

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ VE LİPİD
AKÜMÜLASYON SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ZEYNEP AYBIKE SAYAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ VE LİPİD
AKÜMÜLASYON SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ZEYNEP AYBIKE SAYAN

ORCID : 0000-0002-2655-1666

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. FERİDUN KARAKURT

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyelerine,

İhtisas dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği ve desteği olan kıymetli anneme, meslek hayatımda idolüm olan sevgili babam Uzm.Dr.Mustafa Akgüzel'e ve biricik kardeşlerim Elif ve Alper'e,

Her zaman yanımda olan, desteğini hep hissettiğim başta sevgili eşim Ender'e ve göz aydınlığı, yaşam enerjim kızım Gökçe'ye teşekkürlerimi sunarım.

Kasım 2023

Dr. Zeynep Aybike Sayan

ÖZET
AKROMEĞALİ HASTALARINDA VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ VE LİPİD
AKÜMÜLASYON SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ZEYNEP AYBIKE SAYAN

UZMANLIK TEZİ, 2023

Amaç: Akromegali aşırı büyüme hormonu (GH) ve artmış insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) seviyeleri ile karakterize, nadir görülen bir endokrin hastalıktır. Akromegalide kardiyomiyopati, hipertansiyon ve endotelial disfonksiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Bu çalışmanın amacı akromegali hastalarında visseral adipozite indeksi (VAI) ve lipid akümülyasyon skorunun (LAP) erken kardiyovasküler riskleri belirlemede öncül olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, Ocak 2018-Ocak 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde gerçekleştirildi. Akromegali tanısı ile takip edilen 54 hasta ile kronik hastalığı olmayan 54 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Hem hasta hem kontrol grubunda VAI, LAP değerleri hesaplandı, karotis arter intima media kalınlığı (CIMT) ölçüldü.

Bulgular: Aktif hastalık grubunda VAI ortancası 3,10 (2,10-4,48), remisyondaki hastaların 5,02 (2,95-8,69) ve kontrol grubunun ise 3,07 (2,02-4,91) idi. Aktif hastalık ve remisyon grubundakilerin VAI değeri kontrol grubundan anlamlı yüksek saptandı ($p=0,026$). Aktif hastalık grubundakilerin ortanca LAP 177,50 (118,91-298,27), remisyon grubundakilerin 307,63 (204,42-486,95), kontrol grubunun 151,68 (90,57-331,26) idi. Kontrol grubunun LAP skoru aktif hastalık ve remisyon grubundakilerden anlamlı düşüktü ($p=0,004$) Aktif hastalık ve remisyon grubundakilerde kardiyovasküler hastalık varlığı ile LAP skoru arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Aktif hastalık grubunda ve remisyon grubunda diyabetes mellitus olan ve olmayan hastaların LAP skoru benzerdi (sırasıyla $p=0,327$; $p=0,115$).

Sonuç: Akromegali ve kontrol grubu arasında CIMT açısından farklılık tespit edilmedi. VAI ve LAP düzeyleri akromegali hastalarında daha yüksek bulunmuştur ancak CIMT ile bir korelasyon bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Akromegali, visseral adipozite indeksi, lipid akümülyasyon skoru,

ABSTRACT
EVALUATION OF VISCERAL ADIPOSITY INDEX AND LIPID ACUMULATION
SCORE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

DR. ZEYNEP AYBIKE SAYAN

SPECIALIZATION THESIS, 2023

Objective: Acromegaly is a rare endocrine disorder characterised by excessive growth hormone (GH) and elevated insulin-like growth factor I (IGF-I) levels. Cardiovascular complications such as cardiomyopathy, hypertension and endothelial dysfunction are among the most important causes of morbidity and mortality in acromegaly. The aim of this study was to determine whether visceral adiposity index (VAI) and lipid accumulation score (LAP) are predictors of early cardiovascular risks in patients with acromegaly.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted between January 2018 and January 2023 in the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine. A total of 54 patients with acromegaly and 54 healthy controls without chronic disease were compared. VAI, LAP values were calculated and carotid artery intima media thickness (CIMT) was measured in both patient and control groups.

Results: The median VAI was 3.10 (2.10-4.48) in the active disease group, 5.02 (2.95-8.69) in the remission group and 3.07 (2.02-4.91) in the control group. The VAI values in the active disease and remission groups were significantly higher than those in the control group ($p=0.026$). The median LAP was 177.50 (118.91-298.27) in the active disease group, 307.63 (204.42-486.95) in the remission group and 151.68 (90.57-331.26) in the control group. The LAP score of the control group was significantly lower than those in the active disease and remission groups ($p=0.004$). There was no significant difference between the presence of cardiovascular disease and LAP score in the active disease and remission groups ($p>0.05$). The LAP scores of patients with and without diabetes mellitus in the active disease and remission groups were similar ($p=0.327$; $p=0.115$, respectively).

Conclusion: There was no difference in CIMT between acromegaly and control group. VAI and LAP levels were found to be higher in patients with acromegaly, but no correlation was found with CIMT.

Keywords: Acromegaly, visceral adiposity index, lipid accumulation product score,

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Akromegali	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.4 Klinik özellikler.....	3
2.1.4.1 Lokal Tümör Etkileri	4
2.1.4.2 Sistemik Etkileri	4
2.1.5 Mortalite ve Morbidite	6
2.1.6 Tanı	6
2.1.7 Tedavi.....	7
2.1.7.1 Cerrahi Tedavi	8
2.1.7.2 Medikal Tedavi.....	9
2.1.7.3 Radyoterapi	9
2.2 Metabolik Sendrom.....	9
2.3 Viseral Adipozite İndeksi (VAİ)	11
2.4 Lipid Akümülyasyon İndeksi (LAP)	12
3. MATERYAL ve METOT.....	13
3.1 İstatistiksel Analiz	14
3.2 Etik Kurul	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR.....	37

TABLolar

sayfa

Tablo 1. Akromegali hastalarında tedavi hedefleri	8
Tablo 2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	10
Tablo 3. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	11
Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	16
Tablo 5. Grupların bazı ölçümlerinin karşılaştırılması.....	17
Tablo 6. Aktif hastalık ve remisyon grubundaki hastaların ek hastalık, sigara kullanma durumu ve hastalık özelliklerinin karşılaştırılması	19
Tablo 7. Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması	20
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun VAI ve LAP değerlerinin karşılaştırılması	22
Tablo 9. Gruplarda cinsiyetlere göre VAI ve LAP değerlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 10. Grupların yaş ve bazı ölçüm özelliklerinin VAI ile ilişkisi	24
Tablo 11. Grupların yaş ve bazı ölçüm özelliklerinin LAP skoru ile ilişkisi	25
Tablo 12. Hastaların Ek Hastalık, Sigara Kullanma Durumu ve Hastalık Özelliklerine Göre VAI Skorlarının Karşılaştırılması	26
Tablo 13. Hastaların Ek Hastalık, Sigara Kullanma Durumu ve Hastalık Özelliklerine Göre LAP Skorlarının Karşılaştırılması	27
Tablo 14. Aktif hastalık, remisyon ve kontrol grubunda VAI'nin laboratuvar ölçümleri ile ilişkisi.....	28
Tablo 15. Aktif hastalık, remisyon ve kontrol grubunda LAP skorunun, laboratuvar ölçümleri ile ilişkisi.....	29

ŞEKİLLER

	sayfa
Şekil 1. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı	15
Şekil 2. Aktif, remisyonadaki hastaların ve kontrol grubunun VKİ gruplarının dağılımı	18
Şekil 3. Grupların Visceral Adiposite İndeksi (VAİ) dağılımı	21
Şekil 4. Grupların Lipid Akümülyasyon Skoru (LAP) dağılımı	22

KISALTMALAR

GH	Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
GHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)
IGF-1	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
HT	Hipertansiyon
DM	Diyabetes Mellitus
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MetS	Metabolik Sendrom
TG	Trigliserid
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VAİ	Vücut Akümülyasyon İndeksi
LAP	Lipid Akümülyasyon Skoru
CRP	C-Reaktif Protein
CIMT	Karotis Arter İntima Media Kalınlığı
OUAS	Obstüriktif Uyku Apne Sendromu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeylerinde artış ile karakterize, çoğunlukla GH salgılayan bir hipofiz adenomunun neden olduğu nadir, kronik bir hastalıktır (1).

Akromegali nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, ilişkili komorbiditeleri nedeniyle yaşam boyu yönetimi gereken bir hastalıktır. Akromegalide artmış GH ve IGF-1 seviyelerinin uzun süreli varlığı diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık (KVH), obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) gibi komplikasyonlarla, özellikle KVH ve kanser nedeniyle artmış mortalite, bozulmuş yaşam kalitesi ve düşük yaşam beklentisi ile ilişkilidir. Akromegalide semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre yaklaşık 4-5 yıl olduğundan hem tanı anında hem de tanıdan sonra komplikasyonlar oldukça yaygındır (1, 2)

Bu çalışmada akromegali tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerini, hastalık aktivite durumlarını, VKİ, VAI, LAP skorlarını bilinen kronik hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akromegali

2.1.1 Tanım

Akromegali ilk kez Fransız nörolog Pierre Marie tarafından 1886 yılında, bir kadın hastanın ekstremitelerde hipertrofi ile karakterize klinik özelliklerini tanımlarken kullanılmıştır. Eski Yunanca'da "akros" ekstremitelerde, "megale" büyük anlamındadır. 1892'de Massalongo ve 1900 yılında Benda, akromegalinin hipofizden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Kısmi hipofizektomi sonrasında akromegalinin klinik belirtilerinin gerilediği 1909 yılında Harvey Cushing tarafından bildirilmiştir (3).

Akromegali, GH ve IGF-1 sekresyonunun artması ile karakterize kronik bir hastalıktır ve %95 olasılıkla hipofiz bezindeki bir adenomdan kaynaklanmaktadır (4).

GH, karaciğer ve sistemik dokulardan IGF-1 üretimi ve salınımını uyarır. IGF-1, GH'nin somatik ve metabolik etkilerine aracılık eder ve akromegalinin klinik belirtilerinin büyük bir kısmına sebep olur. GH ve IGF-1 düzeylerinin yüksek olması; yüz değişiklikleri, artrit, glukoz intoleransı, prognatizm ve gibi komorbiditelerle yol açar. Akromegali tedavi edilmez ise serebrovasküler, kardiyovasküler ve pulmoner disfonksiyona bağlı mortalite artar ve yaşam süresinde %30 oranında azalma meydana gelir. Akromegali takibinde multidisipliner bir yaklaşım gerekir (4, 5).

2.1.2 Epidemiyoloji

Akromegali nadir görülen bir hastalık olup prevalansı 2.8-13.7/100.000, yıllık insidansı 0.2-1.1/100.000 olarak bildirilmektedir (6). Yapılan çalışmalarda cinsiyetler arası belirgin fark görülmemekte olup prevalansın ilerleyen yaş ile arttığı bildirilmiştir (7). Hastalara genellikle 40-45'li yaşlarda tanı konulur. 19 yaşından önce tanı alma oranı % 2,5-22'dir. GH düzeylerinin artmaya başlamasından veya hastalığın ilk belirtilerinin ortaya çıkmasından tanı alma zamanına kadar 7-10 yıl geçmekte olup genç yaşlardaki akromegali hastalarında bu süre daha kısadır (2, 8).

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

Akromegalinin nedeni %95 olasılıkla hipofiz bezinde bulunan bir adenomdur (4). Akromegali hastalarının %5'ine hipotalamik veya bronşiyal karsinoidler, küçük hücreli akciğer kanseri, pankreas adacık hücreli tümör, feokromasitoma, medüller tiroid kanseri ve gibi nöroendokrin tümörlerden aşırı GHRH sekresyonunun yol açtığı somatotrof hiperplazi sebep olur (9)

Akromegalinin nadir görülen sebepleri arasında Multiple Endokrin Neoplazi 1 (MEN-1), ailesel izole hipofiz adenomu, Mc Cune Albright Sendromu, Carney Kompleksi gibi genetik hastalıklar vardır (10). GH sekresyonuna neden olan adenomlar ön hipofizdeki diferansiye somatotrof hücrelerin düzensiz proliferasyonu ile oluşur (11). Bu adenomlar benign karakterdedir ve lokal invazyon yapabilirler fakat metastaz yapmazlar. Adenomlar gen ekspresyonu, morfoloji, invazyon ve GH granülasyon durumuna göre sınıflandırılırlar. Saf GH sekrete eden adenomlar seyrek veya yoğun boyanan sitoplazmik GH granülleri içerir. Seyrek granüllü adenomlar daha genç yaşta görülürler ve klinik progresyonların daha kötüdür. Yoğun granüllü adenomlar ise yavaş progresyon gösterip, daha ileri yaşta (>50) görülürler (12).

Sporadik GH sekrete eden adenomlara büyüme faktörü ve büyüme faktörü reseptör ekspresyonunda anormallikler, hücre siklusunda ve sinyal transduksiyonundaki bozulma, hücre siklusu genlerindeki değiştirilmiş ekspresyon ve tümör supressor gen ekspresyon kaybı yol açmaktadır (11).

Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) fazlalığı somatotrof hücrelerde hiperplazi ve GH/IGF-1 fazla sekresyonu ile akromegali kliniğine neden olabilir (13). GHRH sekresyonunun artması hipotalamik tümör (çoğunlukla gangliositoma) veya ektopik tümör kaynaklı olabilir (14). Ektopik GHRH sekresyonunun artmasına sekonder akromegali kliniği görülen 21 hasta incelendiğinde, GHRH sekresyonunun çoğunlukla akciğer ve pankreas karsinomuna sekonder geliştiği görülmüştür (13). Daha nadir olarak hipofiz dışı ektopik GH sekresyonuna sekonder akromegali kliniği görülmektedir ve genellikle pankreas adacık hücre tümörü, lenfomaya sekonder görülür (14).

2.1.4 Klinik özellikler

Akromegalinin klinik özelliklerini, hipofiz bezindeki adenomun büyümesine bağlı lokal etkiler ile sistemik komplikasyonlar ve bozulmuş yaşam kalitesine neden olan GH ve IGF-1 'in

aşırı salgılanmasından ileri gelmektedir. Akromegalideki tipik akrall bulgular karakteristik olmasına rağmen, bu bulguların genellikle zaman içinde ve sinsice gelişmesinden dolayı geç bulgu olarak fark edilir. Bu nedenle genellikle ilk semptomların görüldüğü an ile tanı konulduğu zaman arasında ciddi bir gecikme görülür (15). Tanı süresinde gecikme olması artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (16).

2.1.4.1 Lokal Tümör Etkileri

Baş ağrısı: Hastaların % 60'ı şiddetli baş ağrısı tarifler. Baş ağrısı ile tümör boyutu arasında korelasyon olmayabilir. Baş ağrısına neden olarak adenomun büyümesi ile dura mater gerilmesi, kavernöz sinüs invazyonu ile trigeminal sinir iritasyonu veya BH aşırı sekresyonunun kendi etkisinden kaynaklı olabilir (15).

Görsel bozukluklar: Adenomun yukarı doğru büyümesi optik kiazmaya bası etkisi yapar, görme alanı bozukluklarına ve bitemporal hemianopsiye neden olabilir. Optik kiazmaya devamlı baskı körlüğe kadar ilerleyebilir (15).

Diğer belirtiler: Büyük hipofiz adenomları varlığında “tek taraflı ekzoftalmi (orbital invazyona bağlı) , hidrosefali, ve nöbetler gibi farklı nörolojik bulgulara neden olabilir.GH sekrete eden adenomların %80'i makroadenom olduğu için, tanı anında hastalarda hipopituitarizm görülebilmektedir (15).

2.1.4.2 Sistemik Etkileri

Akrall büyüme: Akromegali hastalarının büyük bir kısmında el ve ayaklarda aşırı büyüme mevcuttur. Yumuşak dokuların büyümesinden kaynanan akrall büyüme ağırlıklı olarak parmaklar, eller ve ayakların genişliğini artırır ve bu nedenle ayakkabı, eldiven ve yüzük boyutunda değişikliklere neden olur (15).

Orofasiyal değişiklikler: Yüz hatlarının tipik olarak kabalaşması, belirgin kaş çıkıntısı, burun ve kulakların genişlemesi, cilt kırışıklıkları ,dudakların kalınlaşması, , nazolabial kıvrımların yanı sıra diş maloklüzyonuna ve artmış interdental aralıklara yol açan mandibular prognatizm görülebilmektedir. Makroglossi sık görülmektedir ve obstrüktif uyku apnesinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Laringeal hipertrofi ve genişlemiş paranasal sinüsler nedeniyle sonör ses şiddetlenmesi oluşur (15).

Cilt ve ek değişiklikler: Cilt değişiklikleri akromegalide karakteristik olarak görülür ve yüz, akrall deformitelere katkıda bulunur. Genellikle uzun süreli akromegali hastalarında avuç içlerinde veya ayak tabanlarında kalınlaşmış cilt görülür. Bu değişikliklere glikozaminoglikan birikimi, artmış kollajen üretimi ve ödem neden olmaktadır. Yağ bezlerinin genişlemesi, hastalarda erken belirtilerden olan hiperhidroz ve kötü kokulu yağlı cilde yol açar. İnsülin direncine bağlı olarak akantozis görülebilir. Deri kılcak damarlarındaki vazokonstriksiyonun artmasına bağlı raynaud fenomeni hastalarda rapor edilmiştir (15).

Kas-iskelet sistemi: Vakaların %84' ünde Akromegalik artropati saptanabilir, özellikle yaşlı hastalar veya kadınlar olmak üzere ve herhangi bir eklem tutulabilir. Hastaların çoğunda eklem şişliği, hipermobilitate ve kıkırdak kalınlaşması izlenebilir. Akromegali hastalarında, normal kemik yoğunluğuna rağmen vertebra kompresyon kırığı riski artabilir. Eller ve ayaklarda periferik nöropati, Sinir büyümesi ve bilek dokusunda şişme nedeniyle hastaların %20-64' ünde karpal tünel sendromu bulunur. Osteoartrit görülebilir ve kemiğin yeniden şekillenmesine, daralmış eklem boşluklarına, periartiküler bağ gevşekliğine, osteofit oluşumuna, subkondral kistlere neden olabilir. Kas-iskelet sistemi ağrısı son derece yaygın olup ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler (15).

Respiratuar komorbiditeler: Makroglossi, , laringeal mukoza , prognatizm, kalın dudaklar ve kıkırdak hipertrofisine bağlı üst hava yolu obstrüksiyonu ,horlama ve uyku apnesine ayrıca ameliyat sırasında zor entübasyona neden olabilir (15).

Metabolik komplikasyonlar: GH fazlalığı nedeniyle, insülin direnci, artmış glukoneogenez ve lipoliz, azalmış periferik glukoz alımı vardır. Bu nedenle akromegali; dislipidemi ,bozulmuş glukoz toleransı (vakaların %40-52), ve diabetes mellitus (vakaların %28-46) ile ilişkilidir (15).

Kardiyovasküler komplikasyonlar: Akromegali hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı yüksektir. Aritmiler , valvülopatiler (özellikle aort veya mitral yetersizlik), ve iletim bozuklukları da siktir. Ayrıca GH ve IGF-1 fazlalığının yol açtığı, konsantrik hipertrofi, diyastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliğine yol açan progresif sistolik bozukluk ile karakterize spesifik bir kardiyomiyopati görülebilir. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden olan trigliserid , lipoprotein-a, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü ve LDL yüksekliği görülebilmektedir.

Nöropsikolojik değişiklikler: Beden imajının bozulması nedenli kognitif bozukluklar, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik ve duygusal değişiklikler bildirilmiştir (15).

Nörolojik bozukluklar: Bazı çalışmalarda, akromegali hastalarının baş ağrısı ve görme bozukluğunun yanında serebellar tonsil herniasyonu, intrakraniyal anevrizmalar , hipofiz apopleksi ve işitme kaybı için risk artışı bildirmiştir (15).

Neoplastik komplikasyonlar: IGF-1' in onkogenез üzerindeki uyarıcı etkisinin sonucu olarak, bazı tümörlerin riskinde artış olabilir. Kolon kanseri için standardize edilmiş ölüm oranının, genel popülasyona kıyasla aktif akromegalide daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Akromegalide tiroid nodüler hastalığı ve tiroid kanseri riskinin de arttığını gösteren çalışmalar vardır (15).

2.1.5 Mortalite ve Morbidite

Akromegali hastalarında mortalitenin artması genellikle kardiyovasküler, serebrovasküler ve solunum anormalliklerine bağlıdır. Serum ortalama GH seviyesi > 2,5 ng/mL olması, yaşa göre yüksek serum IGF-1 seviyeleri ve önceden var olan kalp hastalığı ölüm oranının önemli bağımsız belirleyicileri arasındadır. Mortaliteyi artıran diğer değişkenler ise erkek cinsiyet, tanı yaşı, hipertansiyon, tanı için gecikme süresi, hipofiz bezine radyoterapi öyküsü ve özellikle ACTH yetersizliği olmak üzere hipofiz yetmezliğinin varlığıdır (17).

2.1.6 Tanı

Akromegali tanısı için artmış GH sekresyonunun yanı sıra yüksek IGF-1 seviyelerinde gösterilmesini gerekir (4). GH, yüksek ve düşük salgı seviyelerinin olduğu pulsatil bir şekilde salınır. Bu nedenle, rastgele ölçümde GH'nun yüksek olması, akromegalik olmayan bir hastada normal tepe GH salgılanmasına karşılık gelebilir (18).

Tipik akrall özellikleri bulunan bireylerde akromegali şüphesiyle IGF-1 düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Akromegali düşündüren tipik klinik bulguları olmayan, fakat tip 2 diabetes mellitus, uyku apnesi, hipertansiyon, artrit ve karpal tünel sendromu gibi akromegaliye eşlik eden hastalıklardan bazılarının eşlik ettiği hastalarda da IGF-1'in ölçülmesi önerilmektedir. IGF-1'in yarı ömrünün 15 saat olmasından dolayı serum düzeyleri oldukça stabildir. Normal bir IGF-1 düzeyi saptanması ile akromegali tanısı dışlanabilir (19).

Akromegali tanısında ilk olarak serum IGF-1 değeri ölçümü yapılmalıdır. IGF- 1 değerleri yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Akromegali tanısı için standart olarak oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında GH değerlerinin ölçülmesi kabul edilmektedir. Bu test, 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ile 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda glukoz ve GH değerlerinin ölçülmesi ile yapılır. OGTT sırasında, serum GH seviyesi <0,4 µg/L olması ile akromegali tanısı dışlanabilir. OGTT sırasındaki GH düzeyleri, hastanın cinsiyeti,yaşı, beden kitle indeksi, kadınsa östrojen durumundan etkilenir (19).

Klinik ve biyokimyasal değerler akromegali tanısını desteklediğinde manyetik rezonans (MR) ile hipofiz görüntülemesi yapılarak adenomun boyutu,lokalisasyonu ve invazyon derecesi belirlenir. Mikroadenomların görüntülenmesinde dinamik MR yapılması gerekir. Optik kiazmaya dayanan adenom varlığında görme alanı değerlendirilmelidir (19).

2.1.7 Tedavi

Akromegali, genellikle hipofiz bezinin adenomundan kaynaklanan bir hastalık olup artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle, asemptomatik olanlar dahil olmak üzere tüm hastalar tedavi edilir. Akromegali tedavisindeki hedeflerden biri GH <1 mcg/L olmasını sağlamak, IGF-1'i normal düzeylerine ulaştırmak ve böylece morbidite ve mortalite artışını engellemektir. Hastalığın tedavi edilmesi sonucu şekil bozuklarının artmasını engellenir, yumuşak doku değişikliklerinde iyileşme ve metabolik bozukluklarda da düzelmeye sağlanır. GH ve IGF-1 seviyelerindeki azalma ile semptomlarda da düzelme görülür (4, 20).

Akromegali hastalığının tedavisinde cerrahi rezeksiyon, medikal tedavi ve radyoterapi olmak üzere tedavi seçenekleri vardır (18).

Tablo 1. Akromegali hastalarında tedavi hedefleri

OGTT ile GH sekresyonunu 1 ng/mL'nin altına düşürmek
Hipofiz tümörünü çıkarmak veya azaltmak
IGF-1 düzeylerini yaş ve cinsiyet ile uyumlu duruma getirmek
Hipofiz bezinin hormon fonksiyonunu korumak
Nörolojik ve görsel defektleri iyileştirmek
Kardiyovasküler, pulmoner, metabolik ve akral komplikasyonları iyileştirmek
Uzun süreli GH/IGF-1' in sistemik sekellerini önlemek
Mortalite oranlarını yaşla uyumlu hale getirmek
Biyokimyasal veya lokal nüksü önlemek

2.1.7.1 Cerrahi Tedavi

Transsfenoidal adenomektomi; invaziv, rezekte edilemeyen tümörleri olan veya cerrahi riski yüksek, ameliyatı reddeden hastalar dışında GH salgılayan hipofiz tümörleri için temel tedavi yöntemidir. Transkraniyal cerrahiye nadir olarak ihtiyaç duyulmaktadır (21).

Modern ekipman ve tecrübeli ellerde düşük komplikasyon oranıyla ve %0,5'in altında mortalite ile güvenli bir cerrahi işlemdir. Transsfenoidal cerrahinin başarı oranı tümörün boyutu, ameliyat öncesi GH değerleri, cerrahın deneyimi ve en önemlisi kavernoöz sinüs invazyonu gibi birkaç faktörün varlığına bağlıdır (22).

Başarılı cerrahi tedavi sonrasında klinik düzelme günler içinde başlamaktadır. Cerrahi tedavi sonrası değerlendirme için operasyon sonrası üçüncü ay en uygun zaman olarak kabul edilir. Serum IGF-1 düzeylerinin normal seviyeye ulaşması postoperatif on ikinci aya kadar devam edebilmektedir. Hastaların cerrahi sonrası dönemde klinik bulguların ve metabolik parametrelerin düzelmesi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Serum GH <0,4 µg/L olması cerrahi remisyon kabul edilmektedir. GH değerinin <1 µg/L olması ise hastalığın kontrol altına alındığının ve mortalite riskinin azaldığını göstermektedir (19).

2.1.7.2 Medikal Tedavi

Medikal tedavi, operasyona uygun olamayan veya ameliyatı reddeden hastalarda birincil tedavi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, nörovasküler yapıları invaze eden hipofiz tümörlü hastalar için ameliyat öncesi veya adenomun parsiyel cerrahi rezeksiyonundan sonra tedavi olarak da kullanılabilir. Günümüzde akromegali yönetimi için; somatostatin reseptör ligandları (octreotid ve lanreotid), dopamin agonistleri (kabergolin) ve büyüme hormonu reseptör antagonistleri (pegvisomant) medikal tedavide kullanılmaktadır (18).

2.1.7.3 Radyoterapi

Radyasyon tedavisi (RT) genellikle cerrahi ve medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda üçüncü seçenek olarak kullanılır. Konvansiyonel eksternal ışınli RT ve stereotaktik radyocerrahi olmak üzere iki tip radyoterapi mevcuttur. (23)

RT, GH ve IGF-1' i düşürerek hem biyokimyasal hastalık kontrolünü, hem de tümör kontrolünü sağlamayı amaçlamaktadır. Akromegali yönetiminde konvansiyonel radyoterapinin rolü; medikal tedavi seçeneklerinin kapsamı ve etkinliğinin artması, geleneksel radyoterapi yerine stereotaktik radyocerrahi kullanılmasıyla önemli ölçüde azalmıştır (23).

Geleneksel RT ile hipopituitarizm, görme kaybı veya bozulması, beyin radyonekrozu, ikincil tümör oluşumu ve nöropsikolojik hasarı içeren birçok yan etki raporu vardır (18).

2.2 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS) gelecekte DM ve KVH gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu metabolik bir disfonksiyonu tanımlar (24). 1988 yılında Reaven dislipidemi, HT ve hiperglisemi gibi çeşitli risk faktörlerini gruplamış ve Sendrom X olarak adlandırmıştır (25). DSÖ, 1998'de Metabolik Sendrom terimini kullanarak bu sendromun ilk resmi tanımını yapmıştır (26).

MetS'nin ortalama prevalansı %31'dir ve koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık riskinde iki kat ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde 1.5 kat artış ile ilişkilidir. Sedanter yaşam tarzının artması ile birlikte insidansının 2035 yılında yaklaşık %53'e yükselmesi beklenmektedir (27, 28)

MetS prevalansı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Toplam 8800 erişkinin değerlendirildiği NHANES III çalışmasında (1988-1994), 2001 ATP III kriterlerine göre

katılımcıların % 22'sine MetS tanısı konmuştur (29). Aynı çalışmanın 2011-2016 yılları arasındaki kayıtları kullanıldığında ise bu oranın %34,7'ye yükseldiği saptanmıştır (30).

DM ve KVH tanısı olmayan toplam 3300 erişkinin revize ATP III kriterlerine göre değerlendirildiği Framingham Kalp Çalışması'nda, metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %26,8, kadınlarda ise %16,6 olarak hesaplanmıştır. Sekiz yıllık takibin sonunda, prevalansın erkeklerde %56, kadınlarda %47 arttığı tespit edilmiştir (31).

Ülkemizden 2018 yılında toplam 34893 bireyin ATP III kriterlerine göre değerlendirildiği çalışmada metabolik sendrom prevalansı %32,9 (kadınlarda %38,3, erkeklerde 26,8) olarak bildirilmiştir (32).

Metabolik sendrom tanısı için kullanılan bir kaç farklı tanı kriteri vardır. Ancak Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) tanı kriterleri en yaygın kullanılanıdır. Abdominal obezite tanı için bir ön koşul değildir ve listelenen beş kriterden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısını oluşturur. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ATP III kriterlerine göre aşağıdaki maddelerden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı için gereklidir (33).

Tablo 2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdaki maddelerden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı için gereklidir

Abdominal obezite, bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması

Serum trigliserid düzeyinin ≥ 150 mg/dl olması ya da trigliserid yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması

Serum HDL kolesterol düzeyinin kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl olması ya da düşük HDL kolesterol düzeyi için farmakolojik tedavi alıyor olması

Kan basıncı düzeyi $\geq 130/85$ mmhg olması ya da kan basıncı yüksekliği sebebi ile farmakolojik tedavi alıyor olması

Açlık plazma glukozu (APG) ≥ 100 m/dl olması veya glukoz yüksekliği için farmakolojik tedavi almakta olması

Yaygın olarak kullanılan diğer metabolik sendrom tanı kriteri ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tanımlamıştır. Bu tanımlamanın ATP III kriterlerinden en önemli farkı bel çevresi eşik değerinin ırk/etnik kökene göre değişmesidir. Benzer şekilde aşağıdaki maddelerden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı için gereklidir (34).

Tablo 3. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdaki maddelerden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı için gereklidir

Abdominal obezite varlığı; bel çevresinin farklı ırk/etnisite grupları için belirlenen sınır değerlerine göre belirlenir

Serum trigliserid düzeyinin ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L) olması ya da trigliserid yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması

Serum HDL kolesterol düzeyinin kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl olması ya da düşük HDL kolesterol düzeyi için farmakolojik tedavi alıyor olması

Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmhg, diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmhg olması ya da hipertansiyon tedavisi alıyor olması

Açlık plazma glukoza (APG) ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/L) olması veya önceden teşhis edilmiş tip 2 diyabet

2.3 Viseral Adipozite İndeksi (VAİ)

Visseral Adipozite İndeksi (VAİ), basit ve noninvaziv parametreler kullanılarak hesaplanan matematisel bir indekstir. Bel çevresi (BÇ), vücut kitle indeksi (VKİ), TG ve HDL kolesterol seviyeleri kullanılarak, cinsiyete göre hesaplanan, viseral yağ fonksiyonunu, dağılımını dolaylı olarak ifade eden yakın zamanda geliştirilen bir indekstir.

$$\text{VAI (Erkek)} = [\text{BÇ (cm)} / (39.68 + (1.88 \times \text{VKİ}))] \times (\text{TG (mmol/l)} / 1.03) \times (1.31 / \text{HDL (mmol/l)})$$

$$\text{VAI (Kadın)} = [\text{BÇ (cm)} / (36.58 + (1.88 \times \text{VKİ}))] \times (\text{TG (mmol/l)} / 0.81) \times (1.52 / \text{HDL (mmol/l)})$$

Viseral obezite; artmış adipositokin üretimi, proinflamatuvar aktivite, insülin duyarlılığında bozukluk, artmış diyabet riski, dislipidemi (yüksek TG-düşük HDL ile

karakterize), HT, ateroskleroz, KVH ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Kardiyometabolik risk değerlendirmesinde; bel çevresi (BÇ), VKİ ve lipidler gibi klasik parametrelerden daha yüksek duyarlılık ve özgüllük ile viseral yağ fonksiyonunun değerlendirilebilmesi için rutin uygulanabilir bir göstergenin belirlenmesi ihtiyacı doğmuştur.

Viseral adipozite indeksinin, son yıllarda yapılan çalışmalarda; kardiyometabolik riski, kişiler henüz aşık MetS, DM veya KVH gelişmeden tespit edebildiği ifade edilmektedir. (35).

Vücut kitle indeksi (VKİ) ve tek başına basit bir antropometrik ölçüm olan bel çevresi (BÇ) ölçümlerinin; yağ doku disfonksiyonu ve KVH risk için yetersiz belirteçler olduğu gösterilmiştir (36).

2.4 Lipid Akümülayon İndeksi (LAP)

Lipid akümülayon indeks (lipid accumulation product); BÇ ile TG ölçümünün birlikte ele alan bir indekstir. VKİ kişilerin yalnızca boyu ve kilosu kullanılarak hesaplandığından, yağ ve yağsız dokuları ayırt edemez ve lipid birikimini ve dağılımını yansıtmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ve metabolik sendromu değerlendirmede LAP; BÇ ve VKİ'ye göre daha üstün bulunmuştur (37).

LAP indeks (erkek) = [Bel çevresi (cm)-65] x TG (mmol/l)

LAP indeks (kadın) = [Bel çevresi (cm)-58] x TG (mmol/l)

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2018-Ocak 2023 tarihleri arasında akromegali tanısı ile izlenen 18 yaş üstü 54 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri hasta dosyalarından kaydedildi. Ailesinde kanser öyküsü olan ve akromegali dışı kronik hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş ve cinsiyet açısından normal bir IGF-1 seviyesi ve oral glukoz yüklemesi sırasında belgelenen hiperglisemiye takiben GH'nin 0,4 ng/mL'ye kadar baskılanmaması veya rastgele GH seviyesinin <1 ng/mL olması "remisyon" grubuna dahil edilme kriterleri olarak belirlendi. Bu kriterlere uymayanlar "aktif hastalık" grubuna dahil edildi.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilen hastaların görüntüleme özellikleri dosyalarından kaydedildi. Hipofiz adenomları 10 mm'den küçük olanlar mikroadenom, 10 mm ve daha büyük olanlar makroadenom olarak kabul edildi. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşılayan hastalar DM olarak kabul edildi: açlık plazma glukozu (AKŞ) ≥ 126 mg/dL veya 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL veya rastgele plazma glukozu ≥ 200 diyabet semptomları veya HbA1C $\geq 6,5$ olan bir kişide mg/dL. APG'si 100–125 mg/dL (bozulmuş açlık glukozu-IFG) veya OGTT 2. saat PG'si 140–199 mg/dL (bozulmuş glukoz toleransı-IGT) veya HbA1C %5,7-6,4 olan hastalar prediyabet olarak kabul edildi. Trigliseridi ≥ 150 mg/dL olan hastalar hipertrigliseridemi olarak kabul edildi, erkeklerde yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-K) < 40 mg/dL ve kadınlarda HDL-K < 50 mg/dL olan hastalar düşük HDL-K'ye sahip olarak kabul edildi. Hastaların ve kontrol grubunun tek bir radyoloji hekimi tarafından B (parlaklık)-mod gri renkli tekniği ile CIMT kalınlıkları milimetre cinsinden karotis arterleri incelendi. General Electric Vivid T8 kardiyovasküler ultrason sistemi (GE Healthcare, Jiangsu, China) kullanılmıştır. Elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi gibi yöntemlerle kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hastalar KVH olarak kabul edildi.

3.1 İstatistiksel Analiz

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi.

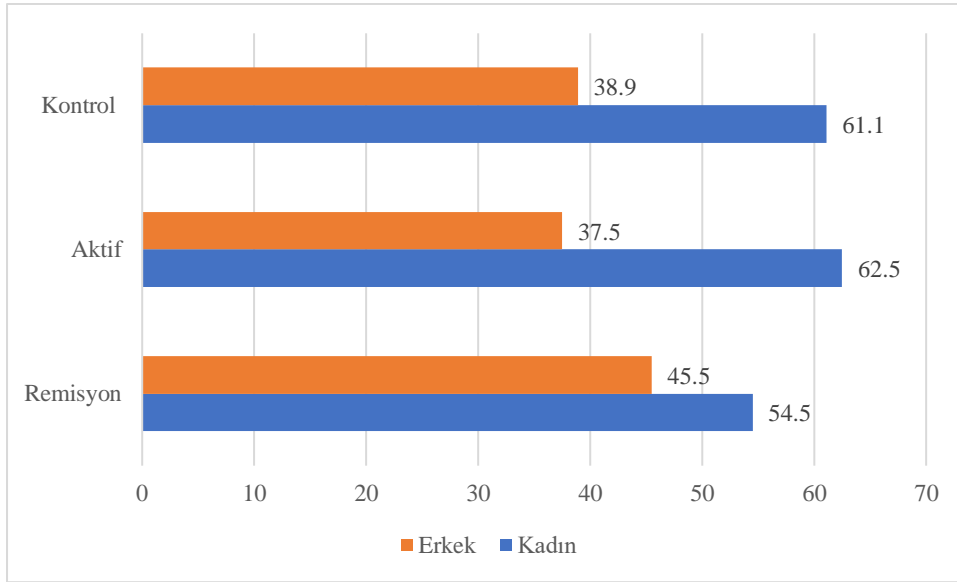
Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğerinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

3.2 Etik Kurul

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Etik Kurulunun, 04.11.2022 tarihinde aldığı 2022/4032 sayılı kararıyla onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 32 aktif akromegali hastası, 22 remisyondeki akromegali hastası ve 54 sağlıklı birey dâhil edildi. Aktif dönemdeki hastaların %62,5'i (n=20) kadın, %37,5'i (n=12) erkek, remisyondeki 22 hastanın %54,5'i (n=12) kadın, %45,5'i (n=10) erkekti. Kontrol grubunun ise %61,1'i (n=33) kadın, %38,9'u (n=21) erkekti (Şekil 1). Remisyondeki hastaların, aktif durumdaki hastaların ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları benzerdi (p=0,826). Aktif dönemdeki hastaların yaş ortancası 46,21 (36,92-58,50) yıl, remisyon dönemindeki akromegali hastaların yaş ortancası 51,38 (43,02-54,75) yıl, kontrol grubunu ise yaş ortancası 41,50 (38,13-47,90) yıld. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık vardı (p=0,019). Fark remisyondeki hastaların yaş ortancasının kontrol grubundan daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 4).



Şekil 1. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Özellik	Aktif Hastalık	Remisyon Grubu	Kontrol Grubu	p
	Grubu (n=32)	(n=22)	(n=54)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				
Kadın	20 (62,5)	12 (54,5)	33 (61,1)	0,826*
Erkek	12 (37,5)	10 (45,5)	21 (38,9)	
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	
	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	
Yaş (/yıl)	46,21 (36,92-58,50)	51,38 (43,02-54,75)	41,50 (38,13-47,90)	0,019**

*Ki-kare testi

**Kruskal Wallis H testi

Aktif hastalık grubundakilerin boy ortancası 164,00 cm, remisyon grubundakilerin 170,00 cm ve kontrol grubundakilerin boy ortancası 164,50 cm'di. Grupların boy dağılımları benzerdi ($p=0,410$). Kontrol grubunun kilo ortancası aktif hastalığıdaki ve remisyon grubundaki akromegali hastalarından anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Gruplar arasında VKİ değeri açısından anlamlı fark vardı ($p=0,003$). Fark kontrol grubunun VKİ ortancasının remisyon grubundaki hastalardan daha düşük olmasından kaynaklandığı saptandı. Remisyon grubundaki hastaların bel çevresi ortancası aktif hastalık grubundakilerden ve kontrol grubundan anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,004$). Remisyon grubundaki hastaların kalça çevresi kontrol grubundakilerden anlamlı yüksekti ($p=0,048$). Gruplar arasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, merkezi sistol ve diyastol basıncı açısından fark vardı. Fark aktif hastalık grubundakilerin ölçümlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 5).

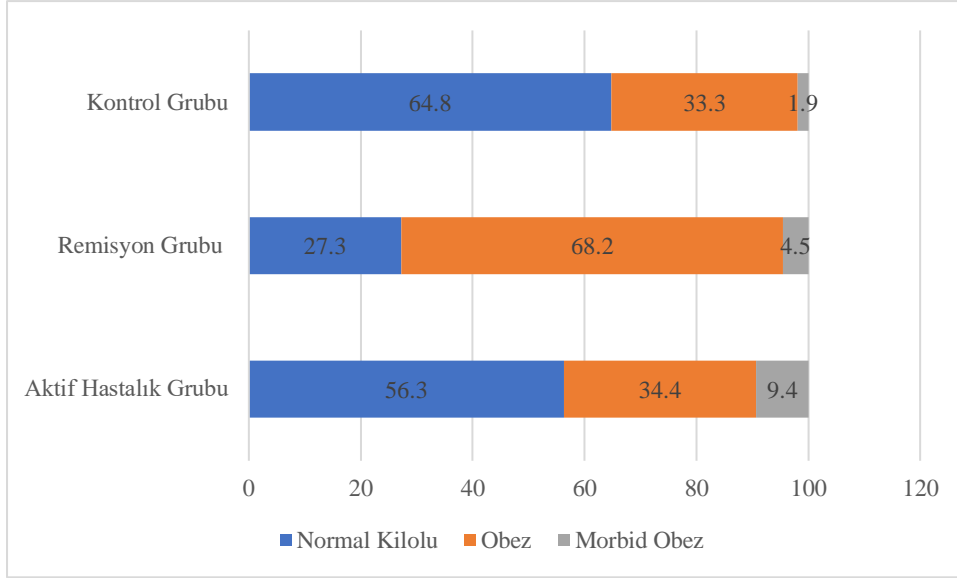
Tablo 5. Grupların bazı ölçümlerinin karşılaştırılması

	Aktif Hastalık Grubu^a (n=32)	Remisyon Grubu^b (n=22)	Kontrol Grubu^c (n=54)		
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	p*	Port- hoc**
Boy (/cm)	164,00 (160,00-179,50)	170,00 (162,00-174,50)	164,50 (158,00-170,00)	0,401	
Kilo (/kg)	81,00 (73,25-96,75)	91,50 (87,50-100,75)	75,00 (67,00-83,00)	<0,001	c<a,b
VKİ (kg/m²)	29,21 (26,33-33,75)	31,84 (29,26-35,06)	27,90 (24,55-31,22)	0,003	c<b
Bel çevresi (/cm)	88,00 (78,00-94,75)	96,00 (89,50-103,25)	84,00 (77,00-94,00)	0,004	b>a,c
Kalça çevresi (/cm)	101,50 (96,00-107,75)	105,00 (101,00-110,50)	100,00 (94,00-107,25)	0,048	b>c
Sistolik kan basıncı	124,50 (114,25-143,25)	122,50 (113,75-137,25)	117,00 (111,00-125,00)	0,040	a>c
Diastolik kan basıncı	85,00 (76,25-93,75)	81,50 (70,75-96,25)	77,00 (66,75-86,00)	0,007	a>c
Nabız	84,00 (73,25-91,25)	75,50 (68,25-83,25)	79,00 (71,75-86,25)	0,120	
Nabız basıncı	44,50 (32,50-52,75)	39,50 (38,00-45,25)	39,00 (33,00-50,00)	0,739	
Ortalama arter basıncı	100,50 (94,00-115,25)	98,50 (93,00-115,00)	94,50 (88,75-103,25)	0,012	a>c
Merkezi sistol basıncı	126,00 (111,25-135,75)	120,00 (114,00-132,50)	116,00 (108,00-121,25)	0,006	a>c
Merkezi diastol basıncı	86,00 (77,00-94,75)	83,50 (74,25-93,00)	78,50 (67,00-86,25)	0,004	a>c

*Kruskal Wallis H testi

**Mann-Whitney U testi

VKİ sonuçlarına göre aktif hastalık grubundakilerin %56,3'ü (n=18) normal kilolu, %34,4'ü (n=11) obez, %9,4'ü (n=3) morbid obezdi. Remisyondaki hastaların ise %27,3'ü (n=6) normal kilolu, %68,2'si (n=15) obez, %4,5'i (n=1) morbid obezdi. Kontrol grubunun ise %64,8'i (n=35) normal kilolu, %33,3'ü (n=18) obez, %1,9'u (n=1) morbid obezdi (Şekil 2).



Şekil 2. Aktif, remisyonadaki hastaların ve kontrol grubunun VKİ gruplarının dağılımı

Aktif hastalık grubunu %40,6'sında (n=13), remisyon grubundakilerin %31,8'inde (n=7) hipertansiyon vardı. Aktif hastalık grubunda ve remisyon grubunda hipertansiyon bulunma oranları benzerdi (p=0,357). Aktif hastalık ve remisyonadaki hastalarda diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık bulunma durumu, sigara içme durumu ve adenom türü açısından fark yoktu (sırasıyla p=0,581; p=0,580; p=0,081; p=0,155) (Tablo 6).

Tablo 6. Aktif hastalık ve remisyon grubundaki hastaların ek hastalık, sigara kullanma durumu ve hastalık özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik		Aktif Hastalık	Remisyon	p*
		Grubu (n=34)	Grubu (n=26)	
		n (%)	n (%)	
Hipertansiyon	Var	13 (40,6)	7 (31,8)	0,357
	Yok	19 (59,4)	15 (68,29)	
Diyabetes mellitus	Var	11 (34,4)	6 (27,3)	0,581
	Yok	21 (65,69)	16 (72,79)	
Kardiyovasküler hastalık	Var	17 (53,1)	10 (45,5)	0,580
	Yok	15 (46,9)	12 (54,5)	
Sigara kullanma durumu	Kullanıyor	7 (21,9)	1 (4,5)	0,081
	Kullanmıyor	25 (78,1)	21 (95,5)	
Adenom türü	Makroadenom	28 (87,5)	16 (72,7)	0,155
	Mikroadenom	4 (12,5)	6 (27,3)	

*Ki-Kare testi

Çalışmaya alınan akromegali hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar ölçüm sonuçları ve karşılaştırılması Tablo 7’de gösterildi. Kontrol grubundaki hastaların glikoz ve HbA1C ortancası, aktif hastalık grubundakilere ve remisyonadaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$). Remisyonadaki hastaların trigiliserid düzeyleri aktif hastalık grubundakilere ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,046$). Aktif hastalık grubu akromegali hastalarının IGF-1 ve GH düzeyi remisyonadaki akromegali hastalarından anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Gruplar arasında insülin, total kolesterol, HDL, LDL, CIMT, homa IR ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

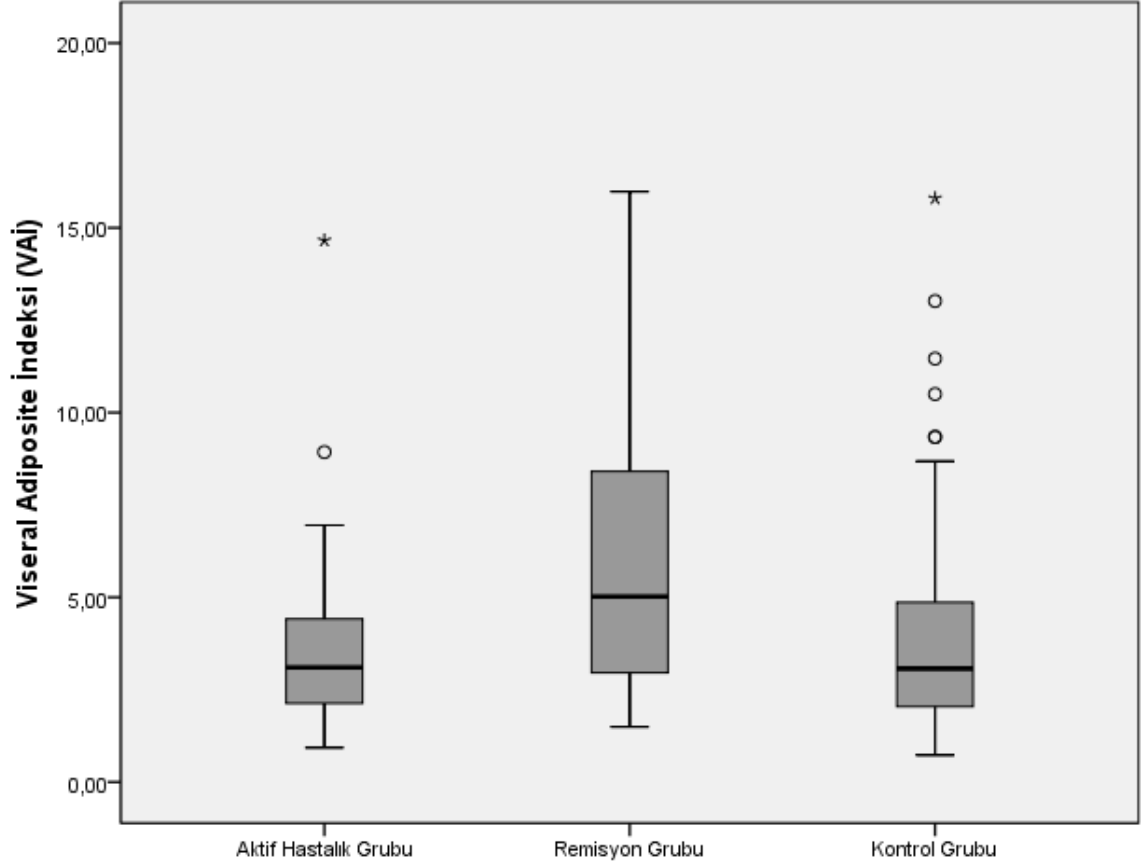
Parametreler	Aktif Hastalık	Remisyon	Kontrol	p	Port-hoc**
	Grubu ^a (n=32)	Grubu ^b (n=22)	Grubu ^c (n=54)		
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Glikoz	100,40 (92,80-124,00)	95,40 (87,97-104,05)	91,50 (87,37-98,47)	0,001*	a,b>c
İnsülin	9,35 (5,83-19,089)	10,04 (6,64-13,16)	9,86 (7,11-14,55)	0,953*	
HbA1C	6,00 (5,60-6,47)	5,80 (5,40-6,30)	5,30 (5,07-5,60)	<0,001*	a,b>c
Total Kolesterol	196,65 (178,92-220,12)	192,65 (178,92-220,12)	184,10 (164,72-210,95)	0,101*	
HDL	49,75 (41,65-58,20)	43,15 (36,25-51,30)	47,30 (42,47-53,72)	0,133*	
LDL	111,23 (102,02-142,46)	120,52 (80,03-147,09)	107,79 (86,01-129,87)	0,251*	
Trigliserid	127,05 (93,85-164,00)	171,20 (123,92-245,40)	113,65 (86,72-184,90)	0,046*	b>a,c
CIMT	0,06 (0,05-0,07)	0,06 (0,05-0,07)	0,06 (0,05-0,06)	0,602*	
HOMA IR	2,41 (1,43-5,47)	2,30 (1,65-3,54)	2,29 (1,62-3,50)	0,864*	
IGF-1	318,85 (218,45-606,45)	148,65 (102,71-242,87)	-	<0,001* *	
GH	3,48 (1,94-8,18)	0,44 (0,13-0,99)	-	<0,001 **	

*Kruskal Wallis H testi

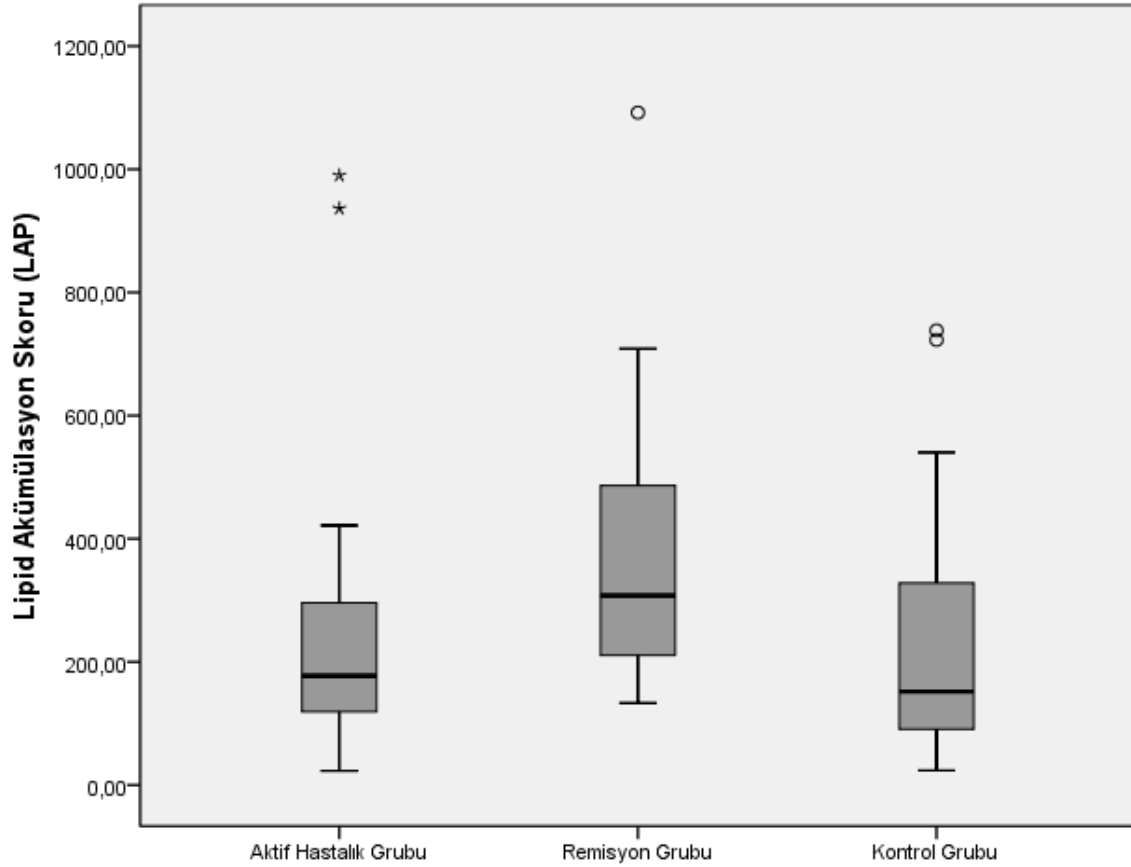
**Mann-Whitney U testi

Aktif hastalık grubunda ölçülen visseral adiposit indeksi (VAİ) ortancası 3,10 (2,10-4,48), remisyonadaki hastaların 5,02 (2,95-8,69) ve kontrol grubunun ise 3,07 (2,02-4,91) idi (Şekil 3). Grupların VAİ ortancaları arasında anlamlı fark vardı (p=0,026). Fark kontrol grubundakilerin

VAİ değerlerinin aktif hastalık ve remisyon grubundakilerden daha düşük olmasından kaynaklandığı saptandı. Aktif hastalık grubundakilerin ortanca lipid akümülyasyon skoru (LAP) 177,50 (118,91-298,27), remisyon grubundakilerin 307,63 (204,42-486,95), kontrol grubunun 151,68 (90,57-331,26) idi (Şekil 4). Kontrol grubunun LAP skoru aktif hastalık ve remisyon grubundakilerden anlamlı düşüktü ($p=0,004$) (Tablo 8).



Şekil 3. Grupların Viseral Adiposite İndeksi (VAİ) dağılımı



Şekil 4. Grupların Lipid Akümülyasyon Skoru (LAP) dağılımı

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun VAI ve LAP değerlerinin karşılaştırılması

	Aktif Hastalık Grubu^a (n=32)	Remisyon Grubu^b (n=22)	Kontrol Grubu^c (n=54)	p*	Post hoc**
	Ortanca	Ortanca	Ortanca		
	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)		
VAİ	3,10 (2,10-4,48)	5,02 (2,95-8,69)	3,07 (2,02-4,91)	0,026	c<a,b
LAP	177,50 (118,91-298,27)	307,63 (204,42-486,95)	151,68 (90,57-331,26)	0,004	c<a,b

*Kruskal Wallis H testi

Aktif hastalık grubunda kadınların ortanca VAI değeri 3,15, erkeklerin ise 2,95 idi. Aktif hastalık grubundaki kadın ve erkeklerin VAI değerleri benzerdi (p=0,833). Aktif hastalık grubunda kadınların ortanca LAP skoru 183,86, erkeklerin ise 156,78 idi. Aktif hastalık

grubundaki kadın ve erkeklerde LAP skorları benzerdi ($p=0,526$). Remisyon grubunda ve kontrol grubunda kadın ve erkeklerin ortalama VAI değerleri ve LAP skorları benzerdi (sırasıyla $p=0,381$; $p=0,489$; $p=0,123$; $p=0,506$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplarda cinsiyetlere göre VAI ve LAP değerlerinin karşılaştırılması

	VAİ		LAP	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	p*	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	p*
Aktif hastalık grubu				
Kadın	3,15 (2,04-4,62)	0,833	183,86 (127,67-341,58)	0,526
Erkek	2,95 (2,26-4,27)		156,78 (118,62-210,19)	
Remisyon grubu				
Kadın	5,66 (4,56-8,11)	0,381	348,20 (275,22-609,88)	0,123
Erkek	4,00 (2,35-9,86)		253,30 (144,13-408,88)	
Kontrol grubu				
Kadın	2,88 (1,94-4,32)	0,489	139,37 (86,60-334,47)	0,506
Erkek	3,40 (2,22-6,41)		163,95 (106,19-342,46)	

*Mann-Whitney U testi

Aktif hastalık grubundakilerde ve remisyonadaki akromagali hastalarında VAI ile yaş ve karşılaştırılan ölçüm sonuçları arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise kilo, VKİ, diastolik kan basıncı ile VAI arasında pozitif yönlü düşük düzeyde, belçevresi ile VAI arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların yaş ve bazı ölçüm özelliklerinin VAI ile ilişkisi

	VAİ		
	Aktif Hastalık	Remisyon	Kontrol
	Grubu (n=32)	Grubu (n=22)	Grubu (n=54)
	r	r	r
Yaş (/yıl)	0,187	-0,008	-0,058
Boy (/cm)	-0,045	-0,274	-0,003
Kilo (/kg)	0,117	-0,053	0,286*
VKİ (kg/m ²)	0,081	0,120	0,354*
Bel çevresi (/cm)	0,004	0,130	0,416*
Kalça çevresi (/cm)	0,162	0,099	0,211
Sistolik kan basıncı	0,242	-0,210	0,160
Diastolik kan basıncı	0,283	-0,209	0,272*
Nabız	-0,036	0,173	-0,026
Nabız basıncı	0,045	-0,173	-0,090
Ortalama arter basıncı	0,328	-0,199	0,250
Merkezi sistol basıncı	0,273	-0,071	0,119
Merkezi diastol basıncı	0,308	-0,138	0,248

*<0,05

**<0,001

r=spearman korelasyon katsayısı

Aktif hastalığı olan katılımcıların LAP skoru ile yaş, kilo, VKİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, merkezi sistol ve diastol basıncı arasında pozitif yönlü orta düzeyde, bel çevresi, kalça çevresi ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı. Remisyonundaki hastaların ise LAP skoru ile VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki saptandı. Kontrol grubunda LAP skoru ile kilo, VKİ ve kalça çevresi arasında pozitif yönlü orta düzeyde, bel çevresi arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların yaş ve bazı ölçüm özelliklerinin LAP skoru ile ilişkisi

	LAP		
	Aktif Hastalık	Remisyon	Kontrol
	Grubu (n=32)	Grubu (n=22)	Grubu (n=54)
	r	r	r
Yaş (/yıl)	0,434*	0,256	0,007
Boy (/cm)	-0,153	-0,409	0,024
Kilo (/kg)	0,514*	0,186	0,651**
VKİ (kg/m ²)	0,672**	0,501*	0,692**
Bel çevresi (/cm)	0,731**	0,528*	0,808**
Kalça çevresi (/cm)	0,740**	0,556*	0,622**
Sistolik kan basıncı	0,517*	0,259	0,156
Diastolik kan basıncı	0,407*	0,213	0,179
Nabız	-0,137	0,155	-0,152
Nabız basıncı	0,276	-0,067	-0,019
Ortalama arter basıncı	0,531*	0,266	0,194
Merkezi sistol basıncı	0,536*	0,252	0,170
Merkezi diastol basıncı	0,408*	0,221	0,160

*<0,05

**<0,001

r=spearman korelasyon katsayısı

Aktif hastalık grubunda ve remisyon grubunda, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık varlığı sigara kullanma durumu ve adenom türü ile VAI arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Ek Hastalık, Sigara Kullanma Durumu ve Hastalık Özelliklerine Göre VAI Skorlarının Karşılaştırılması

Özellik	VAİ			
	Aktif Hastalık Grubu	p*	Remisyon Grubu	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Hipertansiyon				
Var	3,76 (2,75-5,45)	0,099	5,28 (4,52-8,41)	0,581
Yok	2,40 (2,04-4,28)		4,65 (2,93-9,56)	
Diyabetes mellitus				
Var	2,82 (2,08-3,88)	0,584	6,06 (4,06-10,30)	0,449
Yok	3,39 (2,11-4,68)		4,78 (2,63-8,98)	
Kardiyovasküler hastalık				
Var	3,48 (2,26-4,48)	0,628	5,10 (4,06-9,00)	0,582
Yok	2,51 (2,05-4,55)		4,88 (2,63-8,98)	
Sigara kullanma durumu				
Kullanıyor	3,76 (2,40-4,28)	0,395	10,80	0,182
Kullanmıyor	2,77 (2,04-4,60)		4,92 (2,94-7,82)	
Adenom türü				
Makroadenom	3,08 (2,10-4,62)	0,640	5,02 (3,09-8,98)	0,999
Mikroadenom	3,15 (2,07-3,69)		5,74 (2,29-9,00)	

*Mann-Whitney U testi

Aktif hastalık grubunda hipertansiyonu olan hastalarda LAP skoru ortancası 300,52 (183,59-412,95), hipertansiyonu olmayanlarda ise 154,19 (118,44-191,35) olarak saptandı. Aktif hastalık grubunda hipertansiyonu olan hastalarda LAP skoru ortancası hipertansiyonu olmayanlara göre anlamlı yüksekti ($p=0,005$). Remisyon grubunda hipertansiyon varlığı ile LAP skoru arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,298$). Aktif hastalık grubunda ve remisyon grubunda diyabetes mellitus olan ve olmayan hastaların LAP skoru benzerdi (sırasıyla $p=0,327$; $p=0,115$). Aktif hastalık ve remisyon grubundakilerde kardiyovasküler hastalık varlığı, sigara kullanma durumu ve adenom türü ile LAP skoru arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Ek Hastalık, Sigara Kullanma Durumu ve Hastalık Özelliklerine Göre LAP Skorlarının Karşılaştırılması

Özellik	LAP			
	Aktif Hastalık Grubu	p*	Remisyon Grubu	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Hipertansiyon				
Var	300,52 (183,59-412,95)	0,005	476,00 (289,06-488,61)	0,298
Yok	154,19 (118,44-191,35)		296,00 (185,90-349,41)	
Diyabetes mellitus				
Var	189,95 (154,19-300,52)	0,327	482,30 (258,51-803,44)	0,115
Yok	176,13 (101,13-283,74)		299,12 (159,22-374,64)	
Kardiyovasküler hastalık				
Var	239,84 (142,60-402,76)	0,069	429,52 (258,51-543,27)	0,254
Yok	160,55 (106,60-204,13)		299,12 (159,22-348,80)	
Sigara kullanma durumu				
Kullanıyor	191,35 (119,18-291,55)	0,789	486,40	0,545
Kullanmıyor	177,23 (112,71-327,89)		302,25 (198,25-482,30)	
Adenom türü				
Makroadenom	176,68 (118,91-341,58)	0,848	307,63 (194,98-452,76)	0,747
Mikroadenom	214,89 (119,23-278,62)		391,20 (194,79-543,27)	

*Mann-Whitney U testi

Aktif hastalık grubunda VAI ile HDL arasında negatif yönlü orta düzeyde, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=-0,504$; $r=0,886$). Remisyon grubunda VAI ile glikoz arasında pozitif yönlü orta düzeyde, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=0,424$; $r=0,910$). Kontrol grubunda ise VAI ile insülin, HOMA IR arasında pozitif yönlü orta düzeyde, total kolesterol ile pozitif yönlü düşük düzeyde, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde, HDL ile negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı (Tablo 14).

Tablo 14. Aktif hastalık, remisyon ve kontrol grubunda VAI'nin laboratuvar ölçümleri ile ilişkisi

Parametreler	VAİ		
	Aktif Hastalık Grubu (n=32)	Remisyon Grubu (n=22)	Kontrol Grubu (n=54)
	r	r	r
Glikoz	0,065	0,424*	0,215
İnsülin	0,143	-0,275	0,508**
HbA1C	0,040	-0,050	0,219
Total Kolesterol	0,240	0,249	0,342*
HDL	-0,504*	-0,418	-0,662**
LDL	0,205	0,123	0,150
Trigliserid	0,886**	0,910**	0,911**
CIMT	0,257	-0,280	0,014
HOMA IR	-0,035	-0,163	0,528**
IGF-1	0,011	-0,237	
GH	0,105	-0,177	

*<0,05

**<0,001

r=spearman korelasyon katsayısı

Aktif hastalık grubunda LAP ile glikoz, HbA1C, trigliserid ve CIMT arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki vardı. Remisyon grubunda LAP skoru ile glikoz, total kolesterol, HOMA IR arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı. Kontrol grubunda ise LAP skoru ile insülin, HOMA IR arasında pozitif yönlü orta düzeyde, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde, HDL ile negatif yönlü orta düzeyde, HbA1C ile pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki vardı (Tablo 15).

Tablo 15. Aktif hastalık, remisyon ve kontrol grubunda LAP skorunun, laboratuvar ölçümleri ile ilişkisi

Parametreler	LAP		
	Aktif Hastalık Grubu (n=34)	Remisyon Grubu (n=26)	Kontrol Grubu (n=60)
	r	r	r
Glikoz	0,499*	0,626**	0,143
İnsülin	0,256	0,357	0,523**
HbA1C	0,501*	0,210	0,285*
Total Kolesterol	0,220	0,519*	0,397
HDL	-0,152	-0,259	-0,432*
LDL	0,085	0,265	0,163
Trigliserid	0,578**	0,872**	0,773**
CIMT	0,451*	0,083	0,053
HOMA IR	0,257	0,412*	0,521**
IGF-1	0,102	-0,015	
GH	-0,141	0,167	

*<0,05

**<0,001

r=spearman korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2018 – Ocak 2023 tarihleri arasında akromegali tanısı ile takip edilmiş 54 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan, sağlıklı kabul edilen, benzer cinsiyet ve yaş dağılımına sahip 54 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırmalı değerlendirildi.

Akromegali ile ilgili doğru ve güncel epidemiyolojik veriler, hastalık paternlerinin tanımlanması ve nedensel faktörlere ilişkin hipotezler oluşturulması, bu durumun ve eşlik eden hastalıkların hastalar, aileler ve toplum üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmadaki amacımız akromegali tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerini, hastalık aktivite durumlarını, VKİ, VAI ve LAP skorlarını kontrol grubu ile karşılaştırmalı değerlendirmektir.

Akromegali, vakaların büyük çoğunluğunda (>%95) hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden çıkan bir adenoma bağlı GH fazlalığı ve yüksek IGF-I seviyeleri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Olguların %5'inde ise, hipotalamik veya nöroendokrin bit tümörden şırı GHRH salınımına bağlı hastalık oluşur. Kontrolsüz hastalıkta mortalite yüksektir ancak doğru ve yeterli tedavi ile kontrollü hastalarda birçok patolojik durum geriye döndürebilir (19, 38)

Akromegali prevalansı 100.000 kişi başına 5,3 ile 6,9 arasında değişmekte olup, cinsiyet açısından kadınlarda hafif bir üstünlük söz konusudur (39). Akromegalinin tanı yaşı yapılan çalışmalarda benzerdir ve yaşamın beşinci on yılındadır. Tanı yaşı ortalama 40 ila 47 yıl arasında değişmektedir ve erkekler kadınlardan yaklaşık 4,5 yıl daha erken hastalığa yakalanmaktadır (40).

Çalışmamızda aktif dönemdeki hastaların %62,5'i (n=20) kadın, %37,5'i (n=12) erkek, remisyondaki 22 hastanın %54,5'i (n=12) kadın, %45,5'i (n=10) erkekti. Aktif dönemdeki hastaların yaş ortancası 46,21 (36,92-58,50) yıl, remisyon dönemindeki akromegali hastaların yaş ortancası 51,38 (43,02-54,75) yıl idi. Hem cinsiyet hem de yaş aralığı literatürle uyumlu gelmiştir. Hastalık semptomlarının başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 5 yıldır ve bu süre 15 yıla kadar uzayabileceği bilinmektedir (19).

Günümüzde aktif akromegali hastalarında mortalite genellikle genel popülasyona göre önemli ölçüde daha yüksektir (41). GH hipersekresyonun oluşturduğu metabolik etkiler ve adenoma bağlı kitle etkisi morbidite ve mortalitedeki artışın temel nedenleridir. KVH, solunum hastalıkları ve kansere bağlı mortalite normal popülasyona göre 2-4 kat artmıştır (19). Mortalite oranları özellikle KVH (%60) nedeniyle artmaktadır (42).

Akromegaliye bağlı kardiyak etkilenim hastalığa özgüdür ve uzun süreli GH / IGF-I etkisine bağlı olduğu için hastalığın süresi ile doğrudan ilişkilidir (42). İleri yaştaki hastalarda sol ventrikül hipertrofisi daha sık görülmektedir. Tedavi ile GH ve IGF-1 düzeylerinin azalması sonucu sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenmektedir (19)

Akromegali hastalarında hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, hipertrofik kardiyomyopati ve endotel disfonksiyonunun prevalansı artar (44). Tanı anında hastalarda %33-46 hipertansiyon, %10 kalp yetmezliği ile %8 koroner arter hastalığı tespit edilmektedir. Hipertansiyonun nedeni volüm yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerdir (19). Yaşla birlikte HT prevalansı artmaktadır ve diyastolik kan basıncı yükselmesi baskındır (45). Çalışmamızdaki aktif hastaların %40,6'sında (13/32) ve remisyon grubundakilerin %31,8'inde (7/22) hipertansiyon vardı.

GH hipersekresyonu insülin direncini artırır, hastaların %15-38'inde bozulmuş glukoz toleransı ve diyabete neden olur. Ayrıca tip 2 DM'li (T2DM) hasta gruplarında akromegali prevalansı belirgin şekilde daha yüksektir. Sekonder DM'nin varlığı öncelikle akromegaliye bağlıdır ve artmış kardiyovasküler morbidite, malignite oranı ve genel mortalite ile ilişkilidir. Başlıca patofizyolojik mekanizma, aşırı lipoliz ve değişen yağ dağılımına bağlı olarak artan insülin direncidir. İnsülin direnci, muhtemelen GH, IGF-1'in daha yüksek glikometabolik potansiyeli nedeniyle, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) insülin duyarlılaştırıcı etkilerine üstün gelen büyüme hormonunun (GH) doğrudan diyabetojenik etkilerine atfedilir. Bunun yanında GH ve IGF-1 insülin sekresyonunu arttırmada sinerjistik etki gösterir (46). Çalışmamızda aktif akromegali grubundaki hastaların %34'ü (11/34) ve remisyonundaki hastaların %27,3'ü (6/26) tip 2 DM tanılı idi. Toplamda 54 akromegali tanılı hastanın 17'si yani %31,5'i DM tanısı almıştı. Petrossians ve arkadaşlarının 3173 hasta üzerinden yaptığı çalışmasında akromegalide DM prevalansı %27,5 olarak saptandı (47). Bizim çalışmamızda literatüre benzer oranlar saptanmıştır.

Bu çalışmada yine benzer şekilde açlık kan glikozu ve HbA1C ortancası, akromegali grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$). Yakın zamanda yapılan geniş bir meta-analize göre (akromegalili 492 hasta ve 12.745 popülasyon grubu), daha önce tedavi görmemiş hastalarda insülin direncine yönelik homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR), referans popülasyona göre daha yüksektir (48). Hastalarda görülen HT ve DM koroner arter hastalığının gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunur.

Akromegalide en yaygın görülen vasküler anormallik endotelial disfonksiyondur. Akromegali hastalarında CIMT ölçümü ile endotelial disfonksiyonun değerlendirildiği bir çok çalışma mevcuttur. CIMT düzeyi, ultrasonografik değerlendirmelerde uygulanabilen güvenilir, noninvaziv ve kolay bir göstergedir. Birçok çalışmada gösterilmiş olan subklinik ateroskleroza tespit etmek için potansiyel bir ölçüm yöntemi olarak önerilebilir (49).

Akromegali hastalarında CIMT ile ilgili çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Otsuki et al. yaptıkları çalışmada akromegali hastalarında CIMT'in kontrol grubundan daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (50). Cansu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise akromegali hastalarında CIMT'in kontrol grubundan daha yüksek olduğunu, aktif ve iyi kontrollü gruplar arasında ise CIMT açısından farklılık olmadığını tespit etmişlerdir (51). Lin ve arkadaşları ise CIMT'in aktif akromegali hastalarında tedavi sonrası GH eksikliği olan akromegali hastalarına göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (52). Bizim çalışmamızda akromegali ve kontrol grupları arasında CIMT açısından farklılık tespit edilmedi.

VAI abdominal yağ dağılımını ve dislipidemiye yansıttığı için son yıllarda yeni bir kardiyometabolik risk belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. Son çalışmalar yüksek VAI düzeylerinin kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların gelişimiyle ilişkili güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ayrıca VAI'nin diyabet gelişimi için iyi bir gösterge olduğu da vurgulanmıştır (53). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Ciresi ve arkadaşları VAI'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu ve yeni tanı konmuş aktif akromegali hastalarında erken metabolik risk için yararlı bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (54). Giordano ve arkadaşları, aktif akromegalinin visseral yağlanma disfonksiyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve VAI'nin dolaylı olarak yağ dokusu disfonksiyonunu gösterdiğini bildirmiştir (55).

Başka bir çalışmada VAI ve CIMT diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak korele bulunmuş ve VAI hesaplamasının erken aterosklerozun insülin direnci belirtecinden daha iyi bir tahminini sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (56). Bu çalışmada, literatüre benzer şekilde, aktif ve remisyondaki akromegalik hastalarda VAI düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki yüksek VAI düzeyleri metabolik sendrom parametrelerinin bulgularına da bağlanabilir. Bu çalışmada CIMT ile VAI düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

LAP, merkezi adipoz dokunun birikimini tahmin etmek için yeni bir indekstir ve MetS tespitinde kullanılır. LAP'nin insülin direnci ve kardiyovasküler riski öngörmeye VKİ'den daha iyi olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (57). Çalışmamızda aktif hastalık grubunda HT olan hastalarda LAP skoru HT olmayanlara göre anlamlı yüksekti ($p=0,005$). Remisyon grubunda ise HT varlığı ile LAP skoru arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,298$). Aktif hastalık ve remisyon grubunda tip 2 DM olan ve olmayan hastaların LAP skoru benzerdi (sırasıyla $p=0,327$; $p=0,115$). Aktif hastalığı olanlarla ve remisyonduklarda kardiyovasküler hastalık varlığı ile LAP skoru arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Başka bir çalışmada ise LAP'nin VAI, trigliserit-glikoz indeksi ve WHR'ye göre metabolik sendromun en iyi öngörücüsü olduğu bildirilmiştir (58). Bu çalışmada aktif hastalık grubunda LAP ile glikoz, HbA1C, trigliserid ve CIMT arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki vardı. Remisyon grubunda LAP ile glikoz, total kolesterol, HOMA IR arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı. Kontrol grubunda ise LAP skoru ile insülin, HOMA IR arasında pozitif yönlü orta düzeyde, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde, HDL ile negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı. Bu bulgular sonucunda, LAP ölçümlerinin dolaylı olarak disglisemi ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca, akromegali hastalarında, LAP ölçümleri subklinik aterosklerozu öngörmek için bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu çalışmada, LAP ölçümleri aktif akromegali hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımızda LAP ölçümleri ile CIMT düzeyleri arasında ise korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi, tek merkezde toplanan retrospektif veriler ile yapılmış olmasıdır. Akromegalinin nadir hastalık olması nedeniyle, çalışmaya aldığımız hasta dosyası sayısı kısıtlıdır. Bu nedenle gruplar arasında bazı veriler arasında fark olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya konulamamıştır. Ancak yine de literatürde nadir görülen bir hastalık olarak tanımlanan Akromegali için 54 hastalık bir veri setinin olması,

çalışmamızın genellenebilirliğini ve güvenilirliğini arttırmaktadır. Ayrıca çalışmamız akromegali hastalarında VAI ve LAP ölçümlerini değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biridir.

6. SONUÇLAR

1. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 32 aktif akromegali hastası, 22 remisyondaki akromegali hastası ve 54 sağlıklı birey dâhil edildi.
2. Gruplar arasında VKİ değeri açısından anlamlı fark vardı ($p=0,003$). Kontrol grubunun VKİ ortancasının remisyondaki hastalardan daha düşük saptandı.
3. Aktif hastalık grubunun sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, merkezi sistol ve diyastol basıncı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
4. Aktif hastalık grubunu %40,6'sında ($n=13$), remisyon grubundakilerin %31,8'inde ($n=7$) hipertansiyon vardı. Aktif hastalık grubunda ve remisyon grubunda hipertansiyon bulunma oranları benzerdi ($p=0,357$).
5. Kontrol grubundaki hastaların glikoz ve HbA1C ortancası, aktif ve remisyondaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,001$; $p<0,001$).
6. Gruplar arasında total kolesterol, HDL, LDL, CIMT, homa IR ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
7. Aktif hastalık grubunda VAI ortancası 3,10 (2,10-4,48), remisyondaki hastaların 5,02 (2,95-8,69) ve kontrol grubunun ise 3,07 (2,02-4,91) idi. Kontrol grubunun VAI skoru aktif hastalık ve remisyon grubundakilerden anlamlı düşüktü ($p=0,026$).
8. Aktif hastalık grubundakilerin ortanca LAP 177,50 (118,91-298,27), remisyon grubundakilerin 307,63 (204,42-486,95), kontrol grubunun 151,68 (90,57-331,26) idi. Kontrol grubunun LAP skoru aktif hastalık ve remisyon grubundakilerden anlamlı düşüktü ($p=0,004$).
9. Aktif hastalık grubundakilerde ve remisyondaki akromegali hastalarında VAI ile yaş ve karşılaştırılan ölçüm sonuçları arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise kilo, VKİ, diastolik kan basıncı ile VAI arasında pozitif yönlü düşük düzeyde, bel çevresi ile VAI arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki vardı.
10. Aktif akromegali hastalarının LAP skoru ile yaş, kilo, VKİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, merkezi sistol ve diastol basıncı arasında pozitif yönlü orta düzeyde, bel çevresi, kalça çevresi ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı. Remisyondaki hastaların ise LAP skoru ile VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki saptandı. Kontrol grubunda LAP

skoru ile kilo, VKİ ve kalça çevresi arasında pozitif yönlü orta düzeyde, bel çevresi arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı.

11. Aktif hastalık ve remisyon grubunda, HT, DM, KVH varlığı sigara kullanma durumu ve adenom türü ile VAI arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)
12. Aktif hastalık grubunda HT olan hastalarda LAP skoru ortancası 300,52 (183,59-412,95), HT olmayanlarda ise 154,19 (118,44-191,35) olarak saptandı. Aktif hastalık grubunda HT olan hastalarda LAP skoru ortancası HT olmayanlara göre anlamlı yüksekti ($p=0,005$). Remisyon grubunda HT varlığı ile LAP skoru arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,298$).
13. Aktif hastalık grubunda ve remisyon grubunda DM olan ve olmayan hastaların LAP skoru benzerdi (sırasıyla $p=0,327$; $p=0,115$). Aktif hastalık ve remisyon grubundakilerde kardiyovasküler hastalık varlığı, sigara kullanma durumu ve adenom türü ile LAP skoru arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
14. Aktif hastalık grubunda VAI ile HDL arasında negatif yönlü orta düzeyde, Tg ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=-0,504$; $r=0,886$). Remisyon grubunda VAI ile glikoz arasında pozitif yönlü orta düzeyde, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=0,424$; $r=0,910$). Kontrol grubunda ise VAI ile insülin, HOMA IR arasında pozitif yönlü orta düzeyde, total kolesterol ile pozitif yönlü düşük düzeyde, trigliserid ile pozitif yönlü yüksek düzeyde, HDL ile negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı.
15. Aktif hastalık grubunda LAP ile glikoz, HbA1C, Tg ve CIMT arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki vardı. Remisyon grubunda LAP skoru ile glikoz, total kolesterol, HOMA IR arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki, Tg ile pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı. Kontrol grubunda ise LAP skoru ile insülin, HOMA IR arasında pozitif yönlü orta düzeyde, Tg ile pozitif yönlü yüksek düzeyde, HDL ile negatif yönlü orta düzeyde, HbA1C ile pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki vardı

7. KAYNAKLAR

1. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary* . 2011;14:284–294.
2. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:2558–2573.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004; 25(1):102-52.
4. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009; 119(11):3189-202.)
5. Ribeiro-Oliveira A, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8(10):605-11.)
6. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi:10.1007/s11102-016-0754-x
7. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-267. doi:10.1007/s11102-015-0701-2
8. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020; 182(6):523-31.
9. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(3):377-82.
10. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science*. 2006; 312(5777):1228-30.
11. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Oct 21;5(1):72]. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):20. Published 2019 Mar 21. doi:10.1038/s41572-019-0071-6
12. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):122-131. doi:10.1210/jc.2014-2468
13. Garby L, Caron P, Claustrat F, et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French

- nationwide series of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2093-2104. doi:10.1210/jc.2011-2930
14. Kilmer PD. Review Article: Review Article: Doug Underwood Journalism and the Novel: Truth and Fiction, 1700—2000 New York: Cambridge University Press, 2008. 269 pp. ISBN 978 0 89952 9 Jan Whitt Settling the Borderland: Other Voices in Literary Journalism Lanham, MD: University Press of America, 2008. 178 pp. ISBN 978 07618 4093 0 Sonja Merljak Zdovc Literary Journalism in the United States of America and Slovenia Lanham, MD: University Press of America, 2008. 146 pp. ISBN 978 0 7618 4156 2. *Journalism.* 2010;11(3):369- 373. doi:10.1177/1461444810365020
 15. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis, *Pituitary*, 2017; 20(1):22-32.
 16. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020; 182(6):523-31.
 17. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5. PMID: 30050156; PMCID: PMC7136157.
 18. M. Tilwawala, “Acromegaly: pathogenesis & treatment,” 2019. Accessed: Sep. 24, 2020. [Online]. Available: <https://hdl.handle.net/2144/36629>.
 19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022.
 20. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):3933-51.
 21. A. Colao et al., “Acromegaly,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–17, 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0071-6.
 22. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Martinez-Vaello V, Baonza Saiz G, Quinones de Silva J, Acitores Cancela A, et al. Predictive model of surgical remission in acromegaly: age, presurgical GH levels and Knosp grade as the best predictors of surgical remission. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(1):183-93.
 23. J. Bollerslev, A. Heck, and N. C. Olarescu, “Individualised management of acromegaly,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 181, no. 2, pp. R57–R71, 2019, doi: 10.1530/EJE-19-0124.

24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019
25. Reaven GM. Bantinglecture 1988: role of insulinresistance in humandisease. *Nutrition*. 1997;13(1):64.
26. Alberti KG, Zimmet PZ .Definition , diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.Part 1 :diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.*Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539-53.
27. A. B. Engin and A. Engin, “Obesity and Lipotoxicity,” vol. 960, 2017, doi: 10.1007/978-3-319- 48382-5.
28. K. P. Gennuso, R. E. Gangnon, K. M. Thraen-Borowski, and L. H. Colbert, “Dose– response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components,” *Diabetologia*, vol. 58, no. 3, pp. 485–492, 2015, doi: 10.1007/s00125-014-3453-z.
29. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-359.
30. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *Jama*. 2020;323(24):2526-2528.
31. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-3072.
32. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, et al. [Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta- analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):591-601.
33. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
34. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.

35. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2020 Sep 25];33(4):920–2. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/33/4/920>
36. Poirier P. Adiposity and cardiovascular disease: Are we using the right definition of obesity? [Internet]. Vol. 28, *European Heart Journal*. Oxford Academic; 2007 [cited 2021 Jun 8]. p. 2047–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/28/17/2047/427748>
37. Taverna MJ, Martínez-Larrad MT, Frechtel GD, Serrano-Ríos M. Lipid accumulation product: A powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2021 Apr 23];164(4):559–67. Available from: www.dtu.ox.ac.uk/
38. Ntali G, Karavitaki N. Recent advances in the management of acromegaly. *F1000Res*. 2015 Dec 11;4:F1000 Faculty Rev-1426. doi:10.12688/f1000research.7043.1.
39. Bogusławska A, Gilis-Januszewska A, Godlewska M, Nowak A, Starzyk J, Hubalewska-Dydejczyk A. Sex and age differences among patients with acromegaly. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Jun 29;132(6):16232. doi: 10.20452/pamw.16232. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35289160.
40. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x. PMID: 27743174; PMCID: PMC5334410.
41. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89 (4): 1613-1617. doi: 10.1210/jc.2003-031584
42. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews* 2004; 25(1): 102–152. doi: 10.1210/er.2002-0022
43. Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS, Galdiero M et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165(5): 713-721. doi: 10.1530/EJE-11-0408
44. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, Parente A, Conte S, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Filardi PP. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1712-8. doi:

- 10.1016/j.ijcard.2012.11.109. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23219077
45. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Appetecchia M, Cavagnini F, Lombardi G, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Colao A, Terzolo M; Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012 Aug;167(2):189-98. doi: 10.1530/EJE-12-0084. Epub 2012 May 17. PMID: 22596288.
 46. Moustaki M, Paschou SA, Xekouki P, Kotsa K, Peppas M, Psaltopoulou T, Kalantaridou S, Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus in acromegaly. *Endocrine.* 2023 Jul;81(1):1-15. doi: 10.1007/s12020-023-03339-1. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36882643; PMCID: PMC10239382.
 47. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D, Hana V Jr, Filipponi S, Sievers C, Nogueira C, Fajardo-Montañana C, Carvalho D, Hana V, Stalla GK, Jaffrain-Réa ML, Delemer B, Colao A, Brue T, Neggers SJCM, Zacharieva S, Chanson P, Beckers A. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* 2017 Oct;24(10):505-518. doi: 10.1530/ERC-17-0253. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28733467; PMCID: PMC5574208.
 48. Biagetti B, Aulinas A, Casteras A, Pérez-Hoyos S, Simó R. HOMA-IR in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2021 Apr;24(2):146-158. doi: 10.1007/s11102-020-01092-6. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085039.
 49. Uslu AU, Kucuk A, Balta S, Ozturk C, Arslan S et al. The relation between ischemia modified albumin levels and carotid intima media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatologic Disease* 2019; 22(1): 32-37. doi: 10.1111/1756-185X.12851
 50. Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. . Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol.* (2001) 54:791–6.
 51. Cansu GB, Yilmaz N, Yanikoglu A, Özdem S, Yildirim AB, Süleymanlar G, Altunbaş HA. Assessment of diastolic dysfunction, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* (2017) 23:536–45.
 52. Lin E, Wexler TL, Nachtigall L, Tritos N, Swearingen B, Hemphill L, Loeffler J, Biller

