

Akromegalide Uzun Etkili Somatostatin Analoglarının Glukoz Homeostazı Üzerine Etkileri

Feyza Yener Öztürk¹, Esra Çil Şen², Selvinaz Erol¹, Ayşenur Özdeyri³, Özcan Karaman⁴, Yüksel Altuntaş¹

ÖZET:

Akromegalide uzun etkili somatostatin analoglarının glukoz homeostazı üzerine etkileri

Giriş ve Amaç: Akromegalide kronik büyüme hormonu (GH) fazlalığına bağlı gelişen insülin direnci ve tedavi sürecinde kullanılan uzun etkili somatostatin analoglarının (SSA), GH yanında insülin ve glukagonu da inhibe etmesi sonucu glukoz toleransında bozukluklar gelişmektedir. Çalışmamızda, hastalık aktivitesi ve uzun etkili SSA olan Oktreotid-LAR ve Lanreotid-Autogel tedavisinin akromegali hastalarında insülin direnci ve β -hücre fonksiyonu açısından glukoz homeostazı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel planlanan çalışmamızda toplam 30 hasta (17 erkek, 13 kadın; ortalama yaş: 44,63±11,85 yıl) incelenmiştir. Hastalarda açlık insülini, kan glukozu, HbA1c ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi çalışılmıştır. 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 0., 30., 60. ve 120. dakikalarda GH, insülin ve glukoz düzeyleri ölçülmüştür. Hastalık aktivitesine göre hastalar 3 farklı gruba ayrılmıştır. Cerrahi kür grubu, transsfenoidal hipofiz adenomektomi operasyonu geçirmiş ve kür sağlanmış olan; remisyon grubu, operasyon ile başarı sağlanamamış ancak uzun etkili SSA ile remisyon sağlanmış olan; aktif gruba ise operasyon ile kür sağlanamamış, uzun etkili SSA tedavisi altında halen aktif hastalık ile izlenen 10'ar olgu ile oluşturulmuştur. Hastalarda glukoz homeostazının değerlendirilmesinin için insülin direnci (HOMA-IR ve QUICKI) ve β -hücre fonksiyonunu (HOMA- β ve insülinojenik indeks) belirleyen testler kullanılmıştır.

Bulgular: HOMA-IR ve QUICKI açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,781; p=0,781). Hastalık aktivitesi ile insülin direnci arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Erken faz insülin salgısının göstergesi olan insülinojenik indeks açısından gruplar arasında farkın istatistiksel anlamlılığa erişmediği saptanmıştır (insülinojenik indeks: kür grubunda 0,97; remisyon grubunda 0,52; aktif grupta 0,33; p=0,076). Pankreas β -hücre fonksiyonunu değerlendiren HOMA- β değerinin kür grubunda en yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Somatostatin analogları ile medikal tedavi uygulanan diğer iki gruba ise hastalık aktivitesinden bağımsız olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak fark gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (HOMA- β : kür grubunda %104; aktif grupta %72; remisyon grubunda %59; p=0,384). Kür grubunda OGTT sırasında insülin düzeyleri, pik insülin salınımı daha yüksek, pik düzeye erişme süresi ise daha düşük saptanmıştır (p=0,420; p=0,176). Hastaların glukoz homeostazının değerlendirildiği parametreler ile hastalık aktivitesi belirleyicilerinin korelasyonu incelendiğinde sadece insülinojenik indeks ile OGTT sırasında belirlenen en düşük GH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (r=0,367; p<0,05).

Sonuç: Akromegali hastalarında uygulanan uzun etkili SSA'ları pankreas β -hücreleri üzerine insülin sekresyonunu inhibe edici etki göstererek karbonhidrat intoleransına yol açabilir.

Anahtar kelimeler: Akromegali, insülin direnci, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, insülinojenik indeks, somatostatin analogları

ABSTRACT:

The role of long acting somatostatin analogues treatment on glucose homeostasis in acromegaly

Introduction: Insulin resistance due to chronic growth hormone (GH) excess in acromegaly and inhibition of insulin and glucagon secretion by long-acting somatostatin analogues (SSA) used in the treatment are the main reasons of the impaired glucose tolerance in acromegalic patients.

Objective: We aimed to determine the effect of long-acting SSA, Octreotide-LAR and Lanreotide-Autogel treatment on glucose homeostasis regarding the insulin resistance and pancreatic β -cell function.

Method: Totally 30 patients (17 male, 13 female; mean age: 44,63±11,85 years) were enrolled in this cross sectional study. Serum IGF-1 concentrations and glucose, insulin, GH levels at 0., 30., 60. and 120. minutes during 75 gr oral glucose tolerance test (OGTT) were measured. Patients were categorized into 3 groups according to their disease activity. Patients cured after operation, patients with active disease after operation but in remission after SSA therapy and patients with active disease after operation and SSA therapy were defined as cure, remission and active group, respectively. For the interpretation of glucose homeostasis, formulas for insulin resistance (HOMA-IR, QUICKI) and β -cell function (HOMA- β , Insulinogenic index) were used.

Results: There was no statistically significant difference between groups for HOMA-IR and QUICKI (p=0,78; p=0,781) and also between disease activity and insulin resistance. For the insulinogenic index, which is the marker of early phase of insulin secretion, there was a borderline difference in significance between groups (Insulinogenic index; cure group: 0,97; remission group: 0,52; active group: 0,33; p=0,076). Although no statistically significant difference between groups, HOMA- β of cure group was higher than the other two groups independent of disease activity (HOMA- β : cure group %104; active group %72; remission group %59; p=0,384). In the cure group, the insulin levels during OGTT, the peak insulin secretion during OGTT were higher and the time to reach the peak level was lower than the other groups but not significantly (p=0,420; p=0,176). When parameters determining the glucose homeostasis and disease activity were examined, only statistically significant negative correlation between insulinogenic index and nadir GH was found (r=0,367; p<0,05).

Conclusion: Treatment of long acting SSA in acromegaly leads to inhibition of insulin secretion from pancreatic β -cells, thereby may cause deterioration in glucose homeostasis.

Key words: Acromegaly, insulin resistance, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, insulinogenic index, somatostatin analogues

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48(1):39-46



¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

²Mersin Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Mersin-Türkiye

³Sırnak Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Sırnak-Türkiye

⁴Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Feyza Yener Öztürk
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5151

E-posta / E-mail:
fyenerozturk@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
11 Mayıs 2013 / May 11, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:
12 Şubat 2014 / February 12, 2014

GİRİŞ

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve diabetes mellitus (DM) akromegali hastalarında sıklıkla saptanan ciddi metabolik ko-morbiditelerdir. Farklı serilerde, akromegali hastalarında BGT ve DM prevalansının sırasıyla %19-56 ve %16-46 arasında seyrettiği saptanmıştır (1). Akromegalide gözlenen glukoz intoleransının patogenezinde hem pankreas β -hücre disfonksiyonu hem de insülin rezistansının rol oynadığı belirlenmiştir. Büyüme hormonu karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda insülin rezistansına yol açmaktadır (2-4). Gelişen insülin direncine bağlı olarak hepatik glukoz üretiminin baskılanması azalır ve periferde (iskelet kası ve yağ dokusunda) glukoz kullanımı azalır. Akromegali ilişkili artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalitede insülin direncinin de önemli bir etken olduğu bilinmektedir (5).

Somatostatin, GH salgılanmasını suprese etmesinin yanında insülin, glukagon ve birçok peptid yapıları hormonların salınımını da inhibe etmektedir. Uzun etkili SSA ile izlenen hastalarda pankreas β -hücre fonksiyonu düşer ve insülin salınımı azalır. Ek olarak, oktrotid insülinin hepatik glukoz üretimini suprese etme yeteneğini artırır. Ancak periferik glukoz alımını uyarmaz. Akromegali hastalarında insülin aracılı hepatik glukoz üretiminin baskılanması, GH konsantrasyonuna bağımlıdır (6). Somatostatin analogları artmış GH ve IGF-1 düzeylerini kontrol altına alarak ortaya çıkmış olan insülin direncini düzeltirken, pankreatik insülin salınımı üzerine inhibitör etkileri nedeniyle glukoz toleransı üzerine olumsuz etkiler de oluşturabilir (7,8). SSA ile tedavi uygulanan hastalarda glukoz homeostazı ile ilgili bulgular çalışmalarında farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda, uzun etkili somatostatin analogu olan oktrotid-LAR ve lanreotid-Autogel tedavisinin akromegali hastalarında insülin direnci ve β -hücre fonksiyonu açısından glukoz homeostazı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2005-2010 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde akromegali

tanısı ile takibe alınan 30 hasta alındı. Olguların %56,7'si (n=17) erkek, %43,3'ü (n=13) kadın idi. Olguların yaşları 26 ile 70 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $44,63 \pm 11,85$ yıl; ortalama hastalık süresi 75,4 ay idi.

Tüm hastalarda aktif akromegali tanısı klinik bulgular varlığında, yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş referans aralığından yüksek serum IGF-1 düzeyi ve 75 gr OGTT ile GH düzeyinin $1 \mu\text{g/L}$ 'nin altına baskılanamaması ile konulmuştur. Hastaların hepsinde primer tedavi olarak en az 1 kez olmak üzere transsfenoidal hipofiz adenomektomi operasyonu uygulanmıştı. Hastaların 4'ünde operasyon sonrası konvansiyonel radyoterapi veya stereotaktik radyocerrahi uygulanmıştır. Çalışmaya alınan 30 hastanın 16'sında Oktrotid-LAR, 4'ünde ise Lanreotid Autogel kullanılmakta idi.

Bu çalışmaya, değerlendirme sürecinde DM tanısı alan, uzun etkili SSA ile primer medikal tedavi ile izlenen, GH reseptör agonisti (pegvisomant) ya da dopamin agonist tedavi uygulanan, operasyon sonrası takip süresi ya da uzun etkili SSA ile medikal tedavi süresi 3 aydan kısa süreli olan, eşlik eden hipopituitarizm saptanan olgular alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalar hastalık aktiviteleri ve uygulanan tedaviye protokolüne göre 3 ayrı gruba ayrıldı. Cerrahi kür grubunu, transsfenoidal hipofiz adenomektomi operasyonu geçirmiş ve kür sağlanmış olan; remisyon grubunu, operasyon ile başarı sağlanamamış ancak uzun etkili SSA ile remisyon sağlanmış olan; aktif grubu ise operasyon ile kür sağlanamamış, uzun etkili SSA tedavisi altında halen aktif hastalık ile izlenen olgular oluşturdu.

Olgularda hastalık aktivitesini değerlendirmek için serum IGF-1 düzeyi ve 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında saptanan en düşük GH düzeyi (nadir GH) kullanıldı. IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş normal referans aralıkları içinde olması, random GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ ve OGTT sırasında saptanan en düşük GH düzeyinin $< 1 \mu\text{g/L}$ olması biyokimyasal remisyon kriterleri olarak kullanıldı (9). Serum IGF-1 ve nadir GH arasında diskordans olması halinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde serum IGF-1 düzeyi kullanıldı.

Şişli Etfal İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu tarafından onaylanan protokole göre has-

talar bilgilendirildi ve yazılı izinleri alındı.

Tüm hastalarda plazma glukozu, HbA1c, insülin düzeyleri ve IGF-1 düzeyleri için en az 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleme uygulandı. 75 gr glukoz ile OGTT yapılan hastalarda 300 ml su içine karıştırılan 75 gr glukozun içiminden önce (0.dakika) ve takiben 30.,60. ve 120. dakikalarda glukoz, GH ve insülin düzeyleri için örnekleme yapıldı. Test sürecinde gıda alımına, sigara içimine ve aşırı fiziksel aktiviteye izin verilmedi.

Hastalarda glukoz homeostazının değerlendirilmesinin için insülin direnci ve β -hücre fonksiyonunu belirleyen testler kullanıldı. İnsülin direnci için insülin duyarlılık indeksi (HOMA-IR) ve kantitatif insülin sensitivite indeksi (QUICKI); β -hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde β -hücre indeksi (HOMA- β) ve insülinojenik indeks kullanıldı (11-14).

HOMA-IR: (insulin(mU/L)xaçlık glukozu (mmol/L))/22.5

HOMA- β (%): (20xinsulin(mU/L)) / (glukoz (mmol/L))-3.5

Glukoz için çevirme faktörü (mg/dl-mmol/L): 0.05551

QUICKI: 1 / (log(glukoz)+log(insülin))

İNSÜLİNOJENİK İNDEKS: (insülin 30.dk-bazal insülin) / (glukoz 30.dk-bazal glukoz)

Biyokimyasal Analizler

Plazma glukozu enzimatik kalorimetrik yöntem ile (Olympus AU 2700, USA), HbA1c ise HPLC yöntemi ile (Variant II Turbo,USA) çalışıldı. Serum insülin ve GH düzeyleri kemilüminesan immunoassay yöntemi ile (Advia Centaur XP, Siemens Medical Solutions Diagnostics, USA) ile çalışıldı. Serum insülini için intraassay coefficient variant %4,6, interassay coefficient variant %5,9 idi. Serum GH için ise sırasıyla intra ve interassay coefficient variant %3,5 ve %4,6 idi. Serum IGF-1 düzeyi ise kemilüminesan

immunometrik assay ile (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics,USA) çalışıldı. Serum IGF-1 düzeyi için referans değerleri 21-25; 26-30; 31-35; 36-40; 41-45; 46-50; 51-55; 56-60; 61-65; 66-70; 71-75 yaş aralıklarına göre sırasıyla 116-358;117-329; 115-307; 109-284; 101-287; 94-262; 87-238; 81-225; 75-212; 69-200; 64-189 ng/ml olarak alındı. IGF-1 için intraassay coefficient variant %3,85, interassay coefficient variant 1.düzye %3,68, 2.düzye %6,35 idi. Ölçülebilen en düşük değer 20 ng/ml olarak belirlendi.

İstatistik Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarında da Mann Whitney U test kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya hastalık aktivitesi açısından 10'u aktif; 10'u remisyon; 10'u da cerrahi kür olmak üzere toplam 30 olgu alındı. Gruplar arasında yaş, hastalık süresi ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Olgularda ilaç kullanım süresi aktif grupta $37,70\pm 21,42$ ay, remisyon grubunda ise $40,0\pm 19,06$ ay idi. Gruplar arasında serum IGF-1

Tablo 1: IGF-1, GH ve nadir GH değerlendirmeleri

	Aktif Ort±SS	Remisyon Ort±SS	Cerrahi Kür Ort±SS	p
IGF-1 (ng/ml)	499,0±166,24	192,60±49,99	192,90±64,84	0,001
GH(→g/ml)	5,29±4,25	0,81±0,56	0,96±0,91	0,001
Nadir GH (→g/ml)	4,62±3,72	0,45±0,44	0,32±0,36	0,001

düzeyleri, random GH düzeyleri ve OGTT sırasında en düşük GH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,01$) (Tablo 1).

Gruplar arasında açlık plazma glikozu (APG) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,021$). APG aktif ve remisyon grubunda birbirine yakın değerlerde ve kür grubundan anlamlı yüksek idi. Plazma açlık insülin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HbA1c düzeyinin ise aktif grupta ($5,99\pm0,49$) remisyon ve kür gruplarına ($5,69\pm0,38$; $5,45\pm0,33$) göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdiği görüldü ($p=0,048$). OGTT- glukoz 120.dk düzeyi kür grubunda en düşük düzeyde iken, remisyon ve aktif grupta ise aynı düzeylerde ve daha yüksek idi (Tablo 2). OGTT-insülin düzeyleri 0.dk, 30.dk ve 60. dk için kür grubunda diğer gruplara göre daha yüksek, 120.

dk için ise daha düşük saptandı (Tablo 3). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Gruplar arasında insülin direnci açısından bakılan HOMA-IR ve QUICKI indeksinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4). Beta hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise; HOMA- β cerrahi kür grubunda en yüksek düzeyde iken aktif grupta ve remisyon grubunda daha düşük düzeylerde olduğu gözlemlendi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlenmedi. İnsülinojenik indeks verileri değerlendirildiğinde, glukoz alımını takiben pankreas β -hücrelerinden insülin erken faz salınımının cerrahi kür grubunda diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü. Bu düzey remisyon grubunda daha düşük, aktif grupta ise en düşük düzeyde idi. Ancak üç grup arasında anlamlı düzeyde farklılık

Tablo 2: Gruplara Göre OGTT-Glukoz Değerlendirmesi

OGTT-Glukoz (mg/dl)	Aktif Ort±SS	Remisyon Ort±SS	Cerrahi Kür Ort±SS	p
0. dakika	107,10±9,76	106,4±11,01	95,40±7,41	0,021
30. dakika	165,0±23,16	154,0±38,76	152,60±25,59	0,300
60. dakika	186,80±55,41	164,4±42,39	139,60±42,06	0,084
120. dakika	113,10±33,89	113,60±29,42	86,0±19,91	0,065

Tablo 3: Gruplara Göre OGTT-İnsülin Değerlendirmesi

OGTT-İnsülin (uUI/ml)	Aktif Ort±SS	Remisyon Ort±SS	Cerrahi Kür Ort±SS	p
0.dakika	8,29±5,99	7,79±5,83	8,54±6,75	0,983
30. dakika	25,51±13,72	29,75±26,43	59,90±60,04	0,070
60. dakika	75,52±73,58	57,77±47,31	96,49±71,21	0,342
120. dakika	63,05±77,79	43,11±30,11	27,10±23,46	0,443

Tablo 4: Grupların insülin direnci açısından değerlendirilmesi

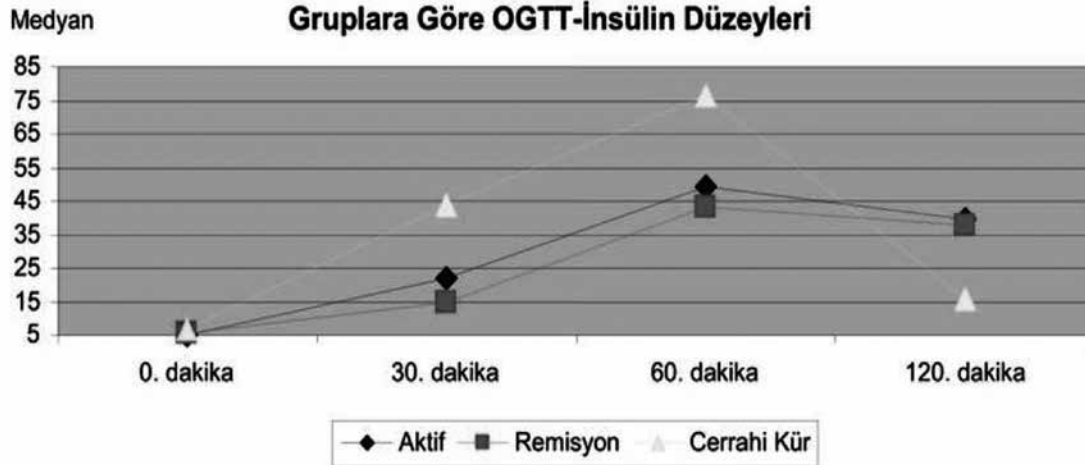
	Aktif Ort±SS	Remisyon Ort±SS	Cerrahi Kür Ort±SS	p
HOMA-IR	2,21±1,59	1,77±1,34	2,12±1,63	0,781
QUICKI	0,35±0,03	0,37±0,04	0,36±0,04	0,781

Tablo 5: Grupların insülin sekresyonu açısından değerlendirilmesi

	Aktif Ort±SS (Medyan)	Remisyon Ort±SS (Medyan)	Cerrahi Kür Ort±SS (Medyan)	p
HOMA- β (%)	72,48±48,93	59,48±44,86	104,79±80,99	0,384
İnsülinojen İndeks	0,33±0,26	0,52±0,45	0,97±0,86	0,076

Tablo 6: Gruplara göre değerlendirmeler

	Aktif Ort±SS	Remisyon Ort±SS	Cerrahi Kür Ort±SS	P
Pik İnsülin (uUl/ml)	83,15±73,45	63,04±43,21	97,53±70,11	0,420
Pik İnsüline Ulaşma Süresi (dk)	75,0±32,40	78,0±28,98	57,0±9,49	0,176

**Resim 1:** OGTT sırasında insülin salınım grafiği

saptanmadı (Tablo 5).

OGTT sırasında glukozu yanıt olarak salgılanan insülinin 3 grupta da 60.dakikalarda pik düzeylerine eriştiği, cerrahi kür grubunda insülin düzeylerinin diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu, 120 dakika insülin düzeyinin ise daha düşük kaldığı görüldü. Cerrahi kür grubunda insülin düzeylerinin diğer 2 gruba göre daha yüksek olduğu belirlendi (Resim 1). Cerrahi kür grubunda diğer 2 gruba göre pik insülin düzeyi daha yüksek (97,53±70,11 UI/ml), pik insüline ulaşma süresi ise daha kısa (57,0±9,49 dk) olarak belirlendi. Ancak 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde farklılık gözlenmedi (Tablo 6).

TARTIŞMA

Hastalarda GH salgılayan hipofizer tümörün cerrahi eksizyonu ile BGT ve DM'un düzelme göstereceği eskiden beri bilinmektedir. Ancak, uzun etkili SSA'larının glukoz toleransı üzerine etkilerinin çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlara yol açtığı görülmüştür. Çalışmamızda, grupların insülin duyarlılığı açısından değerlendirilmesinde, altın standart olarak

kabul edilen öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile güçlü korelasyon gösteren HOMA-IR ve QUICKI testleri kullanılmıştır. HOMA-IR ve QUICKI açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın kesitsel olarak planlanması ve tedavi almayan aktif akromegali hastalarının çalışmaya alınmamış olması insülin direnci açısından anlamlı sonuçlara ulaşılamamasının nedeni olabilir. Çünkü aktif hastalık varlığında uzun etkili SSA ile medikal tedaviye başlanmadan önce bu hastaların kontrol grubuna göre hiperinsülinemik olduğu, iskelet kası, yağ dokusu düzeyinde glukoz kullanımının azaldığı ve hepatik glukoneogenezin baskılanmasında azalma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (2,14,15). Somatostatin analogları ile tedavi başlanması sonrası insülin duyarlılığında anlamlı artışlar gözlemlendiği belirtilmiştir. Tedavi sonrası insülin duyarlılığının düzelmesini sağlayan mekanizma tam olarak açıklanamasa da, tedavi ile GH düzeylerinin ve muhtemelen de glukagon düzeylerinin baskılanması etkili mekanizmalar olarak öne sürülebilir.

Ronchi ve ark.'nın (5) 2003 yılında yayınlanan çalışmasında 27 normoglisemik aktif akromegali has-

tası insülin direnci açısından HOMA-IR ve QUICKI ile değerlendirilmiştir. Somatostatin analogları ile tedavi öncesi aktif hastalarda HOMA-IR düzeyinin, 35 sağlıklı kişi ve 17 cerrahi tedavi uygulanmış akromegali hastasını içeren kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (4 ± 3 ve $1,7\pm 0,7$; $p<0,05$), QUICKI düzeyinin ise daha düşük olduğu ($0,33\pm 0,04$ ve $0,36\pm 0,03$; $p<0,05$) saptanmıştır. Medikal tedavi sonrası 6. ay değerlendirmelerinde HOMA-IR düzeyinin düşerek kontrol grubuna benzer düzeylere indiği ($2,4\pm 1,6$; $p<0,05$), QUICKI'de ise anlamlı değişiklik izlenmediği fakat açlık glukozunda artış, açlık insülin düzeyinde ise azalma görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonunda medikal tedavi ile insülin direncinin düzeleceği ve hatta başarılı cerrahi tedavi ile bu hastalarda tamamen normal HOMA-IR ve QUICKI düzeylerine erişebilecekleri söylenmektedir. Polonya'da 220 akromegali hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise HOMA-IR ve QUICKI değerleri, WHO kriterlerine göre belirlenmiş glukoz tolerans bozukluğu gösteren gruplara ayrılmış hastalarda karşılaştırılmıştır (16). Çalışmada insülin direncinin (HOMA-IR) hastalık aktivitesi ile pozitif, insülin duyarlılığının (QUICKI) ise negatif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Gruplar arasında açlık insülin düzeyleri açısından fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışma sonucunda, normoglisemik hastalarda da insülin duyarlılığının BGT ve DM olan hastalardaki düzeylere indiği, Biering (17) ve Kasayama'nın (18) da belirttiği gibi normoglisemik grupta pankreas- β hücrelerinin kompensatuar hiperfonksiyonu ile azalmış insülin duyarlılığının dengelenebildiği düşünülmüştür. İstatistiksel anlamlılığa ulaşılmasa da, çalışmamızda açlık insülin düzeyinin kür grubunda en yüksek olduğu ve bunu sırasıyla aktif ve remisyon grubunun izlediği görülmektedir.

Çalışmamızda OGTT sırasında pik insüline ulaşma süresi incelendiğinde kür grubunda diğer iki gruba göre bu sürenin daha düşük, remisyon ve aktif grupta ise birbirine yakın düzeylerde olduğu belirlenmiştir. Pik insülin düzeylerinin ise kür grubunda en yüksek düzeyde olduğu, onu aktif grubun takip ettiği görülmüştür. Erken faz insülin salgısının göstergesi olan insülinojenik indeks açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmeyen bir farklılık olduğu belirlenmiştir. Pankreas β -hücre fonksiyonu

nunu değerlendiren HOMA- β değerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde olmasa da, kür grubunda en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Somatostatin analogları ile medikal tedavi uygulanan diğer iki grupta ise hastalık aktivitesinden bağımsız olarak daha düşük olarak belirlenmiştir.

Colao ve ark. (8), somatostatin analoglarının pankreatik- β hücre fonksiyonu üzerine etkileri nedeniyle cerrahi ile kür sağlanan hastalara göre, SSA ile kontrol sağlanan hastalarda insülin düzeylerinin daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Kaharo ve ark. (19) 2007 yılında Oktreotid-LAR tedavisi ile glisemi düzeyi kötüleşen bir diabetik akromegali hastasını vaka olarak bildirmişlerdir. Bu vakada hastanın cerrahi reddetmesi nedeniyle başlanan primer SSA tedavisi ile GH ve IGF-1 düzeylerinde düşüş sağlansa da, insülin duyarlılığında anlamlı bir değişiklik olmadan (QUICKI tedavi öncesi 0,33; Oktreotid LAR sırasında 0,359), erken insülin salınımında ciddi bir azalma (insülinojenik indeks tedavi öncesi 0,28; okt-reotid LAR sırasında 0,08) olduğu gözlenmiştir. Medikal tedavi kesilerek operasyon uygulanan olguda postoperatif dönemde hem insülin duyarlılığı hem de erken insülin salınımında düzelme olduğu gözlemlenmiştir (QUICKI: 0,59; insülinojenik indeks: 0,35).

Ronchi ve ark. (20) retrospektif çalışmalarında insülin salınımı, hepatik veya tüm vücut insülin duyarlılığını birkaç indeks kullanarak değerlendirmişlerdir. HOMA-S% ve HOMA- β % ile açlıktaki insülin duyarlılığı ve salınımını; OGTT-ISI (OGTT-insülin sensitivite indeksi) ve insülinojenik indeks ile oral glukoz yükleme sonrası insülin duyarlılığı ve salınımını incelemişlerdir. Hastalarda bazal insülin salınımının SSA kullanan kontrol sağlanmış ve sağlanamamış hastalarda anlamlı düşük olduğunu, yükleme sonrası ise sadece SSA ile kontrol sağlanmış hastalığı olanlarda (cerrahi kür olgularından daha düşük düzeye) anlamlı düşüş saptandığını belirlemişlerdir. OGTT sırasında tüm insülin yanıtı incelendiğinde sadece SSA ile kontrol sağlanan grupta anlamlı düşüş olduğu görülmüştür. Bu nedenle hastalık kontrolü sağlanan hastalardaki bu glukoz tolerans bozukluğunun yüklemeye yanıt olarak salgılanan insülinin supresyonu ile ilgili olduğunu düşünmüşlerdir. Barkan ve ark. (21) ise çalışmalarında SSA tedavisinin pegvisomant tedavisine çevrilmesi ile insülin sekresyonun-

da artış ile akromegali hastalarında glukoz toleransında düzelme olduğunu saptamışlardır.

Baldelli ve ark'nın 24 aktif akromegali hastasında SSA tedavisinin glukoz toleransı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında; bazal değerlendirmede tüm hastalara OGTT ve biyokimyasal değerlendirme yapılmış, 12 hastaya ise ek olarak öglisemik hiperinsülinemik klemp testi uygulanmıştır. Takiben hastalar Oktreotid LAR ve Lanreotid-SR alan 2 gruba ayrılmıştır. Bu hastaların değerlendirmeleri 3. ayda biyokimyasal ve hormonal, 6. ayda ise tüm hastalara OGTT ile beraber biyokimyasal değerlendirme olarak planlanmış ayrıca 12 hastaya ise ek olarak öglisemik hiperinsülinemik klemp testinin tekrarlanmasıdır (6). Bu çalışmanın sonucunda SSA tedavisinin insülin rezistansını düşürdüğü ancak beraberinde insülin salınımını da bozduğu için, diabetik olmayan akromegali hastalarında hafif ancak anlamlı glukoz homeostaz bozukluğuna yol açtıkları sonucuna varılmıştır. Steffin ve ark. (22) Lanreotid otojelin 51 akromegali hastasında glukoz toleransı ve insülin rezistansı üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmada hastalık aktivitesinin HOMA-IR ve HOMA-β üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Çalışmada ilaç kullanan grupta HOMA-β düzeyinin ilaç kullanmayan gruba göre daha düşük olduğu; HOMA-IR açısından ise gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmanın verileri sonucunda da çalışmamızda olduğu gibi SSA ile tedavinin β-hücre fonksiyonunu azalttığı ancak insülin direnci üzerine etki göstermediği görülmüş-

tür. Her iki çalışma sonucunda da SSA tedavisi sırasında belirgin hiperglisemi saptanan hastalarda tedavi olarak insülin duyarlılığını artıracak ilaçlardan çok oral sekretegog hipoglisemik ajanların ve/veya insülin tedavisinin seçilmesinin daha iyi olabileceği öne sürülmüştür (6,22).

Aktif akromegali hastalarında gözlenen insülin direnci, kronik GH fazlalığının devamı ile periferik glukoz kullanımının azalması, hepatik glukoneogenezin baskılanamamasına neden olmaktadır. Bu grupta kullanılan SSA analogları bazale göre GH ve IGF-1 düzeylerini indirerek insülin direncini düzeltse de, insülin salgılanmasını baskılayarak aktif akromegali hastalarımızda glukoz toleransının diğer iki gruba göre daha kötü olmasının nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Remisyon grubunda ise her ne kadar SSA tedavisi ile GH düzeyi kontrol altında olsa da; kür grubuna göre açlık plazma glukozu, HbA1c ve OGTT 120.dk glukoz düzeyinin daha yüksek, hatta aktif gruba yakın düzeylerde iken, açlık insülin düzeyinin ise daha düşük seyretmiş olduğu görülmektedir. Somatostatin analogları ile tedavinin insülin salgısını baskılıyor olmaları bu durumu açıklamaktadır.

Sonuç olarak, akromegali hastalarında uygulanan uzun etkili SSA pankreas β-hücreleri üzerine insülin sekresyonunu inhibe edici etki gösterirken, insülin direnci üzerinde etki göstermemektedir. Uzun etkili SSA tedavisi hastalarda GH/IGF-1 kontrolü sağlarken, bu etkiden bağımsız olarak uzun dönemde karbohidrat intoleransına da yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
2. Hansen I, Tsalikian E, Beaufre B, Gerich J, Haymond M, Rizza R. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am J Physiology* 1986; 250: 269-73.
3. Jap TS, Ho LT. Insulin secretion and sensitivity in acromegaly. *Clinical and Physiological Biochemistry* 1990; 8: 64-9.
4. Foss MC, Saad JA, Paccola GM, Paulo JA, Piccinato CE, Moreira AC. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1048-53.
5. Ronchi CL, Orsi E, Giavoli V, Cappiello V, Epaminonda P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Evaluation of insulin resistance in acromegalic patients before and after treatment with somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 533-8.
6. Baldelli R, Battista C, Leonetti F, and et al. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 492-9.
7. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4465-73.
8. Coalo A, Auriemma RS, Galdiero M, ard et al. Impact of somatostatin analogs vs. surgery on glucose metabolism in acromegaly: Results of a 5 years observational, open, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 528-37.
9. Guistina A, Barkan A, Casanueva FF, and et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-9.

10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
11. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 1994; 11: 286-92.
12. Wareham NJ, Phillips DI, Bryne CD, Hales CN. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion. *Diabet Med* 1995; 12: 931.
13. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
14. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966-77.
15. Baldelli R, Colao A, Razzore P, and et al. Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow-release lanreotide (30 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 52: 57-79.
16. Stelmachowska-Banas M, Zdunowski P, Zgliczynski W. Abnormalities in glucose homeostasis in acromegaly. Does the prevalence of glucose intolerance depend on the level of activity of the disease and the duration of the symptoms? *Polish J Endocrinol* 2009; 60: 20-4.
17. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalance of diabetes in acromegaly and Cushing's syndrome. *Acta Med Aust* 2000; 27: 27-31.
18. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, and et al. Impaired β -cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 549-55.
19. Kaharo T, Ueno K, Torita M, Usuda R, Abe T. Deterioration of glycemic control during Oktreotid LAR treatment in an acromegalic Japanese patient with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2007; 54: 329-33.
20. Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, and et al. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 121-8.
21. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, and et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5684-91.
22. Steffin B, Gutt B, Bidlingmaier M, Dieterle C, Oltmann F, Schopohl J. Effects of the long acting somatostatin analogue Lanreotide Autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 73-8.