

Hipofiz Yetersizliği Olan Hastalarda Büyüme Hormonu Tedavisinin Lipid Profili, Kan Basıncı ve Vücut Kompozisyonu Üzerine Etkileri: 6.ay Erken Dönem Sonuçları

Y. Doç. Dr. Namık Kemal ERYOL, Dr. Fatih TANRIVERDİ*, Y. Doç. Dr. Ramazan TOPSAKAL, Doç. Dr. Adnan ABACI, Doç. Dr. Fahri BAYRAM*, Prof. Dr. Emrullah BAŞAR, Prof. Dr. Ali ERGİN, Prof. Dr. Fahrettin KELESTİMUR*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Endokrinoloji* Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Büyüme hormonu eksikliği (BHE), koroner arter hastalığına (KAH) predispozisyon sağladığı bilinen, lipid profili gibi, bazı risk faktörlerini olumsuz yönde etkileyerek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırabilmektedir. Bu çalışmanın amacı henüz kalp tutulumu olmayan hipofiz yetersizliği ve BHE'si olan hastalarda, büyüme hormonu replasman tedavisinin (BHRT), kan basıncı (KB), bozulmuş lipid profili ve vücut kompozisyonu üzerine etkilerini araştırmaktır.

Metod: Endokrinoloji kliniğinde izlenen ve kalp tutulumu olmayan (EKG, ekokardiyogram ve Holter izlem bulguları normal) 20 hipofizer yetersizliği olan hasta (13 kadın, ort. yaş: 51±6 yıl; 7 erkek, ort. yaş: 46±13 yıl) çalışmaya alındı. Hastaların tanısı insülin tolerans testi ile konuldu. Diğer eksik hipofizer hormon replasmanlarını da alan hastalara, "Endocrine Society/ GH Research Society Workshop on Adult GH Deficiency" tarafından önerilen dozlarda 2 yıllık BHRT planlandı. Tedavilerinin 6. ayını tamamlayan hastalar değerlendirilmeye alındı. Tedavi öncesinde, 3. ve 6. aylarda, total kolesterol, LDL- kolesterol, trigliserid (TG), HDL-kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri incelendi; ayrıca, sistolik ve diyastolik KB'leri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel kalça oranları da (BKO) ölçüldü.

Bulgular: Tedavi öncesinde hastalar kardiyolojik açıdan normaldi. Tedavi süresince hastaların vücut kitle indeksleri değişmemekle birlikte, BKO'leri anlamlı biçimde azaldı (<0.05). Hastaların başlangıç KB'leri normaldi ve tedavi sonrasında da bir değişiklik olmadı. Total ve LDL- kolesterol düzeyleri anlamlı şekilde azaldı (p<0.05). HDL-kolesterol düzeylerinde ise anlamlı derecede artış oldu (p<0.05). TG ve açlık kan şekeri düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artma eğilimi gösterdi (p>0.05).

Sonuç: Altı aylık BHRT ile, lipid profilinde düzelme ve abdominal obezitede azalma şeklinde, kardiyovasküler risk faktörlerinde bir düzelme saptanmıştır. Ancak uzun dönemde bu olumlu etkilerin devam edip etmeyeceği konusu

araştırılmaya açıktır ve uzun dönemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Büyüme hormonu replasman tedavisi, koroner arter hastalığı, koroner risk faktörleri

Büyüme hormonu (BH) eksikliğinin etkileri çocukluk çağında çok iyi tanımlanmıştır. Ancak son yıllarda BH'nin erişkinde de fizyolojik öneme sahip olduğu görülmüştür. Yaş arttıkça salınımı azalmakla birlikte, 6-7'inci dekatta da devam etmektedir. Erişkinde BH eksikliği (BHE) genellikle izole görülmez, diğer hipofiz hormonlarıyla birlikte yani hipopituitarizmde sık görülür. Hipopituitarizmin en sık sebebi (%90) hipofiz tümörüne bağlı operasyon olarak rapor edilmiştir (1). Diğer nedenler ise, pituitar apopleksi, infiltratif hastalıklar, kraniyal radyasyon, Sheehan sendromu şeklinde sıralanabilir. Erişkinde BHE tanısı için stimülasyon testleri önerilmektedir (2); bu konudaki altın standart, insülin tolerans testi-dir (İTT).

BHE'nin kardiyovasküler mortalite ve risk faktörleri üzerine olumsuz etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Rosen ve Bengtsson rutin BH dışı replasman tedavisi uygulanan, ancak BH tedavisi olmayan hipopituitarizimli hastalarda kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitede iki kat artış bulmuşlar ve bunu risk faktörlerindeki istenmeyen değişikliklere bağlamışlardır (1). BH eksikliğinde LDL-kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı artış, HDL-kolesterolde ise azalma olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3,4,5). Koroner yetersizlik sıklığı ve aterosklerotik plak oluşumunda artış bu hasta gurubunda yüksek bulunmuştur (6,7). Kan basıncı (KB) üzerine BHE'nin etkisi belirgin olmamakla birlikte, genellikle değişikliklik olmadığı bildirilmiş, ancak birkaç çalışmada peri-

Alındığı tarih: 21 Haziran 2001, revizyon 18 Eylül 2001
Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Namık Kemal Eryol, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 38039, Kayseri Tlf: (0352) 222 2705 Faks: (0352) 437 6198
e-posta: nkeryol@erciyes.edu.tr
*Bu çalışmanın bir bölümü XVI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

ferik rezistans azalmasına bağlı diyastolik basınçta azalma olabileceği gösterilmiştir (8). Abdominal yağlanma koroner arter hastalığı (KAH) yönünden önemli bir risk faktörüdür (9). BHE'de hastaların çoğunda BKO'de belirgin artış gözlemlenmektedir (10).

Erişkinde BH replasman tedavisinin (BHRT), BHE'li hastalarda bozulan fizyolojik parametreleri düzelttiğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır (11,12). Ancak özellikle kardiyovasküler sistem üzerine etkileri yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, henüz kalp tutulumu olmayan hipofizer yetersizlikli, BHE'si olan hastalarda, BHRT'nin, KAH için risk oluşturduğu bilinen, KB, bozulmuş lipid profili ve vücut kompozisyonu üzerine etkilerini araştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Endokrinoloji Kliniğinde izlenen 20 hipofiz yetersizliği olan hasta (13 kadın, 7 erkek; ortalama hastalık süreleri: 20 yıl) çalışmaya alındı. Kadın hastalar Sheehan sendromu tanısıyla, 2 erkek hasta lenfositik hipofizit ve 5 erkek hasta postoperatif hipofizer yetersizlik tanılarıyla izleniyordu. Yaş ortalamaları erkek ve kadın olmak üzere sırasıyla 46 ± 13 yıl, 51 ± 6 yıl idi.

Hastalığın tanısı provokatif testlerden İTT ile konuldu. İTT, 0.1 ünite/kg insülin verilerek ve 40 mg/dl'nin altı hipoglisemi kabul edilerek yapıldı. Hipoglisemiye pik BH cevabı, $3 \mu\text{g/L}$ 'nin altında ise BHE tanısı kondu. Diğer ekşik hipofizer hormonların replasmanını da alan hastalara, 1998 yılı Şubat ayında "Endocrine Society/GH Research Society Workshop on Adult GH Deficiency" tarafından önerilen (2) şemaya uygun dozlarda 2 yıllık süreyle BHRT planlandı. İlaç dozu başlangıçta 0.15 mg/gün (0.45IU/gün), 2. ay 0.30 mg/gün (0.90 IU/gün), 3. ay 0.66 mg/gün (2 IU/gün) idame dozu şeklinde idi. Bu süre içinde hiçbir hastaya hiperlipidemiye yönelik olarak diyet ve antilipidemik ilaç uygulanmadı. Tedavilerinin 6. ayını tamamlayan hastalara ait değerler incelendi.

Hastalar tedavi öncesinde ekokardiyografi (ECHO), elektrokardiyografi (EKG) ve Holter ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve iskemi açısından değerlendirildi; ayrıca geleneksel KAH risk faktörleri (sigara, diabetes mellitus, aile öyküsü) için de sorgulandılar. Holterde, J noktasından sonra 80 msn devam eden, horizontal veya vertikal en az 3 dakika süren 1 mV'luk ST depresyonu iskemi göstergesi olarak kabul edildi. Prospektif olarak ise, tedavi öncesinde, 3. ve 6. aylarda, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri incelendi; ayrıca, sistolik ve diyastolik KB, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel kalça oranları da (BKO), yine aynı dönemlerde ölçüldü. İstatistiksel değerlendirme "SPSS for windows 8.0" paket programı ile yapıldı; ölçümler arasındaki farklılık "General Linear Model - repeated measures" ile test edildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar çalışmaya alındıklarında, ekokardiyografik değerlendirmede, sistolik kalp fonksiyonlarının normal olduğu görüldü; EKG ve Holter ile iskemi sayılabacak düzeyde bir ST değişikliği saptanmadı. 3 hastada sigara alışkanlığı, 1 hastada KAH açısından aile öyküsü, 1 hastada hipertansiyon vardı. Hiçbir hastada diyabet yoktu. BHRT ile, vücut kompozisyon ölçütlerinden olan, VKİ değişmedi; BKO ise anlamlı biçimde azaldı (< 0.05). Hastaların başlangıç sistolik ve diyastolik KB'ları normaldi ve tedavi sonrasında da bir değişiklik olmadı. Total ve LDL-kolesterol düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı şekilde azaldı ($p < 0.05$); HDL-kolesterol düzeylerinde ise anlamlı derecede artış oldu ($p < 0.05$). TG ve açlık kan şekeri düzeyleri ise tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, artma eğilimi gösterdi ($p > 0.05$). Sonuçlar Tablo-1'de özetlenmiştir. Tedavi boyunca hastalarda beklenen ve tedaviye özgü yan etkiler dışında, önemli bir yan etki görülmedi. Beş hastada tedavinin ilk 2 haftasında hafif artralji gelişti ve kendiliğinden düzeldi.

TARTIŞMA

Anormal lipid profili, hipertansiyon ve şişmanlık önde gelen kardiyovasküler risk faktörleridir. Bunların varlığında özellikle koroner kalp hastalığı olasılığı artar ve bu nedenle tedavi edilmeleri gerekir. Bu konuda genellikle ilk önerilen diyetdir. Fakat saptanılabilen bir neden varsa tedavi, ona yönelik olmak zordur. BHE'de de kardiyovasküler risk faktörlerinde önemli düzeyde artış vardır, özellikle lipid profili ve BKO'daki olumsuz değişiklikler, kardiyovasküler açıdan tehlike oluşturacak boyutlarda olabilir.

BHRT'nin kardiyovasküler risk faktörlerinden lipid profili üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Russell-Jones ve ark.'ları, 2 aylık BHRT ile serum total kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B ve mevalonik asit (kolesterol öncülü) düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğünü göstermişlerdir (13). Adı geçen çalışmada HDL-kolesterol ve TG düzeyi değerlendirilmemiştir. Eden ve ark.'ları 6 haftalık BHRT'den sonra, total kolesterol ve LDL-kolesterolün düzeldiğini iddia ederken (14), birçok çalışmada ise, bu düzelmelerin genellikle 6 aylık tedaviden sonra görülebileceği rapor edilmiştir (3,15). Johannsson ve ark.'larının yaptığı bir çalışma-

Tablo 1. KAH risk faktörlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmaları

	Tedavi öncesi (n=20)	3.ay (n=20)	6.ay (n=19)	P*
VKİ (kg/m ²)	29.3±1.1	29.2±1.0	29.2±1.2	0.97
BKO	1.008±0.1	0.954±0.1	0.943±0.1	0.0002
T. kolesterol (mg/dl)	291.6±19.8	243.8±13.6	238.3±18.8	0.009
HDL-kolesterol (mg/dl)	41.3±3.4	53.5±3.2	56.2±4.3	0.0008
Trigliserid (mg/dl)	185.2±24.5	230.1±34.6	232.2±49.0	0.49
LDL-kolesterol (mg/dl)	210.5±15.8	151.4±9.8	147.7±13.1	0.0001
Sistolik KB (mm/Hg)	129.0±6.8	126.3±6.6	130.0±5.7	0.369
Diastolik KB (mm/Hg)	77.2±3.3	77.2±3.8	80.9±2.5	0.265
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	93.05±28.8	101.42±48.4	103.57±59.9	0.06

VKİ: Vücut kitle indeksi

*P<0.05 ise anlamlı kabul edildi.

BKO: Bel kalça oranı

KB: Kan basıncı

da da, 1 yıllık BHRT ile HDL- kolesterol ve apoprotein E düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (16). Çalışma hastalarımız, daha önce rapor edilen hastalardan farklı olarak daha uzun ve tedavisiz bir hastalık süresine sahiptiler. Bu nedenle, çalışma hastalarının hepsinde bozulmuş bir lipid profili mevcuttu. Uygulanan tedavi ile, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri, tedavinin 3. ayında anlamlı düzeyde azalmaya başlamış ve 6. ayda bu düşüş daha da belirginleşmiştir. HDL-kolesterol düzeyleri ise belirgin artış göstermiştir. BH 'nin lipid profili ve lipoproteinler üzerine etkilerinin mekanizması tam anlaşılamamıştır. LDL-kolesterol düzeyindeki azalmanın, hepatik LDL reseptör ekspresyonundaki artış nedeniyle serum LDL klirensinin artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (17).

BHRT'nin TG üzerine etkileri konusunda da farklı sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda TG düzeyinin düştüğü gösterilmiş (3), bazılarında ise TG düzeyinde artma rapor edilmiştir (18). Ancak çalışmaların çoğunda BHRT, TG düzeyini değiştirmemektedir (15,19). Bizim çalışmamızda TG seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, artma eğilimi göstermiştir. BHRT'nin TG'yi artırması, büyük olasılıkla BH'nin vücut kompozisyonunu düzeltmek için sahip olduğu lipolitik etkiye bağlıdır (20).

BHRT vücut kompozisyonunu etkileyerek de kardiyovasküler risk azalmasına katkıda bulunur; yağ mobilizasyonunu sağlar, vücut yağının santralden periferi doğru yer değiştirmesine ve santral obezitenin azalmasına yol açar (10,21). Hastalarımızda, VKİ'de

değişiklik olmadan, BKO'nun azalması, bu etkinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

KB üzerine BH tedavisinin etkilerini gösteren az sayıda çalışma vardır. Caidahl ve ark. BH replasman tedavisinin periferik vasküler rezistansı azaltarak diastolik basıncı azalttığını göstermişlerdir (8). Bizim hasta gurubumuzda ise tedavi öncesinde normal olan KB'ları, tedavi sonrasında da değişmeden kalmıştır.

Koroner yetersizlik sıklığı ve aterosklerotik plak oluşumunda BHE'li hastalarda bir artış bulunmuştur (6,7). Böyle bir patolojinin varlığı, özellikle aktif hastalarda Holter takibiyle saptanabilir. Çalışmamızda tedavi öncesinde iskemi sayılacak düzeyde bir ST değişikliği saptayamadık. Bu durum, hastalarımızın çoğunun kadın ve östrojen kullanıyor olmasıyla, sigara, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi önemli risk faktörlerinin olmaması ve tüm bunların sonucunda da KAH'ın henüz gelişmemiş olmasıyla açıklanabilir. Hastalar başlangıçta bir iskemik yüke maruz kalmadıkları için, BHRT'nin iskemi üzerine beklenilecek olumlu etkileri de prospektif bir düzende değerlendirilemedi.

Sonuç olarak 6 aylık BHRT ile, lipid profilinde düzelme ve abdominal obezitede azalma şeklinde kardiyovasküler risk faktörlerinde bir düzelme saptanmıştır. Ancak uzun dönemde bu olumlu etkilerin devam edip etmeyeceği konusu yeterince araştırılmamıştır ve uzun dönemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle hastalarımızın 2 yıl süreyle, tedavi ve takiplerini planladık.

KAYNAKLAR

1. Rosen T, Bengtsson B-A: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336: 285-8
2. Endocrine Society /GH Research Society Workshop on Adult GH Deficiency: *JCEM* 1998; 83:1-3
3. Cuneo RC, Salomon F, Watts GF et al: GH treatment improves lipids and lipoproteins in adults with GH deficiency. *Metabolism* 1993; 42:1519-23
4. Boer H, Blok GJ, Voerman HJ et al: Serum lipid levels in GH deficient men. *Metabolism* 1994; 43: 199-203
5. Libber SM, Plotnick LP, Johanson AJ et al: Long-term follow-up of hypopituitary patients treated with human growth hormone. *Medicine* 1990; 69: 46-55
6. Shahi M, Beshyah SA, Hackett D et al: Myocardial dysfunction in GH treated adult with hypopituitarism: a possible explanation for increased cardiovascular mortality. *Br Heart J* 1992; 67: 92-6
7. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C et al: Detection of premature atherosclerosis by high- resolution USG in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992; 340: 1188-92
8. Caidahl K, Eden S, Bengtsson B-A: Cardiovascular and renal effects of GH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 393-400
9. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG et al: Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867-72
10. Bengtsson B-A, Eden S, Lönn L et al: Treatment of adults with GHD with recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 309-17
11. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson B-A et al: Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of GH replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382-95
12. Mary Lee Vance, Nelly Mauras: GH therapy in adults and children: a review. *N Engl J Med* 1999; 341: 1206-16
13. Russell-Jones DL, Weissberger AJ, Watts GF et al: The effects of GHRT on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult GH-deficient patients. *Endocrinol Metab* 1994; 1: Abstract 13
14. Eden S, Wiklund O, Oscarsson J et al: GHRT of GH-deficient adults in a marked increase in Lp (a) and HDL-cholesterol concentrations. *Arterioscler Throm* 1993; 13:296-301
15. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R et al: The effects of treatment with rec. GH on body composition and metabolism in adults with GH deficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1797-803
16. Johannsson G, Oscarsson J, Rosen T et al: Effects of 1 year of GH therapy on serum lipoprotein levels in GH deficient adults. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1995;15: 2142-50
17. Rudling M, Norstedt G, Olivecrona H et al: Importance of GH for the induction of hepatic LDL receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6983-7
18. Beshyah SA, Handerson A, Niththyanathan R. et al: The effects of short- and long-term GHRT in hypopituitary adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance. *J Clin Endocrin Metab* 1995; 80: 356-63
19. Rosen T, Johannsson G, Hallgren P, et al: Beneficial effects of 12 months replacement therapy with recombinant human to GH deficient adults. *Endocrinol Metab* 1994;1: 55-66
20. Goodman HM, Schwartz J: GH and lipid metabolism. In: *Handbook of Physiology*. Volume 4. Washington: American Physiological Society, 1974:211-32
21. Johannsson G, Rosen T, Lindsredt G et al: Effects of 2 years of GHRT on body composition and cardiovascular risk factors in adults with growth hormone deficiency. *Endocrinol Metab* 1996; 3 (Suppl A): 3-12

Düzeltilme

Cüneyt Konuralp, Branislav Radovancevic, Cyndi Thomas, Reynolds Delgado, Rajko Radovancevic, Howard Frazier tarafından *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:536-542'de yayınlanmış olan,

"Long-term survival following heart transplantation" başlıklı makalenin Figure-1'inde "valvular 3,7%", "other 3,7%" olarak yayımlanmıştır. Düzeltilir ve mazur görülmesini dileriz.