



Yeni Tanı Alan Akromegali Hastalarında Kemik Mineral Dansitometri Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Bone Mineral Densitometry Measurements in Newly Diagnosed Acromegaly Patients

✉ Murat Çalapkulu, ✉ Muhammed Erkam Sencar, ✉ İlknur Öztürk Ünsal, ✉ Davut Sakız*, ✉ Hayri Bostan, ✉ Hakan Düğer, ✉ Mustafa Özbek, ✉ Erman Çakal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

*Mardin Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

Öz

Amaç: Akromegali artmış büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) konsantrasyonlarına neden olan kronik bir hastalıktır. BH ve IGF-1 düzeyinin kemik homeostazi, kemik döngüsü ve kemik "remodeling"i üzerinde önemli etkileri vardır. Akromegali ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı yeni tanı alan akromegali hastalarında KMY'yi değerlendirmek ve BH ile IGF-1 düzeyinin KMY ile ilişkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi kayıtlarından kemik mineral yoğunluğu değerlerine ulaşılabilen ve hipogonadizm öyküsü olmayan yeni tanı almış 36 akromegali hastası üzerinde yürütüldü. BH ile IGF-1 düzeylerinin femur ve lomber bölgelerden ölçülen KMY ile olan ilişkileri ayrı ayrı incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $46,2 \pm 12,5$ yıl olarak saptandı. Medyan IGF-1 ve BH düzeyleri sırasıyla 551 ng/mL ve 8,2 ng/mL idi. Hastaların %58,3'ünde osteopeni mevcutken hiçbir hastada osteoporoz saptanmadı. Femur boynundan ölçülen KMY değeri ile IGF-1 ($r=0,484$, $p=0,036$) ve BH ($r=0,595$, $p=0,007$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Lomber vertebralardan değerlendirilen KMY ölçümleri ile BH ve IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Sonuç: Yeni tanı alan ögonodal akromegali hastalarında BH ve IGF-1 düzeylerindeki artışın femurdan ölçülen KMY'yi artırdığı bulundu. Lomber bölgeden ölçülen KMY ile BH ve IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Akromegali, kemik mineral yoğunluğu, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1

Abstract

Objective: Acromegaly is a chronic disease that causes high concentrations of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). GH and IGF-1 levels have important effects on bone homeostasis, bone turnover, and bone remodeling. The results of studies investigating the relationship between acromegaly and bone mineral density (BMD) are controversial. The aim of the current study was to evaluate BMD in newly diagnosed acromegaly patients and to determine the relationship between GH and IGF-1 levels with BMD.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted on 36 newly diagnosed acromegaly patients without a history of hypogonadism, whose BMD values can be obtained from the records of University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital. The relationship between GH and IGF-1 levels and BMD measured from the femur and lumbar regions was examined separately.

Results: The mean age of the patients was 46.2 ± 12.5 years. Median IGF-1 and BH levels were 551 ng/mL and 8.2 ng/mL, respectively. While 58.3% of the patients had osteopenia, no osteoporosis was found in any patient. A positive correlation was found between the BMD value measured from the femoral neck and IGF-1 ($r=0.484$, $p=0.036$) and GH ($r=0.595$, $p=0.007$) levels. There was no significant correlation between BMD measurements evaluated from lumbar vertebrae and GH and IGF-1 levels.

Conclusion: It was found that the increase in GH and IGF-1 levels in newly diagnosed eugonadal acromegaly patients increased BMD measured from the femur. There was no significant relationship between BMD measured from the lumbar region and GH and IGF-1 levels.

Keywords: Acromegaly, bone mineral density, growth hormone, insulin-like growth factor-1

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Murat Çalapkulu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 611 01 16 **E-posta:** calapkulumurat89@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7445-2275

Geliş Tarihi/Received: 21.05.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.07.2021

©Telif Hakki 2022 Türkiye Osteoporoz Derneği /Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Akromegali genellikle hipofiz adenomuna bağlı aşırı büyüme hormonu (BH) üretimi sebebiyle artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile karakterize, iskelet sisteminde şekil bozukluğu ile birlikte sistemik etkilere neden olan bir hastalıktır. Genellikle 4. veya 5. dekatta tanı alır (1,2). Sinsi bir hastalık olup semptom başlangıcı ile tanı konulması arasındaki süre ortalama 5 yıldır (3). BH ve IGF-1 kemik büyümesi, modellemesi ve yeniden şekillenmesinin önemli düzenleyicileridir (4). BH'nin kemik üzerine direkt etkisi olmasına rağmen etkilerinin büyük çoğunluğu IGF-1 aracılığı ile gerçekleşir. Osteoblastların proliferasyonu ile mezenkimal prekürsör hücrelerin kondrogenez veya osteoblastogenez yönünde farklılaşmasını uyarırken adipogenezin yavaşlamasını sağlar (5).

BH fazlalığı, çocukluklarda uzun kemiklerin epifiz plakları kapanmadan önce ortaya çıkarsa lineer büyümeye neden olur ve hipofizer gigantizm tablosu ile sonuçlanır (6). Erişkin yaşlardaki fazlalığının ise lineer büyümeye etkisi yoktur. Yumuşak dokularla birlikte el, ayak ve yüz kemiklerinde genişlemeye neden olur. BH'nin arttığı durumlarda kemik döngüsü hızlanır (7). Aktif akromegali hastalarında osteokalsin gibi kemik yapım belirteçleri ile idrar hidroksiprolin, serum C-terminal kollajen tip 1 çapraz bağları ve idrar tip 1 kollajen N-telopeptid gibi kemik rezorpsiyon belirteçleri artar (5). Buna ek olarak çalışmalarda serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri ile birlikte günlük idrar kalsiyum ekskresyonunun da arttığı gösterilmiştir (8-10). Aktif akromegali hastalarına eşlik eden hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir.

Akromegali ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Literatür incelendiği zaman KMY'de artışın saptandığı veya değişmediği çalışmaların yanı sıra KMY'de azalmanın saptandığı çalışmalar da bildirilmiştir (11-14). Çalışma popülasyonlarının çeşitliliği, çalışma protokolündeki farklılıklar, akromegali hastalığının süresi, hastalığın aktivitesi, KMY'nin ölçüldüğü bölgelerin farklı olması, hastalıkla beraber hipogonadizmin var olup olmaması gibi nedenler bu farklı sonuçlara neden olabilir. Biz bu çalışmada hipogonadizmi olmayan yeni tanı almış akromegali hastalarında KMY'yi değerlendirmeyi ve BH ile IGF-1 düzeyinin KMY üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nde Eylül 2015-Aralık 2020 yılları arasında akromegali tanısı alıp takip edilen 66 hastanın dosyası geriye yönelik olarak incelendi. Postmenapozal 11 kadın hasta, hipogonadizmi olan 5 erkek hasta, sigara kullanımı olan 2 hasta, alkol kullanımı olan 1 hasta, primer hiperparatiroidisi olan 1 hasta ve dosyadaki verileri eksik olan 10 hasta çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya yeni tanı alan ve KMY ölçümleri bulunan 36 akromegali hastası dahil edildi. Elli yaş üzeri erkeklerde T-skoru

-2,5 ve altı olanlar, premenapozal kadın ve 50 yaşından küçük erkeklerde ise Z-skoru -2 ve altı olan hastalar osteoporoz olarak kabul edildi. T-skoru -1 ile -2,5 arasında olan hastalar osteopeni olarak kabul edildi. Akromegali tanısı, karakteristik klinik özellikler, yaş ve cinsiyet için normal değerlerin üzerinde IGF-1 seviyelerinin olması ve oral glukoz yüklemesinden sonra BH düzeyinin ≥ 1 ng/mL olması ile konuldu. Tüm hastaların hipofize yönelik yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde hipofiz adenomu mevcuttu.

Hasta verileri bir anket formu aracılığıyla antropometrik ölçümler ve hastane kayıtlarındaki bilgiler kullanılarak toplandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, antropometrik ölçümleri, D vitamini düzeyleri, kalsiyum-fosfor magnezyum gibi elektrolit düzeyleri, ön hipofiz hormon paneli ve çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DXA) ölçümleri değerlendirme kapsamına alındı. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının metre kare cinsinden vücut boyuna bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı. Venöz kan örnekleri en az 8-12 saatlik açlığı takiben sabah saat 8:00 ile 09:00 arasında alındı. BH ve IGF-1 düzeyleri, IMMULITE 2000 Xp'i'de (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) kemilüminesans yöntemi ile analiz edildi. BH için normal aralık 0-0,8 ng/mL idi. IGF-1 için normal aralık 64-188 ng/mL idi. Hastaların KMY'leri DXA ölçümü ile belirlendi. Lomber vertebra ve proksimal femurdan DXA cihazı ile yapılan KMY sonuçları gr/cm^2 olarak ve pik genç erişkin kemik yoğunluk değerine göre belirlenen Z ve T-skorumları ile değerlendirildi.

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 77/05, tarih: 09.12.2019) onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatistiksel analizler için SPSS for Windows, versiyon 21 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) uygulama istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Ölçümlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde (%) ile ifade edildi. Normal dağılıma uyan devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) değerler olarak özetlendi. Değişkenler arasındaki ilişkiler normal dağılıma uygun olup olmamasına göre Spearman veya Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Tüm analizlerde istatistiksel olarak $p < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya %55,6'sı (n=20) kadın ve %44,4'ü (n=16) erkek olan, ortalama yaşı $46,2 \pm 12,5$ yıl olan 36 yeni tanı akromegali hastası dahil edildi. Hastaların %33,3'ünde (n=12) hipertansiyon ve %19,4'ünde diyabet öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların antropometrik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların ortalama adenom boyutu 12,7 mm (5-43) olup %16,6'sında (n=6) çevre yapılarına invazyon mevcuttu.

Medyan IGF-1 ve BH düzeyleri sırasıyla 551 ng/mL ve 8,2 ng/mL saptandı. Adenom boyutu büyük olan hastalarda BH sekresyonunun daha fazla olduğu gözlemlendi ($r=0,443$, $p=0,014$). Adenom boyutu ile IGF-1 düzeyi arasında korelasyon izlenmedi ($r=0,096$, $p=0,602$). Alkalen fosfataz düzeyi ile BH düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,437$, $p=0,033$). Kalsiyum, fosfor, vitamin D düzeyi ile BH ve IGF-1 düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). DXA sonuçları değerlendirildiği zaman hastaların %58,3'ünde ($n=21$) osteopeni saptandı. Hastaların hiçbirinde osteoporoz saptanmadı. Hastaların femur boynundan değerlendirilen KMY düzeyi $1,15\pm 0,13$ g/cm² saptandı. Erkek ve kadın hastalar karşılaştırıldığında lomber bölge ve femurdan ölçülen KMY değerleri arasında fark saptanmadı. VKİ ile KMY ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Femur boynundan ölçülen KMY değeri ile IGF-1 ($r=0,484$, $p=0,036$) ve BH ($r=0,595$, $p=0,007$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Femur T-skoru ile BH arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,507$, $p=0,027$). Lomber bölge KMY ölçümleri ile BH ve IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan

anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Hastaların KMY ölçümleri ve bu ölçümlerin IGF-1/BH düzeyleri ile korelasyon analizi Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışma, yeni tanı alan akromegali hastalarında artmış BH ve IGF-1 düzeylerinin proksimal femur KMY'si ile pozitif korele olduğunu gösterirken lomber bölge KMY ölçümleriyle ilişkilerinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca artmış BH sekresyonuyla proksimal femur T-skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. BH fazlalığının KMY üzerindeki etkisi ile ilgili bilgiler literatürde değişiklik göstermektedir. Bazı çalışmalarda KMY'nin arttığı veya referans aralıklar içinde olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda azaldığı bildirilmiştir (7,15-17).

Padova ve ark. (18) 20 (12 aktif, 8 remisyon) akromegali hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada LI-L4 DXA sonucuna göre hastaların %32'sinde osteopeni ve %26'sında osteoporoz olduğunu bildirmişlerdir. Femur boynu DXA sonucuna göre hastaların %42'sinde osteopeni ve %32'sinde osteoporoz

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri

	Sonuçlar	Referans aralıkları
Boy (cm)	166,5±8	-
Kilo (kg)	85,1±17,5	-
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	30,8±6,9	-
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,17	0,7-1,2
Açlık kan glukozu (mg/dL)	108,2±26,7	74-106
HbA1c (%)	6,1±0,9	-
IGF-1 (ng/mL)	551 (329-1581)	64-188
Büyüme hormonu (ng/mL)	8,2 (1,6-55,7)	0-10
TSH (mIU/L)	1,05 (0,27-3,8)	0,27-4,2
Serbest T4 (ng/dL)	0,9 (0,6-1,6)	0,93-1,7
ACTH (pg/mL)	33,6 (7-117)	0-46
Kortizol (mg/dL)	11,9±4,3	6,7-22,6
FSH (IU/L)	4,76 (2,7-15,3)	1,27-19,26
LH (IU/L)	2,79 (1,28-8,53)	1,24-8,62
Total testosteron* (ng/dL)	317 (249-479)	175-781
Östradiol** (ng/L)	28 (5-237)	-
Prolaktin (ng/mL)	12,7 (0,2-77)	2,64-13,13
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,43	8,6-10,2
Fosfor (mg/dL)	4,1±0,65	2,5-4,5
Magnezyum (mg/dL)	1,94±0,18	1,6-2,6
Parathormon (pg/mL)	44,3±16,7	19,8-74,9
25(OH)D (ng/mL)	12 (5,4-44,3)	-
Alkalen fosfataz (U/L)	87,9±28,8	40-129

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, TSH: Tiroid stimulan hormon, ACTH: Adrenokortikotrop hormon FSH: Follikül uyaran hormon, LH: Luteinizan hormon, HbA1c: Hemoglobin A1c, 25(OH)D: 25-hidroksivitamin D
*Erkek hasta grubunda değerlendirilmiştir.
**Kadın hasta grubunda değerlendirilmiştir.

olduğunu raporlamışlardır. Aynı çalışmada L1-L4 düzeyinden ölçülen KMY $0,95\pm 0,15$ g/cm², femur bölgesinde ölçülen KMY $0,79\pm 0,12$ g/cm² olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada 7 kadın hastanın postmenapozal olması ve 4 hastanın hipogonadizm öyküsünün olması osteoporoz gelişimine zemin hazırlamış olabilir. Son yayınlar özellikle aktif hastalığı olan ve hipogonadizmin eşlik ettiği akromegali hastalarında kemik döngüsünün arttığını ve vertebral kırıkların daha sık olduğunu göstermektedir. Hipogonadizmin eşlik ettiği akromegali olgularında vertebral KMY'nin gonadal fonksiyonları normal olan olgulardan daha düşük bulunması, vertebral KMY'nin BH etkisinden çok gonadal fonksiyonlar ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Sadece birkaç çalışma akromegali hastalarında düşük KMY bildirmiştir ve bu durumun tedavi edilmemiş hipogonadizm varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Hipogonadizm öyküsü olmayan hastalarda ön kol ve kalçada KMY'nin korunduğu, hatta arttığı saptanmış olup hipogonadal akromegali hastaları ve kontrol grubu ile kıyaslandığında KMY'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12,15,20).

Akromegali hastalarında cinsiyetin, VKİ'nin ve hastalık süresinin KMY üzerindeki etkisi tartışmalıdır (7,16,20,21). Scillitani ve ark. (16) akromegali hastalarında BH fazlalığının kemik üzerindeki anabolik etkisinin cinsiyetten bağımsız olduğunu raporlamışlardır. Buna ek olarak femurdan ölçülen KMY'nin hastalık süresi ile ilişkili olmadığını, lomber bölgenin KMY'sinin hastalık süresi ile pozitif kolerasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ueland ve ark. (7) akromegali hastalarında femur ve lomber KMY ölçümlerinin

her iki cinsiyette farklılık göstermediğini ama akromegalik kadınlarda total vücut KMY'sinin azaldığını bildirmişlerdir. Hastalık süresi ile total Z-skoru arasında negatif ilişki bulmuşlar ve yaşı, VKİ'yi ve cinsiyeti total KMY'nin bağımsız belirleyicileri olarak bildirmişlerdir. Qin ve ark. (21) lomber bölge ve kalçadan ölçülen Z-skorumu ile hastalık süresi arasında negatif bir korelasyon olduğunu raporlamışlar ama VKİ ile Z-skoru arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bolanowski ve ark. (20) ise akromegali hastalarında KMY'nin cinsiyete ve kemik yapısından bağımsız olarak ölçüm yapılan bölgeye göre değiştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmaların hepsinde hipogonadal ve aktif hastalığı olmayan akromegali hastaları analize dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda cinsiyetin ve VKİ'nin KMY ölçümleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu çalışma önceki çalışmalardan farklı olarak yeni tanı alan akromegali hastaları ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan hasta popülasyonunun önceki çalışmalardan farklı seçilmesinin nedeni ise IGF/BH düzeylerindeki artışın KMY üzerindeki etkisini hastalık süresinden ve tedavi etkisinden bağımsız olarak değerlendirmektir.

Aksiyel iskeletin %70'i trabeküler kemikten oluşurken, appendiküler iskeletin %90'ı kortikal kemikten oluşmaktadır. BH'nin kortikal ve trabeküler kemik üzerine etkileri farklıdır. Trabeküler kemikler kortikal kemiklere kıyasla rezorpsiyona daha duyarlıdır (7). Akromegali hastalarında kortikal kemik kitlesi genellikle artarken, trabeküler kemik kitlesi değişkenlik gösterir (12,22). Akromegali daha çok trabeküler kemik mikromarisini olumsuz yönde etkilemektedir. Kotzmann ve ark. (13) seksen iki akromegali hastasını içeren çalışmalarında, KMY'yi

Tablo 2. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve büyüme hormonu düzeylerinin kemik mineral yoğunlukları ile korelasyon analizleri

	Sonuçlar	IGF-1 ile kolerasyon	BH ile kolerasyon
Femur KMY (g/cm ²)	1,15±0,13	r=0,484 , p=0,036	r=0,595, p=0,007
Femur T-skoru	0,6 (-1,2-2)	r=0,429, p=0,067	r=0,507, p=0,027
Femur Z-skoru	0,9 (-0,7-2,8)	r=0,391, p=0,098	r=0,281, p=0,244
Lomber (L1-L4) KMY (g/cm ²)	1,05±0,12	r=0,228, p=0,363	r=0,294, p=0,236
Lomber (L1-L4) T-skoru	-0,3 (-2,3-2,2)	r=0,274, p=0,271	r=0,287, p=0,247
Lomber (L1-L4) Z-skoru	0,5 (-1,5-3,2)	r=0,039, p=0,877	r=0,123, p=0,627
L1 KMY (g/cm ²)	0,96±0,15	r=0,189, p=0,453	r=0,439, p=0,069
L1 T-skoru	-0,75 (-2,4-3)	r=0,167, p=0,507	r=0,393, p=0,107
L1 Z-skoru	0,5 (-1,9-4)	r=-0,011, p=0,964	r=0,244, p=0,329
L2 KMY (g/cm ²)	1,02±0,15	r=0,191, p=0,448	r=0,321, p=0,194
L2 T-skoru	-0,75 (-2,8-2,6)	r=0,223, p=0,374	r=0,322, p=0,192
L2 Z-skoru	-0,2 (-1,6-3,2)	r=0,118, p=0,641	r=0,293, p=0,238
L3 KMY (g/cm ²)	1,08±0,13	r=0,255, p=0,307	r=0,290, p=0,243
L3 T-skoru	-0,2 (-2,5-2,3)	r=0,278, p=0,265	r=0,265, p=0,287
L3 Z-skoru	0,85 (-1,4-2,9)	r=0,053, p=0,835	r=0,193, p=0,442
L4 KMY (g/cm ²)	1,11±0,12	r=0,407, p=0,094	r=0,064, p=0,801
L4 T-skoru	0,1 (-2,2-2,1)	r=0,412, p=0,090	r=0,057, p=0,823
L4 Z-skoru	0,7 (-2,1-3)	r=0,141, p=0,578	r=0,019, p=0,942

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, BH: Büyüme hormonu, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

DXA ile, kemik mikromimarisini ise yüksek rezolüsyonlu periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (HR-pQCT) ile değerlendirmişler ve hipogonadizmin KMY ile mikromimariyi etkileyen en önemli belirleyici faktör olduğunu raporlamışlardır. Gonadal fonksiyonu normal olan akromegalik hastaları kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında; distal tibia da DXA ile KMY'yi normal bulmalarına rağmen trabeküler mikromimarinin daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır (13). İtalya'da yapılan bir meta-analizde akromegali hastalarında kortikal kemikten zengin olan femur boynunda daha yüksek KMY olduğu raporlanmıştır. Aynı meta-analizde hipogonadizmi olan hastaların normal gonadal fonksiyonu olan hastalara kıyasla lomber omurga ve femur boynunda daha düşük KMY'ye sahip olduğu gösterilmiştir (19). Bu çalışmalar incelendiğinde BH'nin anabolik etkilerinin daha çok kortikal kemik üzerinde meydana geldiği, aksine trabeküler mikromimarinin BH fazlalığından olumsuz etkilendiği düşünülebilir. Scillitani ve ark. (16) akromegali hastalarında BH artışının kemikteki etkisinin ögonadal hastalarda hastalık aktivitesinden bağımsız olarak sadece omurgada belirgin olduğunu ve aktif hastalarda gonadal durumdan bağımsız olarak sadece femur boynunda mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da hipogonadal hastalar çalışma dışında bırakılarak BH'nin KMY üzerindeki etkisi daha iyi anlaşılmalı çalışılmıştır. Literatür ile uyumlu olarak BH ve IGF-1 düzeyinin kortikal kemikten zengin olan proksimal femur KMY'si ile pozitif korele olduğu, lomber vertebra bölgesinden ölçülen KMY ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır.

Bu çalışmanın bazı sınırlayıcı faktörleri mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmanın retrospektif olarak tek merkezden yapılması nedeniyle örneklem sayısının az olması ve egzersiz alışkanlıkları gibi KMY ölçümünü etkileyecek bilgilerin tam olarak değerlendirilememesidir. BH ve IGF-1 düzeyleri normal olan kontrol grubunun olmaması çalışmanın gücünü sınırlamaktadır. Akromegalide normal ya da artmış KMY'ye rağmen kırık riski artmıştır (15,17-19,23). Çalışmamızda kırık riskinin değerlendirilmemiş olması BH'nin kemik üzerine etkisini açıklamakta sınırlı kalmaktadır. BH fazlalığı nedeni ile kemik yapılarında ortaya çıkan değişiklikler akromegali hastalarında DXA ölçümlerinin yanıltıcı olmasına neden olabilir. Bu durumu ekarte etmek için yapılan ve kemik kalitesini daha iyi yansıtan HR-pQCT ve kantitatif ultrasonometri gibi tanı araçlarının kullanılmaması çalışmanın bir diğer sınırlayıcı faktörü olarak kabul edilebilir. Son olarak kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçümünün yapılamaması BH düzeyinin kemik döngüsü üzerindeki etkisini açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Sonuç

Yeni tanı alan akromegali hastalarında BH ve IGF-1 düzeyi ile proksimal femurdan ölçülen KMY arasında pozitif korelasyon saptanırken, lomber bölgeden ölçülen KMY arasında ilişki saptanmamıştır. Bugün için klinik pratiğimizde akromegali hastalarında osteoporoz açısından hangi tarama metodunu kullanmamız gerektiğini belirleyen bir kılavuz yoktur. Bu çalışma

yeni tanı almış akromegali hastalarında yapılmış ve hastaların hiçbirinde osteoporoz gözlenmemiştir. Bu nedenle akromegali hastalarında osteoporoz değerlendirmesini yetersiz kalsiyum alımı, hiperparatiroidi, hipogonadizmin ve steroid tedavisi gibi ek risk faktörleri varlığında önermekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 77/05, tarih: 09.12.2019) onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Ç., M.E.S., Dizayn: M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.Ç., İ.Ö.Ü., D.S., H.B., H.D., Analiz veya Yorumlama: M.Ç., M.Ö., E.Ç., Literatür Arama: M.Ç., Yazan: M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933-51.
2. Andersen M. Management of endocrine disease: GH excess: diagnosis and medical therapy. *Eur J Endocrinol* 2013;170:R31-41.
3. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:481-512.
4. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008;29:535-59.
5. Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016;103:86-95.
6. Eugster EA, Pescovitz OH. Gigantism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4379-84.
7. Ueland T, Fougner SL, Godang K, Schreiner T, Bollerslev J. Serum GH and IGF-I are significant determinants of bone turnover but not bone mineral density in active acromegaly: a prospective study of more than 70 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2006;155:709-15.
8. Bianda T, Hussain MA, Glatz Y, Bouillon R, Froesch ER, Schmid C. Effects of short-term insulin-like growth factor-I or growth hormone treatment on bone turnover, renal phosphate reabsorption and 1,25 dihydroxyvitamin D3 production in healthy man. *J Intern Med* 1997;241:143-50.
9. Kamenický P, Blanchard A, Gauci C, Salenave S, Letierce A, Lombès M, et al. Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2124-33.
10. Anthony JR, Ioachimescu AG. Acromegaly and bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:476-82.
11. Kaji H, Sugimoto T, Nakaoka D, Okimura Y, Kaji H, Abe H, et al. Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:175-81.

12. Diamond T, Nery L, Posen S. Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly: the effects of excess growth hormone and hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989;111:567-73.
13. Kotzmann H, Bernecker P, Hübsch P, Pietschmann P, Woloszczuk W, Svoboda T, et al. Bone mineral density and parameters of bone metabolism in patients with acromegaly. *J Bone Miner Res* 1993;8:459-65.
14. Bolanowski M, Halupczok J, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Pituitary disorders and osteoporosis. *Int J Endocrinol* 2015;2015:206853.
15. Kayath MJ, Vieira JG. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporos Int* 1997;7:226-30.
16. Scillitani A, Battista C, Chiodini I, Carnevale V, Fusilli S, Ciccarelli E, et al. Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and gonadal status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:725-31.
17. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, et al. Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1734-41.
18. Padova G, Borzi G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8:37-43.
19. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:384-94.
20. Bolanowski M, Daroszewski J, Medraś M, Zadrozna-Sliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J Bone Miner Metab* 2006;24:72-8.
21. Qin L, Guo X, Gao L, Wang Z, Feng C, Deng K, et al. Preoperative and Postoperative Bone Mineral Density Change and Risk Factor Analysis in Patients with a GH-Secreting Pituitary Adenoma. *Int J Endocrinol* 2019;2019:2102616.
22. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, Zillikens MC, van Meurs JB, Rivadeneira F, et al. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2011;164:475-83.
23. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4649-55.