile sistolik fonksiyonları dolaylı olarak yansıtan LVEDD ve LVESD'ın arttığı görülmüştür. Malyszka ve arkadaşları, erken evre kalp yetmezliği vakalarında serum apelin düzeyi ile LVEDD ve LVESD arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (143). Bizim çalışmamızda da, KA grubunda kalpte ortaya çıkan bu yapısal değişikliğe yanıt olarak beklenildiği şekilde plazma apelin düzeyinin de arttığı ayrıca LVEDD ve LVESD ile apelin düzeyi arasında aynı yönde korelasyon olduğu görülmüştür.

Apelinin hipotansif etkisi nedeniyle kan basıncı ile arasında zıt yönde ilişki olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada kontrol grubunda sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ile apelin düzeyi arasındaki zıt yöndeki ilişki teyit edilmiştir. Fakat akromegalik hasta grubuna bakıldığında apelin ve kan basıncı arasında aynı yönde ilişki olduğu görülmüştür. Bu sonuç, akromegali hastalarında apelinin hipotansif etkisine direnç gelişmiş olabileceğini akla getirmektedir.

Beyin natriüretik peptid (BNP), kardiyak disfonksiyonun tanısında etkinliği kanıtlanmış, prognostik özelliği de olan bir kardiyak belirteçtir. Bu araştırmada, çalışma gruplarındaki BNP düzeyine bakıldığında, aktif akromegali grubunda, BNP düzeyinde istatistiksel farklılık oluşturmayan hafif bir artış mevcuttur. Gerek hasta gruplarında gerekse kontrol grubunda BNP ile apelin arasında korelasyon gösterilememiştir. BNP düzeyi ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki irdelendiğinde, BNP'nin aktif akromegali grubunda ejeksiyon fraksiyonu, doku doppler S_m' (miyokardiyal sistolik velosite) gibi sistolik fonksiyon belirteçleri ile zıt yönde korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Sistolik parametrelerinde bozukluk tespit edilmiş olan kür akromegali grubunda ise, BNP düzeyinin ekokardiyografi parametreleriyle ilişkili olmadığı görülmüştür. Bir diğer deyişle, BNP düzeyi aktif akromegali grubunda, apelin ise kür akromegali grubunda sistolik kardiyak parametrelerle ilişkili bulunmuştur.

Akromegalide kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirildiği ve bu risk faktörlerinin plazma apelin düzeyi ile ilişkisinin araştırılmasının hedeflendiği kesitsel gözlemsel klinik çalışmada akromegali hastalarında kardiyovasküler etkileri bilinen bir adipokin olan apelinin plazma düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Akromegali hastaları, hastalık aktivitesine göre aktif akromegali ve tedavi edilmiş akromegali olarak iki gruba ayrıldığında, tedavi edilmiş grupta apelin düzeyi, aktif gruba ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Akromegali grubunda apelin düzeyinin tanı öncesi belirtilerin olduğu süre (tanıda gecikme süresi) ile aynı yönde, serum IGF-1 düzeyi ile zıt yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazma apelin düzeyinin, diyastolik parametrelerden çok sistolik kalp fonksiyonlarının göstergesi olan sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapı (LVEDD, LVESD) ile ilişkili olduğu görülmüş ve bu parametrelerin tedavi edilmiş akromegali grubunda daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir.

Akromegali sürecinde kardiyovasküler mortalite riskinin en önemli belirteci olarak serum GH düzeyi görülmektedir (144). Tedavi ile GH düzeyinin <2.5 mcg/L olarak tutulması, bu hastalarda mortaliteyi en belirgin azaltan faktör olarak tespit edilmiştir (145). Hastalık kontrolü belirgin olarak mortaliteyi azaltmakla birlikte, kür akromegali grubunda artmış kardiyovasküler risk devam etmektedir. Bu araştırmada,

geleneksel majör kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığının akromegalik hastalarda arttığı ve bu risk faktörlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kür akromegali grubunda ekokardiyografik olarak tespit edilmiş kardiyak değişiklikler ve apelin düzeyi yüksekliği nedeniyle bu hastalarda hastalık aktivitesinden ve majör kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk olduğu sonucu çıkarılabilir. Plazma apelin düzeyi, primer hastalığın kontrol altına alınmış olduğu bu grupta, sebat eden kardiyovasküler riskin bir belirteci olabilir. Kür elde edilmiş olsa da, akromegali hastalarında yüksek hormon düzeylerine maruziyetin olduğu tanı ve tedavi öncesi süre uzadıkça, kardiyak yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkacaktır. Bu durum akromegalide erken tanının ne denli önemli olduğunun önemli bir kanıtını teşkil etmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Akromegalide en önemli mortalite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır.
2. GH fazlalığı sonucu, majör kardiyovasküler risk faktörleri olarak kabul edilen diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite sıklığı artmaktadır. Bu sebeple, kardiyovasküler riski en aza indirebilmek için primer hastalığın tedavisi yanında bu faktörlerin de yakın takibi ve tedavisi gereklidir.
3. Bağımsız risk faktörlerinin yokluğunda da akromegalide kalpte spesifik kardiyomiyopati gelişmektedir.
4. Doku Doppler inceleme akromegalide kalp tutulumunu değerlendirmede yararlı bir tetkiktir.
5. Plazma apelin düzeyi, akromegali hastalarında kür elde edildikten sonra devam eden kardiyovasküler riskin belirlenmesinde bir belirteç olabilir. Prognostik değerinin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Akromegali hastalarında plazma apelin düzeyi, serum IGF-1 düzeyi ile zıt yönde korelasyon göstermiştir. Bu iki molekülün birbiri ile ilişkisinin ve etkileşiminin inceleneceği deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
7. Akromegali hastalarında kardiyak tutulumun ve dolayısıyla mortalitenin önemli bir belirleyicisi, hastalar tanı almadan önce klinik belirtilerin olduğu süredir. Hastalarda tanı geciktikçe, verilen tedavi ile yapısal ve metabolik değişikliklerin geri döndürülebilme şansı azalmaktadır. Bu sebeple hastalıkta erken tanının öneminin kavranması, toplumun ve hekimlerin hastalık konusunda farkındalığının artırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004). Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev*, 25(1):102-152.
2. Extabe J, Gaztambide S, Lathera P, Vasquez JA (1993). Acromegaly: An epidemiological study. *J Endocrinol Invest*, 16:181-187.
3. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Hertson HK, (1994). Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41:95-102,
4. Velasco RL, Escobar HF, Vega MB, Villa E, Sancho JM, Moya JL, Robles RG (1997). Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1047-1053.
5. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, Oliviero U, Sacca L (2000). Cardiovascular effects of short term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:179-182.
6. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Bonadduce D, Salvatore M, Lombardi G (2002). Cardiovascular consequences of early onset GH excess. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:3097-3104.
7. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Feretti E, Ferone D, GArgiulo P, Petretta M, Taburrano G, Lombardi G, Liuzzi A (2000). Systemic heypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:193-199.
8. Colao A, Vitale G, Pivonella R, Ciccarelli A, Soma C, Lombardi G (2004). The heart, an endorgan of growth hormone action. *Eur J Endoc*, 151:93-101.
9. Mercurio G, Zoncu S, Colonna P, Cherchi P, Mariotti S, Pigliaru F, Petrini L, Illiceto S (2000). Cardiac dysfunction in acromegaly: evidence by pulsed wave tissue doppler imaging. *Eur J Endoc*, 143:363-369.
10. Galderisi M, Colao A, Vitale G, Bianco A, Rosario P, Gaetano L (2006). Pulsed tissue Doppler identifies subclinical myocardial biventricular dysfunction in active acromegaly. *Clin Endocrinol*, 64:390-397.
11. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE (2008). Adipose tissue: The new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*, 4:167-175.

12. Gualillo O, Gonzalez J, Lago F (2007). The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: Physiologic & clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*, 17(8):275-283.
13. Beltowski J (2006). Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit*, 12(6):112-119.
14. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Osaka CAD Study Group (2003). Coronary artery disease: Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Ather Thromb Vasc Biol*, 23:85-89.
15. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, Videback R, Andersen CB, Boesgaard S, Friishansen L (2006). Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept*, 133:134-138.
16. Losano GA (2005). On the cardiovascular activity of apelin. *Cardiovasc Res*, 65(1):73-82.
17. Berry MF, Pirolli TJ, Burdick J, Morine KJ, Gardner TS, Woo Yj, (2004). Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation*, 110(11 Suppl):187-193.
18. Miettinen KH, Mayga J, Vanninen ES, Punnonen KR, Ylitalo K, Peuhkurinen KJ (2007). Utility of plasma apelin and other indices of cardiac dysfunction in the classical assesment of patients with dilated cardiomyopathy. *Regul Pept*, 140(3):178-184.
19. Ashley E, Chun H, Quertermous T (2006). Opposing cardiovascular roles fro the angiotensin and apelin signaling pathways. *J Molec Cell Cardiol*, 41:778-781.
20. Karen SL, Aimin XU, Kathrin CB, Wong LC, Tiu AC, Tam S (2004). Serum adiponectin is reduced in acromegaly and normalized after correction of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(11):5448-5453.
21. Silha JV, Krsek M, Hana LJ (2003). Pertubations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance. *Clin Endocrinol*, 58:736-742.
22. Ronchi CL, Carbetta S, Cappiello V, Marpurgo PS, Giovoli C, Beck P, Arasio M, Spada A (2004). Circulating adiponectin levels and cardiovascular risk factors in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol*, 150:663-669.

23. Kralisch S, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M (2007). Growth hormone induces apelin mRNA expression and secretion in Mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept*, 139:84-89.
24. Anat BS, Shlomo M (2008). Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 37:101-122.
25. Verga A, a singular case of prospectasia. *Bernasconi Ged Rendiconti del Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere* 1:110-117
26. Lane JA, Laws ER (2001). History of acromegaly. Wass J, ed *Handbook of acromegaly*. Bristol, UK:Bioscientifica:1-16.
27. Marie P (1886) Sur deux cas d'acromegalie. *Rev Med*, 6:297-299.
28. Cushing H (1909). Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg* 50:1002-1017.
29. Melmed S (2006). Medical Progress: Acromegaly. *N Engl J Med*, 355(24):2558-2573.
30. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ (1994). Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol*, 41:95-102.
31. Orme S, McNally RS, Cartwright RA, Belchetz PE (1998). Mortality and incidence in acromegaly:a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:2730-2734.
32. Renehan AG, Shalet SM (2002). Acromegaly and colorectal cancer:risk assesment should be based on population based studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:1909
33. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K (2008). The prevalance of benign and malignant tunors in patients with acromegaly at a single institute, *Endocrine J*, 55(1):67-71.
34. McNally RS, Cartwright RA, Belchetz PE (1998). Mortality and incidence in acromegaly:a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:2730-2734.
35. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT (1998). Long term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:3419-3426.
36. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN (1993). An audit of outcome treatment in acromegaly. *Q J Med*, 86:293-299.

37. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML (1998). Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest*, 12:968-975.
38. Strasburger CJ, Bidlingmaier M (2005). How robust are laboratory measures growth hormone status. *Horm Res*, 64:1-5
39. Freda PU, Reyes CM, Naruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN (2003). Basal and glucose suppressed GH levels less than 1 microgram/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary*, 6:175-180.
40. Stoffel-Wagner B, Springel W, Bdlingmeier F (1997) a comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clin Endocrinol*, 46:531-537.
41. Frohman LA. Ectopic hormone production by tumors: growth hormone releasing factor. *Neuroendocrine Perspect*, 3:201-224.
42. Erbas T (2008), Akromegali. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu, Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu, genişletilmiş ve güncellettirilmiş 3. Baskı, 16-21.
43. Cook D (2004). AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endoc Pract*, 10:213-224.
44. Giustina A, Barkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohmen L, Melmed S (2000). Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:526-529.
45. Colao A, (2008). GH, IGF-1 axis and cardiovascular system: Clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69(3):347-58.
46. Hjalmarson A, Isoksson O, Ahren K (1999). Effects of growth hormone and insulin on amino acid transport in perfused rat heart. *Am J Physiol* 277:1795-1802.
47. Mathews LS, Enberg B, Norsstedt G (1999). Regulation of rat GH gene expression. *J Biol Chem*, 274:9905-9910.
48. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Revel-Chion R (2001). Cardiac mass and function, carotid intima media thickness, lipoprotein levels in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(3):1061-1065.
49. Chen DB, Wang L, Wang PH (2000). IGF-1 retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci*, 67:1683-1693.
50. Wahlander H, Isgaard J, Jenische E, Friberg P (1992). Left ventricular IGF-1 increases in renal hypertension. *Hypertension*, 19:25-32.

51. Hanson MC, Kaneth AF, Alexander RWi Delafontaine P (1993). Induction of cardiac IGF-1 gene expression in pressure overload hypertrophy. *Am J Med Sci*, 306:69-74.
52. Freestone NS, Ribaric S, Mason WT (1996). The effect of IGF-1 on adult rat cardiac contractility. *Molec Cell Biochem*, 163:223-229.
53. Denti L, Annovi V, Cattadori E, Valenti G (2004). IGF-1 as a predictor of ischemic stroke outcome in elderly. *Am J Med*, 117:312-317.
54. Colao A, Di Somma C, Vitale G, Filippeli KM, Lombardi G (2003). Influence of GH on cardiovascular health and disease. *Treat Endocrinol*, 2(5):347-356.
55. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Ferone D, Merola B (1997). Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J Endocrinol*, 55:33-37.
56. Svensson J, Johannson G. Long term efficiency and safety of somatropin for adult growth hormone deficiency. *Treat Endocrinol*, 2(2):109-120.
57. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G (2001). Growth hormone and heart. *Clin Endocrinol*, 54:137-154.
58. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma R, Pivonello R, Colao A (2006). Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol* 23:211-217.
59. Kahaly G, Olshausen KV, Boor S, Beyer J, Meyer J (1992). Ahythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J*, 13:51-56.
60. Colao A, Spinelli L, Marcullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, Vitale G, Bonaduce D, Lomberdi G (2003). High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly:an observational analytical prospective case control study. *J Clin Endocrinol Metab*, 88:3196-3201.
61. Klaaw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Crossmit EP, Pereria AM (2006). Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *GH IGF-1 Res*, 16:101-107.
62. Fazio S, Cittadini A, Sobatini D, Merola B, Colao A, Biondi B, Lombardi G, Sacca L (1993). Evidence of biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J*, 14:26-33.
63. Galderisi M, Vitale G, Bianco A, Colao A (2006). pulsed tissue Doppler identifies subclinical myocardial biventricular dysfunction in active acromegaly. *Clin Endocrinol*, 64:390-397.

64. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guera S, Corsello S, Crea F, Leri A, Kajstura J, Anversa P, Maseri A (1999). Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation*, 99:1426-1434
65. Liea JT, Grossman SJ (1980). Pathology of the heart in acromegaly:anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*, 100:41-52.
66. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Sacca L (2000). Cardiovascular effects of short term hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:179-182.
67. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G (2002). Cardiovascular consequences of early onset growth hormone excess, *J Clin Endocrinol Metab*, 87:3097-3104.
68. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, Perretta M, Tamburrano G, Lombardi G, Liuzzi A (2000). Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:193-199
69. Erbas T, Erbas B, Usman A, Bekdik CF (1992). Assessment of left ventricular dysfunction in acromegalic patients using radionuclide ventriculography parameters. *Cardiology*, 80 (3-4):172-179.
70. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Baldelli R, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, Perretta M, Tamburrano G, Lombardi G, Liuzzi A Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly:a radionuclide angiographic study. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:1518-1523
71. Levy D, Garrison Rj, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP (1990). Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 322:1561-1566.
72. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dages N, Ose C, Erbel R, Mann K (2001). Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55:201-207.
73. Lie JT, Grossman SJ (1980) Pathology of heart in acromegaly. *Am Heart J*, 100:41-52.
74. Ohtsuka H, Kamiya I, Aizawa T, Yamada T (1995). Hypertension in acromegaly: Hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-1 production. *Endocr J*, 42:781-787.
75. Deray G, Chanson P, Maistre G, Legrand JC (1990). Atrial natriuretic factor in patients with acromegaly. *Eur J Clin Pharmacol*, 28:409-413.

76. Davies DL, Beatal GH, Teasdale GM (1995). Body composition, blood pressure and the renin angiotensin system in acromegaly before and after treatment. *J Hypertens*, 3:413-415.
77. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC (1999). Diurnal rhythm of plasm catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:2458-2467.
78. Pietrobelli DJ, Akopian M, Olivieri AO, Renauld A, Garrido D, Artese R, Feldstein CA (2001). Altered circadian blood pressure profile in patients with active acromegaly. Relationship with left ventricular mass and hormonal values. *J Hum Hypertens*, 15:601-605.
79. Folkow B (1982). Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev*, 65:347-504.
80. Schiavon F, Maffei P, Martini C, Decarlo E, Fais C, Todesco S, Sicolo N (1999). Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:3151-3155.
81. Colao A, Spezia S, Marzullo P, F Baldelli R, erretti E, Ferone D, Gargiulo P, Perretta M, Di Somma C, Lombardi G, (2001). Increased arterial intima madia thickness by B-M mode Doppler Ultrasonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 54:515-524.
82. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, Colao A, Disomma C, Lombardi G, Colao A (2002). Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:3174-3179.
83. Minnitti G, Morani C, Jaffrain ML, Espositov A, Affricano C, Cantore G, Tamburrano G, Cassone R (2001). Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55:307-313.
84. Baldwin A, Cundy T, butler J, Timmis AD (1985). Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation. *Acta Endocr*, 100:581-587.
85. Tokgözoğlu L, Erbas T, Aytemir K, Akalin S, Kes S, Oram E (1994). Effects of octreotide on left ventricular mass in acromegaly. *Am J Cardiol*, 74:1072-1074.
86. Maison P, Tropeano AI, Macquin P, Giustina A, Chanson P (2007). Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:1743-1747.

87. Herrington AM, George KW, Moulds CC (1998). Octreotide induced bradycardia. *Pharmacotherapy*, 18:413-416.
88. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Landi ML, Lombardi G (2003). Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle aged patients after 12 months of treatment with the depot long acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 58:169-176.
89. Vazquez-Vela M, Torres N, Tovar A (2008). White adipose tissue as an endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res*, 39:715-728.
90. Susan E, Eldo E, Frezza D (2008). Adipose tissue: a new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*, 12:287-295.
91. Trujillo ME, Scherer PE (2006). Adipose tissue derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*, 27(7):762-78.
92. Skurk T, Alberti C, Herder C, Hauner H (2007). Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(3):1023-1033
93. Lago F, Dieguez C, Gomez J, Guallillo O (2007). Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 3(12):716-724.
94. O'dowd BE, Heiber M, Chan A (1993). A human gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*, 136:355-360.
95. Kleinz MJ, Davenport AP (2004). Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial cells. *Regul Pept*, 118:119-125.
96. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T (2005). Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology*, 146:231-236.
97. Burnell LM, Johnston CL, Tikellis C, Cooper ME (2004). ACE 2, a new regulator of the renin angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*, 15:166-169.
98. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP (2005) Immunocytochemical localization of the apelin receptor APJ to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept*, 126:233-240.
99. Choe H, Farzan M, Kankel M (1998). The orphan seven transmembrane receptor APJ supports the entry of primary T cell line tropic and dual tropic human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*, 72:6113-6118.

100. Lee DK, Chang R, Nguyen T (2000). Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*, 74:34-41.
101. Cheng X, Cheng XS, Pang CC (2003). Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan receptor in conscious rats. *Eur J Pharm*, 470:171-175.
102. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y (2004). Regulatory roles for APJ, a seven transmembrane receptor related to angiotensin type-1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem*, 279:274-279.
103. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP (2001). A novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol*, 132:1255-1260.
104. Kasai A, Shintoni N, Oda M (2004). Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 325:395-400.
105. Masri B, Morin N, Cornu M (2004). Apelin activates p70S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *FASEB J*, 18:1909-1911.
106. Szokodi I, Tavi P, Foldes G (2002). Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*, 91:434-440.
107. Ashley EA, Powers J, Chen M (2005). The endogenous peptide potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res*, 65:73-82.
108. Chen MM, Ashley EA, Deng DX (2003). Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation*, 108:1432-1439.
109. Foldes G, Harkay F, Szokodi I (2003). Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun*, 308:480-485.
110. Elinor PT, Low AF, Macrae CA (2006). Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 27(2):222-226.
111. Boucher J, Masri B, Daivaud D (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146:1764-1771.

112. Valet P, Grujic D, Wade J (2000). Expression of human alpha -2 adrenergic receptors in adipose tissue of beta-3 adrenergic receptor deficient mice promotes diet induces obesity. *J Biol Chem*, 275:24797-34802.
113. Wei L, Hou X, Tatemoto K, Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in Mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept*, 132:12-17.
114. Sorhede M, Magnusson C, Ahren B (2005). The APj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand apelin inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept*, 131:12-17.
115. Taheri S, Murphy K, Cohen M (2002). The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 291:1208-1212.
116. Alberti KGMM, Zimmert Pz, D-Shaw JE (2005). The metabolic syndrome- a new worldwide definition from the IDF Consensus. *Lancet*, 366:1059-1062.
117. Marvan D, Komajda M, Grimaldi A(1999), Cardiac hypertrophy and function in asymptomatic acromegaly. *Eur Heart J*, 12:666-672.
118. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ (1992). Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after supression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med*, 117:719-726.
119. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Nicolai E, Ferone D, Lombardi G (1999). Effects of 1 year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:17-23.
120. Guiseppe M, Sandra Z, Hiceto S (2000). Cardiac dysfunction in acromegaly, evidence by pulsed Wave tissue doppler imaging. *Eur J Endocrinol* 143:363-369.
121. Lamberts SWJ, Veinder Lely AS, de Herder WW(1995). Clinical and medical diagnosis of acromegaly. *Metabolism*, 44:15-17.
122. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vasquez JA 1993. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*, 16:181-187.
123. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G (2002). Cardiovascular consequences of earlu onset growth hormone excess, *J Clin Endocrinol Metab*, 87:3097-3104.
124. Björntorp P (1997). Hormonal control of regional fat distribution. *Human Reprod*, 12(1):21-25.

125. Türk Hipertansiyon Böbrek Hastalıkları Derneği, Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması, 2005, Ankara.
126. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Tanburrano G (1998). Prevalance of hypertension in acromegalic patients: clinical measurements versus 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48:149-152.
127. Pietrobelli DJ, Akopain M, Feldstein CA (2001). Altered circadian blood pressure profile in patients with active acromegaly. *J Hum Hypertens*, 15:601-605.
128. Kreze A, Mikulecky M (2001). Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res*, 43:1429-1433.
129. Moller N, Jorgensen JO, Christiansen JS (1991). Effects of growth hormone on glucose metabolism. *Horm Res*, 36(1):32-35.
130. Wass JAH, Cudworth AG, Besser GM (1980). An assesment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 12:53-59.
131. Wildbrett J, Honofeld M, Breidert M (1997). Anomalies of lipoprotein pattern and fibrinolysis in acromegalic patients; relation to growth hormone levels and insulin like growth factor 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 105:331-335.
132. Olivecrano H, Johannson AG, Angelin B (1995). Hormonal regulation of serum lipoprotein (a) levels. Contrasting effects of GH and IGF-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15:847-849.
133. Arosio M, Rossi CM (1995)Effect of treatment with octreotide in acromegalic patients-a multicenter Italian study. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Eur J Endocrinol*, 133:430-439.
134. Ikeda T, Teresawa H, Mashiba H (1993). Correlation between blood pressure and plasma insulin in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 137:430-439.
135. Metabolik Sendrom Derneği, Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması, 2007, İstanbul.
136. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL (1998). New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*, 32:865-875.

137. Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, Weymen A (1988). Recommendation regarding quantitation in M mode Echocardiographic measurements. *Circulation*, 58:1072-1083.
138. Walsh MF, Barazi M, Pete G, Muniyappa R, Sowers JR (1996). IGF-1 diminishes in vivo and in vitro vascular nitric oxide. *Endocrinology*, 137:1798-1803.
139. Tivesten A, Bollano E, Anderson I, Fitzgerald S, Mobini R (2002). Liver derived IGF-1 is involved in the regulation of blood pressure in mice. *Endocrinology*, 143(11):4235-4242.
140. Pete G, Hu Y, Walch M, Sowers J, Dunbar JC (1996). IGF-1 decreases mean blood pressure and selectively increases regional blood flow in normal rats. *Proc Soc Exp Biol Med*, 213:187-192.
141. Muniyappa R, Walsh MF, Rangi JS, Sowers JR (1997). IGF-1 increases vascular smooth muscle nitric oxide production. *Life Sci*, 61(9):925-931.
142. Japp A, Cruden N, Amer D, Vivienne Z, Goudie E, Jonston N, Newby D (2008). Vascular effects of apelin in vivo in man. *Am Coll Cardiol*, 52(11):908-913.
143. Malyszko, Mysliwiec M (2006). Apelin and cardiac function in hemodialysed patients: possible relations? *Am J Nephrol*, 26:121-126
144. Sheppard MC (2005). GH and mortality in acromegaly. *J Endocrinol Invest*, 28:75-77.
145. Holdaway IM, Balland MJ, Gamble GD (2008). A metaanalysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 159(2):89-95