



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

**PROLAKTİNOMA VE AKROMEĞALİ HASTALARININ
TAKİBİNDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI,
SARKOPENİ VE SERUM ANGIOPOİETİN-LİKE PROTEİN-8
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İmdat EROĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA 2022



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

**PROLAKTİNOMA VE AKROMEĞALİ HASTALARININ
TAKİBİNDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI,
SARKOPENİ VE SERUM ANGIOPOİETİN-LİKE PROTEİN-8
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İmdat EROĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

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

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde, engin bilgi birikimini ve kıymetli tecrübesini benimle paylaşan, değerli katkılarıyla çalışmamı yönlendiren, ihtiyaç duyduğum her anda desteğini yanımda hissettiğim ve meslek hayatım boyunca kendisini örnek alacağım çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tomris Erbaş'a çalışmamızdaki ve uzmanlık eğitimimdeki emekleri adına en içten şekilde teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresinde bana yol gösteren ve üzerimde emekleri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Gerek bu çalışmanın gerekse de hayatımın her aşamasında en büyük destekçim olan sevgili eşim Dr. Burcu Çelik Eroğlu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmamın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyelerine, hemşirelerine ve başta Sayın Metin Ödevci olmak üzere görevli tüm personellerine içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmanın hasta seçimi aşamasında yardımcı olan Uzm. Dr. Burçin Gönül İremli'ye, Uzm. Dr. Banu Ertürk'e ve Uzm. Dr. Süleyman Nahit Şendur'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın radyolojik analizlerini büyük bir titizlikle yapan Doç. Dr. İlkay Sedakat İdilman'a, kas gücü ölçümlerinde her türlü desteği veren Doç. Dr. Ebru Çalık Kütükçü'ye ve Fizyoterapist Ayşegül Erkoç'a, biyokimyasal analiz aşamasında ayırdıkları zaman ve emeklerinden dolayı Prof. Dr. İncilay Lay'a ve Biyolog Yasin Kıran'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesindeki katkıları için Preventif Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Dr. Deniz Yüce'ye çok teşekkür ederim.

Çalışmam süresince sağladıkları destek ve emekleri için Hacettepe Erişkin Hastanesi Kan Alma Biriminin değerli hemşirelerine, KMD teknisyeni Simay

Güçlü'ye, MRG teknisyenleri Gül Sayar, Nurhan Tazegün ve Burcu Kara'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili aileme canı gönülden teşekkür ederim.

Her daim bilimi rehber olarak gösteren, kurduğu cumhuriyet ile sağlanan eğitimde fırsat eşitliği sayesinde bugünlere gelebildiğim ve her daim ilkelerini kendime rehber edindiğim, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İmdat Eroğlu

Ankara 2022

ÖZET

Eroğlu İ. Prolaktinoma ve Akromegali Hastalarının Takibinde Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Sarkopeni ve Serum Angiopoietin-like Protein-8 Düzeyinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Akromegali ve prolaktinoma hastalıkları kas-iskelet sistemi ve metabolizma üzerine de etkileri olan endokrinolojik hastalıklardır. Metabolik sendromun hepatik komponenti olarak kabul edilen nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) etiyolojisinde birçok endokrinolojik hastalık yer almaktadır. NAFLD hastalarında serum angiopoietin-like protein-8 (ANGPTL-8) düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada akromegali ve prolaktinoma hastalarında NAFLD, osteosarkopeni ve ANGPTL-8 düzeyinin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya 32 akromegalik hasta (15 aktif akromegali, 17 kontrollü akromegali), 12 aktif prolaktinomali hasta ve 18 NAFLD tanılı hasta alınmıştır. Ayrıca, akromegali grubu için 19, prolaktinoma grubu için 12 ve NAFLD grubu için sekiz sağlıklı kontrol birey çalışmaya dahil edilmiştir. NAFLD tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarındaki bireylerle “referans grubu (n:57)” adı verilen yeni bir grup oluşturulmuştur. Prolaktinoma ve akromegali hastaları hem kendi kontrol gruplarıyla hem de referans grubu ile karşılaştırılmıştır. Tüm katılımcılar antropometrik, biyokimyasal ve hormonal ölçümler, abdomen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve tüm vücut dual enerji X-ray absorbsiyometri (DXA) ile değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm katılımcıların serum ANGPTL-8 düzeyi ve kas gücü ölçümleri yapılmıştır. Akromegali grubunda HbA1c, spot idrar albümin/kreatinin oranı ve trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.041$ ve $p=0.017$) ve HOMA-IR değerleri daha yüksek olma eğiliminde bulunurken ($p<0.1$), karaciğer yağ oranı ve NAFLD prevalansı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Alt grup analizinde aktif akromegali hastalarında karaciğer yağ oranının ve NAFLD prevalansının kontrollü akromegali grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük (sırasıyla $p<0.026$ ve $p<0.001$), kontrol grubuna göre ise daha düşük olma eğiliminde olduğu görülmüştür ($p<0.1$). Prolaktinoma hastaları ve kontrol grubu arasında karaciğer yağ oranı ve NAFLD prevalansı benzer bulunmuştur. Akromegali, prolaktinoma ve referans grubunun her üçünde de NAFLD tanısı alan bireylerde

büyüme hormonu düzeyleri, NAFLD tanısı almayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0.025$, $p=0.047$ ve $p=0.015$). Prolaktinoma ve referans grubunda NAFLD tanısı alan ve almayan bireylerin serum ANGPTL-8 düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir. Akromegali grubunda NAFLD tanısı alan hastalarda serum ANGPTL-8 düzeyi, NAFLD tanısı almayan bireylere göre daha düşük bulunmuştur ($p=0.036$). Akromegali grubunda vertebral yağ oranı referans ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.09$). Alt grup analizinde vertebral yağ oranının kontrollü akromegali hastalarında, aktif akromegali hastalarına ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0.04$ ve $p=0.001$). Prolaktinoma grubunda vertebral yağ oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür ($p<0.1$). Akromegali ve prolaktinoma hastaları kendi kontrol gruplarıyla karşılaştırıldıklarında el kavrama gücü ile DXA ve MRG ile ölçülen kas kütleleri birbirine benzer bulunmuştur. Kas kalitesinin bir ölçütü olarak kullanılan el kavrama gücü/apendiküler iskelet kası (EKK/ASM) oranı akromegali grubunda kontrol grubuna göre daha düşükken ($p=0.017$), EKK/ASM oranına göre kas kalitesi düşük/zayıf birey sayısının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.006$). Prolaktinoma hastalarında EKK/ASM oranı kontrol gruba göre daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur ($p<0.1$). Bu çalışmada yüksek büyüme hormonu düzeylerinin aktif akromegali hastalarında NAFLD riskine karşı koruyucu olabileceği ve yağlı karaciğeri olan akromegali hastalarında ANGPTL-8 düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Akromegali hastalarında kas kalitesinde azalma olurken, prolaktinoma hastalarında ise kas kalitesinde artış eğilimi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Prolaktinoma, NAFLD, Sarkopeni, ANGPTL-8

ABSTRACT

Eroğlu İ. Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Sarcopenia and Serum Angiopoietin-like Protein-8 Levels in the Follow-up of Patients with Prolactinoma and Acromegaly, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2022. Acromegaly and prolactinoma are endocrinological disorders that also have effects on the musculoskeletal system and metabolism. Many endocrinological diseases are involved in the etiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is considered the hepatic component of the metabolic syndrome. Serum angiopoietin-like protein-8 (ANGPTL-8) levels were found to be higher in NAFLD patients. In this study, the relationship between NAFLD, osteosarcopenia and ANGPTL-8 levels in patients with acromegaly and prolactinoma was investigated. The study included 32 patients with acromegaly (15 with active and 17 with controlled disease), 12 patients with active prolactinoma, and 18 patients with diagnosis of NAFLD. The study also involved eight healthy controls for the NAFLD group, 12 healthy controls for the prolactinoma group, and 19 healthy controls for the acromegaly group. A new group called “reference group (n: 57)” was formed with patients with NAFLD diagnosis and individuals in the healthy control groups. Patients with prolactinoma and acromegaly were compared to their own control groups as well as the reference group. All participants were evaluated with anthropometric, biochemical and hormonal measurements, magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen and whole body dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Serum ANGPTL-8 levels and muscular strength of all participants were also measured. Although HbA1c, spot urine albumin/creatinine ratio and triglyceride level were significantly higher in the acromegaly group than in the control group ($p=0.001$, $p=0.041$ and $p=0.017$, respectively) and the HOMA-IR value tended to be higher ($p<0.1$), liver fat ratio and NAFLD prevalence were similar between the groups. In the subgroup analysis, it was observed that the liver fat ratio and NAFLD prevalence in active acromegaly patients were significantly lower than in the controlled acromegaly patients ($p<0.026$ and $p<0.001$, respectively) and tended to be lower than the control group ($p<0.1$). Liver fat ratio and NAFLD prevalence were similar between prolactinoma patients and control group. Growth hormone levels were found to be

significantly lower in individuals diagnosed with NAFLD in all three of the acromegaly, prolactinoma and reference groups ($p=0.025$, $p=0.047$ and $p=0.015$, respectively). No difference was observed between serum ANGPTL-8 levels of individuals with and without NAFLD diagnosis in the prolactinoma and reference group. In the acromegaly group, the serum ANGPTL-8 level was found to be lower in patients diagnosed with NAFLD compared to individuals not diagnosed with NAFLD ($p=0.036$). The acromegaly group had a significantly higher vertebral fat ratio than the reference and control groups ($p<0.001$ and $p=0.09$, respectively). In the subgroup analysis, it was determined that the vertebral fat ratio was higher in patients with controlled acromegaly than in patients with active acromegaly and in the control group ($p=0.04$ and $p=0.001$, respectively). Vertebral fat ratio tended to be higher in the prolactinoma group than in the control group ($p<0.1$). When acromegaly and prolactinoma patients were compared with their control groups, hand grip strength and muscle mass measured by DXA and MRI were found to be similar. The ratio of hand grip strength/appendicular skeletal muscle (HGS/ASM), which is used as a measure of muscle quality, was lower in the acromegaly group than in the control group ($p=0.017$). The number of individuals with low/weak muscle quality according to the HGS/ASM ratio was higher in patients with acromegaly than in controls ($p=0.006$). The ratio of HGS/ASM in prolactinoma patients tended to be higher than in the control group ($p<0.1$). In this study, it was observed that high growth hormone levels may be protective against the risk of NAFLD in patients with active acromegaly, and ANGPTL-8 levels were lower in patients with acromegaly with fatty liver. It was concluded that while there was a decrease in muscle quality in patients with acromegaly and there was a tendency to increase in muscle quality in patients with prolactinoma.

Keywords: Acromegaly, Prolactinoma, NAFLD, Sarcopenia, ANGPTL-8

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER.....	xv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Akromegali.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Patofizyoloji.....	6
2.1.4. Klinik Semptom ve Bulgular.....	7
2.1.5. Tanı.....	10
2.1.5. Tedavi	11
2.2. Prolaktinoma	11
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	11
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. Patofizyoloji.....	13
2.2.4. Klinik Bulgu ve Semptomlar.....	14
2.2.5. Tanı.....	15
2.2.6. Tedavi	17
2.3.3. Patofizyoloji.....	19
2.3.3.1. Hepatik Steatozun Gelişimi.....	20
2.3.3.2. Steatohepatit Evresine Geçiş ve Fibrozis Gelişimi	20
2.3.4. Tanı.....	21
2.3.4.1. NAFLD Tanısında MRG'nin Yeri	22
2.3.4.1.1. Kimyasal Şift MRG ve Protein Dansiteli Yağ Oranı MRG (MRG-PDFF)	23

2.3.4.1.2. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS).....	23
2.3.4.1.3. Manyetik Rezonans Elastografi (MRE)	24
2.3.5. NAFLD Hastalarında Yağlanma ve Fibrozisi Değerlendiren Non-İnvaziv Skorlamalar	24
2.3.5.1. Yağlı Karaciğer İndeksi (Fatty Liver Index).....	25
2.3.5.2. Hepatik Steatozis İndeksi (Hepatic Steatosis Index).....	25
2.3.5.3. Trigliserid-Glukoz İndeksi	25
2.3.5.4. Visseral Adiposite İndeksi (VAİ).....	26
2.3.5.5. NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)	27
2.3.5.6. BARD Skoru	27
2.3.5.7. APRI (AST / Platelet Oranı) Skoru.....	28
2.3.5.8. Fibrozis-4 Skoru (FIB-4).....	28
2.3.6. Tedavi	29
2.3.7. Angiopietin benzeri protein-8 ve NAFLD.....	30
2.3.8. Akromegali ve NAFLD	33
2.3.9. Prolaktinoma ve NAFLD.....	34
2.4. Sarkopeni	35
2.4.1. Tanım ve Tarihçe.....	35
2.4.2. Patofizyoloji.....	35
2.4.3. Tanı.....	36
2.4.4. Sarkopeni Tanısında Kullanılan Testler	37
2.4.4.1. Kas Kütlesi Ölçümünde Kullanılan Testler.....	37
2.4.4.1.1. Dual Enerji X-ray Absortimetresi (DXA)	37
2.4.4.1.2. Bioelektrik İmpedans Analizi (BIA)	39
2.4.4.1.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	40
2.4.4.2. Kas Kütlesi Gücü Kullanılan Testler.....	41
2.4.4.2.1. Kısa Fiziksel Performans Bataryası	41
2.4.5. Tedavi	42
3. BİREYLER VE YÖNTEMLER	43
3.1. Çalışma Grubu	43

3.2. Çalışma Protokolü.....	45
3.2.1. Klinik Değerlendirme	45
3.2.2. Laboratuvar Ölçümleri	47
3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	51
3.2.3.1. Görüntüleme Protokolü	51
3.2.3.2. Görüntü Analizleri.....	51
3.2.3.3. MRG ve MRE Tanı Kriterleri	52
3.2.4. Kas Gücü ve Fonksiyonu Ölçümleri	53
3.3. Sarkopeni Tanı Kriterleri	54
3.4. Katılımcıların Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi	55
3.5. İstatistiksel Analiz.....	56
3.6. Araştırmanın Etik Yönü	57
3.7. Araştırmanın Maddi Desteği	57
4. BULGULAR	60
4.1. Akromegali Hastalarının Kendi Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	60
4.1.1. Akromegali ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Vücut Kompozisyonu Açısından Karşılaştırılması	60
4.1.2. Akromegali ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması	62
4.1.3. Akromegali ve Kontrol Grubunun Noninvaziv Hepatosteatoz ve Fibrozis Skorları, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliği Açısından Karşılaştırılması	65
4.1.4. Akromegali ve Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas-Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Karşılaştırması.....	67
4.2. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	69
4.2.1. Aktif Akromegali ve Kontrollü Akromegali Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Tedavi Açısından Karşılaştırılması.....	69
4.2.2. AA, KA ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikler, Vücut Kompozisyonu ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	72
4.2.3. AA, KA ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal	

Parametreler Açısından Karşılaştırması	75
4.2.4. AA, KA ve Kontrol Grubunun Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliği Açısından Karşılaştırılması.....	79
4.2.5. AA, KA ve Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas-Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Karşılaştırılması	81
4.3. Prolaktinoma Hastalarının Kendi Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması	85
4.3.1. Prolaktinoma Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Tedavi Açısından İncelenmesi.....	85
4.3.2. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikler, Klinik ve Vücut Kompozisyonu Açısından Karşılaştırılması	87
4.3.3. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Açısından Karşılaştırılması.....	89
4.3.4. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun Noninvaziv Hepatosteatoz ve Fibrozis Skorları, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliği Açısından Karşılaştırılması.....	91
4.3.5. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Karşılaştırılması.....	93
4.4. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarının Karşılaştırılması.....	95
4.4.1. Olgulara Ait Özellikler ve Vücut Kompozisyonlarının Karşılaştırılması.....	95
4.4.2. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Açısından Karşılaştırılması.....	99
4.4.3. Noninvaziv Fibrozis ve Hepatosteatoz Skorları, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması, Korelasyon ve Roc Analizleri	102
4.4.4. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyon ve Fonksiyonunun Karşılaştırılması.....	108
4.5. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Bazı	

Parametrelerin Korelasyonu.....	111
4.5.1. Karaciğer Yağ Oranı ile Korelasyon	111
4.5.2. Karaciğer Parankim Sertliği ile Korelasyon	114
4.5.3. Subkütan Adipoz Doku ile Korelasyon	117
4.5.4. Visseral Adipoz Doku ile Korelasyon	119
4.5.5. El Kavrama Gücü ile Korelasyon.....	121
4.6. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarının Kendi İçlerinde NAFLD Tanısı Alan ve Almayanların Karşılaştırılması	123
4.6.1. Grupların Klinik, Demografik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonlarının Karşılaştırılması.....	123
4.6.1.1. Referans (R) Grubu	123
4.6.1.2. Akromegali (A) Grubu	124
4.6.1.3. Prolaktinoma (P) Grubu	125
4.6.2. Grupların Biyokimyasal ve Hormonal Açından Kıyaslaması	128
4.6.2.1. Referans Grubu.....	128
4.6.2.2. Akromegali Grubu.....	128
4.6.2.3. Prolaktinoma Grubu	129
4.6.3. Grupların MRG Parametreleri Açısından Kıyaslaması.....	132
5. TARTIŞMA.....	135
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	155
7. KAYNAKLAR.....	158

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Akromegali grubu
AA	: Aktif akromegali
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
ADD	: Adipoz doku disfonksiyonu
AIP	: Aril hidrokarbon reseptörü ile etkileşime giren protein
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti-nükleer antikor
AMA	: Antimitokondriyal antikor
ANGPTL	: Angiopoietin benzeri protein
APRI	: Aspartat aminotransferaz-platelet oranı indeksi
ASM	: Apendiküler iskelet kas kütlesi
ASMA	: Anti düz kas antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
AUROC	: Eğri altında kalan alan
BIA	: Bioelektrik impedans analizi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DA	: Dopamin agonisti
DAMP	: Konak ilişkili moleküler patern
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DNL	: De nova lipogenez
DXA	: Dual enerji X-ray absorpsiyometri
EWGSOP	: Avrupa Yaşlı Bireylerde Sarkopeni Çalışma Grubu
FFA	: Serbest yağ asidi
FIB-4	: Fibrozis-4 skoru
FIPA	: Ailesel izole pitüiter adenom
FLI	: Yağlı karaciğer indeksi
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GCP-101	: G-protein kenetli reseptör-101
GFR	: Glomerüler filtrasyon oranı

GGT	: Gamma glutamil transferaz
GH	: Büyüme hormonu
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GNAS	: Guanin nükleotidi aktive edici alfa subünite
GLP-1	: Glukagon benzeri peptit-1
HAV	: Hepatit A virusu
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
HBV	: Hepatit B virusu
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCV	: Hepatit C virusu
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	: İnsan immün yetmezlik virusu
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance,
HSI	: Hepatosteatoz indeksi
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	: İnterlökin
IR	: İnsülin direnci
IU	: Uluslararası birim
KA	: Kontrollü akromegali
KMD	: Kemik mineral dansitesi
kPa	: Kilopaskal
L3	: Üçüncü lumbal vertebra
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LKM	: Liver-kidney mikrozomal antikor
LH	: Luteinize hormon
LPL	: Lipoprotein lipaz
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
MRE	: Manyetik rezonans elastografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAFLD	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Nonalkolik steatohepatit

NFS	: Nonalkolik karaciğer hastalığı fibrozis skoru
NPD	: Negatif prediktif değer
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
P	: Prolaktinoma grubu
PEG	: Polietilen glikol
PPD	: Pozitif prediktif değer
PTTG1	: Pitüiter tümör transforme edici gen-1
R	: Referans grubu
RMR	: Dinlenim metabolizma hızı
RSMI	: Rölatif iskelet kasi indeksi
RT	: Radyoterapi
SAT	: Subkütan adipoz doku
SRL	: Somatostatin reseptör ligandı
STAT3	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-3
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TAG	: Triaçil gliserol
TAMA	: Total abdominal kas alanı
TAMI	: Total abdominal kas indeksi
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TSS	: Transsfenoidal cerrahi
TyG indeksi	: Trigliserid-glukoz indeksi
USG	: Ultrasonografi
VAI	: Visseral adiposite indeksi
VAT	: Visseral adipoz doku
VFF	: Vertebral yağ oranı
VKI	: Vücut kütle indeksi
XLAG	: X-ilişkili akrogigantizm

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Akromegali araştırmalarındaki önemli keşiflerin zaman çizelgesi	5
Şekil 2.2. Akromegali hastalarında görölen temel klinik bulgular	9
Şekil 2.3. Angiopietin benzeri proteinlerin yapısı	31
Şekil 2.4. Sarkopeni Tanı Algoritması.....	38
Şekil 3.1. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Türkçe Kısa Form)	59
Şekil 4.1. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Gruplarında Toplam Yağsız Doku, Toplam Yağ Miktarı ve Oranı, Android Yağ Yüzdesi Dağılımlarının Grafikleri	73
Şekil 4.2. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grupları Arasında Lipit Parametlerinin Dağılım Grafiği.....	77
Şekil 4.3. Katılımcıların Kas Kalitesine Göre Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grupları Arası Yüzdesel Dağılım.....	83
Şekil 4.4. Akromegali, prolaktinoma ve referans grubunun yaş, vücut yağ oranı, android yağ oranı, A (android)/G (jinoid) oranı ve yağsız doku yüzdesi dağılımına ait grafikler	98
Şekil 4.5. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Karaciğer Yağlanması ve Hepatosteatoz Skorları Arasındaki İlişkiyi Gösteren Roc eğrileri.....	104
Şekil 4.6. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarının Fibrozis Skorları ve Karaciğer Parankim Sertlik Değerlerine Ait Grafikler	107
Şekil 4.7. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarının Kas Kalitesi Parametrelerine Ait Grafikler	109
Şekil 4.8. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında NAFLD Varlığı ve GH Düzeyi İlişkisi	132

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Hiperprolaktinemi sebepleri.....	16
Tablo 2.2. Adipoz doku disfonksiyonunu yaşa göre sınıflandırılması.....	27
Tablo 3.1. ADD için yaşlara göre VAI değerleri,	47
Tablo 3.2. BARD skoru puanlama sistemi.....	50
Tablo 3.3. Çalışmada kullanılan biyokimyasal testler, yöntemler ve cihazlar	58
Tablo 4.1. Akromegali ve Kontrol Grubunun Klinik, Demografik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonları	61
Tablo 4.2. Laboratuvar parametrelerinin akromegali ve kontrol grubundaki dağılımı	63
Tablo 4.3. Akromegali ve Kontrol Grubunda Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliğinin Dağılımı.....	66
Tablo 4.4. MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyon ve Fonksiyonunun Akromegali ve Kontrol Grubundaki Dağılımı	68
Tablo 4.5. Aktif Akromegali ve Kontrollü Akromegali Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Aldıkları Tedavi Yöntemlerinin Dağılımı.....	71
Tablo 4.6. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonu Dağılımı.....	74
Tablo 4.7. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	77
Tablo 4.8. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Gruplarında Noninvaziv Skorların, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı	80
Tablo 4.9. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve kontrol grubunda MRG, Kas ve Kemik Parametrelerinin Dağılımı	83

Tablo 4.10. Prolaktinoma Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Tedavi Yöntemleri	86
Tablo 4.11. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonları.....	88
Tablo 4.12. Laboratuvar Parametrelerinin Prolaktinoma ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı	89
Tablo 4.13. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunda Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı	91
Tablo 4.14. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunda MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyon ve Fonksiyonunun Dağılımı	93
Tablo 4.15. Akromegali, prolaktinoma ve referans grubuna ait temel klinik, demografik ve antropometrik özellikler.....	96
Tablo 4.16. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Laboratuvar Parametrelerin Dağılımı	100
Tablo 4.17. Hepatosteatoz skorları Roc Analizine Ait Sonuçlar.....	105
Tablo 4.18. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı	105
Tablo 4.19. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Noninvaziv Hepatosteatoz Skorları ve MRG ile Ölçülen Karaciğer Yağ Oranı Arasındaki Korelasyon Analizleri.....	107
Tablo 4.20. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda MRG Parametreleri, Kas-Kemik Kompozisyon ve Fonksiyonunun Dağılımı.....	110
Tablo 4.21. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Karaciğer Yağ Oranı ile Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu.....	113
Tablo 4.22. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Karaciğer Parankim Sertliği ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu	115
Tablo 4.23. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Subkütan Adipoz Doku ile Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu.....	118
Tablo 4.24. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Visseral Adipoz Doku ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu	120

Tablo 4.25. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda El Kavrama Gücü ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu	122
Tablo 4.26. NAFLD Tanısı Alan ve Almayan Grupların Klinik, Demografik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonları	126
Tablo 4.27. NAFLD Tanısı Alan ve Almayan Gruplar Arası Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	130
Tablo 4.28. NAFLD Tanısı Alan ve Almayan Gruplararası MRG Parametrelerinin Dağılımı	134

1. GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) alkol, kalıtsal hastalıklar ve ilaçlar gibi sekonder nedenlerin olmadığı durumlarda, histolojik veya radyolojik yöntemlerle hepatositlerin yüzde beşinden fazlasında yağ birikimi gösterilmesiyle karakterize bir hastalıktır. NAFLD dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir ve metabolik sendromun hepatik komponenti olarak kabul edilmektedir. NAFLD hem metabolik sendromun hepatik komponenti olması nedeniyle kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırmakta hem de ilerlemesi halinde fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi katastrofik klinik tablolara yol açabilmektedir (1). NAFLD en sık diabetes mellitus ve obeziteyle ilişkili saptansa da birçok endokrinopatiyle birliktelik göstermektedir (2).

Akromegali, artmış büyüme hormonu (GH) salınımıyla seyreden bir hastalıktır. Büyüme hormonu eksikliğinin artmış hepatik steatozis ve NAFLD insidansı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Akromegali hastalarında ise artmış büyüme hormonu, hepatik ve sistemik insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımı arttırmaktadır. Hem GH hem de IGF-1 hepatik yağ metabolizmasının önemli düzenleyicilerindendir. Akromegali hastalarında glukoz ve lipid metabolizmalarında bozulmalar olmakta, dolaşımdaki serbest yağ asidi miktarı artmakta ve netice olarak da hepatik ve ekstrahepatik insülin direnci ve yağ dağılımında değişiklikler meydana gelmektedir (3). Öte yandan artmış GH düzeyleri artmış lipoliz ve total vücut yağında azalmaya da neden olabilmektedir (4). Artan GH düzeylerinin yol açtığı bu değişikliklerin bir kısmı teorik olarak NAFLD riskini artırırken, bir kısmı ise karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu gözükmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda aktif akromegali hastalarında karaciğer yağ oranının daha az olduğu bulunurken, bazı çalışmalarda da aktif akromegali hastalarında hepatik steatoz indeksinin artmış olduğu gösterilmiştir (4, 5).

Prolaktinoma, artmış prolaktin sekresyonu ile seyreden, yaş ve cinsiyete göre farklı klinik tablolarla ortaya çıkan bir hastalıktır. Prolaktinoma ve NAFLD ilişkisi hakkında literatürde yeterince çalışma ve veri mevcut değildir. Prolaktinoma hastalarında, tedaviyle düzelen kötü metabolik profil ve NAFLD olabileceğine dair

çalışma ve vaka raporları mevcuttur (6, 7). Öte yandan bir hayvan modelinde ise prolaktinin hepatik trigliserid birikimini azalttığı ve fareleri NAFLD'a karşı koruduğu bulunmuştur (8). Prolaktin düzeyi ve hepatik yağ birikimi arasındaki ilişkiye dair literatürde çelişkiler ve boşluklar mevcuttur.

Önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen NAFLD'ın tanı ve takibinde kullanılmak üzere birçok serum biyobelirteçi çalışılmıştır ve bunlar arasında en umut vaad edenlerden biri serum ANGPTL-8 düzeyleridir. ANGPTL-8 temel olarak karaciğerden salınan, karaciğer ve yağ dokusunda yüksek oranda bulunan bir proteindir. Birçok çalışmada serum ANGPTL-8 düzeyleri NAFLD hastalarında daha yüksek bulunmuştur ve serum ANGPTL-8 miktarı karaciğer fibrozis düzeyinin bağımsız bir göstergesi olarak saptanmıştır (9). ANGPTL-8 düzeyi ile NAFLD ilişkisi henüz akromegali ve prolaktinoma gibi spesifik hasta gruplarında çalışılmamıştır.

NAFLD tanısında karaciğer biyopsisi altın standart tanı yöntemidir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar MRG ile karaciğer yağlanma miktarının kantitatif olarak gösterilebildiği ve bu sonuçların biyopsi sonuçları ile yüksek korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu tekniklerden güncel olanı proton dansite yağ oranının hesaplandığı modifiye Dixon metodudur (10). NAFLD prevalansının dünya genelinde oldukça yaygın olması ve her hastaya görüntüleme yapılamaması nedeniyle hem karaciğer yağ oranını hem de karaciğer fibrozisini öngördürebilecek noninvaziv skorlar geliştirilmiştir. Noninvaziv hepatosteatoz skorlarından yağlı karaciğer indeksi (FLI), hepatosteatoz indeksi (HSI), trigliserid-glukoz indeksi (TyG indeksi) ve visseral adiposite indeksinin hepatosteatoz varlığını göstermede tanısal yeterliliğe sahip oldukları bilinmektedir (11). Noninvaziv fibrozis skorlarından NAFLD fibrozis skoru (NFS), aspartat amino transferaz-platelet oranı indeksi (APRI), fibrozis-4 skoru (FIB-4) ve BARD skorunun ise karaciğer fibrozisini tahmin etmede kullanılabilir skorlar oldukları gösterilmiştir (12, 13). Ancak bu skorların tanısal yetkinlikleri henüz akromegali ve prolaktinoma hastalarında çalışılmamış konulardır. Her ne kadar bir çalışmada aktif akromegali hastalarında HSI skorunun yüksek olduğu ve tedavi sonrası azaldığı gösterilse de bu çalışmada HSI skoru genel popülasyondaki veriler üzerinden yorumlanmış ve akromegali hastalarında skorun validasyonu yapılmamıştır (5).

Sarkopeni, kas kütlesi ve fonksiyonu kaybı ile seyreden bir hastalıktır ve artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Sarkopeni tanısı koyabilmek için kas kütlesi, kas gücü ve fonksiyonel kapasite değerlendirilmektedir. Kas gücü hesaplamasında kullanılan en valide test el kavrama gücüdür. Kas kütlesi hesaplamada ise dual enerji x-ray absorptiometrisi (DEXA), bioelektrik impedans analizi (BIA) ve bazen de radyolojik yöntemlerden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (14). MRG ile kesitsel olarak kas hacmi, kas yağ oranı ve vertebra yağ oranı da incelenebilmektedir. Özellikle L3 düzeyinden ölçülen total pectoral kas alanı (TPA) veya total abdominal kas alanı (TAMA), total vücut kas kütlelerinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve son dönemlerde sarkopeni tanısında ilgi çeken bir yöntem olarak kullanılmaktadır (15). MRG ile ölçülebilen diğer bir belirteç de vertebral yağ oranıdır. Artmış vertebral yağ oranının osteoporozun erken belirteçi olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada MRG ile saptanan artmış vertebral kemik iliği yağ fraksiyonunun kemik kitle dansitesi ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (16). Akromegali ve prolaktinoma hastalarında hormonal etkilere sekonder kemik, kas ve yağ metabolizmasında değişiklikler olabileceği için teorik olarak bu hastalar da osteosarkopeni riski altındadır. Akromegali ve sarkopeni ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma varken, prolaktinoma sarkopeni arasındaki ilişkiye dair yeterince veri yoktur.

Akromegali ve prolaktinoma hastalıkları nadir görülen hastalıklar olduğu için bu hastalıkların doğru yönetiminde, hastalık ilişkili komplikasyonların tanınması önemlidir. Bu çalışmada literatürde daha önce yeterince değerlendirilmeyen konular olan akromegali ve prolaktinoma hastalarında NAFLD, osteosarkopeni ve ANGPTL-8 ilişkisi değerlendirilmiştir. Literatürde ilk defa noninvaziv hepatosteatoz ve fibrozis skorlarının bu hastalık gruplarındaki etkinlikleri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

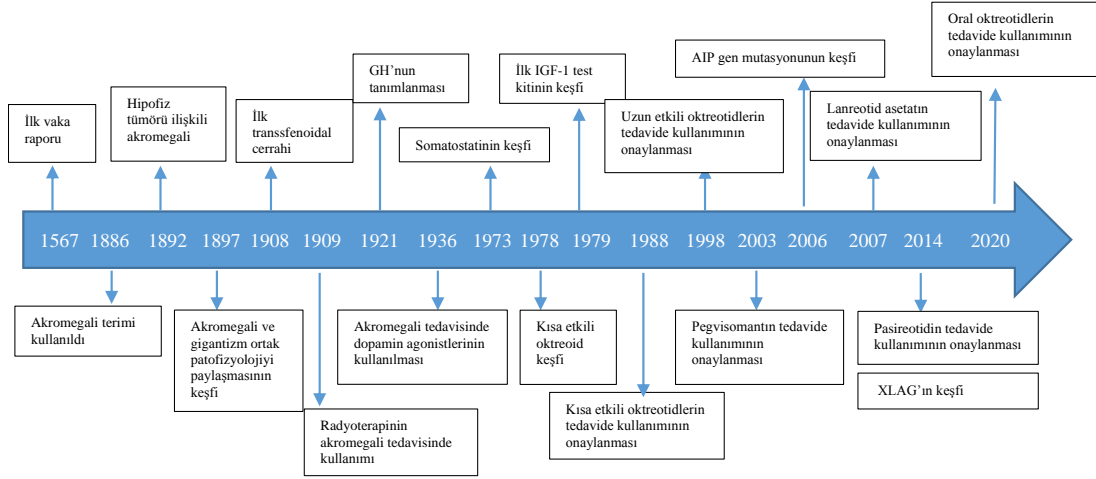
2.1. Akromegali

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Akromegali, artmış büyüme hormonu (GH) salınımı ve buna bağlı olarak dolaşımdaki yüksek insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Olguların çok büyük bir kısmında altta yatan neden GH salgılayan hipofiz adenomlarıdır. Nadiren büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salgılayan hipotalamik tümörler ile ektopik olarak GHRH veya GH salgılayan tümörler de akromegaliye yol açmaktadır (17).

Her ne kadar “akromegali (ekstremitelerin genişlemesi)” terimi literatürde ilk kez 1886 yılında Fransız nörolog Pierre Marie tarafından kullanılmış olsa da akromegalinin klinik özellikleri Marie’den önce de tanımlanmıştır. Bilinen ilk dev birey 1567 yılında Hollandalı hekim Johannes Wier tarafından “*Medicarum Observationum*”da rapor edilmiştir (18). Ardından 1772’de Fransız cerrah Nicolas Saucerotte, 1822 yılında Fransız dermatolog Jean-Louis-Marc Alibert ve 1864 yılında İtalyan nöropsikiyatrist Andrea Verga akromegali kliniği ile uyumlu hastalar bildirmişlerdir. Bu raporlarda hastalar tanımlanırken “*Géant scrofuleux*”, “*Prosopoctesia* (yüzün genişlemesi)” ve “*macrosomia* (anormal vücut büyüklüğü)” gibi terimler kullanılmıştır. Pierre Marie, 1886 yılında akromegali hastalığının hipofizer patolojilerle ilişkili olduğunun farkında değildi. On dokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında akromegali hastalarında yapılan otopsi çalışmaları ile birlikte, bu hastalarda hipofizer genişleme ve hipofizer tümörler saptanmıştır. Son olarak, 19. yüzyılın sonunda, hipofiz hiperfonksiyonu-hipertrofisi veya hiperfonksiyonel hipofiz tümörü ve akromegali arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından net bir şekilde kurulmuş ve doğrulanmıştır. Yirminci yüzyılın başlarında ilk transsfenoidal cerrahi (TSS) gerçekleştirilmiş olup, aynı yüzyılın sonlarına doğru ise somatostatin keşfedilmiş ve somatostatin analogları tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Son birkaç dekatta akromegaliye olan bilimsel merak ve yeni keşiflerle beraber, akromegalik genç hastaların küçük bir alt grubunda aril hidrokarbon reseptörü ile etkileşime giren

proteini (AIP) kodlayan gende bir germ hattı mutasyonu ve pediatrik popülasyonda X-ilişkili akrogigantizm (XLAG) tanımlanmıştır (19-21) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Akromegali araştırmalarındaki önemli keşiflerin zaman çizelgesi

AIP: Aril hidrokarbon reseptör ilişkili protein, XLAG: X-ilişkili akrogigantizm (Colao A. Nature Reviews Disease Primers 2019'dan uyarlanmıştır, Ref (21)).

2.1.2. Epidemiyoloji

Nadir bir hastalık olan akromegalinin global prevalansı 2000 yılından önceki çalışmalarda 100000 kişide 7'den daha az olgu şeklinde raporlanmıştır (22, 23). Son dekatta Malta ve İzlanda'da yapılan çalışmalarda, hastalık prevalansının 100000 kişide 13'ten fazla olgu olduğu bulunmuştur (24, 25). Öte yandan İsveç, İspanya ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda, akromegali prevalansı çok daha düşük bulunmuştur (100000 kişide 3.6-3.9 olgu), fakat bu düşük prevalans seçim yanlılığı ile ilişkilendirilmiştir (26-28). Her ne kadar, birkaç çalışmada erkeklerdeki prevalansın daha fazla olduğu belirtilse de, çalışmaların çoğunda cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (21, 29). Son yıllarda akromegali insidansında benzer şekilde artış görülmektedir. Akromegali insidansı ile ilgili olarak 1980-1990 yıllarında yayınlanan çalışmalarda 100000 kişide 0.28-0.4 olgu saptanırken, yakın zamanlı çalışmalarda yıllık global insidans 100000 kişide 1.1 olguya kadar çıkmaktadır. (22, 23, 25, 30). Güncel çalışmalarda bulunan artmış insidans, gerek hekimlerin gerekse de sosyal medya ve internet aracılığıyla hastaların hipofiz ve akromegali hakkındaki farkındalığın artmasına ve geliştirilen evrensel tanı kriterleri ile tanının kolaylaşmasına

bağlı olabilir (31-33). Bununla birlikte, yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda hava kirliliğinin yüksek olduğu bölgelerde artmış akromegali insidansının gözlenmesi, ağır kirliliğe bağlı çevresel değişikliklerden dolayı hastalık insidansında gerçek bir artışa işaret edebilir, fakat bu halen aydınlatılması gereken bir hipotezdir (34, 35).

Ortalama tanı yaşı beşinci dekattır ve genel olarak 40.5-47.0 yaşları arasında değişmektedir (36). Her ne kadar yakın zamanlı çalışmalarda semptom başlangıcından tanı anına kadar geçen sürenin beş yılın altına indiğine dair veriler olsa da bazı olgularda bu sürenin 25 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir (21, 27, 37).

2.1.3. Patofizyoloji

Akromegali hastalarının %95'inden fazlasında, anterior hipofizdeki somatotrof hücrelerden veya mikst tipte GH-prolaktin (PRL) sekrete eden hücrelerden kaynaklanan sporadik adenom saptanmaktadır. GH sekrete eden adenomlar, iyi differansiye somatotrop hücrelerin düzensiz proliferasyonundan ve somatotrop hücrelerdeki artmış GH sentez ve sekresyonundan kaynaklanmaktadır. Bu adenomlar beningdir ve lokal invazyon gösterebilirler dahi metastaz yapmazlar. Bu adenomlar, lokal invazyonla agresif büyüme gösterebilirler ve hücre morfolojisi, gen ekspresyonu, intraselüler GH granülasyonu ve invazivliğine göre sınıflandırılır (38).

Tip 1 adenomlar, özellikle yaşlılarda görülen, yoğun granüllü ve küçük adenomlardır, nispeten hafif hastalıkla ilişkili olan bu adenomlar en iyi prognoza sahip olanlardır. Tip 3 adenomlar ise genellikle gençlerde görülen, tedaviye daha dirençli ve yüksek komorbidite ile seyreden, seyrek granüllü, büyük ve invaziv tümörlerdir. Tip 2 adenomlar ise, Tip 1 ve Tip 3 adenomların ara formunu oluşturmaktadır (17, 39).

Sporadik GH sekrete eden tümörlerin patogeneğinde, büyüme faktörleri ve reseptör ekspresyonundaki anomaliler, hücre siklusu ve sinyal iletimindeki düzensizlikler ile tümör süpresör gen ekspresyonundaki kayıplar rol oynamaktadır. Guanin nükleotid bağlayıcı proteinin alfa alt ünitesini kodlayan GNAS-1 genini aktive edici mutasyonlar, GH sekrete eden adenomların %40'ına yakınında görülmektedir. Bu mutasyonlar, akromegali özellikleri gösteren McCune-Albright sendromlu hastalarda da bulunmaktadır ve cAMP'yi kodlayarak GH üretimini artırmaktadır (21,

40). Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-3 (STAT3), somatotrop hücrelerin GH hipersekresyonunda rol alan diğer bir önemli moleküldür. GH sekrete eden adenomlarda, STAT3 ekspresyonu artmıştır ve STAT3 yoğunluğu ile GH hipersekresyonu birbiriyle ilişkilidir (41).

Sinyal defektlerine ek olarak, GH sekrete eden adenomlara hücre siklusundaki bozukluklar da eşlik etmektedir. Pitüiter tümör transforme edici gen1'in (PTTG1) aşırı ekspresyonu hücre siklusunda bozulmalara yol açmaktadır ve PTTG1 ekspresyonu tümörün invazivliği ile ilişkilidir (42-44). Nadiren akromegali, ektopik GHRH veya GH salınımına bağlı olarak gelişebilir. Ektopik hormon salınımlarından temel olarak akciğer ve pankreas kökenli tümörler ile hipotalamik gangliositolar sorumludur (45).

Her ne kadar somatotropinomalara sıklıkla sporadik olarak ortaya çıkan monoklonal tümörler olsa da, akromegali ailesel izole pitüiter adenom (FIPA) veya bir sendromik hastalığın parçası olarak da ortaya çıkabilmektedir. FIPA'lar, aril hidrokarbon reseptör ilişkili protein (AIP) veya G-protein kenetli reseptör-101 (GCP-101) mutasyonu pozitif veya negatif vakalar şeklinde görülebilir. Akromegali aynı zamanda multipl endokrin neoplazi (MEN) Tip 1 ve Tip 4, Carney kompleksi, McCune Albright sendromu ve süksinat dehidrogenaz ilişkili pitüiter adenom gibi sendromların bir komponenti olabilmektedir (46, 47).

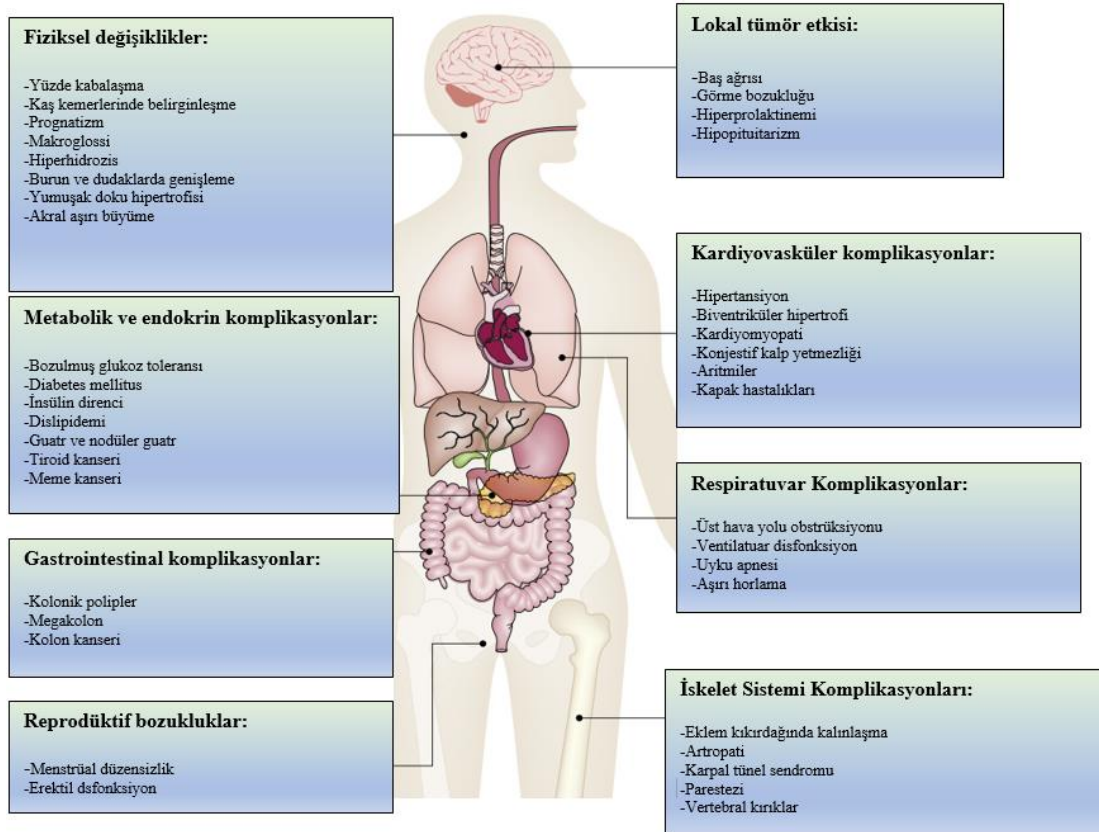
2.1.4. Klinik Semptom ve Bulgular

Akromegali hastalarında tanı anında en sık görülen klinik bulgular akrall büyüme, yüzde kabalaşma ve yumuşak doku hipertrofisidir. Ancak hastalarda lokal tümör etkisine, sistemik bulgulara ve metabolik etkilere bağlı farklı klinik semptom ve bulgular ortaya çıkabilmektedir (48) (Şekil 2.2.)

Hastalığın karakteristik klinik bulgusu akrall büyüme ve yüzde kabalaşma olsa da, bu bulgular genelde yavaş ve sinsice geliştiğinden geniş vaka serilerinde hastaların sadece %10-15'inin dış görünüşlerindeki değişiklikler nedeniyle hastaneye başvurduğu bilinmektedir. Hastalar sıklıkla akromegalinin sistemik komplikasyonları veya lokal tümör etkisine bağlı şikayetler nedeniyle hekime başvurmaktadır (49-51). Lokal tümör etkisine bağlı olarak baş ağrısı, görme bulanıklığı, nöbet,

hiperprolaktinemi, hipopituitarizm ve nadiren diabetes insipidus görülebilir. GH/IGF-1'in sistemik etkisine bağlı olarak ortaya çıkabilen semptom ve bulgular ise daha heterojen ve multisistemiktir. Farklı organ sistem tutulumlarına bağlı olarak görülebilen semptom, bulgu ve komplikasyonlar ise; kaş kemerlerinde belirginleşme, alında genişleme, prognatizm, dental maloklüzyon, akrall genişleme, deri kalınlığında artma, hiperhidrozis, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, aritmiler, artrit, artralji, akroparestezi, karpal tünel sendromu, üst hava yolu tıkanıklığı, uyku apnesi, visseromegaliler (guatr, hepatosplenomegaly, prostatomegali), insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus, dislipidemi ve artmış malignite riskidir (özellikle tiroid ve kolon) (48). Beş yüz hastayı içeren bir seride akromegali hastalarındaki semptom ve bulgular görülme sıklığına göre yaygın (>%60), orta (%30-60) ve az sıklık (<%30) olarak üçe ayrılmıştır. Sık görülen semptom ve bulgular akrall büyüme, yüzde kabalaşma, yumuşak doku büyümesi ve aşırı terleme; orta sıklıkta görülen semptom ve bulgular baş ağrısı, erektil disfonksiyon, halsizlik, artrit, periferik nöropati ve parestezi; az sıklıkta görülen semptom ve bulgular ise depresyon, libido kaybı, karpal tünel sendromu, miyopati, dispne ve galaktore olarak bulunmuştur (50). Molich ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 310 akromegali hastasının tanı öncesi hekime başvuru şikayetleri değerlendirilmiştir. Hastaların %40'ının başka bir nedenle yapılan görüntüleme veya muayene ile tesadüfen saptandığı bulunmuştur. Herhangi bir şikayete başvuran hastalar arasında ise görülme sıklığına göre semptomlar; menstrüel düzensizlik (%13), görünümde değişim ve akrall büyüme (%11), baş ağrısı (%8), parestezi/karpal tünel sendromu (%6), diabetes mellitus/ bozulmuş glukoz toleransı (%5), kalp hastalığı, görme bozukluğu, libido kaybı/erektil disfonksiyon, artropati (%3), tiroid hastalığı (%2), hipertansiyon ve devlik (%1) olarak raporlanmıştır (49). Cinsiyetlere göre başvuru semptomunun değerlendirildiği altmış dört akromegali hastasının olduğu bir kohortta, kadınlardaki en sık başvuru şikayeti sırasıyla menstrüel düzensizlik (%21.2), dış görünüşte değişiklik ve/veya akrall büyüme (%15.2), görme bozukluğu ve baş ağrısı (%12.2), diyabet ve akroparezi, karpal tünel sendromu (%9.1) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada erkek hastalardaki en sık başvuru semptomları ise erektil disfonksiyon ve/veya libido kaybı (%19.4), baş ağrısı (%12.9), görme bozukluğu, diyabet, dış görünüşte değişiklik/akrall büyüme, gigantizm ve uyku apnesi (%9.7) olarak gözlenmiştir (51). Hastaların yaklaşık

%40'ının tanısı iç hastalıkları hekimlerince konulurken, geriye kalanlar ise görme bozuklukları nedeniyle oftalmologlar, ısırma bozuklukları nedeniyle diş hekimleri, menstrüal bozukluklar ve infertilite nedeniyle jinekologlar, osteoartrit nedeniyle romatologlar ve uyku apnesi nedeniyle uyku bozuklukları uzmanlarınca tanı almaktadır (52). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 120 akromegalik hastada ilk tanıyı hangi branş hekimlerinin koyduğu ve hastaların ne kadarına bu branşlarda doğru tanı konulduğu incelenmiştir. Hastaların ilk tanıların en sık (yaklaşık dörtte biri) iç hastalıkları hekimince konulduğu ve bunu sırasıyla beyin cerrahisi, endokrinoloji, nörolog, oftalmolog, kulak-burun-boğaz hekimi, genel cerrah, kardiyolog, aile hekimi, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, romatolog ve ürologun izlediği bulunmuştur (53).



Şekil 2.2. Akromegali hastalarında görülen temel klinik bulgular

(Colao A. *Nature Reviews Disease Primers* 2019'dan uyarlanmıştır, Ref (21)).

2.1.5. Tanı

Klinik olarak akromegaliden şüphelenilen hastalarda tanı, yaş ve cinsiyete göre yüksek serum IGF-1 düzeyi ve 75 gr. oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GH düzeyinin baskılanmaması ile konulur. Biyokimyasal tanı için önerilen ilk basamak test, hem ölçümün daha kolay olması hem de günün herhangi bir zamanında alınabildiği için serum IGF-1 düzeyinin ölçümüdür. IGF-1 düzeyi gebelik, puberte ve postpubertal periodda normalden yüksek, kontrolsüz diyabet ve renal yetmezlikte ise düşük saptanabilir. Random GH ölçümünün akromegali tanısında yeri yoktur. Tanıda kullanılan diğer bir test, 75 gr. OGTT testi sırasında GH ölçümlerinin yapılmasıdır. Test sırasında GH değerlerinin 1 µg/L'nin altına baskılanmaması akromegali tanısını destekler (21, 54).

Biyokimyasal tanı konulduktan sonra adenomun boyutu, uzanımı, optik kiazma, kavernoöz sinüs ve internal karotid arter ile olan ilişkisini değerlendirmek için görüntüleme yapılması gerekmektedir. Öncelikle kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilir. Mikroadenomlar (<10 mm) yuvarlak, iyi sınırlı ve T1 ağırlıklı görüntülerde genellikle hipointenstir. Makroadenomlar (>10 mm) ise T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast öncesi izointens, kontrast sonrası ise hiperintens görünürler (21). T2 ağırlıklı görüntüler de akromageli hastalarında klinik olarak önemli bilgiler verebilmektedir. Üçüncü basamak on merkezden 297 akromegali hastasının dahil edildiği bir çalışmada, 20 mm boyutuna kadar olan adenomların çoğunluğunun T2-hipointens olduğu fakat 20 mm'den büyük adenomların T2-ağırlıklı görüntülerde çoğunlukla izo-hiperintens olduğu bulunmuştur. T2-hipointens adenoma sahip hastalarda, serum IGF-1 düzeyinin daha yüksek fakat optik kiazma basısının daha düşük olduğu saptanmıştır. T2 izo-hiperintens adenomlarda ise optik kiazma basısı ve kavernoöz sinüs invazyonunun daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir (55). Yirmi iki akromegali hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada ise T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde hiperintens olan adenomların izointens adenomlara göre daha invaziv olduğu ve daha çok suprasellar uzanım ve kavernoöz sinüs invazyonu gösterdiği izlenmiştir (56).

Eğer hipofiz MRG'de herhangi bir adenom saptanamaz ve hipofiz asimetrik, hiperplastik görünümde ise, ektopik GHRH salınımından şüphelenilmelidir.

Hastalarda diğer hipofizer hormon aksları da yetmezlik veya hipersekresyon açısından değerlendirilmelidir (21, 55).

2.1.5. Tedavi

Akromegali tedavisinde hedef, GH ve IGF-1 düzeylerini normal sınırlara getirmek, adenom boyutunu küçültmek ve olası sistemik komplikasyonları önlemektir. Olası tedavi seçenekleri cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapidir. Akromegalide primer tedavi transsfenoidal cerrahidir (TSS). Deneyimli bir cerrah tarafından yapıldığında mikroadenomlar ve intrasellar makroadenomların ortalama %75’inde etkili bir yöntemdir. İnvaziv makroadenomlar, suprasellar tümörler, parasellar ya da sfenoid uzanım gösteren tümörlerde ise remisyon oranları çok daha düşüktür (%33-45). Deneyimli cerrahların olduğu, referans merkezlerde bile hastaların yarısında cerrahi kr sağlanamamakta ve adjuvan tedavilere gereksinim duyulmaktadır (54, 57, 58).

Medikal tedavi, bazı hastalarda cerrahiye alternatif olarak ilk basamakta ya da sıklıkla ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Birinci jenerasyon somatostatin reseptör ligandları (SRLs), birçok hastada ilk sırada tercih edilen farmakolojik ajanlardır. Uzun etkili oktreotid LAR ve lanreotid otojel bu grupta yer almaktadır. Alternatif medikal tedavi seçenekleri ise dopamin agonistlerinden (DA) bromokriptin ve kabergolin, GH reseptör antagonisti pegvisomant ve ikinci jenerasyon SRL olan pasireotiddir. Cerrahi ve medikal tedaviye yeterince yanıt alınamayan ya da bu tedavilerin tolere edilemediği durumlarda ise radyoterapi kullanılabilir. Rezidü adenom yükü fazla değilse veya adenom optik kiazmaya yakın değilse stereotaktik radyoterapi (RT), konvansiyonel RT’ye tercih edilmektedir (54, 59, 60).

2.2. Prolaktinoma

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Prolaktin, ilk defa 1928 yılında ineklerin hipofiz bezinde laktojen bir madde olarak ekstrakte edilmiştir, fakat insanlarda ilk defa 1970’li yıllarda keşfedilmiş ve llebilmemiştir (61). Prolaktin lm için uygun yöntemler ve hipofiz görüntülemesi için radyografik tetkikler kullanılmadan önceki yıllarda amenore-galaktore kliniği

olan hastalar sadece epinamik tanımlarla karakterize edilmiştir. Chiari ve arkadaşları 1852’de, Frommel ise 1882’de postpartum amenore-galaktoreyi tanımlamıştır (62). Ahumada ve del Castillo, 1932 yılında amenore, galaktore, östrojen yetersizliği ve azalmış idrar gonadotropinleri ile seyreden bir hasta tariflemişlerdir (63). Temmuz 1951’de uluslararası bir kongrede Forbes ve ark. akromegaliden farklı spontan amenore, galaktore ve düşük folikül uyarıcı hormon (FSH) ile karakterize bir sendrom” başlıklı bir bildiri sunmuşlardır (64). Birkaç yıl sonra Argonz ve del Castillo literatürdeki vakalara benzer dört hasta daha rapor etmiş ve bu durumun folikül uyarıcı hormon (FSH)-PRL dengesi ile ilişkili hipofizer kaynaklı bir sendrom olabileceğini öne sürmüşlerdir (65). Forbes ve arkadaşlarının benzer klinikteki 15 non-akromegalik hastayı değerlendirip, yedi tanesinde konvansiyonel radyografi ile hipofizde lezyon saptaması sonucu bu hastalarda hipofizer kaynaklı prolaktin salınımının artmış olabileceğini öne sürmeleriyle hastalığın kökeni daha anlaşılır hale gelmiştir (66).

Hipofiz bezinin prolaktin salgılayan adenomlarına prolaktinoma ismi verilir. Tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %40’ını oluşturan prolaktinomalar, hipofizin en yaygın görülen sekretuar adenomlarıdır. Adenom boyutuna göre mikroprolaktinoma (<10 mm), makroprolaktinoma (>10 mm) ve dev prolaktinoma (>4 cm) olarak adlandırılırlar. Hem kitle etkisine, hem de artmış hormon salınımına sekonder olarak birçok farklı klinik gelişebilmektedir (67, 68).

2.2.2. Epidemiyoloji

Prolaktin salgılayan adenomların prevalansı 100000 kişide 25-60 olgu arasında değişiklik göstermektedir. Semptomatik mikroprolaktinoma prevalansı 100000 kişide 40 olgu iken, semptomatik makroprolaktinomada bu oran 100000 kişide 10 olgudur. Tanı yaşı ve adenom boyutunda cinsiyetler arası farklılıklar gözlenmektedir. Kadınlar yaklaşık 30’lu yaşlarda, erkekler ise çoğunlukla 50 yaşından sonra tanı alırlar. Kadınlarda mikroprolaktinoma, makroprolaktinomalara göre 8 kat daha fazla iken, erkek olguların %80’inde makroprolaktinoma görülmektedir (37, 69, 70). Yıllık insidans 100000 kişide 2-5 vakadır ve bu oran kadınlarda, erkeklere oranla 3 kat daha fazladır. Muhtemelen hastalığın tanınırlığının artmasına bağlı olarak son zamanla insidansın arttığı gözlenmektedir (25, 30).

2.2.3. Patofizyoloji

Prolaktinomalar, hipofizer laktotrop hücrelerin monoklonal çoğalmasıyla meydana gelen ve çoğunluğu benign seyirli adenomlardır. Bir kısım prolaktinomalar ise çevre dokuları invaze ederek agresif seyir gösterirler ve bunlar genelde mitotik aktivitesi ve selülaritesi yüksek, pleomorfik adenomlardır. Ekstrakranial uzanım gösterenler ise malign prolaktinoma olarak adlandırılırlar (71).

Prolaktin düzeyleri genelde adenom boyutu ile doğru orantılıdır. Mikroprolaktinomalarda serum prolaktin değeri 200 ng/mL'nin altında, 1-2 cm arası adenomlarda 200-1000 ng/mL arasında, 2 cm üzeri adenomlarda ise 1000 ng/mL üzerinde seyreder. Kötü diferansiye prolaktinomalarda veya geniş kistik komponenti bulunan adenomlarda, adenom boyutu ve serum prolaktin değerleri birbiriyle uyumsuz olabilir. Hipotalamus, tübüloinfundubular-hipofizer nöronlardan gelen dopaminerjik etkiyle prolaktin salınımı üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (68, 72). Dopaminin inhibitör etkisine karşı, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), vazoaaktif intestinal peptid ve peptid histidin metionin gibi moleküllerin de prolaktin salınımını artırıcı etkileri mevcuttur. Bu sebeple, prolaktinoma dışı sebeplerde de hiperprolaktinemi görülebilmektedir (73, 74).

Hipofiz adenomların moleküler mekanizmaları her geçen gün daha iyi anlaşılma ile beraber, nadiren cerrahi olarak çıkarıldıkları için prolaktinomalar hakkındaki moleküler bilgiler diğer hipofiz tümörlerine oranla çok daha azdır. Şimdiye kadar tanımlanan moleküler ve biyolojik anomaliler ise agresif ve atipik adenomlar hakkındadır.

Prolaktinoma hastalarında, hücre siklusundaki ya da büyüme faktörü ve reseptörü olarak görev yapan protoonkogenlerin (PTTG, HMGA-2, FGF-R Tip-4) aşırı ekspresyonu gözlenmiştir. Ancak bu protoonkogenlerin nedensel bir etken mi yoksa sekonder bir reaksiyon mu olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Tümör supressör genlerin de düşük ekspresyonu, laktotrop proliferasyonunda rol almaktadır (75).

Prolaktinomaların çoğunluğu sporadik olarak oluşmakla beraber, bir kısmı MEN-1, MEN-4, FIPA, Carney Kompleks ve nadiren de ailesel feokromasitoma/paraganglioma/pitüiter adenom sendromuyla birlikte görülebilmektedir (76, 77).

2.2.4. Klinik Bulgu ve Semptomlar

Prolaktinoma hastalarında klinik, temel olarak lokal kitle etkisi ve hiperprolaktinemiden kaynaklanmaktadır. Primer görevi süt sekresyonunu artırmak olan prolaktinin, gonadal fonksiyonlar üzerine de sekonder etkileri mevcuttur. Hiperprolaktinemi, hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormonun (GHRH) salınımını baskılayarak, lüteinize hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını inhibe eder. Sonuç olarak azalan gonadal steroidogenez, hipogonadizm ve infertiliteye yol açar (78, 79).

Kadınlarda hiperprolaktinemi ilişkili görülen en sık semptomlar amenore (%90), galaktore (%80) ve infertilitedir. Premenapozal kadınlar sıklıkla bu şikayetler nedeniyle erken dönemde hekime başvurdukları için adenom erken evrelerde saptanabilmektedir ve çoğunlukla mikroprolaktinomadır. Fakat postmenapozal dönemdeki kadınlarda klasik klinik tablo olmadığı için daha geç dönemde hekim başvuruları olmaktadır. Başvuru anında adenom boyutu daha büyüktür ve semptomlar sıklıkla kitle basısına bağlıdır (80, 81). Erkeklerde prolaktinomaların %80'ini makroprolaktinoma oluşturmakta ve semptomlar çoğunlukla kitle etkisine sekonder gelişmektedir. Bası etkisine bağlı gelişen semptomlar; baş ağrısı, görme bozuklukları, kranial nöropatiler ve hipofiz bezi kompresyonuna bağlı hipopituitarizmdir. Galaktore ve jinekomasti erkeklerde nadir görülen klinik bulgulardır (82-84).

Makroprolaktinomalarda daha yaygın olmakla beraber, kimi hastaların ilk başvuru kliniği pitüiter apopleksi olabilmektedir. Pitüiter apopleksinin klasik semptomları akut başlangıçlı şiddetli baş ağrısı ve görme bozukluğu olsa da total görme kaybı, hipofizer yetmezlik, intrakranial hipertansiyon ve komaya kadar uzanan bir klinik spektrumla kendini gösterebilir (85, 86).

Hastalarda görülebilen diğer bulgular ise; hipogonadizm ilişkili azalmış kemik dansitesi, hiperfaji, kilo alımı, HDL'de azalma, LDL'de artma ve hiperinsülinemi gibi bozulmuş metabolik profildir (84, 87).

2.2.5. Tanı

Hiperprolaktinemi kliniğiyle başvuran hastalarda biyokimyasal tanı prolaktin ölçümüyle konulur. Prolaktin düzeyi yüksek saptandıktan sonra, hiperprolaktinemi yapan diğer sebepler dışlanmalı ve hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır (88). Hiperprolaktinemi yapan diğer sebepler Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Prolaktin yüksekliği olup, hiperprolaktinemi semptomları olmayan hastalarda makroprolaktinemi varlığı araştırılmalıdır. Dolaşımdaki prolaktinin çoğunluğu 23 kDa ağırlığındaki monomerik prolaktindir. Dolaşımda görülebilen diğer iki prolaktin formu ise 48-56 kDa ağırlığındaki dimerik prolaktin (büyük prolaktin) ve ağırlığı 100 kDa'ı geçen IgG otoantikorları ve prolaktinin polimerik kompleksler oluşturduğu makroprolaktindir (89). Bu komplekslerin biyolojik aktivitesi çok düşük olup, patolojik fonksiyonları yoktur. Ancak prolaktin kitleri tarafından saptanabilmektedirler. Polietilen glikol (PEG) ile çöktürme işlemi ile makroprolaktinler saptanabilir. PEG sonrası prolaktin düzeyinin %60 ve üzeri olması gerçek prolaktin yüksekliğini gösterirken, %40 ve altı makroprolaktin lehinedir (90, 91). Prolaktin ölçümünde yaşanan bir diğer problem ise kanca (hook) etkisidir. İmmunoradyometrik veya kemiluminometrik yöntemler kullanıldığında, iki antikordan birisi bağlayıcı diğeri işaretleyici olarak prolaktini sandviç haline getirirler. Serum prolaktin konsantrasyonu yüksek olduğunda, prolaktin her iki antikorla da ayrı ayrı bağlanır ve yeterli sandviçlenme işlemi gerçekleşmeyebilir. Bu tip durumlarda serum prolaktin değeri yalancı düşük olarak ortaya çıkabilir ve dilüsyonla ölçüm yapılarak kanca etkisi engellenebilir. Özellikle makroadenomu olup, prolaktin değeri beklenenden düşük saptanan hastalar için uygun bir yöntemdir (69, 87, 92). Prolaktin yüksekliği yapabilen bir diğer sebep de stalk etkisidir. Prolaktin salınımı, hipotalamik dopamin üzerinden kontrol edildiği için hipofiz sapına bası yapıp anterior hipofiz bezine dopamin akışını engelleyen herhangi sellar ya da suprasellar lezyonda da serum prolaktin düzeyi yükselebilmektedir (93).

Gerçek bir prolaktin yüksekliği saptandıktan sonra yapılması gereken, hipofizer MRG ile adenomun varlığı, boyutu ve uzanımını değerlendirmektir. Prolaktinomalar sıklıkla T1-ağırlıklı görüntülemelerde hipointens, T2-ağırlıklı görüntülemelerde hiperintensdir. Sella dışına uzanım gösteren, büyük boyutlu ya da

optik kiazma basısı yapan adenomlarda görme alanı muayenesi yapılmalı ve hastalar hipofizer yetmezlik açısından değerlendirilmelidir (78, 94).

Tablo 2.1. Hiperprolaktinemi sebepleri

Fizyolojik	Gebelik ve laktasyon Meme başı stimülasyonu Egzersiz Cinsel ilişki
Farmakolojik	Antipsikotikler: Fenotiazin Haloperidol Risperidon Klozapin Olanzapin Antidepresanlar: Trisiklik antidepresanlar Monoamin oksidaz inhibitörleri Selektif serotonin geri alım inhibitörleri Antihipertansifler: Verapamil Rezerpin Alfa-metil dopa Antiemetikler: Metoklopramid Domperidon Histamin-2 blokerleri: Simetidin Ranitidin Opiatlar: Morfin Metadon Diğer: Östrojen Kokain Eroin Alkol Anestetikler Marijuana
Patolojik	Prolaktinoma Nonfonksiyone adenomlar (stalk etkisine bağlı) Kraniofarengiom Menenjiom Germinom Empty sella sendromu Lenfositik hipofizit Hipotalamo-pitüiter hastalıklar İnfiltratif hastalıklar; Sarkoidoz Histiositoz X Tüberküloz Metastaz
Diğer Sebepler	Primer hipotirodizm Kronik böbrek yetmezliği Siroz, ağır karaciğer yetmezliği Ektopik prolaktin salınımı Göğüs duvarı lezyonları (travma, cerrahi, herpes zoster)

(Wong, A. ve ark. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. Journal of clinical neuroscience' tan uyarlanmıştır. Ref. (84))

2.2.6. Tedavi

Prolaktinoma tedavisindeki temel amaç, gonadal fonksiyonları korumak ve kitle ilişkili komplikasyonların önüne geçmektir. Mikroprolaktinomaların çok az bir kısmında uzun dönemde kitle boyutunda artış olması nedeniyle, bu hastalarda temel hedef gonadal fonksiyonları korumaktır. Rahatsız edici galaktore şikayeti olmayan postmenopozal kadınlarda veya düzenli adet görmeye devam eden premenopozal kadınlarda prolaktin düzeyi takibiyle tedavisiz izlem uygun bir seçenek olabilir. Fertilite kaygısı olmayan premenopozal kadınlar ise sadece östrojen ve progesteron replasmanı ile tedavi edilebilmektedir (95-97).

Diğer hipofiz adenomlarının aksine prolaktinomalarda öncelikle tercih edilen tedavi yöntemi medikal tedavidir. Medikal tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar DA'dir. Günümüzde kullanıma uygun üç tane DA mevcuttur (bromokriptin, kabergolin ve kinagolid). Daha yüksek etkinlik ve ılımlı yan etki profili nedeniyle kabergolin en sık kullanılan ajandır (68, 88). Genellikle iyi tolere edilen DA ile görülen en sık yan etkiler baş ağrısı, sersemlik, postural hipotansiyon ve bulantıdır. İlaç ilişkili olabileceği düşünülen önemli yan etkiler arasında ise kalp kapak hastalıkları ve psikiyatrik bozukluklar (dürtü kontrol bozukluğu, depresyon, psikoz, mani) yer almaktadır (98).

Dopamin agonisti tedavisine yanıt alınamayan ya da tedaviyi tolere edemeyen, persistan optik kiazma bası bulguları olan ve DA tedavisi altında beyin omurilik sıvısı kaçağı olan hastalarda ikinci basamakta cerrahi tedavi endikasyonu mevcuttur. Tercih edilen cerrahi yöntemi TSS'dir (91, 99). Medikal tedavi ve cerrahinin yetersiz kaldığı durumlarda radyoterapi de kullanılabilir (100).

2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.3.1. Tanım ve Tarihçe

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), basit yağlanmadan, siroz ve hepatoselüler karsinom riskini artıran inflamasyon ve fibrozise kadar uzanan bir klinik spektrumu tanımlamak için kullanılan terimdir. Tip 2 Diabetes mellitus (T2DM) ve obezite ile yakın ilişkili olan bu klinik tablonun karaciğere özgü morbidite ve

mortalitelerine ek olarak olumsuz kardiyovasküler etkileri de bulunmaktadır. Dünya genelinde yaygınlığı artan NAFLD, günümüzde artık metabolik sendromun hepatik komponenti olarak kabul edilmektedir (101).

Yağlı karaciğer ilk defa 1836 yılında Addison tarafından tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda bazı patologlar, diyabetik ve obez hastaların karaciğer histolojilerinde alkolik hastalarla benzerlikler saptamıştır. İlerleyen yıllarda patolog Rokitansky, bir otopsi örneğinde karaciğerdeki yağ birikimini sirozun olası sebebi olarak göstermiştir. Pepper ve Bartholow ise 1884-1885 yıllarında diyabet ve obezitenin karaciğerdeki yağlanmayla olan ilişkisini tanımlamışlardır (102-105). Ludwig ve arkadaşları, 1980 yılında alkol kullanmayan hastalarda histolojik olarak alkolik steatohepatite benzeyen bulguları olan progresif bir yağlı karaciğer hastalığını tanımlamak için ilk kez nonalkolik steatohepatit (NASH) kavramını kullanmışlardır. Tanımlanan hastaların çoğunluğunu obez ve diyabetik hastalar oluşturmaktadır. Hastalarda görülen histolojik değişiklikler arasında lobüler hepatit, inflamatuvar infiltratlar, Mallory cisimcikleri, fokal nekroz ve fibrozis mevcuttur (106). Shaffner ve Thaler ise 1986 yılında NAKYH terimini ilk defa kullanan isimler olmuştur (107).

2.3.2. Epidemiyoloji

Güncel çalışmalar NAFLD'nın dünya genelindeki populasyonun yaklaşık %25'ini etkileyen ve en sık görülen karaciğer hastalığı olduğunu göstermektedir. Hastalık prevalansının en yoğun olduğu bölgeler Orta Doğu ve Güney Amerika'dır. Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da orta yoğunlukta, Afrika'da ise düşük yoğunlukta görülmektedir. Her ne kadar NAFLD prevalansı, tanı için kullanılan yöntemlere göre değişse de 2005 - 2010 yılları arasında hastalık prevalansının %15'ten %25'e çıktığı saptanmıştır. NAFLD insidansı ile ilgili az sayıda veri olmakla beraber, Asya, Amerika ve Avrupa ülkelerinde obezite insidansındaki 2-3 katlık artışın NAFLD insidansına da yansdığı düşünülmektedir. NAFLD insidansı Asya'da yıllık 1000 kişide 52 olgu, İsrail'de ise yıllık 1000 kişide 28 olgu olarak bulunmuştur (101, 108). Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada 1990 yılında 100000 kişide 62 olan NAFLD insidansının, 2017 yılında 100000 kişide 329 olduğu bulunmuştur. Artışın en belirgin olduğu grubun ise 18-39 yaş aralığındaki bireyler olduğu görülmüştür (109, 110).

Türkiye, NAFLD riski yüksek ülkeler arasında kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılındaki raporuna göre, Türkiye % 32.1 ile Avrupa ülkeleri arasında obezite prevalansının en yüksek olduğu ülkedir. Buna paralel olarak Türkiye'de NAFLD prevalansının da % 30'un üzerinde olduğu düşünülmektedir (111). Daha önce az sayıda hasta ile yapılan lokal prevalans çalışmalarında birbirinden farklı sonuçlar çıksa da, Türkiye'de iki tane geniş çaplı prevalans çalışması yapılmıştır. İlk çalışma Değertekin ve ark. tarafından on beş merkezde 113239 hasta dahil edilerek yapılmıştır. NAFLD tanısının USG ile konulduğu bu çalışmada, NAFLD prevalansı % 48.3 olarak bulunmuştur. Bölgesel analizlerde ise prevalansın en yoğun bölge % 57.1 ile İç Anadolu Bölgesi olmuştur (112). İkinci büyük çalışmaya ise düşük göç oranı nedeniyle Türk populasyonunu temsil edebileceği düşünülen Kapadokya bölgesinden 2797 katılımcı ile yapılmıştır. USG ile NAFLD tanısı konulan bu çalışmada ise NAFLD prevalansı % 60.1 olarak bulunmuştur (113). Her iki çalışmada Türkiye'de NAFLD prevalansının dünya ortalamasının üzerinde olduğunu destekler niteliktir.

NAFLD, metabolik sendrom ile yakın ilişki göstermekte olup, T2DM hastalarının % 47.3-63.7'sinde ve obez hastaların ise %80'ine yakınında görülmektedir (114, 115). Her ne kadar obezite ile sıkı bir ilişkisi olsa da non-obez ya da zayıf NAFLD tanımlaması da mevcuttur. Beyaz ırkta vücut kütle indeksi (VKİ) < 25 kg/m² ve Asya ırkında VKİ < 23 kg/m² olan kişilerde de NAFLD saptanmıştır. Bu hastaların sıklıkla santral obezitesi ya da diğer metabolik risk faktörleri mevcuttur (116-118).

2.3.3. Patofizyoloji

NAFLD patofizyolojisi, kompleks ve multifaktöriyeldir. Hastalık mekanizmasıyla ilgili ortaya atılan ilk hipotez “çift vuruş hipotezidir (*two-hit hypothesis*)”. Bu hipoteze göre ilk vuruş hepatik lipid birikimi, ikinci vuruş ise intrahepatik inflamatuvar ve fibrinogenetik yolak aktivasyonudur (119). Fakat son dönemlerde yapılan çalışmalarda hepatik lipid birikimi ve inflamatuvar aktivasyona ek olarak bozulmuş intestinal mikrobiotanın da hastalık gelişiminde rolü olduğu saptanmıştır ve “çoklu vuruş hipotezi (*multiple-hit hypothesis*)” adı verilen yeni bir

mekanizma ortaya konulmuştur (120). Hastalık gelişim basamaklarında rol alan süreçler aşağıda detaylandırılmıştır.

2.3.3.1. Hepatik Steatozun Gelişimi

NAFLD hastalarında karaciğerde depolanan temel lipid formu triaçil gliseroldür (TAG). TAG, serbest yağ asitlerinin (FFA; free fatty acid) gliserol ile esterifikasyonu sonucu oluşur. FFA'ler beta oksidasyon yoluyla veya TAG'ın çok düşük dansiteli lipoprotein olarak karaciğerden atılımıyla karaciğerden uzaklaştırılır. Karaciğerdeki lipid alım, sentez ve uzaklaştırma arasındaki denge bozulduğunda hepatosteatoz gelişebilmektedir. NAFLD hastalarında karaciğer TAG oluşumunda rol alan FFA'ların %59'u dolaşımdaki FFA'dan, %26'sı *de nova lipogenez* (DNL) yolu ile lipid dışı öncüllerden (glukoz veya fruktoz), %14'ü ise diyetten karşılanmaktadır (101, 121).

Normal koşullarda yağ dokusu insüline oldukça duyarlıdır ve TAG lipolizini inhibe eder ve yağ depolar. Fakat insülin direnci geliştiğinde, insülinin lipolizi baskılayamamasına bağlı olarak dolaşımdaki FFA düzeyi artar ve karaciğerde birikebilir. Adipoz disfonksiyonu ve insülin direnci de NASH patogenezindeki önemli basamaklardan birisidir. Aynı zamanda NASH gelişimi de periferik ve hepatik insülin direncini artırmaktadır (122-124). Her ne kadar obezite NAFLD için önemli bir risk faktörü olsa da obezite ve adiposite arasındaki bağlantı tam olarak aydınlatılamamıştır. Lipodistrofi hastalarında görülen ciddi insülin direnci, ektopik yağ birikimi, NAFLD ve NASH kliniği göz önüne alındığında, periferik adipoz doku miktarının karaciğere aşırı yağ akışını engelleyebileceği de düşünülmektedir (125). Adiponektin, hepatoprotektif etkileri olan, FFA oksidasyonunu artıran ve karaciğere yağ akışını ve DNL'yi azaltan bir moleküldür. Obez hastalarda da disfonksiyone adipoz doku nedeniyle adiponektin düzeyleri paradoksik olarak azalmıştır. Bu sebeple insülin duyarlılığından bağımsız olarak obezite de NAFLD için bir risk faktörüdür (126, 127).

2.3.3.2 Steatohepatit Evresine Geçiş ve Fibrozis Gelişimi

NAFLD'da FFA, insülin direnci, bağırsak kökenli endotoksinler ve adipoz doku disfonksiyonu ile beraber karaciğerde proinflatuvar bir ortam oluşmaktadır.

NASH hastalarında hepatik ve adipoz dokuda fibrozis düzeyi ile orantılı olarak artmış tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) bulunmuştur (101, 128). Hepatosit hasarıyla beraber konak ilişkili moleküler pattern (DAMP) salınımı gerçekleşmekte ve bu moleküller makrofaj ve kupffer hücrelerinin aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktive olan kupffer hücrelerinden proinflamatuvar moleküller olan TNF-alfa, interlökin (IL) 1b, IL-6, C-C motif ligand 2 ve 5 salınımına yol açmaktadır. Bu moleküller özellikle apoptozis yoluyla hücre ölümü ve hepatosit hasarına neden olmaktadır (129). Kupffer hücreleri aynı zamanda tümör büyüme faktörü beta ve platelet kökenli büyüme faktörü salgılayarak hepatik stellat hücreleri uyarmaktadır. Uyarılan bu hücreler düz kas aktin, desmin ve Tip 1 kollajen üretimini artırarak fibrozise yol açmaktadır. Kupffer hücreleri ve hepatik stellat hücreleri uyaran diğer bir etken ise bağırsak kökenli bakteriyel ürünlerdir. Özellikle son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının da NASH patogenezinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (130-132).

2.3.4. Tanı

NAFLD tanısından, diyabet, obezite, metabolik sendrom, dislipidemi gibi sekonder risk faktörlerinden biri veya daha fazlası bulunan hastalarda hafif karaciğer enzim yüksekliği ve/veya karaciğer ultrasonografisinde ekojenite saptanması durumunda şüphelenilmelidir. Hastalarda bazen künt bir sağ üst kadran ağrısı ya da yorgunluk görülsede genellikle asemptomatiklerdir. NAFLD, genellikle rutin biyokimyasal tetkiklerde ya da başka amaçla yapılan görüntülemelerde tesadüfen saptanır (132, 133). NAFLD tanısı için sekonder hepatosteatoz nedenlerini (ilaçlar, hepatit C enfeksiyonu, lipodistrofiler, lipid metabolizma hastalıkları vs.) ve erkeklerde ≥ 30 gr/gün, kadınlarda ≥ 20 gr/gün alkol alımını dışlamak gerekmektedir (119). Hepatik steatoz histolojik veya radyolojik olarak hepatositlerin en az %5'inde anormal mikroveziküler ya da makroveziküler yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (134).

NAFLD hastalarının yaklaşık %80'inde alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri normaldir, hatta ALT düzeyi yüksek seyreden hastalarda da fibrozis ve siroza progresyonla ALT düzeyleri düşebilmektedir. ALT düzeyleri histolojik bulgularla korele değildir ve tanıda her zaman yardımcı olmayabilir (135, 136). Tanı öncesinde hastalara hem ayırıcı tanı hem de diğer komorbiditelerin değerlendirilmesi

açısından karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, açlık glukozu, glikozile hemoglobin (HbA1c), kan lipid profili, serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu, tiroid fonksiyon testleri, viral hepatit ve karaciğer otoimmün belirteçleri, seruloplazmin, immunoglobulinler ile gerekli vakalarda çölyak otoantikorları ve alfa-1 antitripsin düzeyi bakılmalıdır (101).

NAFLD ve NASH tanısında her ne kadar karaciğer biyopsisi altın standart olsa da, invaziv olması nedeniyle her hastaya uygulanamamaktadır. Abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntülemelerle de karaciğer yağlanması saptanmaktadır (137). USG hem ucuz hem de kolay uygulanabilirliği nedeniyle en sık tercih edilen yöntemdir. Çalışmalarda orta-şiddetli hepatosteatoza belirlemede sensitivitesinin %84.8, spesifitesinin %93.6 olduğu saptanmıştır. Hafif hepatosteatozda güvenilirliği düşüktür, her ne kadar yağlanma şiddetini belirtse de yağlanma oranı hakkında bilgi veremeyen bir yöntemdir (11, 138).

NAFLD hastalarında karaciğerdeki yağ oranından ziyade fibrozis düzeyinin bilinmesi hastalık seyri ve komplikasyonların önlenmesi, takibi açısından önemlidir. Fibrozis düzeyi en iyi biyopsi ile belirlense de, invaziv bir yöntem olması sebebiyle doku elastisitesini ölçerek yağlanmadan etkilenen karaciğerin sertliğini değerlendiren elastografi yöntemi klinik pratikte kullanılmaktadır (139). Ultrason kökenli elastografi yöntemleri olarak transient elastografi (FibroScan), ARFI (akustik radyasyon force impulse) gibi yöntemler mevcuttur. Ancak bu yöntemlerin özellikle obez hastalardaki başarısızlığı, karaciğerin sadece belli bölgelerini değerlendirebilmesi ve nekroinflamatuvar aktiviteden etkilenmesi önemli dezavantajlardır (140, 141).

2.3.4.1. NAFLD Tanısında MRG'nin Yeri

MRG hem radyasyon içermeyen bir yöntem olması hem de mikroskopik düzeydeki yağlanmayı dahi gösterebilme özelliği nedeniyle spesifite ve sensitivitesi %90'lara varan önemli bir radyolojik yöntemdir, fakat pahalılığı ve ulaşım zorluğu rutin kullanımını engellemektedir. Kimyasal şift görüntüleme, proton dansite yağ

oranı, MRG spektroskopisi ve manyetik rezonans elastografi (MRE) gibi yöntemler kullanılabilir (142).

2.3.4.1.1. Kimyasal Şift MRG ve Protein Dansiteli Yağ Oranı MRG (MRG-PDFF)

MRG-PDFF ve kimyasal şift MRG'ler, teknik olarak, su ve trigliserid gibi hareketli ve herhangi bir kimyasala bağlı taşınmayan moleküllerdeki protonlara duyarlı metodlardır. Su ve trigliseridlerdeki farklı elektronik alanlar, MRG ile farklı frekans oluşturmaktadır. Su ve yağ arasındaki proteinlerin kimyasal şiftinden yararlanılarak görüntüleme oluşturulan MRG yöntemine, kimyasal şift kodlu MRG adı verilmektedir ve bu yöntemle dokudan gelen görece yağ ve su miktarı hakkında bilgi edinilebilmektedir (143). Bu yöntem ile uygun teknik gereklilikler sağlandığı zaman protein dansite yağ oranı (PDFF) ölçümü yapılabilmektedir (144).

PDFF, trigliserid kaynaklı mobil proteinlerin dansitesinin toplam (su + trigliserid) dansiteye oranı olarak bulunur ve yüzde olarak verilmektedir. PDFF, dokuda kimyasal olarak tespit edilen trigliserid miktarı ile ciddi korelasyon göstermektedir ve karaciğerdeki histolojik yağ miktarı ile olan korelasyonu nedeniyle hepatosteatoz tanısında önemli bir rol üstlenmektedir (145-147). MRG-PDFF'in NAFLD hastalarındaki yeri ile ilgili yapılan çalışmalarda karaciğer histolojisi ve MRG-PDFF' deki yağ oranı arasında ciddi korelasyon bulunmuş, NAFLD varlığını göstermede tanısal etkinliğinin oldukça yüksek olduğu bulunmuştur ve bu sonuç farklı çalışmalarda ve değişik populasyonlarda valide edilmiştir (10, 146, 148-150). Bu nedenle, MRG-PDFF, hastalık sınıflandırmasındaki heterojenliği azaltarak tanısal etkinliği ve başarı oranını artıran güvenilir, nicel, invaziv olmayan, görüntüleme yöntemidir ve özellikle NAFLD ilişkili klinik çalışmalar için oldukça kullanışlıdır (149).

2.3.4.1.2. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

MRS, incelediği görüntü alanındaki metabolik aktiviteyi kullanarak anatomik görüntü oluşturan bir manyetik rezonans görüntüleme yöntemidir. MRG'de başlıca su ve yağ moleküllerindeki protonlardan gelen sinyaller ölçülürken, MRS'de ise su ve yağ sinyalleri baskılanarak diğer moleküllerden gelen protonların sinyalleri ölçülür.

Özellikle santral sinir sistemi hastalıklarında yeri olmakla beraber, NAFLD tanısında da kullanılabilir (151, 152) İlk olarak Longo ve ark. MRS ile karaciğer yağ oranının kantitatif olarak ölçülebileceğini göstermişlerdir (153). Sonraki yıllarda yapılan birden çok çalışmada ise MRS ile ölçülen kantitatif hepatik yağ oranının histopatoloji ile korelasyon gösterdiği bulunmuş ve MRS'nin hepatik trigliserid oranını ölçmede biyopsiye iyi bir alternatif noninvaziv method olabileceği öne sürülmüştür (153-156). Demir birikimi, fibrozis, alta yatan diğer karaciğer hastalıklarından etkilenmemesi ve net bir kantitatif karaciğer lipid oranı vermesi MRS'nin avantajları arasındadır. Ancak, tekniksel zorlukları ve kolay ulaşılabilir olmaması rutin kullanımını kısıtlamaktadır (157).

2.3.4.1.3. Manyetik Rezonans Elastografi (MRE)

MRE ise, manyetik rezonans görüntüleme temelli bir yöntemdir ve hem fibrozisi saptamadaki etkinliği, hem de daha geniş karaciğer parankimini değerlendirebilme imkanı vermesi nedeniyle son yıllarda önem kazanmıştır (158). Teknik olarak titreşim dalgaları oluşturur ve oluşan titreşim dalgaları dokudan geçerken dokunun haritalamasını yapar, titreşim dalgalarının dokudan geçebilme özelliğine göre de dokunun sertliği hakkında bilgi verir (159). Toplam 910 hastanın değerlendirildiği, 12 çalışmayı içeren bir meta analizde, MRE'nin evre 1 fibrozisi saptama duyarlılığı %77 iken, evre 4 fibroziste bu oran %94'e kadar çıkmıştır (160). Mayo Klinikte yapılan bir başka çalışmada ise MRE ile başlangıçta ölçülen karaciğer sertlik düzeyinin ilerleyen yıllarda gelişecek olan sirozun önemli bir belirteci olabileceği bulunmuştur (161). MRE, NAFLD hastalarında karaciğer fibrozisini tespit etmede gelecek vaad eden önemli bir görüntüleme yöntemidir.

2.3.5. NAFLD Hastalarında Yağlanma ve Fibrozisi Değerlendiren Non-İnvaziv Skorlamalar

Dünya genelinde artan NAFLD yaygınlığı ve hastalığın uygun takip ve tedavisi yapılmadığında uzun dönemde yarattığı komplikasyonlar nedeniyle doğru hastaların tespit edilip taranması önemli bir klinik problemdir. Her hastaya görüntüleme veya biyopsi yapılamayacağı gerçeği, riskli hastaların tespiti için non-invaziv skorlama

sistemlerinin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Karaciğerde yağlanma ve fibrozis riskini değerlendirmede kullanılan ve aşağıda detayları verilen çeşitli skorlar mevcuttur.

2.3.5.1. Yağlı Karaciğer İndeksi (Fatty Liver Index)

Yağlı karaciğer indeksi (FLI); vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi, serum trigliserid düzeyi ve gamma glutamil transferaz (GGT) düzeyleri kullanılarak hesaplanan bir algoritmadır. Skorlama sistemi puanları 0-100 arasındadır. FLI < 30 NAFLD açısından düşük risk, 30-60 arası belirsiz, >60 ise NAFLD açısından yüksek risk olarak belirlenmiştir. İlk defa 2006 yılında tanımlanan ve test edilen bu skora göre USG ile değerlendirilen hastalarda FLI güvenilirliği %84 bulunmuştur (162). FLI, daha sonraki çalışmalarda farklı populasyonlarda USG ve MRG ile değerlendirilen NAFLD hastalarında validiye edilmiştir (162-165).

2.3.5.2. Hepatik Steatozis İndeksi (Hepatic Steatosis Index)

Hepatik steatozis indeksi (HSI), 2010 yılında tanımlanan, cinsiyet, VKİ, ALT, AST (aspartat aminotransferaz) ve T2DM varlığı değişkenlerini içeren bir skorlama sistemidir. Skor aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$$HSI=8XALT/AST+VKİ (T2DM varsa +2, kadın cinsiyet +2)$$

HSI <30 NAFLD tanısını dışlarken, HSI >36 ise NAFLD olasılığı yüksek olarak değerlendirilmektedir. Negatif prediktif değeri %84.3, pozitif prediktif değeri %85.9 olarak bulunmuştur (166). Daha sonraki çalışmalarda hem karaciğer biyopsisindeki yağlanma oranıyla uyumlu bulunmuş (11), hem de Tip 1 diabetes mellitus hastalarında kullanılabilirliği gösterilmiştir (167).

2.3.5.3. Trigliserid-Glukoz İndeksi

Trigliserid-glukoz indeksi (TyG indeksi); serum trigliserid ve glukoz düzeylerini kullanarak hesaplanan ve insülin direncini belirten bir indekstir. İlk kez 2008 yılında Simental ve ark. tanımlanan indeks aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır;

TyG indeks= $\text{Ln}(\text{açlık trigliseridi (mg/dL)} \times \text{açlık glukozu (mg/dL)}) / 2$ (168).

Esasen daha 6nceki çalışmaların bir kısmında form6l; TyG indeks= $\text{Ln}(\text{açlık trigliseridi (mg/dL)} \times \text{açlık glukozu (mg/dL)}) / 2$ olarak da kullanılmıştır. Alizargar ve ark. geçmiş çalışmaları inceleyerek “TyG indeks= $\text{Ln}(\text{açlık trigliseridi (mg/dL)} \times \text{açlık glukozu (mg/dL)}) / 2$ ” form6l6n6n kullanımının daha uygun olduğunu belirtmiştir (169).

Bu iki farklı form6l nedeniyle TyG indeksine dair referans noktaları da değişkenlik g6stermektedir. Yapılan ilk çalışmada 4.68 değerinin ins6lin direncini belirlemede en spesifik (%85) ve sensitif (%96.5) değer olduğu saptanmıştır (170). Daha sonra Salazar ve ark. tarafından 2004 hasta ile yapılan çalışmada ins6lin duyarlılığını belirlemede en optimal değer 4.49 olarak saptanmış ve TyG indeks ≥ 4.5 ins6lin direnci olarak kabul edilmiştir (171). Çin’de 10 binden fazla hastayla yapılan bir kohort çalışmasında TyG indeksi, USG ile saptanan hepatostetoz ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada yağlı karaciğeri 6n g6rmede TyG, ALT’den daha 6st6n bulunmuş ve NAFLD g6steren optimal TyG değeri 8.5 olarak saptanmıştır (172). Biyopsi ile tanı alan 324 hastayı içeren bir başka çalışmada da TyG indeksi ve NAFLD arasındaki ilişki valide edilmiştir. Bu alışmada TyG indeksinin 8.38 ve 6zerinde olmasının % 5 ve 6zeri hepatosteatozu 6n g6rmede pozitif prediktif değeri % 99 olarak saptanmıştır (11).

2.3.5.4. Visseral Adiposite İndeksi (VAİ)

Visseral adiposite indeksi (VAİ), VKİ ve bel çevresi gibi basit antropometrik 6l6mler ve HDL (y6ksek dansiteli lipoprotein) ve trigliserid gibi laboratuvar değerlerini kullanarak hesaplanan, yağ dağılımlı ve fonksiyonunu g6steren cinsiyete spesifik bir matematiksel modeldir (173). VAİ aşağıdaki form6lle hesaplanmaktadır.

Erkek: $\text{VAİ} = [\text{Bel evresi} / (39.68 + (1.88 \times \text{VKİ}))] \times (\text{Trigliserid} / 1.03) \times (1.31 / \text{HDL kolesterol})$

Kadın: $\text{VAİ} = [\text{Bel evresi} / (36.58 + (1.89 \times \text{VKİ}))] \times (\text{Trigliserid} / 0.81) \times (1.52 / \text{HDL kolesterol})$

VAİ, temel olarak kardiyovasküler riskin indirekt bir göstergesi olan adipoz doku disfonksiyonunu (ADD) gösteren basit bir klinik skorlama olarak kullanılmaktadır (174). Yaşa göre kullanılan cut-off değerleri Tablo 2.2. de verilmiştir. Yapılan bazı çalışmalar ve meta-analizlerde visseral adiposite indeksinin NAFLD için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve kullanışlı bir klinik parametre olabileceği gösterilmiştir (175, 176).

Tablo 2.2. Adipoz doku disfonksiyonunu yaşa göre sınıflandırılması

	ADD yok	Hafif ADD	Orta ADD	Şiddetli ADD
<30 yaş	≤2.52	2.53–2.58	2.59–2.73	>2.73
≥30 <42 yaş	≤2.23	2.24–2.53	2.54–3.12	>3.12
≥42 <52 yaş	≤1.92	1.93–2.16	2.17–2.77	>2.77
≥52 <66 yaş	≤1.93	1.94–2.32	2.32–3.25	>3.25
≥66 yaş	≤2	2.01–2.41	2.42–3.17	>3.17

ADD: Adipoz doku disfonksiyonu (Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. Int J Endocrinol. 2014;2014:730827.'den uyarlanmıştır, Ref: (174))

2.3.5.5. NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)

NFS, NAFLD hastalarında ciddi fibrozis (F3-F4) varlığı ya da yokluğu (F0-F2) göstermek için kullanılan bir skorlama sistemidir. Yaş, VKİ, diyabet veya bozulmuş açlık glukozu varlığı, AST/ALT oranı, trombosit sayısı ve plazma albümin düzeyi skorlamada kullanılan değişkenlerdir. Ciddi fibrozis olmadığını göstermede -1.455 değerinin altındaki skorlar %93'lük negatif prediktif değere sahipken, 0.675'in üzeri değerler %90'luk pozitif prediktif değerle F3-F4 fibrozis varlığını göstermektedir (177). Treeprasertsuk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ortalama 12 yıl boyunca takip edilen NAFLD hastalarında, başlangıçtaki NFS skorunun yüksekliğinin mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir (178).

2.3.5.6. BARD Skoru

BARD skoru 2008 yılında, Harrison ve ark. tarafından 827 NAFLD hastasının retrospektif incelenmesiyle elde edilen ve karaciğer fibrozisini belirlemek açısından kullanılan bir skorlama sistemidir. VKİ (VKİ > 28 kg/m² =1 puan), AST/ALT oranı (> 0.8 =2 puan) ve diyabet varlığı (=1 puan) skordaki değişkenlerdir. Puanlama

sistemine göre 2-4 puan aralığı için ciddi fibrozis açısından odds ratio (OD) 17 ve negatif prediktif değeri %96 olarak bulunmuştur (179). BARD skoru daha sonraki çalışmalarda farklı populasyonlarda ve karaciğer biyopsisi yapılan NAFLD hastalarında valide edilmiştir (180-182).

2.3.5.7. APRI (AST / Platelet Oranı) Skoru

APRI skoru karaciğer fibrozisini belirlemek için kullanılan bir skorlama sistemidir. Hesaplama için kullanılan formül aşağıdaki gibidir.

$$\text{APRI} = \text{AST (IU/L)} / \text{AST üst sınırı (IU/L)} / \text{Platelet sayısı (10}^9\text{/L)} \times 100$$

APRI değerinin < 0.5 olması fibrozisi dışlarken, 0.5 -0.7 hafif düzey karaciğer hasarı, 0.7-1 ciddi fibrozisi gösterirken, >1 değeri sirozla ilişkili olarak değerlendirilmektedir. APRI skoruyla ilgili çalışmaların çoğunluğu hepatit C hastalarıyla ilişkili olmakla beraber, NAFLD hastalarında da fibrozisi değerlendirmek için uygun bir skor olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (183-186).

2.3.5.8. Fibrozis-4 Skoru (FIB-4)

FIB-4 ilk defa HCV (hepatit C virusu) ve HIV (insan immün yetmezlik virusu) ile koenfekte hastalarda karaciğer fibrozis riskini değerlendirmek için kullanılan, yaş, ALT, AST ve platelet sayısı değişkenlerini içeren bir skorlama sistemidir. Skorlama için kullanılan formül şu şekildedir.

$$\text{FIB 4} = (\text{Yaş} \times \text{AST}) / (\text{Platelet sayısı} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

FIB-4 <1.45 olduğunda %90 negatif prediktif değerle ileri fibrozisi dışlarken, FIB-4 >3.25 değeri %65 pozitif prediktif değer ile ileri evre fibrozisi saptamaktadır (187). FIB-4 skoru daha sonraki çalışmalarda izole HCV enfeksiyonu, kronik HBV (hepatit B virusu) enfeksiyonu ve NAFLD hastalarında fibrozisi belirlemede valide edilmiştir (188-190).

2.3.6. Tedavi

Şu ana kadar NAFLD/NASH tedavisi için onaylanmış herhangi bir farmakolojik ajan mevcut değildir. Günümüzde önerilen altın standart tedavi kalori kısıtlaması ve egzersiz ile kilo kaybının sağlanmasıdır (191). Vücut ağırlığının %7 oranında kaybı ile hastaların %90'ında histolojik olarak steatohepatitte histolojik iyileşme gelişmektedir (147). Özellikle obez ve metabolik sendromlu hastalar için bariatrik cerrahi de kilo vermek için uygun bir tedavi seçeneğidir (101).

NAFLD tedavisinde henüz lisans alan bir farmakolojik tedavi seçeneği olmasa da bazı ajanlar denenmiş ve faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Risk altındaki hastalarda, hayat tarzına ek olarak risk faktörlerini modifiye eden tedavilerin (lipid düşürücü ajanlar, anti diyabetik ajanlarla glisemik kontrol) mevcut kılavuzlara göre uygulanması önemli bir tedavi basamağıdır (101). Diyabeti ve sirozu olmayan hastalarda, antioksidan etkisi nedeniyle günlük 800 IU, E vitaminin hepatosteatozu azaltmada plaseboya göre üstün olduğu bulunmuştur. Pioglitazon ve E vitaminini karşılaştıran çalışmalarda ise NASH rezolusyonu açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur (192, 193). Yüksek doz E vitamininin tüm nedenlere bağlı mortalite, hemorajik inme ve prostat kanseri riskini artıracığına dair veriler kullanımını sınırlamıştır (194, 195).

Diyabet hastalarında artmış hepatosteatoz riski göz önüne alındığında antidiyabetik ajanların da NAFLD tedavisindeki etkisi araştırma konusu olmuştur. Birçok antidiyabetik ajanın etkisi incelense de en umut vaad eden sonuçlar pioglitazon ve GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) reseptör agonisti grubunda bulunmuştur (196). Pioglitazonun NASH tedavisindeki öncül çalışması olan PIVENS'de NASH kliniği olan non-diyabetik hastalarda pioglitazon, E vitamini ve plasebonun etkisi kıyaslandığında pioglitazon hem steatoz ve inflamasyonu azaltmada hem de NASH tablosunu iyileştirmede diğer ajanlara üstün bulunmuştur (192). Randomize, plasebo kontrollü diğer klinik çalışmalarda da pioglitazon tedavisinin, hem diyabetik hem de non-diyabetik hastalarda NASH ilişkili steatoz, inflamasyon ve hepatosit balonlaşmasını iyileştirdiği gösterilmiştir (197, 198). Her ne kadar bireysel çalışmalarda pioglitazonun fibrozis üzerine etkisine dair kanıtlar yetersiz olsa da randomize kontrollü çalışmaların toplu analizlerinde fibroziste gerilemeye yol açtığı

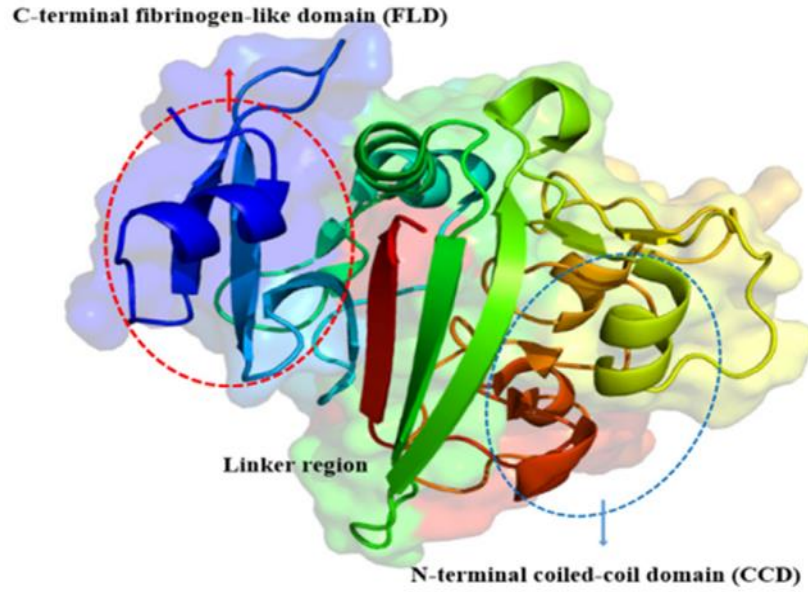
bulunmuştur (199). Klinik çalışmalarda gösterilen olumlu etkilerine rağmen, olası yan etkilerinden (kırık riski, sıvı retansiyonu, kilo alımı) duyulan endişe nedeniyle pioglitazon henüz NASH kılavuzlarında kendine yer bulamamıştır (200).

GLP-1 analogları glukoz düşürücü etkilerinin yanı sıra kilo kaybı sağlayan antidiyabetik ajanlardır. Bu etkisi nedeniyle NAFLD tedavisinde kullanılabilirliği merak konusu olmuştur. Altı faz III çalışmasının metaanalizinde, yüksek doz liraglutidin (1.8 mg), kilo kaybıyla ilişkili olarak hepatosteatoz ve ALT düzeyinde azalmaya yol açtığı saptanmıştır (201, 202). LEAN çalışmasında 52 hasta, liraglutid ve plasebo altında, NASH rezolusyonu ve fibroziste düzelme açısından kıyaslanmıştır. Liraglutid grubunda hepatosteatozda iyileşme plasebo grubunu göre daha yüksek saptanırken (%39 vs %9), liraglutid grubunda %9 hastada fibroziste kötüleşme görülürken bu oran plasebo grubunda %36 bulunmuştur (203). Diğer GLP-1 analoglarından eksenatid, liksisenatid, semaglutidin de karaciğerde yağlanmayı azalttığına dair kanıtlar mevcut olup, güncel çalışmalar devam etmektedir (204-206).

NAFLD tedavisinde etkili olabileceği düşünülen ve çalışmaları devam eden birçok ajan mevcuttur. Solensertib, emricasan, pentoksifilin, fibroblast büyüme faktörü 21 ve 19 analogları, elafibranor bunlardan bazılarıdır. Tüm devam eden araştırmalara rağmen NAFLD tedavisi için henüz hiçbir ajan onaylanmamıştır (101, 196).

2.3.7. Angiopietin benzeri protein-8 ve NAFLD

Angiopietin benzeri proteinler (angiopietin like proteins, ANGPTL), yapısal olarak angiopietinlere benzeyen bir protein ailesidir. Bugüne kadar tanımlanmış 8 tane üyesi mevcuttur (ANGPTL 1-8). Tüm ANGPTL'ler, bir amino terminal sarmal bölge, bir bağlayıcı alan ve bir karboksi terminal fibrinojen benzeri bölgeden oluşmaktadır (Şekil 2.3.). ANGPTL-8 ise fibrinojen benzeri bölge içermemesi ile diğer üyelerde ayrılmaktadır. ANGPTL'ler, organizmada lipid ve glukoz metabolizması, inflamasyon, hematopoez ve kanser gibi birçok biyolojik süreçte görev almaktadır (207, 208).



Şekil 2.3. Angiopoietin benzeri proteinlerin yapısı

ANGPTL ailesi amino terminal sarmal bölge (N-terminal coiled domain), bağlayıcı bölge (linker region) ve karboksi terminal fibrinojen benzeri bölge gibi üç ortak bölgeden oluşur. ANGPTL-8 ise fibrinojen benzeri bölgenin yokluğuyla diğer aile üyelerinden ayrılmaktadır. (Li J, et al. Triglyceride metabolism and angiopoietin-like proteins in lipoprotein lipase regulation. *Clin Chim Acta*. 2020;503:19-34.'den uyarlanmıştır. Ref: (208)).

ANGPTL-8, lipoprotein lipaz inhibisyonu etkisi ile lipasin ve pankreatik beta hücreleri üzerine etkisi ile betatropin gibi isimlerle de anılmaktadır (207, 209). Beslenmeyle beraber karaciğer ve yağ dokuda ANGPTL-8 salınımı uyarılırken açlıkla beraber bu salınım baskılanmaktadır. Lipoprotein lipaz inhibisyonu etkisiyle, postprandial lipid trafiğini düzenleyerek trigliserid metabolizmasında rol oynayan önemli bir moleküldür (210, 211). Lipoprotein lipaz (LPL), kalp, iskelet kası ve beyaz yağ dokusu tarafından kullanılmak üzere trigliseridleri yıkıp FFA üreten bir enzimdir. ANGPTL-8, postprandial LPL etkisini iskelet ve kalp kasında inhibe ederek, FFA'lerin beyaz yağ dokusunda depolanmasına olanak verir. Açlık durumunda ise azalan ANGPTL-8 ekspresyonu, kardiyak ve iskelet kasındaki LPL aktivitesiyle FFA'lerin enerji için kullanımını sağlamaktadır. Hayvan çalışmalarında ANGPTL-8 aşırı ekspresyonu sonucu plazma trigliserid düzeyinin iki katına çıktığı gözlemlenmiştir (212). Wang ve ark. ise ANGPTL-8'i olmayan farelerle normal fareleri kıyasladığında, açlık durumunda serum trigliserid düzeylerinde fark yokken, beslenme ile ANGPTL-8'i bulunmayan farelerde serum trigliserid düzeyinin düşük

olduğunu saptamıştır (213). Özetle, ANGPTL-8 beslenme durumuyla ilişkili olarak yağ metabolizmasının düzenlenmesinde aktif görev alan ve intraselüler trigliserid birikimine yol açabilen bir moleküldür (214, 215).

ANGPTL-8'in rol aldığı diğer bir metabolik süreç glukoz homeostazisidir. İlk çalışmalarda ANGPTL-8'in pankreatik beta hücre proliferasyonuna yol açtığı gözlenmesi, diyabet patogeneğinde de aktif rol alabileceğini düşündürmüş ve beta hücre proliferasyonu etkisi nedeni ile "betatropin" olarak adlandırılmıştır (216). Sonraki çalışmalardaki tartışmalı sonuçlarla birlikte, ANGPTL-8'in beta hücre proliferasyonuna yol açmadığı saptanmıştır (217). ANGPTL-8 ve insülin direnci (IR) arasındaki ilişki de araştırılmış, IR olan farelerde beyaz yağ dokuda artmış ANGPTL-8 ekspresyonunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir (210). Obez-diyabetik ve diyabetik fare gruplarında, karaciğer ve yağ dokusundaki ANGPTL-8 ekspresyonu kilo ve insülin düzeyi ile ilişkili olarak yüksek bulunmuştur (218). İnsan çalışmalarında da ANGPTL-8 ve IR arasında ilişki tespit edilmiştir. Tip 2 diyabetik hastaların subkütan yağ dokusundaki ANGPTL-8 ekspresyonunun diyabeti olmayanlara göre iki kat daha fazla olduğu ve yeni tanı diyabetiklerin sağlıklı kontrollere göre IR ile ilişkili olarak serum ANGPTL-8 düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (219, 220).

Son dekatta özellikle ANGPTL-8 ve NAFLD ilişkisi en çok dikkat çeken araştırma konularından birisi olmuştur (221). Lee ve ark., NAFLD ve sağlıklı kontrol gruplarını kıyasladıkları çalışmalarında, serum ANGPTL-8 düzeylerini NAFLD grubunda yüksek saptamışlardır. Hastalar diyabet ve obezite durumlarına göre sınıflandırıldığında bu anlamlılık devam etmiştir. Aynı zamanda, çok değişkenli regresyon analizinde, ANGPTL-8 düzeyinin obezite, glisemik indeks ve karaciğer enzim düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (222). ANGPTL-8 düzeyi ve MRG ile ölçülen karaciğer lipid oranının ilişkisini değerlendiren bir çalışmada ise hastalar hepatoselüler lipid oranlarına göre hepatosteatoz olmayanlar (yağ oranı < %5.5), hafif şiddetli hepatosteatoz (yağ oranı %5.5-10) ve orta-şiddetli hepatosteatoz (yağ oranı > %10) olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Serum ANGPTL-8 düzeyi IR ve obeziteden bağımsız olarak hepatik lipid miktarı ile ilişkili bulunmuştur (9). ANGPTL-8'in antisense oligonükleotitle farmakolojik olarak inhibe edildiği bir hayvan çalışmasında, ANGPTL-8 inhibisyonunun hepatosteatozu azalttığı

saptanması (223), bu molekülün hem NAFLD tanısından hem de olası tedaviler hedefleri açısından önemli bir belirteç olacağını düşündürmüş ve bu konuda daha fazla klinik çalışma yapılması ihtiyacını doğurmuştur.

2.3.8. Akromegali ve NAFLD

GH'un metabolizma üzerine olan etkileri lipolizde ve protein anabolizmasında artış, hiperglisemi ve hiperinsülinemidir (224). GH eksikliğinin NAFLD ile olan ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş ve GH eksikliği olan bireylerde GH replasmanı ile karaciğer yağlanmasında azalma olduğu gözlenmiştir (2, 225-227). GH fazlalığıyla seyreden akromegali ile NAFLD ilişkisine dair çok az sayıda veri mevcuttur, aynı zamanda literatürdeki veriler ve yorumlar çelişkilidir. Teorik olarak artan GH düzeyi ile beraber artan glukoneogenez ve glikojenolizin oluşturduğu glukotoksisite karaciğerde ve periferde IR oluşturmaktadır. Ayrıca GH ile indüklenen lipotoksisite sonucu yağ dokusundan FFA salınımı artmaktadır. GH ilişkili tüm bu metabolik etkiler NAFLD için iyi tanımlanmış risk faktörleridir (228, 229). Akromegali hastalarında tedaviyle beraber hepatosteatozun azaldığına dair bazı çalışmalar mevcuttur. Yeni tanı akromegali hastalarının HSI (hepatik steatoz indeksi) ve ultrasonografi ile değerlendirildiği bir çalışmada, tedaviyle beraber IR ve HSI değerlerinin düzeldiği bulunmuştur (5). USG ile yapılan bir diğer çalışmada da kontrollü atenuasyon parametresi ile değerlendirilen akromegali hastalarında PNPLA3 alleli taşıyanlarda NAFLD riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (3). Pegvisomant tedavisinin akromegali hastalarında manyetik rezonans spektroskopisiyle saptanan karaciğer yağ oranını artırabileceği gösterilmiştir (230).

Artan insülin direncine rağmen, akromegali hastalarında GH fazlalığının ektopik lipid depolanması yapmadığı ve bu hastalarda hepatik lipid oranlarının daha az olduğuna dair veriler de mevcuttur. Aktif akromegali hastalarını, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarda manyetik rezonans spektroskopisinde, akromegali hastalarında hepatik lipid oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (230, 231). Metabolomik çalışmalarında, akromegali hastalarındaki GH ilişkili antisteatotik süreçte karaciğerdeki artmış ATP sentezinin önemli bir etken olabileceği ileri sürülmüştür (4).

Akromegali hastalarının yanı sıra obez hastalarda yapılan çalışmalarda pik GH düzeyi ve IGF-1 düzeyi ile NAFLD şiddeti arasında ters orantı saptanması ve GH replasmanı ile NAFLD şiddetinde azalma gözlenmesi, GH/IGF-1 yolağını NAFLD patofizyolojisinde daha da ilgi çeker hale getirmiştir (232-234). GH'nun bazal metabolizma hızını ve T4 – T3 dönüşümünü, substrat mobilizasyonu ve kullanımını artırarak veya immun hücre fonksiyonu ve hepatik stellat fonksiyonunu regüle ederek hepatosteatozu baskılayabileceğine dair hipotezler olmakla beraber (235), GH-IGF-1 yolağı ve akromegali hastalığı ile NAFLD ilişkisine dair literatürde halen çelişkili sonuçlar ve boşluklar mevcut olup, ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.9. Prolaktinoma ve NAFLD

Prolaktin, laktotrop etkisinin yanı sıra glukoz ve lipid metabolizmasındaki enzim ve taşıyıcı maddeleri regüle ederek, insülin salınımını uyarıp, lipid depolanması ve adipokin salınımını inhibe etmektedir (236, 237). Yağ dokusundan otokrin ve parakrin etki ile prolaktin üretilmesi, prolaktinoma ve NAFLD arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürse de literatürde bu alan henüz yeterince incelenmemiştir (2).

Prolaktin ve NAFLD ilişkisine dair literatürde olan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. NAFLD hastalarında, hastalık ve prolaktin arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda, serum prolaktin düzeyinin NAFLD hastalarında kontrollere göre daha az olduğu ve prolaktinin CD36 yolağıyla hepatik steatozu iyileştirebileceği gözlenmiştir (238). Benzer şekilde hayvan çalışmalarında, prolaktin reseptör ablasyonunun hepatik trigliserid birikimini artırdığı saptanmıştır (8). Öte yandan literatürde, NAFLD ile başvuran ve kabergolin tedavisi ile NAFLD kliniği gerileyen bir olgu raporu mevcuttur (6). Prolaktinoma hastaları yapılan non-randomize bir çalışmada ise kabergolin tedavisi ile bütün metabolik parametrelerde düzelme gözlenmiş ve bu sonuç bir meta-analiz ile desteklenmiştir (7, 239). Bu çalışmalarda bulunan farklı sonuçlar, serum prolaktin düzeyinin karaciğerdeki etkilerinin prolaktinoması olan ve olmayan hastalarda farklı olabileceğini düşündürmekle beraber, kabergolinin metabolik etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda karaciğer yağlanması incelenmemiştir. Prolaktinoma NAFLD ilişkisinin değerlendirilmesi için literatürde daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.

2.4. Sarkopeni

2.4.1. Tanım ve Tarihçe

Sarkopeni terimi Yunanca'da etten (kasta) fakir olmak (*poverty of flesh*) anlamına gelen sarx ve penia kelimelerinden türemiştir. İlk olarak 1980 yılında tanımlanmıştır ve bağımlılık, nutrisyonel durum ve mobilitiyi etkileyen yaş ilişkili yağsız vücut kütlelerinde azalmayı tanımlamaktadır (240). Bu tanımlama ilerleyen yıllarda daha da geliştirilmiş ve kas fonksiyonunun tek başına kas kütlelerine göre klinik sonuçlarını ön görmede daha başarılı olmasının saptanmasıyla beraber, 2010 yılında tanımın içine kas fonksiyonları da entegre edilmiştir (241-244). Sarkopeni, 2016 yılında ise bağımsız bir klinik tablo olarak kabul edilmiş ve ICD-10 (International Classification of Disease) kodu almıştır (245).

Sarkopeni terimi günümüzde artık, kas kütleleri ve fonksiyon kaybı ile giden generalize ve progresif bir iskelet kas hastalığı olarak tanımlanmaktadır (14). Sarkopeni artmış düşme, fonksiyonel kayıp, kırılabilirlik ve mortaliteyle ilişkilidir (246). İlk tanımlamalarda sarkopeni terimi yaş ilişkili kas gücü ve fonksiyon kaybını tarif etmek için kullanılmış olsa da bazı kanser ve kronik hastalıklarda da sarkopeni gelişmesi ve referans noktalarının net olarak belirlenememiş olması karışıklıklara yol açmaktadır (14). Sarkopeniyle ilgili en çok kabul gören tanımlama 2010 ve 2019 yılında Avrupa Yaşlı Bireylerde Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından yapılmıştır. EWGSOP tanımına göre artık klinik pratikte kas gücü, kas kütleleri veya fonksiyonu azalmış herkes sarkopenik olarak kabul edilebilmektedir (246, 247). Klinisyenler sıklıkla sarkopeniyi zayıflıkla ilişkilendirse de, "sarkopenik obezite" olarak tanımlanan klinik bir tablo mevcuttur ve artmış morbidite-mortalite ile ilişkilidir. Sarkopenik obezitede artmış adiposite ve azalmış kas kütleleri mevcuttur ve sadece obeziteye odaklanıldığında gözden kaçabilmektedir (248, 249).

2.4.2. Patofizyoloji

İskelet kasının rejenerasyonu ve hipertrofisi arasında mekanizması tam olarak anlaşılamayan bir homeostasis vardır ve yaşlanmayla beraber bu denge bozulmaktadır. Yaşlı bireylerde, kasta katabolik süreç lehine bozulan denge, iskelet kası kaybına yol

açmaktadır. Hücresel boyutta özellikle Tip 2 fiberleri etkileyen miyofiber sayısında ve boyutunda azalma olmaktadır. Kas içinde ve kaslar arasında olan yağlanmayla beraber (miyosteatozis) Tip 2 fiberden, Tip 1 fibere dönüşüm artmaktadır (250-252). Özellikle yaşlanmayla ve kronik hastalıklarla beraber gelen immobilité, artmış oksidatif stres, apoptozis, mitokondriyal disfonksiyon, motor nöron kaybı, hormon ve büyüme faktörlerinde meydana gelen değişikliklerin sarkopeni patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (14). Ayrıca çalışmalarda irisin, osteokalsin, myostatin gibi birçok medyatörün kas ve kemik arasındaki iletişimde rol aldığı bilinse de, bu moleküllerin sarkopeni patofizyolojisindeki yeri henüz adınlatılabilmiş değildir (253).

2.4.3. Tanı

Sarkopeni için net referans noktaları olmaması nedeniyle tanı konusunda klinik pratikte standardizasyon yoktur. Tanı koymak için hastaların kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performanslarının değerlendirilmesi gerekmektedir. EWGSOP-2 tanımlamalarına göre tanı sürecinde basamaklı bir yaklaşım gerekmektedir (**Şekil 2.4.**). Tanı sürecindeki ilk basamak kas gücü ölçümüdür. Kas gücü ölçümü için, valide edilen ve klinik pratikte en çok kullanılan yöntem el kavrama gücü ölçümüdür (254, 255). El kavrama gücü referans değerlerin altında olan hastalarda sarkopeniden şüphelenilmelidir ancak osteoartrit, nörolojik hastalıklar gibi kavrama gücünü azaltabilecek diğer klinik durumları da dışlamak gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda el kavrama gücündeki azalmanın kötü sonlanım noktalarını ön görmede etkin olduğunun saptanmasından dolayı kavrama testinin ilk basamakta test edilmesi önemlidir (14, 256, 257). Diz fleksiyon/ekstansiyon gücü ve tepe ekspiratuar akım gücü de kas gücünü ölçmede kullanılabilir diğer yöntemlerdir (241).

İkinci basamakta ise kas kütlesinin ölçülmesi gerekmektedir. Kas kütlesi ölçümünde kullanılan yöntemler arasında dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA), bioelektrik impedans analizi (BIA), BT ve MRG mevcuttur (258).

Düşük kas kütlesi de uygun yöntemlerden biriyle gösterildikten sonra, üçüncü basamakta fiziksel performans değerlendirilmesi yapılmaktadır. Fiziksel performansın sağlanması sadece kas değil aynı zamanda bütünleşmiş ve sağlıklı çalışan bir iskelet sistemi ve nörolojik sistemin varlığını da gerektirmektedir. Fiziksel performansı

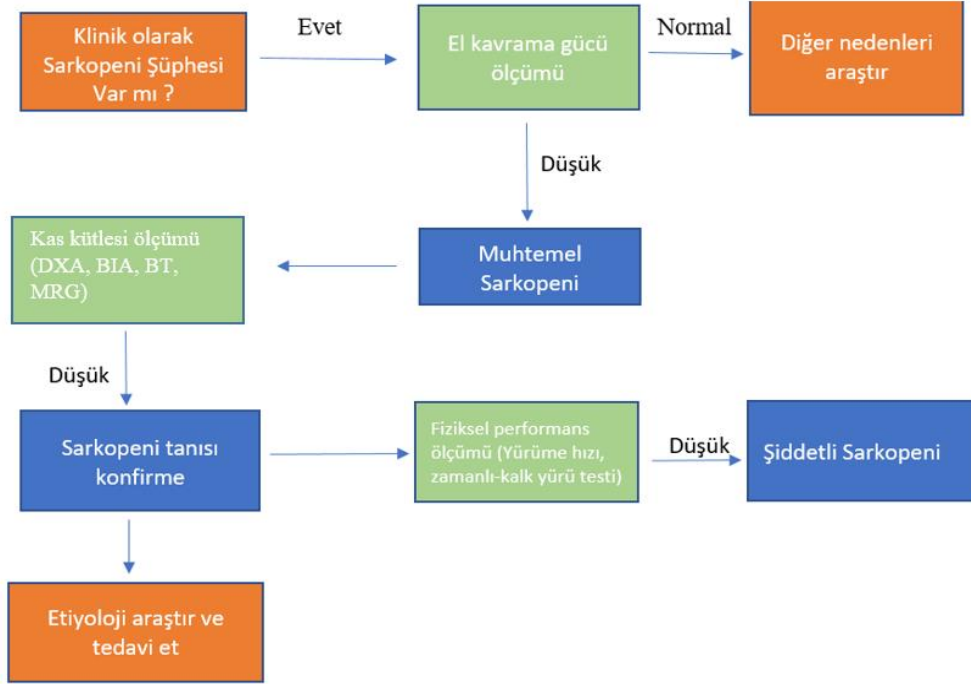
değerlendirmede en sık kullanılan testler ise 400 metre yürüme testi, kısa fiziksel performans bataryası ve zamanlı kalk ve yürü testleridir (259). Fiziksel performansın sarkopeni tanımının bir parçası mı yoksa sadece uzun dönem sonlanımı ön görmede kullanılacak bir parametre mi olması gerektiği tartışma konusu olmuştur. EWGSOP-2 tanımlamasında fiziksel performansın sarkopeninin şiddetini belirlemede kullanılması önerilmiştir (246, 260). Sarkopeninin şiddetini belirlenmesi hem sonlanımları tahmin etmede, hem de tedavi stratejilerini belirlemede önemlidir. Şiddetli ve şiddetli olmayan sarkopeniler üzerine yapılacak tedavi etkilerinin farklı olması, şiddetli sarkopeni hastalarında egzersiz ve diğer girişimlerin yapılmasının gerekli olması nedeniyle sarkopeni şiddetinin belirlenmesi hastalık yönetiminde hayati önem taşımaktadır (261, 262).

2.4.4. Sarkopeni Tanısında Kullanılan Testler

2.4.4.1. Kas Kütlesi Ölçümünde Kullanılan Testler

2.4.4.1.1. Dual Enerji X-ray Absortiometresi (DXA)

DXA, moleküler düzeyde vücut kompozisyonunu ölçmede kullanılan altın standart yöntemlerden bir tanesidir ve tek bir vücut alanında veya tüm vücut düzeyinde yağ kütlesi, yağsız doku kütlesi ve kemik mineral içeriği hakkında bilgi verir. Fiziksel olarak, iki farklı enerji düzeyinde vücudun X-ray iletimine dayanan bir tetkiktir (263). Bütün DXA ölçümlerinde VKİ, kemik mineral yoğunluğu ve içeriği, total kütle, total yağsız doku kütlesi, total yağ kütlesi ve yağ yüzdesi raporlanması gereken değişkenlerdir. Ölçülebilecek daha spesifik değişkenler ise şu şekildedir:



Şekil 2.4. Sarkopeni Tanı Algoritması

BIA: Bioelektrik İmpedans Analizi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, DXA: Dual Enerji X-ray Absorptiometresi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
(Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393 (10191):2636-46. 'dan uyarlanmıştır) (14).

- Yağsız kütle indeksi = total yağsız kütle/boy² (LMI; lean mass index)
- Apendiküler yağsız kütle = kollar yağsız kütle + bacaklar yağsız kütle (ASM; appendicular skeletal muscle mass)
- İskelet kas kütlesi indeksi = ALM/boy² (SMI; skeletal muscle mass index)
- Visseral adipoz doku
- Android ve jinoid (gynoid) yağ yüzdesi oranı
- Yağ kütlesi indeksi = yağ kütlesi/boy² (FMI; fat mass index)

SMI, ASM ve ASM/VKİ kas kütlesindeki azalmayı gösterebilen ve sarkopenide kullanılan parametreler arasındadır (263). Sarkopeni çalışmalarında en sık kullanılan DXA ile ölçülmüş SMI değeri için tüm populasyonlara uygun ortak bir eşik değer mevcut değildir ve farklı çalışmalarda farklı referans noktaları verilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda en sık kullanılan değerlerden bir tanesi Baumgartner ve ark. tarafından New Mexico'lu yaşlı bireylerde yapılan sarkopeni çalışmasında bulunan erkekler için SMI<7.26 kg/m², kadınlar için ise SMI<5.6 kg/m² değeridir (264).

Ayrıca sarkopeni eşik değeri olarak erkeklerde 7.25 veya 7.23 kg/m², kadınlarda ise 5.67 kg/m² olarak bulan çalışmalar da mevcuttur (265, 266). EWGSOP-2’de DXA ile sarkopeni için verilen referans değerleri erkeklerde SMI<7 kg/m², kadınlar için ise SMI<5.5 kg/m²’dir. (246). EWGSOP-2 raporundaki veriler ve daha önce DXA ile yapılan diğer çalışmalar temelde geriatrik hasta popülasyonunu içerdiği için bu değerlerin genç popülasyonda kullanımının güvenilirliği net olmamakla beraber gençler için belirlenmiş kesin bir referans değeri bulunmamaktadır. Yine de farklı ülkelerde gençleri de içeren ve yaş ortalaması daha düşük bireylerle yapılan çalışmalarda SMI için öne sürülen bazı referans değerleri mevcuttur. Tayvan popülasyonunda SMI için erkeklerde (E) 8.9 kg/m², kadınlarda (K) 6.5 kg/m², Fransa popülasyonunda E 8.6 kg/m², K 6.2 kg/m² ve İspanya çalışmasında E 8.3 kg/m², K 6.7 kg/m² değerleri referans noktası olarak alınmıştır (267-269). Ülkemizde ise Bahat ve ark. tarafından yapılan ve 18-39 yaş arası sağlıklı bireyleri içeren bir çalışmada ise SMI için referans noktası olarak E 9.2 kg/m², K 7.4 kg/m² olarak alınmıştır (270). Fakat bu çalışmaların hepsinde vücut kompozisyonunu değerlendirmede BIA kullanıldığı için, DXA ile korelasyonu bilinmemektedir ve henüz DXA için genç popülasyonda kabul görmüş kesin bir referans noktası bulunmamaktadır. Sarkopeni tanısı için kullanılabilen diğer DXA parametrelerinde ASM için EWGSOP-2 raporunda sarkopeni eşik değeri erkeklerde <20 kg, kadınlarda <15 kg verilmişken, önemli sarkopeni çalışmalarından birisi olan FNIH çalışmasında bu değer erkeklerde <19.75 kg, kadınlarda ise <15.02 kg olarak bulunmuştur. FNIH çalışmasında ASM/VKİ değeri için sarkopeni eşik değeri erkeklerde <0.789 ve kadınlarda <0.512 değeri bulunmuştur (246, 260).

2.4.4.1.2. Bioelektrik İmpedans Analizi (BIA)

Dokuların iletkenliklerini temel alarak vücut kompozisyon dağılımını belirleyen BIA uygulaması kolay, hızlı, ucuz ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. BIA ile vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, yağsız vücut yüzdesi, vücut su yüzdesi, hücre içi ve hücre dışı su miktarı gibi değişkenler hesaplanabilmektedir. BIA sonuçları ve MRG sonuçları arasında korelasyon olduğu gösterilen çalışmalar mevcuttur ve vücut kompozisyonu ölçmek için kullanılacak önemli yöntemlerden bir tanesidir (241, 271).

2.4.4.1.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

BT dokuya özgü farklı atenüasyon değerlerini kullanarak yağ ve kas dokuyu birbirinden düzgün bir şekilde ayırt edebilmektedir. Bu özelliği nedeniyle kas ve yağdaki kalitatif ve kantitatif değişiklikleri değerlendirebilmektedir. BT özellikle, DXA'nın yetersiz kaldığı göğüs bölgesini değerlendirmekte daha üstün bir yöntemdir. Fakat doğrudan lipid oranını ölçememesi ve intra-myoselüler yağ ve intermusküler yağ oranını ölçmede yeterince başarılı bir yöntem değildir. Fiyatı ve yüksek doz radyasyon maruziyeti kullanımını kısıtlamaktadır (272, 273).

MRG, radyofrekans sekanslarıyla yağ dokuyu ve yağsız kütleyi birbirinden ayırmada oldukça başarılı bir yöntemdir. Kısa T1 ve uzun T2 proton relaksasyon zamanını yağ dokuyu göstermektedir (274). BT üstünlükleri hem radyasyon maruziyetinin olmaması hem de doku yapı ve kompozisyonunu daha detaylı inceleyebildiği için bireysel kas grupları arasında kas volümünü ve özelliklerini ayırt edebilmesidir. MRG ile kas ödemi, inflamasyonu, yağ infiltrasyonu, fibrozis ve atrofi hakkında da bilgi verebilmektedir. Fakat yüksek maliyeti, limitli erişimi, uzun tetkik süreleri ve yöntemsel zorlukları nedeniyle klinik pratikte rutin kullanımı limitlidir (275, 276). Her ne kadar tüm vücudu tarayan kesitsel görüntülemeler daha değerli olsa da abdomen veya uyluk bölgelerini içeren bölgesel görüntülemeler de sarkopeni hakkında yol gösterici olabilmektedir.

Kesitsel abdominal görüntülemelerde sarkopeni için kullanılan referans noktaları arasında tek seviye total abdominal kas alanı (TAMA, total abdominal muscle area), total psoas kas alanı (TPA, total psoas muscle area), paraspinal kaslar ve diğer kaslardır (277). Yapılan bir çalışmada TAMA'nın TPA'dan daha güvenilir olduğu ve kesit düzeyinden etkileniminin minimal olduğu saptanmıştır (15). Üçüncü lomber vertebra (L3) düzeyinden ölçülen TAMA için belirlenmiş iki tane referans değeri vardır. Bir çalışmada erkekler için $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve kadınlar için $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ altındaki değerler sarkopeni olarak belirlenmişken, diğer çalışmada ise kadınlarda $<43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ referans noktası alınırken, bu değer $\text{VKİ}<25 \text{ kg}/\text{m}^2$ olan erkeklerde $41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $\text{VKİ}>25 \text{ kg}/\text{m}^2$ olan erkekler için $<53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ olarak belirlenmiştir. Her iki çalışmada da kesitsel görüntüleme olarak abdomen BT kullanılmıştır (278, 279).

2.4.4.2. Kas Kütlesi Gücü Kullanılan Testler

Kas kuvvetini ölçmede kullanılan testler arasında el sıkma gücü, diz fleksiyon/ekstansiyon gücü ve pik ekspiratuvar akım gücü mevcuttur (241). İzometrik el sıkma gücü, alt ekstremitte gücü, diz ekstansiyon torku ve baldır kesitsel alanı ile korele bulunmuştur. Ayrıca klinik sonuçları ön görmede kas kütlelerinden daha iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur. El kavrama gücü için EWGSOP-2 raporunda erkekler için <27 kg, kadınlar için <16 kg değeri kas güçsüzlüğü olarak kabul edilmiştir (246). Beyaz ırktaki 26625 katılımcının dahil edildiği diğer bir önemli sarkopeni çalışması olan FNIH (The Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project) çalışmasında ise el kavrama gücü için sarkopeni sınırı erkeklerde <26 kg, kadınlarda <16 kg değeri bulunmuştur (260). Erkek ve kadınlarda VKİ'ni baz alan farklı referans değerleri belirten çalışmalar da mevcuttur (280, 281). Türkiye'de genç popülasyonla yapılan bir çalışmada ise Bahat ve ark. düşük yürüme hızının bir göstergesi olarak el kavrama gücü referans değerini erkeklerde <32 kg, kadınlarda ise <22 kg olarak bulmuştur (270).

2.4.4.2.1. Kısa Fiziksel Performans Bataryası

Kısa fiziksel performans bataryası, denge, yürüyüş, güç ve endüransı değerlendirmek için kullanılan ve bireyin ayakta durabilme, tandem ve semi-tandem pozisyonu, yürüyüş zamanı ve bir sandalyeden kalkıp geri oturuş pozisyonuna dönmesini içeren testlerin birleşiminde oluşur. Araştırma amaçlı ve klinik pratikte standart bir ölçüm yöntemi olarak kullanılabilir değerli testlerdir (241, 282).

Yürüme hızı ve bacak gücü arasında lineer olmayan ilişki saptanmıştır (283). Yürüme hızını ölçen testler arasında 6 dakika yürüme testi ve 400 metre yürüme testi olup, bu testlerin sonuçları birbiriyle oldukça koreledir ve bireylerin endüransını göstermede kullanılırlar. 400 metre yürüme testinde kişiler 400 metrelik bir mesafeyi olabildiğince hızlı yürürler ve test bitimine kadar ihtiyacı olan hastaların iki defa dinlenme hakları mevcuttur. Bu testin özellikle yaşlı bireylerde mortaliteyi ön görmede yardımcı olabileceği gösterilmiştir (246). Yaşlı popülasyonda 1 m/s altındaki yürüme hızının kırılma, mortalite, mobilite kısıtlaması, düşme gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (284, 285).

Zamanlı kalk yürü testi (TUG, time up and go test) ise fonksiyonel mobilitiyi göstermede kullanılan bir testtir. Test için bireyin bir sandalyeden kalkıp, kısa bir mesafeyi yürüyerek geri dönüp, aynı sandalyeye tekrar oturması gerekmektedir. Bu anlamda dinamik dengeyi de değerlendiren bir testtir (241, 286). TUG testinin yürüme hızını ölçen diğer testlerle iyi bir korelasyonu olduğu gösterilmiş ve 60-90 yaş arası bireylerde referans değerleri dekatlara göre ortalama 8.1-11.3 sn olarak bulunmuştur (287). 20-60 yaş arası bireylerle yapılan bir çalışmada ise TUG ortalama değerleri dekatlara göre 8.56-9.90 sn olarak bulunmuştur (288).

2.4.5. Tedavi

Sarkopeni için belirlenmiş kanıta dayalı kılavuzlarda primer tedavi için fiziksel aktivite önerilmektedir. İskelet kas gücü ve kütlesini geliştirmede direnç egzersizlerinin faydalı olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (289-291). Beslenme tedavilerinin etkinliğine dair yeterince güçlü kanıtlar olmamakla beraber, yeterli protein, D vitamini, antioksidan, uzun zincirli poliansatüre yağ asidi alımı gibi sağlıklı beslenme önerilerinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (292). Sarkopeni tedavisi için henüz onaylanmış bir farmakolojik tedavi olmamakla beraber, bazal vitamin D düzeyi düşük (<25 nmol/L) olan kadınlarda vitamin D desteğinin ve düşük testosteron düzeyi olan (<200-300 ng/dL) erkeklerde testosteron tedavisinin olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir (293).

3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma, tek merkezli, kesitsel, vaka kontrollü kohort çalışması olarak planlandı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmak üzere onam veren 32 akromegalik hasta (15 aktif akromegali ve 17 kontrollü akromegali hastası), 12 aktif prolaktinomali hasta ve 18 NAFLD tanılı hasta dahil edildi. Ayrıca her bir hastalık grubu için yaş, cinsiyet ve VKİ ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grupları oluşturuldu, akromegali hastaları için 19, prolaktinoma grubu için 12 ve NAFLD grubu için de sekiz sağlıklı kontrol birey çalışmaya alındı. Akromegalik hasta grubundaki aktif akromegali (AA) ve kontrollü akromegali (KA) hastaları ve prolaktinoma hastalarının her biri ayrı ayrı kendi sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslandı.

Seçilim yanlılığı oluşturmaması için kontrol gruplarına daha önceden herhangi bir zamanda klinik veya görüntüleme yöntemleri ile karaciğer yağlanması saptanmış hastalar alınmadı ama çalışma esnasında NAFLD olduğu saptanan hastalar da dışlanmadı.

Tüm çalışma kohortu toplam 101 kişiden oluşuyordu. Öncelikle akromegali ve prolaktinoma hastaları için referans oluşturmaları açısından NAFLD tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol bireyler ile bir “referans grubu” adı verilen bir havuz oluşturuldu (n=57, 28 sağlıklı kontrol, 29 NAFLD) ve üç grup (referans grubu, akromegali ve prolaktinoma grubu) kendi içlerinde kıyaslandılar.

Aktif akromegali grubunu (n=15) yeni tanı almış hastalar ile yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş referans noktalarına göre IGF-1 düzeyi yüksek seyreden hastalar oluşturdu. Kontrollü akromegali grubunu (n=17) ise en az üç vizitteki ölçümde yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş referanslara göre IGF-1 düzeyi normal aralıkta olan hastaları içeriyordu. Aktif prolaktinoma hastaları (n=12) da yeni tanı almış ya da tedaviye rağmen prolaktin düzeyi halen referans değerlerinin üzerinde seyreden hastalar olarak kabul edildi.

Bu çalışmada aşağıdaki sorulara cevap arandı;

- Akromegali ve prolaktinoma hastalarında kontrollere göre NAFLD ve sarkopeni sıklığı artmış mıdır?
- Akromegali hastalarında hastalık kontrolü ile NAFLD ve sarkopeni arasında bir ilişki var mıdır?
- Akromegali ve prolaktinoma hastalarında, NAFLD ve sarkopeninin serum ANGPTL-8 düzeyi ile ilişkisi var mıdır?
- Klinik (el kavrama testi, 400 metre yürüme testi) ve DEXA ile saptanan osteosarkopeni ile, abdominal MRG de saptanan hepatik yağ oranı, visseral yağlanma oranı, kas yağ oranı, vertebral yağ oranı ve total abdominal kas alanı arasında bağlantı var mıdır? Bu değerler ile serum ANGPTL-8 düzeyi arasında bir ilişki var mıdır?
- Hipofizer hastalığı olmayan NAFLD grubu hastalar ile akromegali ve prolaktinoma grubundaki NAFLD hastalarında, NAFLD ve sarkopeniyi etkileyen süreçler farklı mıdır?
- Noninvaziv hepatosteatozis ve fibrozis skorlarının akromegali ve prolaktinomada güvenilirliği nedir?
- Akromegali ve prolaktinoma hastalarında ulaşılmak istenen sonlanım noktaları ve hormonal düzey (PRL, IGF-1, GH...vb) arasında ilişki var mıdır?

Çalışmanın dışlama kriterleri;

- <18 yaş ve >65 yaş üzeri olan bireyler
- Gebe ve laktasyonda olan bireyler
- Kronik alkol kullanımı olan bireyler (kadınlarda >20gr/gün, erkeklerde >30gr/gün alkol kullanımı olanlar)
- Aktif viral hepatiti (pozitif viral yük ya da transaminaz yüksekliği olanlar) ve etiyolojisi belirlenmiş başka bir karaciğer hastalığı olan bireyler (otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemokromatozis, kronik biliyer hastalık)
- Kontrol grubu için diyabeti olan veya tetkikler esnasında oral glukoz tolerans testi (OGTT) ya da HbA1c düzeyine göre diyabet tanısı alan

bireyler ve hastalık gruplarında (akromegali, prolaktinoma ve NAFLD) diyabet tanısı olup insülin kullanan bireyler

- Aktif kanser hastaları, kronik böbrek hastalığı ya da kardiyopulmoner yetmezliği ve sirozu olan bireyler
- Daha önceden tanılı romatizmal hastalığı olanlar, biyolojik ajan ya da kemoterapi almış bireyler
- Hipokortizolizm dışında bir sebeple glukokortikoid tedavisi alan bireyler olarak belirlendi.

3.2. Çalışma Protokolü

3.2.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen bireylerin, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda anamnez, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapıldı. Hastane işletim sisteminde bulunan bütün tetkiklerden yararlanılarak, hasta beyanı ve muayene bulgularıyla beraber aşağıdaki bilgiler kaydedilmiştir;

- Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, alkol ve tütün kullanımı)
- Antropometrik ölçümler (boy, kilo, vücut kütle indeksi, üst kol çevresi, uyluk çevresi, baldır çevresi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel-kalça oranı)
- Komorbiditeler
- Kullandıkları ilaçlar
- Tanı tarihi, tanı anındaki GH, IGF-1, prolaktin düzeyleri, tanı anındaki adenomun boyutu (en geniş çapı), suprasellar uzanım gösterip göstermediği
- Adenomun patolojik özellikleri (hormon ekspresyonu, granülasyon şekli)
- Hastaların aldıkları tedavi şekilleri (cerrahi ve cerrahi sayıları, radyoterapi, medikal tedavi)

Hastaların boy (cm), vücut ağırlığı (kg) ölçülerek, vücut kütle indeksi (kg/m^2) vücut ağırlığı/boy² formülüyle hesaplandı. Üst kol çevresi (cm); omuz ve dirsek arasındaki orta noktadan, uyluk çevresi (cm); pelvis ve diz arasındaki orta noktadan, baldır çevresi (cm); diz kapağı ve topuk arasında alt bacağın en geniş olduğu yerden,

bel çevresi (cm); mezura ile umblikus çevresinin bir tam tur olacak şekilde ve kalça çevresi (cm); ise kalçanın en geniş olduğu yerden mezura ile bir tam tur olacak şekilde ölçülmüştür. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle de bel kalça oranı elde edilmiştir.

Diyabet tanısı olduğunu beyan eden hastalar, hali hazırda antidiyabetik tedavi alan hastalar, HbA1c değeri $\geq 6.5\%$ olan hastalar ve 75 gr OGTT ile 2. saat glukoz değeri ≥ 200 mg/dL olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

Kan basıncı değeri 140/90 mmHg ve üzeri ölçülen, hali hazırda hipertansiyon (HT) tanısı ile takipli ve antihipertansif tedavi altındaki hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Hiperlipidemi tanısı LDL değerinin 160 mg/dL'nin üzerinde, HDL değerinin kadınlarda 50 mg/dL'nin, erkeklerde 40 mg/dL'nin altında, trigliserid (TG)'nin 200 mg/dL'nin üzerinde olması ile konuldu. Diyabetik hastalarda ise LDL için sınır değer 100 mg/dL olarak kabul edildi (294). Daha önce hiperlipidemi tanısı konulmuş, antilipemik tedavi alanlar da hiperlipidemik olarak değerlendirildi.

Katılımcıların antropometrik ölçümleri ve lipid parametreleri kullanılarak cinsiyete göre belirlenmiş aşağıdaki formüllerle VAI hesaplandı;

Erkek: $VAI = [Bel\ çevresi / (39.68 + (1.88 \times VKI))] \times (Trigliserid / 1.03) \times (1.31 / HDL\text{-kolesterol})$

Kadın: $VAI = [Bel\ çevresi / (36.58 + (1.89 \times VKI))] \times (Trigliserid / 0.81) \times (1.52 / HDL\text{-kolesterol})$

Katılımcılar VAI değerlerine göre adipoz doku disfonksiyonu (ADD) açısından yok, hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırıldı (174) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. ADD için yaşlara göre VAI değerleri,

	ADD yok	Hafif ADD	Orta ADD	Şiddetli ADD
<30 yaş	≤ 2.52	2.53–2.58	2.59–2.73	>2.73
≥ 30 <42 yaş	≤ 2.23	2.24–2.53	2.54–3.12	>3.12
≥ 42 <52 yaş	≤ 1.92	1.93–2.16	2.17–2.77	>2.77
≥ 52 <66 yaş	≤ 1.93	1.94–2.32	2.32–3.25	>3.25
≥ 66 yaş	≤ 2	2.01–2.41	2.42–3.17	>3.17

ADD: Adipoz doku disfonksiyonu (Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. Int J Endocrinol. 2014;2014:730827.'den uyarlanmıştır, Ref: (174)).

Tüm katılımcılara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda DXA (GE Healthcare, Lunar Prodigy Advance, enCORE version 17, Madison, WI, USA) cihazı ile vücut kompozisyon analizi yapıldı. Analiz en az sekiz saatlik açlık sonrası, bireyler kıyafetsiz olarak sadece iç çamaşırları ile tek bir teknisyen tarafından yapıldı. Total yağ oranı ve miktarı, total yağsız kas alanı ve miktarı, android ve jinoid yağ yüzdeleri ve oranları, dinlenim metabolizma hızı (kcal/gün, RMR; resting metabolic rate), rölatif iskelet kas indeksi (kg/m^2 , RSMI, relative skeletal muscle index), toplam kemik mineral dansitesi (g/cm^2 , KMD; bone mineral densitometry), toplam kemik T skoru, Z skoru ve yüzdellik dilimi cihaz tarafından otomatik olarak verildi. Bölgesel değerlendirmelerde ise kafa, kollar, bacaklar, gövde, kostalar, omurga ve pelvis KMD değerleri ile bacaklar ve gövde yağ oranı, toplam kütle, toplam yağ yüzdesi ve kütlesi, yumuşak doku kütlesi ve kemik mineral içeriği verileri de cihazdan otomatik olarak alındı. Apendiküler iskelet kası ($\text{ASM} = \text{RSMI} \times \text{boy}^2$) ve $\text{ASM}/\text{VKİ}$ değerleri hesaplandı.

3.2.2. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmaya katılan tüm bireylerin aşağıdaki laboratuvar tetkikleri kaydedildi. Çalışma esnasında kullanılan bütün tetkikler için katılımcıların son bir ay içerisinde hastane sisteminde yer alan kan, idrar ve görüntüleme sonuçlarından da yararlandı.

- Böbrek fonksiyon testleri [BUN, kreatinin, glomerular filtrasyon oranı (GFR)], [GFR değeri CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile ml/dk/1.73 m² olarak hesaplandı.]
- Karaciğer fonksiyon testleri [ALT (U/L), AST (U/L), alkalen fosfataz (ALP, U/L), gamma glutamil transferaz (GGT, U/L), total bilirubin (mg/dL), direkt bilirubin (mg/dL)]
- Kalsiyum (mg/dL), inorganik fosfor (mg/dL), albümin (g/dL), 25-OH vitamin D (µg/L)
- GH (ng/mL), IGF-1 (ng/mL), PRL (ng/mL), adrenokortikotropik hormon (ACTH) (pg/mL), kortizol (µg/dL), FSH (mIU/mL), luteinleştirici hormon (LH) (mIU/mL), estradiol (pg/mL), testosteron (ng/dL), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), tiroid uyarıcı hormon (TSH) (uIU/mL), serbest T4 (pmol/L), serbest T3 (pmol/L)
- Viral hepatit markırları (Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-Hbc Total, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HAV Total)
- Otoimmün hepatit markırları [anti-nükleer antikor (ANA), anti mitokondriyal antikor (AMA), anti düz kas antikor (ASMA), liver kidney mikrozomal antikor (LKM)]
- Seruloplazmin, transferrin saturasyonu
- Spot idrar albumin/kreatinin oranı, spot idrar protein/kreatinin oranı
- Açlık glukozu (mg/dL), açlık insülini (µIU/mL), 75 gr OGTT 120. dakika glukoz (mg/dL), 75 gr OGTT 120. dakika insülin (µIU/mL)
- Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance (HOMA-IR)
- Lipid profili [total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), VLDL (mg/dL), total kolesterol/HDL oranı]
- Angiopietin-like protein 8 (ng/mL): En az 8 saatlik açlık sonrası, sabah aç karnına alınan kan örneklerinden serum kısmı santrifüj ile ayrıştırılarak -80⁰ C'de saklandı. Ölçüm için Human ANGPTL-8 ELISA Kit (Cloud-Clone - USCNK Marka - Cat No: SEW803Hu) kullanıldı. İntra-assay ve inter-assay değişkenlik katsayıları sırasıyla <math><10\%</math> ve <math><12\%</math> idi. Serum örneklerine 1:20 oranında dilüsyon uygulanarak üretici firmanın direktifleri doğrultusunda kitler çalışıldı.

Çalışmada kullanılan kan tetkiklerinin çalışılmasında uygulanan biyokimyasal metodlar EK-1’de sunulmuştur. Hormonal tetkiklerde katılımcının ölçülen hormonal değeri, kitin ölçebildiği minimum değer altındaysa katılımcının hormonal değeri kitin ölçebildiği en alt değer, kitin ölçebildiği maksimum değer üzerinde ise de katılımcının hormonal değeri kitin ölçebildiği en üst değer kabul edildi.

Bütün katılımcıların laboratuvar ve antropometrik sonuçları kullanılarak non-invaziv fibrozis ve hepatosteatoz skorlarından NFS, APRI, BARD, FIB-4, HSI, FLI ve TyG indeksi hesaplandı. Skorlar hesaplanırken kullanılan formüller ve referans aralıkları aşağıda belirtildiği şekildedir.

NAFLD Fibrozis Skoru (NFS); yaş (yıl), VKİ (kg/m^2), bozulmuş açlık glukozu/diyabet varlığı, AST/ALT oranı, platelet sayısı ve serum albumin (g/dL) düzeyi kullanılarak, $[NFS = -1.675 + 0.037 - \text{yaş (yıl)} + 0.094 - \text{VKİ (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{bozulmuş açlık glukozu/diyabet varlığı (var = 1, yok = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0.013 \times \text{platelet sayısı (}\times 10^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albümin (g/dL)}]$ formülü ile hesaplandı. Bozulmuş açlık glukozu; açlık kan şekeri > 100 mg/dL hastalar için “var” olarak kabul edildi. Diyabet tanısı olduğunu beyan eden hastalar, hali hazırda antidiyabetik tedavi alan hastalar, HbA1c değeri $\geq 6.5\%$ olan hastalar ve 75 gr OGTT ile 2. saat glukoz değeri ≥ 200 mg/dL olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi. NFS skoru < -1.455 olan katılımcılar ciddi fibrozis yok, > 0.675 olan katılımcılarda ciddi fibrozis şüphesi yüksek, bu iki değer arasındaki katılımcılar ise fibrozis açısından belirsiz olarak kabul edildi (177).

APRI (AST/Platelet Oranı İndeksi) skoru AST, normal AST üst sınırı ve platelet sayısı değişkenleri kullanılarak;

$APRI = \text{AST (IU/L)} / \text{AST normal üst sınırı (IU/L)} / \text{Platelet sayısı (}\times 10^9/\text{L)} \times 100$ formülü ile hesaplandı. AST üst sınırı 40 IU/L olarak kabul edildi. APRI skoru < 0.5 olan hastalar fibrozis dışlanmış, 0.5-0.7 arası olanlar bir miktar karaciğer hasarı var, 0.7-1 arası olanlar ciddi fibrozis var ve > 1 olanlar ise siroz açısından şüpheli olarak kabul edildi (179).

BARD skoru VKİ, AST, ALT değerleri ve diabetes mellitus varlığı değişkenleri ile hesaplandı. Puanlama sistemi aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı. Ciddi fibrozis riski açısından 0-1 puan düşük riskli, 2-4 puan yüksek riskli kabul edildi (179). (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. BARD skoru puanlama sistemi (179)

Değişken	Puan	
VKİ \geq 28	Hayır	0
	Evet	1
AST/ALT oranı \geq 0.8	Hayır	0
	Evet	2
Diabetes mellitus	Hayır	0
	Evet	1

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kütle indeksi

FIB-4 skoru yaş, AST (IU/L), ALT (IU/L) ve platelet sayısı değişkenleri ($10^9/L$) ile, $FIB\ 4 = (Yaş \times AST) / (Platelet\ sayısı \times \sqrt{ALT})$ formülü kullanılarak hesaplandı. FIB-4 skoru < 1.45 olanlar siroz yok, > 3.25 olanlar siroz açısından yüksek riskli, ara değerlerdeki ise siroz riski açısından belirsiz olarak kabul edildi (189).

Hepatik steatozis indeksi (HSI) cinsiyet, VKİ, ALT, AST ve T2DM varlığı değişkenleri kullanılarak, $HSI = 8 \times ALT/AST + VKİ (+ 2\ eğer\ T2DM\ varsa, + 2\ eğer\ cinsiyet\ kadınsa)$ formülü ile hesaplandı. HSI skoru < 30 olanlar NAFLD riski düşük, > 36 olanlar NAFLD riski yüksek ve 30-36 arası değerler NAFLD riski açısından belirsiz kabul edildi (166).

FLI (fatty liver index) skoru VKİ, bel çevresi, serum GGT ve trigliserid değişkenleri kullanılarak, $FLI = e^y / (1 + e^y) \times 100$ formülü ile <https://www.mdcalc.com/calc/10001/fatty-liver-index#evidence> internet sitesi üzerinden hesaplandı. Formülde $y = 0.953 \times \ln(\text{trigliserid, mg/dL}) + 0.139 \times VKİ\ (kg/m^2) + 0.718 \times \ln(GGT, U/L) + 0.053 \times \text{bel çevresi (cm)} - 15.745$ olarak kullanılmaktadır ve “ln” e tabanında logaritmayı ifade etmekteydi. FLI değeri < 30

olanlar NAFLD açısından düşük riskli, >60 olanlar yüksek riskli ve aradaki değerler NAFLD riski belirsiz olarak kabul edildi (162).

Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG), serum açlık trigliserid ve glukoz değerleri kullanılarak, $TyG = \ln [(\text{açlık trigliserid düzeyi (mg/dL)} \times \text{açlık glukoz düzeyi (mg/dL)})/2]$ formülü ile hesaplandı. “ln” değeri e tabanında logaritmayı ifade etmekteydi. TyG skoru 8.5 ve üzerinde olan katılımcılar NAFLD riski yüksek olarak kabul edildi (295).

3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

3.2.3.1. Görüntüleme Protokolü

Tüm katılımcılara standart vücut ve omurga matris bobinleri ile 1.5 T sistemle (Siemens AERA, Germany) karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Manyetik rezonans elastografi (MRE), iki boyutlu GRE (2-D, gradient recalled echo) ile yapıldı. Aktif sürücü 60 Hertz (Hz) dalga üretiyordu ve diğer parametreler şu şekildeydi; Tekrarlama Zamanı (Repetition Time)/Yankı zamanı (Echo Time): 50/21 m/sn, Dönüş Açısı (Flip Angle): 25 derece, Band genişliği: 31.25 kiloHertz, Matris: 256x128, Çekim Zaman (Acquisition Time): 2.5 dakikaydı. Karaciğerin büyüklüğüne göre karaciğerin en büyük kısmından hastanın nefesi tutularak iki veya üç adet, 10 mm kalınlığında dilimler alındı. VIBE (Volumetric Interpolated Breath-Hold Examination, Siemens Healthcare) sekansı ile beraber çok yankılı (multi-Echo) Dixon metodu kullanıldı. Diğer parametreler ise şu şekildeydi; Tekrarlama Zamanı: 15.6 milisaniye (ms), altı eko zamanı: (1.23, 2.48, 3.73, 4.98, 6.23 ve 7.48 ms), dönüş açısı: 4 derece, okuma eko bant genişliği (readout echo bandwidth): 1080 Hz/piksel, görüş alanı (FOV): 450 milimetre (mm) ve kesit kalınlığı 3.5 mm idi.

3.2.3.2. Görüntü Analizleri

Tüm MRG ve MRE ölçümleri bir iş istasyonu bilgisayarı ile yapıldı (syngo.via VB10; Siemens Medical Solutions). Tüm ölçümler 16 yıllık deneyimi olan tek bir okuyucu tarafından gerçekleştirildi. Ölçümlerde karaciğer yağ oranı, karaciğer parankim sertliği (kilopaskal, kPa), subkütan adipoz doku (subcutaneous adipose

tissue, SAT), visseral adipoz doku (visceral adipose tissue, VAT), total abdominal kas alanı (total abdominal muscle area, TAMA), paraspinal kas alanı, paraspinal kas yağ oranı, vertebral kemik iliği yağ oranına bakıldı. Karaciğer sertliği ölçümleri, büyük damarlar hariç tutularak karaciğer parankimini içerecek şekilde büyüklük görüntüsündeki coğrafi alanlardan serbest ilgi bölgeleri (region of interest, ROI) çizilerek yapıldı. Güven haritası görüntülerinde ölçümler tekrarlandı. Vertebral kemik iliği yağ oranı L3 düzeyindeki bir vertebral korpusa 2 cm²'lik ROI yerleştirilerek ölçüldü. Karşı fazlı görüntü, yağ ve su arayüzü arasındaki çini mürekkebi artefaktı (India-ink artefact) olarak seçildi ve visseral yağ dokusu (VAT), subkütan yağ dokusu (SAT) ve kas alanının sınırlarının çizilmesine yardımcı oldu. VAT, SAT ve kas alanı serbest bir ROI ile ölçüldü ve L3 vertebra seviyesinden cm² olarak ifade edildi.

3.2.3.3. MRG ve MRE Tanı Kriterleri

Karaciğer MRG sonucuna göre karaciğer yağ oranı %5 ve üzeri olan hastalar NAFLD olarak kabul edildiler. Hastalar daha sonra karaciğer yağ oranlarına göre aşağıda belirtilen kriterler göz önüne alınarak normal, hafif yağlanma, orta yağlanma ve şiddetli yağlanma olarak alt gruplara ayrıldılar.

Karaciğer yağ oranı:

< %5 → normal

≥ %5 - < %14 → hafif yağlanma

≥ %14 - < %28 → orta yağlanma

≥ %28 → şiddetli yağlanma olarak kabul edildi (296).

MRE sonuçlarına göre karaciğer parankim sertliği ≥ 2.5 kPa değeri fibrozis varlığı olarak kabul edildi. Ayrıca hastalar aşağıdaki kriterlere göre fibrozis şiddeti açısından da gruplara ayrıldı

Karaciğer parankim sertliği;

< 2.5 kPa → normal

2.5 - 3 kPa → hafif inflamasyon

3 - 3.5 kPa → evre 1-2 fibrozis

3.5 - 4 kPa → evre 2-3 fibrozis

4 - 5 kPa → evre 3-4 fibrozis

>5 kPa → evre 4 fibrozis olarak kabul edildi (297).

Hastaların L3 düzeyi TAMA (cm²) değerlerinin boylarının metre cinsinden karesine matematiksel olarak bölünmesiyle iskelet kas indeksleri elde edildi (cm²/m²). Prado ve ark. tarafından onkolojik hastalarda yapılan çalışmada abdominal görüntüleme kesitsel kas indeksine göre sarkopeni referans değerleri erkeklerde 52.4 cm²/m², kadınlarda ise 38.5 cm²/m² olarak bulunmuştu (278). Birkaç farklı çalışmada da bu değerlerle anlamlı sonuçlar elde edilmişti (298, 299). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar referans alınarak erkeklerde 52.4 cm²/m², kadınlarda ise 38.5 cm²/m² altındaki değerler sarkopeni olarak kabul edildi.

3.2.4. Kas Gücü ve Fonksiyonu Ölçümleri

Katılımcıların kas gücü ve fonksiyonu ölçümleri Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi'nde yapılmıştır. Kas gücü ölçümü için el kavrama testi ve quadriseps kas gücü ölçümü, kas fonksiyonu ölçümü içinse 400 metre yürüme testi yapılmıştır.

El kavrama testi, katılımcı oturur pozisyonda, dirsek 90⁰ fleksiyonda ve el bileği nötral pozisyonda iken Jamar marka el dinamometresi ile yapılmıştır. Bireylerin toplamda 3'er defa her iki eliyle de maksimum güçle dinamometreyi sıkması istenmiş, her bir ölçüm arasında en az 30 saniye dinlenme periyodu bırakılmış ve bireyin dominant eliyle yaptığı üç ölçümden en yüksek olanı hastanın el kavrama gücü olarak kabul edilmiştir.

Quadriseps kas gücü ölçümünde, katılımcı bir sedye üzerine her iki ayağı yerden kesilecek şekilde oturtuldu. Ölçüm yapılan ayak kalçadan itibaren yere paralel şekilde uzanırken, pasif ayak 90⁰ fleksiyon pozisyonunda yere temas etmeyecek ve

ellerle hiç bir yerden destek alınmayacak şekilde katılımcıya pozisyon verildi. Ölçüm yapılan ayağa bir dinamometre ile güç uygulanarak katılımcının karşı koyması istendi ve karşı koyabildiği maksimum kuvvet kilogram (kg) cinsinden kaydedildi. Her bir ölçümün arasında en az 30 sn dinlenme periyodu olacak şekilde üç ardışık ölçüm yapıldı ve dominant bacadaki en yüksek değer quadriseps kas gücü olarak kabul edildi.

400 metre (m) yürüme testinde katılımcılardan 25 metrelik bir platforma toplam 8 defa gidip-gelmeleri (2x25m) istendi. Yürüme esnada katılımcılardan koşmadan ama olabilen en hızlı yürüyüşleriyle yürümeleri gerektiği belirtildi ve yürüyüş esnasında ihtiyaç duyan bireylere en fazla iki defa olacak şekilde dinlenme hakkı verildi. Toplam yürüme zamanları saniye (sn) cinsinden hesaplanarak, yürüme hızları m/sn olarak belirtildi.

3.3. Sarkopeni Tanı Kriterleri

Çalışmamızda FNIH (The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project) kriterleri baz alınarak kombine kas gücü ve kas kütlesi düşüklüğü olan hastalar aşikar sarkopenik olarak kabul edilmiştir. Sadece kas gücü düşüklüğü olup, kas kütlesi normal olan bireyler ise dinapenik (kas gücünde azalma) olarak kabul edilmiştir.

Kas gücü ölçümünde referans olarak el kavrama testi sonuçları kullanılmıştır. El kavrama testinde referans değeri olarak FNIH çalışmasına göre erkeklerde <26 kg, kadınlarda <16 kg değeri kullanıldı (260). Dominant el ile ölçülen en yüksek el kavrama gücü bu değerlerin altında olan katılımcılar dinapenik olarak kabul edildi.

Kas kütlesi ölçümünde referans olarak üç değer belirlendi. DXA sonucuna göre RSMI, ASM/VKİ değeri ve abdominal MRG sonucuna göre L3 düzeyinden ölçülen total kas indeksi (cm^2/m^2) değerleri kullanıldı. Bu üç değerden herhangi birinde referans değerinin altında kalan bireyler kas kütlesi azalmış olarak kabul edildi. Daha önce yapılan DXA çalışmaları ve FNIH çalışma sonuçları baz alınarak RSMI için erkeklerde $7.26 \text{ kg}/\text{m}^2$, kadınlarda $5.45 \text{ kg}/\text{m}^2$ değerinin altı ve ASM/VKİ için erkeklerde 0.789 m^2 , kadınlarda ise 0.512 m^2 ve altındaki değerler, ASM değerlerinde

ise erkeklerde 19.75 kg, kadınlarda ise 15.02 kg ve altındaki değerler kas kütlesinde azalma olarak kabul edildi (260, 264). Abdominal MRG kesitsel kas indeksine göre erkeklerde $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, kadınlarda ise $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ altındaki değerler azalmış kas kütlesi olarak kabul edildi (278). Abdominal kesitsel görüntülemelerde kullanılan bu referans değerleri BT için belirtilmiş olmakla beraber, literatürde MRG için belirlenmiş özel referans değerleri mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda kas alanı ölçümünde BT ve MRG arasında yüksek korelasyon saptanması (300), göz önüne alınarak bizim çalışmamızda da kesitsel abdominal görüntülemelerde BT ile bulunan erkeklerde $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, kadınlarda ise $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ altındaki değerler referans değerleri kullanıldı. Aşikar sarkopeni tanı kriteri olarak FNIH çalışması verilerine dayanarak kombine el kavrama gücü ve ASM/VKİ değerleri kullanılırken, ASM, RSMI ve L3 düzeyi total kas indeksi, sadece kas kütlesini değerlendirmek için kullanıldı.

El kavrama güçlerinin ASM değerlerine bölünmesiyle elde edilen değişken (EKK/ASM), katılımcıların kas kalitesini değerlendirmek için kullanıldı. Kadınlar için EKK/ASM değeri >1.53 normal, ≤ 1.35 zayıf ve bu ikisi arasındaki değerler düşük kas kalitesi olarak kabul edilirken; erkekler için EKK/ASM >1.53 normal, ≤ 1.36 zayıf ve aradaki değerler düşük kas kalitesi olarak kabul edildi (301).

3.4. Katılımcıların Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi

Sonuçlar üzerine etkileri olabileceği düşünülerek, katılımcıların fiziksel aktivite durumlarını değerlendirmek adına daha önceden kısa ve uzun formları Türk popülasyonda valideye edilen Uluslararası Fiziksel Aktivite Formunun (IPAQ, International Physical Activity Questionnaire) kısa versiyonu kullanıldı (302, 303) (EK-2). Yedi sorudan oluşan ankette yürüme, orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman ve otururken harcanan zaman hakkında sorular sorularak aşağıdaki formüllerle hastaların aktivite puanları MET-dk skoru ile hesaplandı. Katılımcıların bir haftalık süreçte dakika cinsinden harcadıkları süreler şiddetli fiziksel aktivite için 8.0 MET, orta şiddette fiziksel aktivite için 4.0 MET, yürüme için 3.3 MET ile çarpılarak, her üç skorun toplamıyla toplam aktivite skorları hesaplandı. Ayrı bir kalem olarak katılımcıların hafta boyu oturarak harcadıkları süre de 1.5 MET ile

çarpılarak toplam oturma aktivite skorları da hesaplandı. Anketin kendi puanlama sistemi baz alınarak, aşağıdaki kriterlere göre katılımcılar 3 aktivite seviyesine ayrıldı:

1. İnaktif (Kategori 1): En alt fiziksel aktivite seviyesidir. Kategori 2 ve 3 içine dâhil edilemeyen durumlar inaktif olarak düşünülür.

2. Minimal Aktif (Kategori 2): Aşağıdaki kriterlerden herhangi birine girenler minimal aktif olarak kabul edilir.

- a) 3 veya daha fazla gün en az 20 dakika şiddetli aktivite yapmak
- b) 5 veya daha fazla gün orta şiddetli aktivite veya yürümenin günde en az 30 dakika yapılması
- c) Minimum 600 MET-dk/haftayı sağlayan 5 veya daha fazla gün yürüme ve orta şiddetli aktivitenin birleşimi

3. Çok Aktif (Kategori 3): Bu ölçüm yaklaşık olarak en az günde bir saat veya daha fazla olan orta şiddetli bir aktiviteye eşittir. Bu kategori, sağlıkla ilgili yararların sağlanmasında gereken düzeydir.

- a) Minimum 1500 MET-dk/haftayı sağlayan en az üç gün şiddetli aktivite veya daha fazla gün
- b) Minimum 3000 MET-dk/haftayı sağlayan yedi veya daha fazla gün yürüme, orta şiddetli veya şiddetli aktivitenin kombinasyonu

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS software versiyon 25.0 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Sayısal değişkenler normal dağılıma uymadığından ortanca ve çeyrekler arası aralık (25 persentil-75 persentil) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov –Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Üç grup arasındaki karşılaştırmalar kategorik değişkenler için Ki-kare ya da Fisher exact testi, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. İkişerli karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için

Ki-kare, sayısal veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üçlü grup karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunduğunda bu farkın hangi alt gruptan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi yapıldı ve $p < 0.017$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

En az biri normal dağılmayan sayısal değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları (r) ve istatistiksel anlamlılıklar (p) Spearman testi ile hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

3.6. Araştırmanın Etik Yönü

“Prolaktinoma ve Akromegali Hastalarının Takibinde Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Sarkopeni ve Serum Angiopoietin-like Protein-8 Düzeyinin Değerlendirilmesi” başlıklı proje önerisi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu GO 21/166 proje numarası ile 02.02.2021 tarih ve 2021/05-38 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.7. Araştırmanın Maddi Desteği

“Prolaktinoma ve Akromegali Hastalarının Takibinde NonAlkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Sarkopeni ve Serum Angiopoietin-like Protein-8 Düzeyinin Değerlendirilmesi” başlıklı proje, TTU-2021-19463 proje koduyla Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’nce maddi olarak desteklenmiştir.

Tablo 3.3. Çalışmada kullanılan biyokimyasal testler, yöntemler ve cihazlar

Tetkik Adı	Kullanılan Yöntem	Kullanılan Cihaz
Lipid profili	Enzimatik yöntem	Beckman Coulter, AU 5800 Clinical Chemistry Analyzers, USA
25-OH Vitamin D	Sıvı kromatografisi-ardışık kütle spektrometrisi	Shimadzu Corporation, LC-MS/MS 8040, Japonya
HbA1C	Yüksek basınçlı sıvı kromatografik yöntemle	Tosoh Bioscience, G8 HPLC Analyzer, Japonya
FSH, LH, Estradiol, Testosteron, DHEAS, Prolaktin	Kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay	Siemens Healthineers, Advia Centaur CP Immunoassay System, Almanya
TSH, sT3, sT4, PTH, İnsülin, kortizol	Kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay	Beckman Coulter, UniCel DxI 800 Access Immunosassay System, USA
ACTH, GH	Kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay	Siemens Healthineers, Immulite 2000 XPI Immunoassay System, Almanya
CRP	Nefelometrik	Beckman Coulter, Immage 800 Protein Chemistry Analyzers, USA
Anti HBs, Anti-HIV, Anti-HCV, Anti,HAV, Hbs Ag	Kemiluminesans enzim immunoassay	Abbott Diagnostics, Architect i1000SR Immunoassay analyzer, USA
ANA, AMA, ASMA, LKM	İndirekt immunofloresan assay	Euroimmun, Almanya
IGF-1	Radioimmunoassay (RIA)	

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa) International Physical Activity Questionnaire (Short)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün. Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1	Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? <input type="checkbox"/> Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz ↗)	Haftada _____ gün	
2	Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız? <input type="checkbox"/> Bilmiyorum/Emin değilim	Günde _____ dakika	Günde _____ saat
Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.			
3	Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.) <input type="checkbox"/> Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz ↗)	Haftada _____ gün	
4	Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız? <input type="checkbox"/> Bilmiyorum/Emin değilim	Günde _____ dakika	Günde _____ saat
Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.			
5	Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır? <input type="checkbox"/> Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz ↗)	Haftada _____ gün	
6	Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz? <input type="checkbox"/> Bilmiyorum/Emin değilim	Günde _____ dakika	Günde _____ saat
Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.			
7	Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız? <input type="checkbox"/> Bilmiyorum/Emin değilim	Günde _____ dakika	Günde _____ saat

Michael Booth RDES: June 2000


www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Sarıbaş 2016

Şekil 3.1. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Türkçe Kısa Form)

(<https://www.ftronline.com/uluslararasi-fiziksel-aktivite-anketi/> internet sitesindeki Dr. Ender Sarıbaş'ın çiziminden faydalanılmıştır. Booth M. Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport. 2000;71 (sup2):114-20'den esinlenilmiştir (304).

4. BULGULAR

Çalışmaya 32 akromegali (A) hastası (15 aktif akromegali, 17 kontrollü akromegali), 12 prolaktinoma (P) hastası ve daha önceden NAFLD tanısı ile takipli 18 hasta alındı. Akromegali grubu için 19, prolaktinoma grubu için 12 ve NAFLD grubu için 8 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Akromegali ve prolaktinoma hastaları için referans oluşturmaları adına, NAFLD hastaları ve kontrol gruplarında bulunan bütün hastaların dahil olduğu (n:57) bir grup oluşturularak bu gruba “referans grubu (R)” adı verildi.

4.1. Akromegali Hastalarının Kendi Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

4.1.1. Akromegali ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Vücut Kompozisyonu Açısından Karşılaştırılması

Akromegali grubundaki 32 hastanın 15'i (% 46.8) kadın, 17'si (% 53.1) erkek iken, kontrol grubundaki 19 kişiden dokuzu (% 47.3) kadın ve 10'u (% 52.6) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar birbirine benzerdi. Yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel kalça oranı açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.1).

DXA ile değerlendirilen vücut kompozisyonları açısından karşılaştırıldığında her iki grup yağsız doku miktarı ve yüzdesi, toplam yağ miktarı ve yüzdesi, android yağ yüzdesi, jinoid yağ yüzdesi, Android yağ yüzdesi/Jinoid yağ yüzdesi oranı (A/G oranı) ve dinlenim metabolizma hızı açısından birbirine benzerdi. Visseral adiposite indeksi akromegali grubunda [1.7 (1.14 – 2.77)], kontrol grubuna göre [1.08 (0.8 – 1.88)] anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.018). Akromegali grubunda altı hastada (% 18.7) ciddi adipoz doku disfonksiyonu saptanırken, kontrol grubunda ciddi adipoz doku fonksiyonu olan kimse yoktu. Adipoz doku disfonksiyonu açısından bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.099) (Tablo 4.1).

Sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hipertansiyon ve dislipidemi prevalansı açısından gruplar birbirine benzerdi. Akromegali grubunda dokuz hastada (% 28.3) diabetes mellitus saptanırken, kontrol grubunda diabetes mellituslu birey yoktu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.018) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Akromegali ve Kontrol Grubunun Klinik, Demografik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonları

Değişken	Akromegali (n:32)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	15 /17	9/10	0.97
Yaş (yıl)	50.15 [37.9 - 56.05]	39.1 [33.9 - 54.9]	0.33
Boy (cm)	1.69 [1.6 - 1.78]	1.68 [1.62 - 1.73]	0.861
Vücut ağırlığı (kg)	84.5 [77 - 96]	84 [76 - 92]	0.533
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29.65 [27.1 - 32]	29.4 [27.7 - 31.6]	0.777
Bel çevresi (cm)	97.5 [90.5 - 105]	94 [89 - 103]	0.284
Kalça çevresi (cm)	111 [106 - 116.5]	112 [105 - 116]	0.815
Bel/kalça oranı	0.88 [0.84 - 0.94]	0.84 [0.79 - 0.91]	0.209
Yağsız doku miktarı (kg)	54.99 [46.25 - 61.16]	50.99 [39.5 - 58.21]	0.267
Yağsız doku yüzdesi (%)	60.55 [56 - 67.75]	60.3 [54.4 - 65.3]	0.284
Visseral adiposite indeksi	1.7 [1.14 - 2.77]	1.08 [0.8 - 1.88]	0.018
Adipoz doku disfonksiyonu (n, %)			
Yok	19 (% 59.3)	17 (% 89.4)	0.099
Hafif	3 (% 9.3)	1 (% 5.2)	
Orta	4 (% 12.5)	1 (% 5.2)	
Şiddetli	6 (% 18.7)	-	
Toplam yağ miktarı (kg)	29.79 [24.57 - 33.15]	32.57 [25.58 - 34.74]	0.459
Vücut yağ oranı (%)	37.4 [29.6 - 42.3]	37.9 [32.4 - 44]	0.280
Android yağ yüzdesi	39.45 [32.6 - 47.75]	45.2 [37.2 - 47.2]	0.227
Jinoid yağ yüzdesi	41.3 [31.35 - 45.55]	40.6 [35 - 49.7]	0.345
A/G oranı	1 [0.82 - 1.11]	1.04 [0.94 - 1.19]	0.216

Tablo 4.1. (Devamı) Akromegali ve Kontrol Grubunun Klinik, Demografik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonları

Değişken	Akromegali (n:32)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
Dinlenme metabolizma hızı (kcal/gün)	1646 [1458 - 1905]	1634 [1459 - 1907]	0.892
Eğitim Durumu (n, %)			
Okur-yazar değil	-	-	
İlkokul	6 (% 18.7)	2 (% 10.5)	0.854
Ortaokul	4 (% 12.5)	2 (% 10.5)	
Lise	8 (% 25)	4 (% 21)	
Üniversite	14 (% 43.7)	11 (% 57.8)	
Sigara (n, %)			
Hiç içmemiş	15 (% 46.8)	11 (% 57.8)	0.75
Ex-smoker	6 (% 18.7)	3 (% 15.7)	
Aktif smoker	11 (% 34.3)	5 (% 26.3)	
Alkol (n, %)			
Kullanmıyor	24 (% 75)	14 (% 73.6)	1
Sosyal içici	8 (% 25)	5 (% 26.3)	
Alkolik	-	-	
Diabetes mellitus (n, %)	9 (% 28.3)	-	0.018
Hipertansiyon (n, %)	12 (% 37.5)	5 (% 26.3)	0.41
Dislipidemi (n, %)	21 (% 65.6)	8 (% 42.1)	0.1

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

A/G oranı: Android yağ yüzdesi/jinoid yağ yüzdesi, E:Erkek, K:Kadın, kcal: kilokalori

4.1.2. Akromegali ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Hemoglobin, beyaz küre sayısı, platelet sayısı, CRP, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin değerleri ve spot idrar protein/kreatinin oranı her iki grupta birbirine benzerdi. Akromegali grubunda serum albumin [4.32 g/dL (4.22 – 4.49)] düzeyi kontrol grubuna göre [4.47 g/dL (4.34 – 4.63)] anlamlı derecede düşükken (p=0.028), spot idrar albümin/kreatinin oranı akromegali grubunda [7.08 mg/gün (4.54 – 12.99)] kontrol grubuna göre [4.4 mg/gün (2.86 – 8.69)] anlamlı derecede yüksekti (p=0.041) (Tablo 4.2).

Akromegali ve kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL, HDL, açlık plazma glukozu ve insülin düzeyi, 75 gr OGTT sonrası 120. dakika plazma glukoz ve insülin düzeyi ile HOMA-IR değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Akromegali grubunda trigliserid [116 mg/dL (85 – 186)] ve HbA1c [6 % (5.9 – 6.4)] düzeyi kontrol grubuna göre (sırasıyla [84 mg/dL (65 – 116)] ve [5.65 % (5.4 – 5.9)]) daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.017 ve p=0.001) (Tablo 4.2).

Akromegali grubu ve kontrol grubu hormonal profil açısından değerlendirildiğinde akromegali grubunda GH [2.27 ng/mL (0.48 - 4.62)] ve IGF-1 [316.6 ng/mL (231.95 - 461.2)] düzeyleri kontrol grubuna göre [sırasıyla 0.28 ng/mL (0.09 - 0.93) ve 159.5 ng/mL (105 - 207.4)] anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Akromegali grubunda sT4 düzeyi [9.88 pmol/L (8.86 - 10.9)], kontrol grubuna göre [10.74 pmol/L (9.88 - 11.81)] anlamlı derecede düşük iken ($p = 0.019$), TSH, sT3 ve sT3/sT4 oranı gruplar arasında benzerdi. Akromegali grubunda ACTH düzeyi [24.6 pg/mL (18.90 - 41.7)], kontrol grubuna göre [15.7 pg/mL (13.5 - 25.4)] anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken ($p = 0.005$), kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. FSH, LH, estradiol, testosteron ve prolaktin düzeyleri açısından gruplar birbirine benzerdi. Paratiroid hormon ve 25-OH-vitamin D düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Ortanca ANGPTL-8 düzeyi akromegali grubunda 0.7 ng/mL (0.55 - 0.91), kontrol grubunda ise 0.67 ng/mL (0.62 - 0.92) olarak saptandı ve gruplar arası bu fark anlamlı değildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Laboratuvar parametrelerinin akromegali ve kontrol grubundaki dağılımı

Değişken	Akromegali (n:32)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	14.2 [12.7 - 14.75]	14.6 [13.7 - 15.5]	0.136
WBC ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	6.4 [5.55 - 7.95]	6 [5.4 - 7.7]	0.640
Platelet ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	243.5 [203.5 - 281]	247 [202 - 259]	0.778
C-reaktif protein (mg/dL)	0.32 [0.18 - 0.49]	0.4 [0.24 - 0.5]	0.397
ALT (U/L)	17 [12.5 - 24.5]	21 [17 - 29]	0.074
AST (U/L)	19 [16.5 - 24.5]	20 [18 - 25]	0.348
ALP (U/L)	67 [57.5 - 79]	75 [54 - 81]	0.762
GGT (U/L)	19.5 [13 - 25]	21 [15 - 33]	0.219
Total bilirubin (mg/dL)	0.59 [0.44 - 0.73]	0.58 [0.47 - 0.69]	0.830
Albümin (g/dL)	4.32 [4.22 - 4.49]	4.47 [4.34 - 4.63]	0.028
Kreatinin (mg/dL)	0.77 [0.66 - 0.89]	0.84 [0.65 - 1.01]	0.234
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	105 [92.5 - 119.5]	100 [89 - 106]	0.081
75 gr OGTT 120. dk plazma glukozu (mg/dL)	116 [84 - 140]	93 [79 - 126]	0.313
Açlık insülin ($\mu\text{IU/mL}$)	7.18 [4.44 - 11.11]	6.17 [4.44 - 7.27]	0.219

Tablo 4.2. (Devamı) Laboratuvar parametrelerinin akromegali ve kontrol grubundaki dağılımı

Değişken	Akromegali (n:32)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
75 gr OGTT 120. dk plazma insülin düzeyi (µIU/mL)	26.19 [13.83 - 50.93]	20.19 [10.78 - 40.91]	0.259
HbA1c (%)	6 [5.9 - 6.4]	5.65 [5.4 - 5.9]	0.001
HOMA-IR	2.1 [1.2 - 3.4]	1.3 [0.8 - 1.8]	0.060
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/gün)	7.08 [4.54 - 12.99]	4.4 [2.86 - 8.69]	0.041
Spot idrar protein/kreatinin (mg/gün)	84.29 [59.09 - 102.67]	64.23 [42.31 - 96.98]	0.110
Total kolesterol (mg/dL)	219 [177.5 - 241.5]	189 [180 - 218]	0.539
LDL (mg/dL)	137.5 [110 - 163]	122 [118 - 144]	0.606
HDL (mg/dL)	50.5 [39.5 - 58.5]	49 [41 - 63]	0.682
Trigliserid (mg/dL)	116 [85 - 186]	84 [65 - 116]	0.017
25-OH-vitamin D (µg/L)	18.02 [9.73 - 24.06]	17.41 [6.4 - 26.18]	0.840
PTH (pg/mL)	55.55 [37.25 - 81.7]	44.2 [35.8 - 56]	0.131
TSH (uIU/mL)	1.79 [1.14 - 2.56]	1.94 [1.41 - 3.17]	0.311
Serbest T4 (pmol/L)	9.88 [8.86 - 10.9]	10.74 [9.88 - 11.81]	0.019
Serbest T3 (pmol/L)	5.31 [4.85 - 5.71]	5.22 [4.9 - 6.16]	0.740
sT3/sT4 oranı	0.51 [0.46 - 0.64]	0.48 [0.45 - 0.56]	0.167
ACTH (pg/mL)	24.6 [18.90 - 41.7]	15.7 [13.5 - 25.4]	0.005
Kortizol (µg/dL)	10.13 [8.66 - 12.44]	12.12 [8.91 - 13.28]	0.766
FSH (mIU/mL)	5.63 [3.28 - 13.03]	5.69 [3.24 - 7.63]	0.733
LH (mIU/mL)	2.75 [1.09 - 4.84]	3.8 [1.89 - 5.55]	0.280
Estradiol (pg/mL)	22.83 [16 - 32]	31 [23 - 39]	0.076
Testosteron (ng/dL)	48.97 [23.92 - 364.69]	208.21 [29.42 - 376.55]	0.418
GH (ng/mL)	2.27 [0.48 - 4.62]	0.28 [0.09 - 0.93]	<0.001
IGF-1 (ng/mL)	316.6 [231.95 - 461.2]	159.5 [105 - 207.4]	<0.001
PRL (ng/mL)	8.45 [5.98 - 12.08]	9.88 [6.7 - 13.12]	0.235
ANGPTL-8 (ng/mL)	0.7 [0.55 - 0.91]	0.67 [0.62 - 0.92]	0.770

*Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ACTH: Adrenokortikotrop hormon, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANGPTL-8:Angiopietin benzeri protein-8, AST: Aspartat amimotransferaz, FSH: Folikül uyarıcı hormon, GGT: Gama-glutamil transferaz, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, IGF-1:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LH: Luteinleştirici hormon, PRL: Prolaktin, PTH: Paratiroid hormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, WBC: Beyaz küre sayısı

4.1.3. Akromegali ve Kontrol Grubunun Noninvaziv Hepatosteatoz ve Fibrozis Skorları, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliği Açısından Karşılaştırılması

Noninvaziv hepatosteatoz skorlarından HSI ve FLI gruplar arası benzerken, TyG indeksi akromegali grubunda [8.87 (8.40 – 9.22)] kontrol grubuna [8.36 (8.15 – 8.61)] göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.009$). TyG indeksine göre akromegali hastalarından 23'ü (%71.8), kontrol grubunda ise beş (%26.3) bireyin hepatosteatoz riski yüksek olarak bulundu ve gruplar arası bu fark anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0.002$). Manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen karaciğer yağ oranına göre akromegali grubunda 10 (%32.2) hastaya NAFLD tanısı konulurken, bu hastalardan dokuzunda (%29) hafif, birinde (%3.2) ise orta şiddette NAFLD saptandı. Akromegali hastalarından bir tanesi MRG çekimini tamamlayamadığı için bu hastaya ait karaciğer yağ oranı ve parankim sertlik oranı bilgisi elde edilemedi. Akromegali grubunda ortanca karaciğer yağ oranı % 2.6 (1.4–7) idi. Kontrol grubunda ise beş (% 26.3) kişide NAFLD saptanırken, bunların tamamı hafif NAFLD sınıfındaydı. Her iki grupta da şiddetli NAFLD tanısı alan birey yoktu. Kontrol grubunda ortanca karaciğer yağ oranı % 3.5 (2-6.6) olarak bulundu. NAFLD insidansı, NAFLD şiddeti ve karaciğer yağ oranı açısından gruplar birbirine benzer bulundu (Tablo 4.3).

Noninvaziv fibrozis skorlarından NFS, APRI, FIB-4 skorları açısından gruplar arasında fark yokken, BARD skoru akromegali grubunda [3 (2–3)] kontrol grubuna [2 (1–3)] göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.030$). BARD skoruna göre akromegali grubunda 30 (% 93.7) hasta kontrol grubunda ise 13 (% 68.4) kişi fibrozis riski yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.040$). Manyetik rezonans elastografi ile elde edilen karaciğer parankim sertlik değerine göre akromegali grubunda yedi (% 22.5) hastada fibrozis saptanırken, hiçbir hastada şiddetli fibrozis yoktu ve ortanca karaciğer parankim sertliği 2.29 kPa (2.08-2.5) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise iki (% 10.5) kişide fibrozis varken, şiddetli fibrosizi olan katılımcı yoktu ve katılımcıların ortanca karaciğer parankim sertliği 2.17 kPa (1.97-2.43) idi. Gruplar arasında fibrozis varlığı ve şiddeti, karaciğer parankim sertliği açısından anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Akromegali ve Kontrol Grubunda Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliğinin Dağılımı

Değişken	Akromegali (n:32)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
HSI	37.75 [35.8 - 41.35]	40 [37 - 41.3]	0.397
HSI riski (n, %)			
Yok	-	1 (% 5.2)	0.48
Belirsiz	8 (% 25)	4 (% 21)	
Var	24 (% 75)	14 (% 73.6)	
FLI	57.5 [35 - 80]	49 [33 - 66]	0.391
FLI riski (n, %)			
Düşük	6 (% 18.7)	2 (% 10.5)	0.31
Belirsiz	10 (% 31.25)	10 (% 52.6)	
Yüksek	16 (% 50)	7 (% 36.8)	
TyG indeksi	8.87 [8.40 - 9.22]	8.36 [8.15 - 8.61]	0.009
TyG indeksi risk			
NAFLD riski düşük	9 (% 28.1)	14 (% 73.6)	0.002
NAFLD riski yüksek	23 (% 71.8)	5 (% 26.3)	
Karaciğer yağ oranı (%)	2.6 [1.4 - 7]	3.5 [2 - 6.6]	0.841
NAFLD (n, %)	10 (% 32.2)	5 (% 26.3)	0.66
Hepatosteatoz şiddeti (n, %)			
Yok	21 (% 67.7)	14 (% 73.6)	1
Hafif	9 (% 29)	5 (% 26.3)	
Orta	1 (% 3.2)	-	
Şiddetli	-	-	
NFS	-1.65 [-2.09 - -0.47]	-1.9 [-2.7 - -0.92]	0.158
NFS risk (n, %)			
Düşük	18 (% 56.2)	13 (% 68.4)	0.39
Belirsiz	14 (% 43.7)	6 (% 31.5)	
Yüksek	-	-	
APRI	0.2 [0.14 - 0.28]	0.24 [0.16 - 0.28]	0.476
APRI Risk (n, %)			
Fibrozis yok	32 (% 100)	19 (% 100)	-
Hafif karaciğer hasarı	-	-	
Ciddi fibrozis	-	-	
Siroz riski	-	-	
BARD	3 [2 - 3]	2 [1 - 3]	0.030
BARD riski (n, %)			
Düşük	2 (% 6.2)	6 (% 31.5)	0.04
Yüksek	30 (% 93.7)	13 (% 68.4)	
FIB-4	0.93 [0.56 - 1.33]	0.86 [0.57 - 1.09]	0.459
FIB-4 riski (n, %)			
Düşük	23 (% 71.8)	16 (% 84.2)	0.5
Belirsiz	9 (% 28.1)	3 (% 15.7)	
Yüksek	-	-	
Karaciğer parankim sertliği (kPa)	2.29 [2.08 - 2.5]	2.17 [1.97 - 2.43]	0.184
Fibrozis varlığı (n, %)			
Yok	24 (% 77.4)	17 (% 89.4)	0.45
Var	7 (% 22.5)	2 (% 10.5)	
Fibrozis şiddeti (n, %)			
Normal	24 (% 77.4)	17 (% 89.4)	0.59
İnflamasyon	5 (% 16.1)	2 (% 10.5)	
Evre 1-2	2 (% 6.4)	-	
Evre 2-3	-	-	
Evre 3-4	-	-	
Evre 4	-	-	

Ortanca [25 persentil-75 persentil],

APRI: AST/Platelet Oranı İndeksi, FIB-4: Fibrozis-4 İndeksi, FLI: Yağlı karaciğer indeksi, HSI: Hepatosteatoz İndeksi, NAFLD: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, NFS: NAFLD Fibrozis Skoru, TyG İndeksi: Trigliserid-Glukoz İndeksi

4.1.4. Akromegali ve Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas-Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Karşılaştırması

Akromegali hastalarından bir tanesi çekimi tamamlayamadığı için o hastaya ait MRG verileri mevcut değildi. Dört hastada ise teknik sebepler nedeniyle paraspinal kas yağ yüzdesi ve vertebral yağ yüzdesi elde edilemedi. Manyetik rezonans görüntülemeyen elde edilen verilere göre her iki grupta da subkütan adipoz doku (SAT), visseral adipoz doku (VAT), SAT/VAT oranı, paraspinal kas alanı, paraspinal kas yüzdesi, L3 seviyesi total abdominal kas alanı (TAMA) ve L3 düzeyi total abdominal kas indeksi (TAMI) değerleri birbirine benzerdi (Tablo 4.4).

L3 düzeyinden ölçülen vertebral yağ oranı akromegali grubunda [% 55.6 (44.3-59.5)] kontrol grubuna göre [% 42.6 (38.2-54.2)] daha yüksekti ($p=0.009$). Toplam kemik mineral dansitesi (KMD), toplam KMD yüzdelik dilimi, omurga KMD değerleri açısından gruplar arasında fark yokken, pelvis KMD değeri akromegali grubunda [0.97 g/cm² (0.87-1.08)] kontrol grubuna göre [1.08 g/cm² (0.99-1.16)] anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.015$). Toplam KMD sonucuna göre her iki grupta da osteoporotik hasta yoktu. Akromegali grubunda sekiz (% 25.8) hasta osteopenik iken bu sayı kontrol grubunda bir (% 5.2) olarak saptandı. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.4).

Apendiküler kas kütlesi (ASM), ASM/VKİ, rölatif iskelet kas indeksi (RSMI) ve TAMI değerleri her iki grupta da benzer bulundu. Akromegali grubunda ASM ve RSMI değerine göre hiçbir hastanın kas gücü düşük değilken, ASM/VKİ değerine göre bir (% 3.1) hastanın, TAMI değerine göre ise 17 (% 54.8) hastanın kas kütlesi düşük saptandı. Kontrol grubunda ASM ve RSMI değerlerine göre bir (% 5.2), ASM/VKİ değerine göre iki (% 10.5) ve TAMI değerine göre dokuz (%47.3) kişinin kas kütlesi düşük olarak bulundu. Herhangi bir kritere göre kas kütlesi düşük olan birey sayısı akromegali grubunda 17 (% 53.1) kontrol grubunda ise 11 (%57.8) idi. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu. Her iki grupta da el kavrama gücü düşük olan hasta yoktu ve gruplar el kavrama gücü, kuadriseps kas gücü, yürüme hızı ve aktivite durumu olarak birbirlerine benzerdi. Kas kalitesinin bir ölçütü olarak kabul edilen el kavrama gücü/ASM değeri akromegali grubunda [1.62 (1.32-1.8)], kontrol grubuna [1.77 (1.67-1.93)] göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0.017$).

Akromegali grubunda kas kalitesine göre 18 (% 56.2) hasta normal kas kalitesinde, altı (% 18.7) hasta düşük kas kalitesinde ve sekiz (% 25) hasta zayıf kas kalitesinde saptandı. Kontrol grubunda 18 (%94.7) kişinin kas kalitesi normal, bir (% 5.2) kişinin düşük bulunurken, kas kalitesi zayıf olan kimse yoktu. Kas kalitesindeki sınıflamadan gelen bu farklılık gruplar arasında anlamlı bulundu ($p=0.006$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyon ve Fonksiyonunun Akromegali ve Kontrol Grubundaki Dağılımı

Değişken	Akromegali (n:32)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
Subkütan adipoz doku (SAT, cm ²)	170.69 [131.22 - 217.14]	210.99 [138.16 - 248.93]	0.234
Visseral adipoz doku (VAT, cm ²)	90.73 [38.34 - 113.41]	87.97 [63.7 - 163.62]	0.583
SAT/VAT	2.51 [1.32 - 3.63]	2.36 [1.39 - 3.86]	0.960
Paraspinal kas alanı (cm ²)	69.58 [57.3 - 87.92]	69.55 [57.81 - 82.27]	0.787
Paraspinal kas yağ yüzdesi (%)	10.7 [8.8 - 15.5]	12 [8.3 - 15.9]	0.815
Total abdominal kas alanı (cm ²)	137.26 [109.76 - 161.68]	144.27 [112.99 - 161.92]	0.897
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	46.4 [40.99 - 51.59]	44.79 [41.37 - 55.35]	0.818
Total abdominal iskelet kası indeksine göre kas kütlesi düşük olanlar (n, %)	17 (% 54.8)	9 (% 47.3)	0.61
Vertebral yağ oranı (%)	55.6 [44.3 - 59.5]	42.6 [38.2 - 54.2]	0.009
Toplam kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ²)	1.12 [1.08 - 1.24]	1.19 [1.12 - 1.23]	0.152
Toplam KMD yüzdellik dilim (%)	38.5 [17.5 - 53.5]	54 [37 - 65]	0.073
Omurga KMD (g/cm ²)	1.18 [1.05 - 1.31]	1.23 [1.16 - 1.26]	0.471
Pelvis KMD (g/cm ²)	0.97 [0.87 - 1.08]	1.08 [0.99 - 1.16]	0.015
Kemik kütlesi (n, %)			
Normal	23 (% 74.1)	18 (% 94.7)	0.13
Osteopenik	8 (% 25.8)	1 (% 5.2)	
Osteoporotik	-	-	
Appendikular kas kütlesi (ASM, kg)	25.18 [20.14 - 28.87]	23.79 [18.64 - 28.12]	0.413
ASM'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	-	1 (% 5.2)	0.37
ASM/VKİ (m ²)	0.88 [0.65 - 0.98]	0.77 [0.67 - 0.96]	0.697

Tablo 4.4. (Devamı) MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyon ve Fonksiyonunun Akromegali ve Kontrol Grubundaki Dağılımı

Değişken	Akromegali (n:32)	Kontrol Grubu (n:19)	p değeri
ASM/VKİ'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	1 (% 3.1)	2 (% 10.5)	0.55
Rölatif iskelet kas indeksi (RSMI, kg/m ²)	8.6 [7.71 - 9.25]	8.43 [7.28 - 9.03]	0.453
RSMI'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	-	1 (% 5.2)	0.37
Herhangi bir kritere göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	17 (% 53.1)	11 (% 57.8)	0.74
El kavrama gücü (kg)	35 [30 - 49.5]	40 [34 - 48]	0.275
El kavrama gücü düşük olan hasta sayısı (n, %)	-	-	1
El kavrama gücü/ASM	1.62 [1.32 - 1.8]	1.77 [1.67 - 1.93]	0.017
Kas kalitesi (n, %)			
Normal	18 (% 56.2)	18 (% 94.7)	0.006
Düşük	6 (% 18.7)	1 (% 5.2)	
Zayıf	8 (% 25)	-	
Kuadriseps kas gücü (kg)	31.3 [29 - 34.9]	30.1 [28.1 - 33.4]	0.447
Yürüme hızı (m/sn)	1.64 [1.55 - 1.89]	1.63 [1.6 - 2]	0.511
Aktivite durumu (n, %)			
İnaktif	13 (% 46.4)	6 (% 35.2)	0.34
Minimal aktif	13 (% 46.4)	7 (% 41.1)	
Çok aktif	2 (% 7.1)	4 (% 23.5)	

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ASM: Apendiküler kas kütlesi, KMD: Kemik mineral dansitesi, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

4.2. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

4.2.1. Aktif Akromegali ve Kontrollü Akromegali Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Tedavi Açısından Karşılaştırılması

Aktif akromegali (AA, n:15) ve kontrollü akromegali (KA, n:17) hastaları adenom özellikleri, klinik ve aldıkları tedavi yöntemleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Tanı yaşları ve tanı anındaki adenom boyutları açısından gruplar birbirine benzerken, KA hastalarında tanı süresi [12.3 yıl (8.2 -14)], AA hastalarına [5.9 yıl (3.3-11.7)] göre daha uzundu (p=0.047). Tanı anındaki GH ve IGF-

1 değeri açısından AA ve KA grupları birbirine benzerdi. Tanı anında AA grubunda suprasellar uzanımı olmayan beş (% 33.3) hasta, suprasellar uzanımı olan üç (% 20) hasta varken yedi (% 46.6) hastada suprasellar uzanım olup olmadığı bilinmiyordu, bu sayılar KA grubunda sırasıyla beş (% 29.4), beş (% 29.4) ve yedi (% 41.1) idi. Gruplar arasında adenomun suprasellar uzanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. AA grubunda tanı anında bir (% 6.6) hastada mikroadenom, sekiz (% 53.3) hastada makroadenom var iken, altı (% 40) hastanın tanı anındaki adenom boyutu bilinmiyordu. KA grubunda ise bu sayılar sırasıyla bir (% 5.8), sekiz (% 47) ve sekiz (% 47) idi. Adenom boyutları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. AA grubunda beş hasta opere olmamışken (% 33.3), 10 (% 66.6) hasta transsfenoidal cerrahi ile opere olmuştu, KA grubundaki hastaların tamamı transsfenoidal cerrahi ile opere olmuştu ve operasyon durumu açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.038$). KA grubundaki 17 hastadan beşi (% 29.4) radyoterapi (RT) almışken, 12 (% 70.5) hasta RT almamıştı, AA grubunda ise 15 hastanın hiçbiri RT almamıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.047$).

Patolojik değerlendirmede AA grubunda beş (% 33.3) hastanın adenomu seyrek granüllü, bir (% 6.6) hastanın adenomu yoğun granüllü ve dokuz (% 60) hastanın adenomunun granül durumu bilinmiyorken, KA grubunda bu sayılar sırasıyla üç (% 17.6), bir (% 5.8) ve 13 (% 76.4) idi. AA grubunda üç (% 20) hastada GH eksprese eden adenom, dört (% 26.6) hastada GH + Prolaktin eksprese eden adenom ve bir (% 6.6) hastada plurihormonal adenom var iken, KA grubunda bu sayılar sırasıyla beş (% 29.4), yedi (% 41.1) ve bir (% 5.8) idi. Gruplar arasında adenomun granülasyonu ve hormon ekspresyonundan kaynaklanan farklılık istatistiksel olarak anlamsızdı. AA grubunda üç (% 20) hasta tedavisiz izlenirken, dört (% 26.6) hasta yeni tanı almıştı. Beş (% 33.3) hasta sadece SRL (somatostatin reseptör ligandı) tedavisi, iki (% 13.3) hasta SRL + bromokriptin tedavisi ve bir (% 6.6) hasta ise SRL + pegvisomant tedavisi almaktaydı. KA grubunda ise dört (% 23.5) hasta tedavisiz izlenirken, 11 (% 64.7) hasta sadece SRL tedavisi, bir (% 5.8) hasta SRL + bromokriptin tedavisi ve bir (% 5.8) hasta da SRL + bromokriptin + pegvisomant tedavisi almaktaydı. AA grubunda iki (% 13.3) hasta antidiyabetik, bir (% 6.7) hasta antilipemik ve dört (% 26.7) hasta antihipertansif tedavisi almakta iken bu sayılar KA

grubunda sırasıyla üç (% 17.6), iki (% 11.8) ve yedi (% 41.2) idi. Gruplar SRL, pegvisomant, bromokriptin tedavileri ve antidiyabetik, antilipemik ve antihipertansif tedavi alma sıklığı açısından birbirine benzerdi. AA grubunda beş (% 33.3) hasta L-tiroksin replasmanı alırken, KA grubunda beş (% 29.4) hasta L-tiroksin, iki (% 11.7) hasta glukokortikoid ve dört (% 23.5) hasta ise testosteron replasmanı almaktaydı. Gruplar arasında hormon replasman tedavisi açısından istatistiksel olarak fark yoktu. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Aktif Akromegali ve Kontrollü Akromegali Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Aldıkları Tedavi Yöntemlerinin Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	p değeri
Tanı yaşı (yıl)	35 [29 - 46]	38 [32 - 44]	0.691
Tanı süresi (yıl)	5.9 [3.3 - 11.7]	12.3 [8.2 - 14]	0.047
Tanı anı IGF-1 (ng/mL)	860 [668.76 - 979.3]	1011 [582.37 - 1100]	0.584
Tanı anı GH (ng/mL)	15.6 [7.94 - 20.6]	12.35 [4.99 - 31.5]	0.913
Kitle uzanımı (n, %)			
Suprasellar uzanım yok	5 (% 33.3)	5 (% 29.4)	0.901
Suprasellar uzanım var	3 (% 20)	5 (% 29.4)	
Bilinmiyor	7 (% 46.6)	7 (% 41.1)	
Tanı anındaki adenom boyutu (mm)	16 [13 - 18]	14.5 [12 - 19]	0.860
Adenom boyutu (n, %)			
Mikroadenom	1 (% 6.6)	1 (% 5.8)	0.853
Makroadenom	8 (% 53.3)	8 (% 47)	
Bilinmiyor	6 (% 40)	8 (% 47)	
Operasyon durumu (n, %)			
Opere olmadı	5 (% 33.3)	-	0.038
Opere oldu	10 (% 66.6)	17 (% 100)	
Patoloji (n, %)			
Seyrek granüllü	5 (% 33.3)	3 (% 17.6)	0.684
Yoğun granüllü	1 (% 6.6)	1 (% 5.8)	
Bilinmiyor	9 (% 60)	13 (% 76.4)	
Adenomun hormon ekspresyonu (n, %)			
GH	3 (% 20)	5 (% 29.4)	1
GH + PRL	4 (% 26.6)	7 (% 41.1)	
Plurihormonal	1 (% 6.6)	1 (% 5.8)	
Radyoterapi (n, %)			
RT aldı	-	5 (% 29.4)	0.046
RT almadı	15 (% 100)	12 (% 70.5)	

Tablo 4.5. (Devamı) Aktif Akromegali ve Kontrollü Akromegali Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Aldıkları Tedavi Yöntemlerinin Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	p değeri
Medikal tedavi (n, %)			
Tedavisiz izlemde	3 (% 20)	4 (% 23.5)	0.083
Yeni tanı	4 (% 26.6)	-	
SRL	5 (% 33.3)	11 (% 64.7)	
SRL + bromokriptin	2 (% 13.3)	1 (% 5.8)	
SRL+pegvisomant	1 (% 6.6)	-	
Bromokriptin	-	-	
SRL+Pegvisomant+bromokriptin	-	1 (% 5.8)	
SRL tedavisi	8 (% 53.3)	12 (% 70.6)	0.314
Pegvisomant tedavisi	1 (% 6.7)	1 (% 5.9)	1
Bromokriptin tedavisi	1 (% 6.7)	2 (% 11.8)	1
Antidiyabetik tedavi	2 (% 13.3)	3 (% 17.6)	1
Antilipemik tedavi	1 (% 6.7)	2 (% 11.8)	1
Antihipertansif tedavi	4 (% 26.7)	7 (% 41.2)	0.388
Hormon replasmanı			
L-tiroksin	5 (% 33.3)	5 (% 29.4)	1
Kortikosteroid	-	2 (% 11.7)	0.486
Testosteron/ Estrojen	-	4 (% 23.5)	0.104

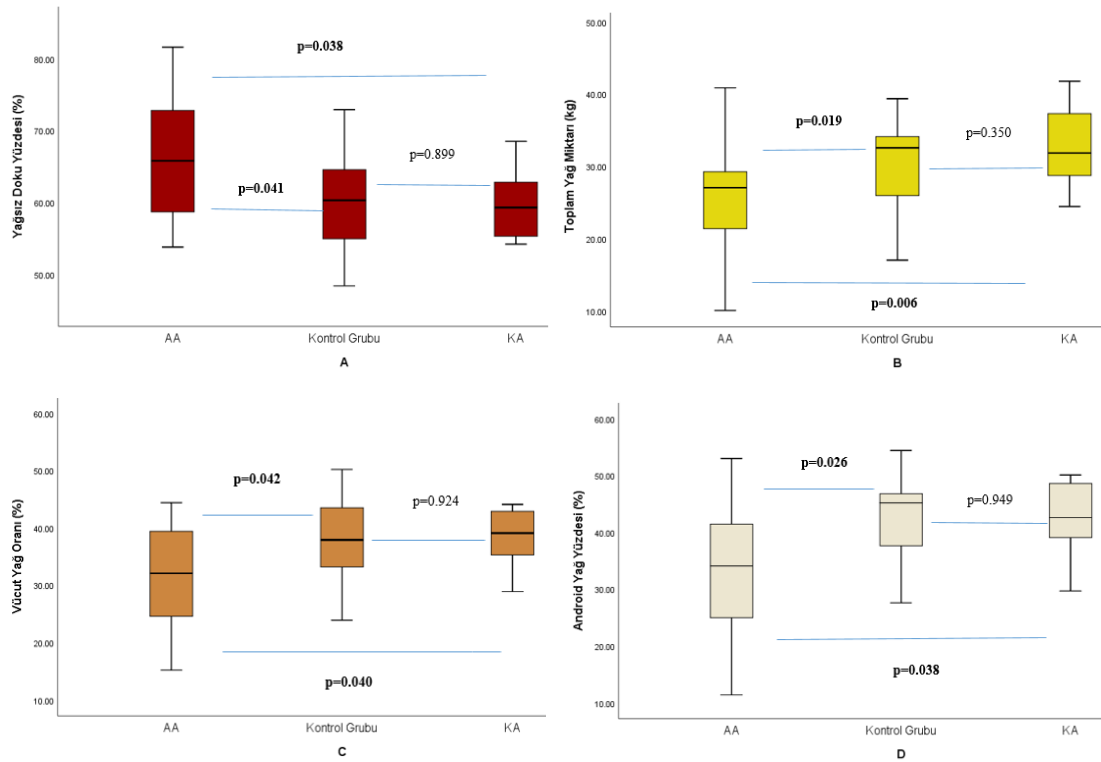
Ortanca [25 persentil-75 persentil]

GH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, PRL: Prolaktin, RT: Radyoterapi SRL: Somatostatin reseptör ligandı

4.2.2. AA, KA ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikler, Vücut Kompozisyonu ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

AA, KA ve kontrol grupları birbirleriyle ikili gruplar halinde karşılaştırıldı. AA grubundaki 15 hastanın altısı (%40) kadın, dokuzu (%60) erkek, KA grubundaki 17 hastadan dokuzu (%52.9) kadın, sekizi (%47) erkek iken kontrol grubundaki 19 kişiden dokuzu (%47.3) kadın ve onu (%52.6) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Yaş, boy, vücut ağırlığı, VKİ, kalça çevresi ve bel/kalça oranı açısından gruplar birbirine benzerken, bel çevresi KA grubunda [103 cm (97–106)] kontrol grubu [94 (89–103)] ve AA grubuna [94 cm (86–101)] göre daha yüksekti. Bel çevreleri arasındaki bu fark KA grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlam ifade etmekteydi (p=0.047). Yağsız doku miktarı gruplar arasında benzerken, yağsız doku yüzdesi AA grubunda [% 65.8 (56.9-74.7)] kontrol grubu [% 60.3 (54.4-65.3)] ve KA grubuna [% 59.3 (55.3-62.8)] göre daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.041 ve p=0.038). Toplam yağ miktarı, vücut yağ oranı ve

android yağ oranı, AA grubunda kontrol ve KA grubuna göre anlamlı derecede düşük iken (Şekil 4.1.), jinoid yağ yüzdesi, A/G oranı ve dinlenme metabolizma hızı açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Visseral adiposite indeksi KA grubunda [2.28 (1.59-3.56)], kontrol grubu [1.08 (0.8-1.88)] ve AA grubuna [1.21 (0.94-2.06)] göre anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.030$). Adipoz doku disfonksiyonuna göre (ADD), AA grubunda 12 (% 80) hastada ADD mevcut değil, bir (% 6.6) hastada hafif ADD, bir (% 6.6) hastada orta şiddette ADD ve bir (% 6.6) hastada şiddetli ADD saptanırken, bu sayılar KA grubunda sırasıyla yedi (% 41.1), iki (% 11.7), üç (% 17.6) ve dört (% 23.5) idi. Kontrol grubunda ise 17 (% 89.4) kişide ADD bulunmadı, bir (% 5.2) kişide hafif ADD ve bir (% 5.2) kişide orta şiddette ADD varken, şiddetli ADD saptanmadı. ADD açısından gruplar kıyaslandığında KA grubu ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$) (Tablo 4.6).



Şekil 4.1. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Gruplarında Toplam Yağsız Doku, Toplam Yağ Miktarı ve Oranı, Android Yağ Yüzdesi Dağılımlarının Grafikleri

AA: Aktif Akromegali, KA: Kontrollü Akromegali

Sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar birbirine benzerdi. AA grubunda beş (% 33.3), KA grubunda yedi (% 41.1) hastada ve kontrol grubunda beş (% 26.3) kişide hipertansiyon saptandı. Hipertansiyon sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu. Kontrol grubunda DM prevalansı [sıfır (%0)], AA grubu [dört (%26.6)] ve KA grubuna [beş (%29.4)] göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.016$). AA grubunda sekiz (% 53.3), KA grubunda 13 (% 76.4) ve kontrol grubunda sekiz (% 42.1) kişide hiperlipidemi saptandı. Hiperlipidemi prevalansının oluşturduğu fark KA grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.037$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonu Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	Kontrol Grubu (n:19)	p-1*	p-2*	p-3*
Cinsiyet (K/E)	6/9	9/8	9/10	0.67	0.74	0.46
Yaş (yıl)	41 [36.1 - 55.9]	52.5 [45.1 - 56.2]	39.1 [33.9 - 54.9]	0.822	0.168	0.234
Boy (cm)	1.7 [1.6 - 1.75]	1.66 [1.59 - 1.82]	1.68 [1.62 - 1.73]	0.676	0.924	0.850
Vücut ağırlığı (kg)	82 [76 - 97]	85 [78 - 95]	84 [76 - 92]	0.755	0.466	0.720
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29.6 [27 - 30.9]	31.6 [27.6 - 32.1]	29.4 [27.7 - 31.6]	0.639	0.375	0.345
Bel çevresi (cm)	94 [86 - 101]	103 [97 - 106]	94 [89 - 103]	0.795	0.047	0.059
Kalça çevresi (cm)	108 [106 - 114]	114 [107 - 117]	112 [105 - 116]	0.487	0.308	0.072
Bel/kalça oranı	0.85 [0.81 - 0.9]	0.91 [0.85 - 0.94]	0.84 [0.79 - 0.91]	0.665	0.099	0.234
Yağsız doku miktarı (kg)	56.02 [46.1 - 59.58]	51.4 [46.62 - 61.66]	50.99 [39.5 - 58.21]	0.290	0.401	0.895
Yağsız doku yüzdesi (%)	65.8 [56.9 - 74.7]	59.3 [55.3 - 62.8]	60.3 [54.4 - 65.3]	0.041	0.899	0.038
Visseral adiposite indeksi	1.21 [0.94 - 2.06]	2.28 [1.59 - 3.56]	1.08 [0.8 - 1.88]	0.267	0.005	0.030
Adipoz doku disfonksiyonu (n, %)						
Yok						
Hafif	12 (% 80)	7 (% 41.1)	17 (%89.4)	0.85	0.004	0.17
Orta	1 (% 6.6)	2 (% 11.7)	1 (% 5.2)			
Ciddi	1 (% 6.6)	3 (% 17.6)	1 (% 5.2)			
	1 (% 6.6)	4 (% 23.5)	-			
Toplam yağ miktarı (kg)	27.05 [20.98 - 30.84]	31.86 [28.74 - 37.3]	32.57 [25.58 - 34.74]	0.019	0.350	0.006

Tablo 4.6. (Devamı) Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonu Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	Kontrol Grubu (n:19)	p-1*	p-2*	p-3*
Vücut yağ oranı (%)	32.1 [22.8 - 41.4]	39.1 [35.3 - 42.9]	37.9 [32.4 - 44]	0.042	0.924	0.040
Android yağ yüzdesi (%)	34.1 [22.3 - 42.1]	42.6 [39.1 - 48.6]	45.2 [37.2 - 47.2]	0.026	0.949	0.038
Gynoid yağ yüzdesi (%)	36.3 [27.5 - 44]	43.5 [35.6 - 45.9]	40.6 [35 - 49.7]	0.115	0.924	0.109
A/G oranı	0.84 [0.79 - 1.1]	1.06 [0.93 - 1.11]	1.04 [0.94 - 1.19]	0.056	0.788	0.141
Dinlenme metabolizma hızı (kcal/gün)	1652 [1461 - 1898]	1576 [1454 - 1918]	1634 [1459 - 1907]	0.849	0.962	0.955
Eğitim durumu (n, %)						
Okur-yazar değil	-	-	-			
İlkokul	2 (% 13.3)	4 (% 23.5)	2 (% 10.5)	0.87	0.47	0.37
Ortaokul	3 (% 20)	1 (% 5.8)	2 (% 10.5)			
Lise	2 (% 13.3)	6 (% 35.2)	4 (% 21)			
Üniversite	8 (% 53.3)	6 (% 35.2)	11 (% 57.8)			
Sigara (n, %)						
Hiç içmemiş	6 (% 40)	9 (% 52.9)	11 (% 57.8)	0.48	0.91	0.46
Ex-smoker	2 (% 13.3)	4 (% 23.5)	3 (% 15.7)			
Aktif smoker	7 (% 46.6)	4 (% 23.5)	5 (% 26.3)			
Alkol (n, %)						
Kullanmıyor	12 (% 80)	12 (% 70.5)	14 (% 73.6)	1	1	0.69
Sosyal içici	3 (% 20)	5 (% 29.4)	5 (% 26.3)			
Alkolik	-	-	-			
Diabetes mellitus (n, %)	4 (% 26.6)	5 (% 29.4)	-	0.03	0.016	1
Hipertansiyon (n, %)	5 (% 33.3)	7 (% 41.1)	5 (% 26.3)	0.71	0.35	0.65
Dislipidemi (n,%)	8 (% 53.3)	13 (% 76.4)	8 (% 42.1)	0.52	0.037	0.17

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

A/G oranı: Android yağ yüzdesi/jinoid yağ yüzdesi, E: Erkek, K: Kadın, kcal: kilokalori

*p-1; Aktif Akromegali vs Kontrol Grubu, p-2; Kontrollü Akromegali vs Kontrol Grubu, p-3; Aktif akromegali vs Kontrollü Akromegali

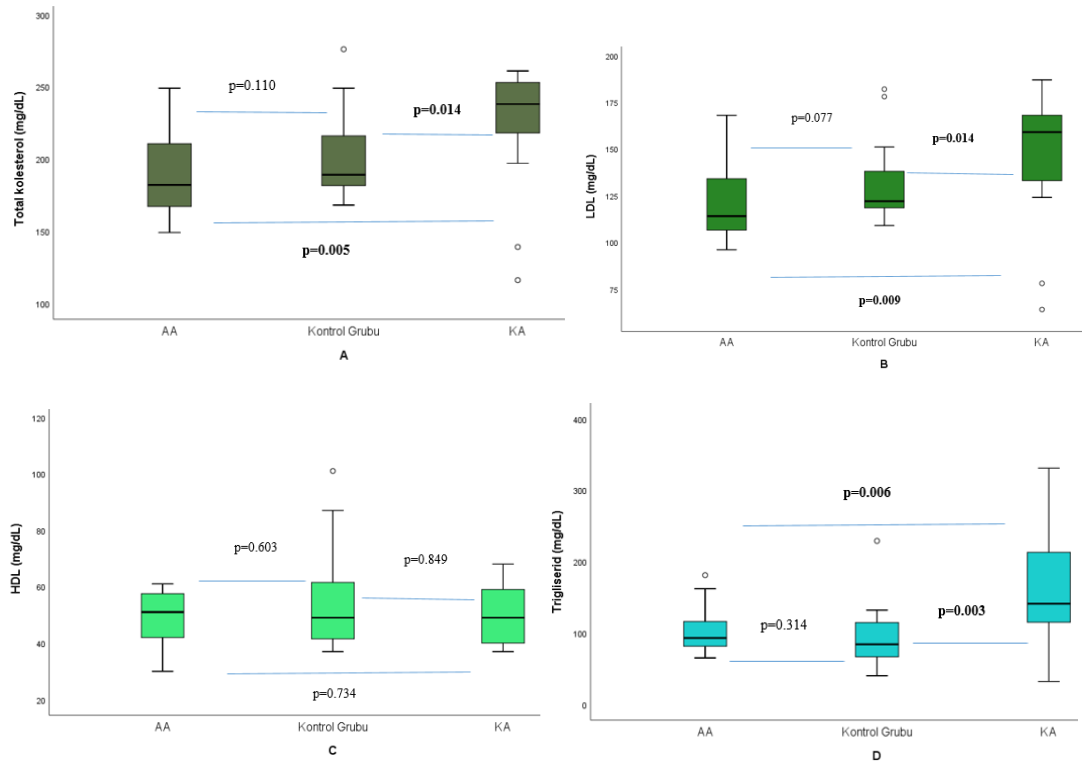
4.2.3. AA, KA ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırması

Hemoglobin düzeyi KA grubunda [13.7 gr/dL (12.6 - 14.5)] kontrol grubuna göre [14.6 gr/dL (13.7 - 15.5)] anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0.032). Beyaz küre sayısı, platelet sayısı, C-reaktif protein, kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. ALT değeri AA grubunda [16 U/L (12 - 22)] kontrol grubuna [21

U/L (17 - 29)] göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.04$). AA, KA ve kontrol grubu AST, ALP, GGT, total bilirubin, albümin ve kreatinin düzeyleri açısından birbirine benzerdi. Açlık plazma glukozu ve insülini, 75 gr OGTT sonrası 120. dk glukoz ve insülin düzeyleri, spot idrar albümin/kreatinin ve spot idrar protein/kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. HOMA-IR değeri AA grubunda [1.8 (1.4 – 3)], kontrol grubuna göre [1.3 (0.8 - 1.8)] daha yüksek bulundu ($p=0.05$). HbA1c düzeyi ise KA grubunda [% 6.2 (6 - 6.4)] kontrol grubuna [% 5.65 (5.4 - 5.9)]göre daha yüksekti ($p=0.001$). HDL düzeyleri açısından gruplar birbirine benzerken, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri KA grubunda hem AA hem de kontrol grubuna göre daha yüksekti (Şekil 4.2.) (Tablo 4.7).

Hormonal parametrelerin gruplar arası dağılımı incelendiğinde AA grubunda GH düzeyi [4.98 ng/mL (2.45 - 8.97)], KA grubu [0.49 ng/mL (0.34 - 1.39)] ve kontrol grubuna [0.28 ng/mL (0.09 - 0.93)] göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Ortanca IGF-1 düzeyi AA grubunda 493.8 ng/mL (371.5 - 771.1), KA grubunda 232.1 ng/mL (153.4 - 277.8) ve kontrol grubunda 159.5 ng/mL (105 - 207.4) olarak bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında IGF-1 düzeyi AA grubunda KA grubu ve kontrol grubuna göre (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$), KA grubunda ise kontrol grubuna göre ($p=0.030$) anlamlı derece daha yüksekti. TSH düzeyleri gruplar arasında benzer iken, serbest T4 düzeyi AA grubunda [9.61 pmol/L (7.86 - 10.89)] kontrol grubuna göre [10.74 pmol/L (9.88 - 11.81)] daha düşük bulundu ($p=0.021$). sT3/sT4 oranının AA grubunda [0.56 (0.5 - 0.69)], kontrol grubuna göre [0.48 (0.45 - 0.56)] daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.030$). ACTH düzeyi AA grubu ve KA grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek iken (sırasıyla $p=0.030$, $p=0.01$), kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Prolaktin, FSH, LH, estradiol ve testosteron düzeyleri gruplar arasında benzerdi. PTH düzeyi KA grubunda [57.8 pg/mL (47.9 - 103.7)] kontrol grubuna [44.2 pg/mL (35.8 – 56)] daha yüksek iken ($p=0.035$), 25-OH vitamin D düzeyi gruplar arasında benzerdi.

Ortanca ANGPTL-8 düzeyi ise AA grubunda 0.89 ng/mL (0.69 - 1.2), KA grubuna 0.61 ng/mL (0.53 - 0.7) ve kontrol grubunda 0.67 ng/mL (0.62 - 0.92) olarak bulundu. ANGPTL-8 düzeyi KA grubunda, AA grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük iken ($p=0.006$), kontrol grubuna göre daha düşük olma eğilimindeydi ($p=0.068$) (Tablo 4.7).



Şekil 4.2. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grupları Arasında Lipit Parametrelerinin Dağılım Grafiği

AA: Aktif Akromegali, KA: Kontrollü Akromegali, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Tablo 4.7. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	Kontrol Grubu (n:19)	p-1*	p-2*	p-3*
Hemoglobin (gr/dL)	14.4 [13.2 - 15.5]	13.7 [12.6 - 14.5]	14.6 [13.7 - 15.5]	0.755	0.032	0.100
WBC ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	6.6 [5.6 - 7.9]	6.1 [5.5 - 8.6]	6 [5.4 - 7.7]	0.579	0.800	0.637
Platelet ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	226 [182 - 260]	266 [206 - 324]	247 [202 - 259]	0.532	0.303	0.113
C-reaktif protein (mg/dL)	0.25 [0.13 - 0.39]	0.36 [0.22 - 0.52]	0.4 [0.24 - 0.5]	0.099	0.949	0.108
ALT (U/L)	16 [12 - 22]	20 [14 - 27]	21 [17 - 29]	0.040	0.302	0.167
AST (U/L)	19 [15 - 21]	19 [17 - 29]	20 [18 - 25]	0.223	0.679	0.569
ALP (U/L)	67 [57 - 79]	68 [61 - 79]	75 [54 - 81]	0.795	0.800	0.925
GGT (U/L)	16 [13 - 23]	21 [15 - 28]	21 [15 - 33]	0.082	0.679	0.240
Total bilirubin (mg/dL)	0.61 [0.52 - 0.94]	0.54 [0.46 - 0.62]	0.58 [0.47 - 0.69]	0.306	0.557	0.145
Albümin (g/dL)	4.32 [4.17 - 4.47]	4.32 [4.24 - 4.5]	4.47 [4.34 - 4.63]	0.052	0.071	0.748
Kreatinin (mg/dL)	0.81 [0.63 - 0.91]	0.76 [0.68 - 0.87]	0.84 [0.65 - 1.01]	0.205	0.437	0.955

Tablo 4.7. (Devamı) Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	Kontrol Grubu (n:19)	p-1*	p-2*	p-3*
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	102 [89 - 124]	107 [98 - 110]	100 [89 - 106]	0.298	0.059	0.692
75 gr OGTT 120. dk plazma glukozu (mg/dL)	116 [84 - 134]	114 [86 - 144]	93 [79 - 126]	0.510	0.297	0.752
Açlık insülin (µIU/mL)	8 [5.54 - 10.16]	5.9 [4.09 - 12.94]	6.17 [4.44 - 7.27]	0.077	0.680	0.606
75 gr OGTT 120. dk plazma insülin düzeyi (µIU/mL)	25.53 [9.24 - 50.71]	26.84 [16.3 - 52.49]	20.19 [10.78 - 40.91]	0.456	0.245	0.724
HbA1c (%)	5.95 [5.8 - 6.5]	6.2 [6 - 6.4]	5.65 [5.4 - 5.9]	0.054	0.001	0.247
HOMA-IR	1.8 [1.4 - 3]	1.6 [1.1 - 3.6]	1.3 [0.8 - 1.8]	0.05	0.204	0.558
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/gün)	7.39 [4.32 - 56.46]	6.76 [4.66 - 12.99]	4.4 [2.86 - 8.69]	0.089	0.076	0.917
Spot idrar protein/kreatinin (mg/gün)	84.29 [66.46 - 116.62]	84.16 [57.33 - 91.71]	64.23 [42.31 - 96.98]	0.096	0.285	0.477
Total kolesterol (mg/dL)	182 [163 - 220]	238 [218 - 253]	189 [180 - 218]	0.110	0.014	0.005
LDL (mg/dL)	114 [105 - 142]	159 [133 - 168]	122 [118 - 144]	0.077	0.014	0.009
HDL (mg/dL)	51 [39 - 58]	49 [40 - 59]	49 [41 - 63]	0.603	0.849	0.734
Trigliserid (mg/dL)	93 [81 - 117]	141 [115 - 213]	84 [65 - 116]	0.314	0.003	0.006
25-OH-vitamin D (µg/L)	19 [10.89 - 26.85]	17.11 [7.91 - 22.29]	17.41 [6.4 - 26.18]	0.563	0.843	0.558
PTH (pg/mL)	44.4 [28.6 - 59.7]	57.8 [47.9 - 103.7]	44.2 [35.8 - 56]	0.703	0.035	0.086
TSH (uIU/mL)	1.82 [1.14 - 2.75]	1.75 [1.15 - 2.39]	1.94 [1.41 - 3.17]	0.435	0.350	0.777
Serbest T4 (pmol/L)	9.61 [7.86 - 10.89]	9.96 [8.97 - 11.16]	10.74 [9.88 - 11.81]	0.021	0.090	0.584
Serbest T3 (pmol/L)	5.53 [5.27 - 5.98]	5.18 [4.75 - 5.41]	5.22 [4.9 - 6.16]	0.358	0.168	0.030
sT3/sT4 oranı	0.56 [0.5 - 0.69]	0.5 [0.46 - 0.58]	0.48 [0.45 - 0.56]	0.030	0.788	0.093
ACTH (pg/mL)	24.7 [17.1 - 41.7]	24.6 [20.5 - 50]	15.7 [13.5 - 25.4]	0.030	0.01	0.756
Kortizol (µg/dL)	10.21 [9.52 - 12.26]	10.37 [8.56 - 13.1]	12.12 [8.91 - 13.28]	0.755	0.849	0.855
FSH (mIU/mL)	5.15 [3.47 - 13.11]	5.69 [3.09 - 12.27]	5.69 [3.24 - 7.63]	0.822	0.727	0.880
LH (mIU/mL)	3.11 [1.67 - 6.69]	2.34 [0.78 - 4.72]	3.8 [1.89 - 5.55]	0.742	0.145	0.282
Estradiol (pg/mL)	23 [12 - 39]	22.65 [19 - 28]	31 [23 - 39]	0.144	0.120	0.777
Testosteron (ng/dL)	267.06 [23.51 - 372.46]	42.82 [24.31 - 267.34]	208.21 [29.42 - 376.55]	0.771	0.303	0.485
GH (ng/mL)	4.98 [2.45 - 8.97]	0.49 [0.34 - 1.39]	0.28 [0.09 - 0.93]	< 0.001	0.051	< 0.001
IGF-1 (ng/mL)	493.8 [371.5 - 771.1]	232.1 [153.4 - 277.8]	159.5 [105 - 207.4]	< 0.001	0.030	< 0.001
PRL (ng/mL)	8.24 [4.53 - 16.1]	8.54 [6.95 - 9.76]	9.88 [6.7 - 13.12]	0.640	0.132	0.664
ANGPTL-8 (ng/mL)	0.89 [0.69 - 1.2]	0.61 [0.53 - 0.7]	0.67 [0.62 - 0.92]	0.140	0.068	0.006

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ACTH: Adrenokortikotrop hormon, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANGPTL-8:Angiopietin benzeri protein-8, AST: Aspartat aminotransferaz, FSH: Folikül uyarıcı hormon, GGT: Gama-glutamyl transferaz, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, IGF-1:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LH: Luteinleştirici hormon, PRL: Prolaktin, PTH: Paratiroid hormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, WBC: Beyaz küre sayısı

*p-1;Aktif Akromegali vs Kontrol Grubu, p-2; Kontrollü Akromegali vs Kontrol Grubu, p-3; Aktif akromegali vs Kontrollü Akromegali

4.2.4. AA, KA ve Kontrol Grubunun Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliği Açısından Karşılaştırılması

Noninvaziv hepatosteatoz skorlarından HSI gruplar arasında benzerken, FLI ve TyG indeksi KA grubunda [sırasıyla 69 (52 – 84) ve 9.04 (8.83 – 9.32)], AA grubu [sırasıyla 38 (25– 70) ve 8.5 (8.14 – 8.92)] ve kontrol grubuna göre [sırasıyla 49 (33– 66) ve 8.36 (8.15 – 8.61)] daha yüksekti (FLI için sırasıyla $p=0.030$ ve $p=0.029$; TyG indeksi için sırasıyla $p=0.022$ ve $p=0.001$). TyG indeksine göre AA hastalarından sekizi (% 53.3), KA hastalarından 15'i (% 88.2) ve kontrol grubundan beş (% 26.3) kişi NAFLD riski yüksek olarak değerlendirildi. TyG indeksine göre NAFLD riski, KA grubunda, AA grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.049$ ve $p<0.001$). AA grubundaki bir hastanın MRG çekimi tamamlanamadığı için, o hastaya ait karaciğer yağ oranı ve parankim sertlik değeri elde edilemedi. MRG sonucuna göre ortanca karaciğer yağ oranı AA grubunda % 1.75 (1.4 - 2.6), KA grubunda % 6.5 (2 - 9.2) ve kontrol grubunda ise % 3.5 (2 - 6.6) idi. Karaciğer yağ oranı AA grubunda KA grubuna göre anlamlı düzeyde düşükken ($p=0.026$), AA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olma eğilimindeydi. KA grubu ve kontrol grubu arasında ise karaciğer yağ oranı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. MRG sonuçlarına göre AA grubunda hiçbir hasta NAFLD tanısı almazken, KA grubunda 10 hasta (%58.8) ve kontrol grubunda ise beş (% 26.3) kişi NAFLD tanısı aldı. NAFLD prevalansı, KA grubunda AA grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubu ve KA grubu NAFLD prevalansı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.09$). AA grubunda ise kontrol grubuna göre NAFLD prevalansı daha düşük olma eğilimindeydi ve bu eğilim istatistiksel açıdan anlamsız olmakla beraber ($p=0.057$), klinik olarak anlamlıydı. Gruplar NAFLD şiddeti açısından karşılaştırıldığında KA grubunda yedi (% 41.1) hastada NAFLD yok iken, dokuz (% 52.9) hastada hafif şiddette NAFLD, bir (% 5.8) hastada ise orta şiddette NAFLD vardı. Kontrol grubunda 14 (% 73.6) kişide NAFLD yok iken, beş (% 26.3) kişide hafif şiddette NAFLD saptandı. AA grubunda ise NAFLD tanısı alan hiçbir hasta yoktu. NAFLD şiddeti açısından değerlendirildiğinde KA grubu ve AA grubu arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.001$) (Tablo 4.8).

Noninvaziv fibrozis skorlarından NFS, APRI ve FIB-4 skoru ve riski gruplar arasında benzerken, ortanca BARD skoru AA grubunda [3 (2 – 4)] kontrol grubuna göre [2 (1 – 3)] daha yüksekti (p=0.018). BARD skoruna göre AA grubunda 15 (% 100) hasta, KA grubunda 15 (% 88.2) hasta ve kontrol grubunda 13 (% 68.4) kişi fibrozis riski yüksek olarak bulundu ve bu fark AA grubu ve kontrol grubu arasında anlamlıydı (p=0.02). MRE ile elde edilen ortanca karaciğer parankim sertliği, fibrozis varlığı ve fibrozis şiddeti açısından gruplar birbirine benzerdi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Gruplarında Noninvaziv Skorların, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	Kontrol Grubu (n:19)	p-1*	p-2*	p-3*
HSI	37.6 [35.4 - 39.9]	39 [36.5 - 42.1]	40 [37 - 41.3]	0.089	0.862	0.174
HSI riski (n, %)						
Yok	-	-	1 (% 5.2)	1	1	1
Belirsiz	4 (% 26.6)	4 (% 23.5)	4 (% 21)			
Var	11 (% 73.3)	13 (% 76.4)	14 (% 73.6)			
FLI	38 [25 - 70]	69 [52 - 84]	49 [33 - 66]	0.386	0.029	0.030
FLI riski (n, %)						
Düşük	4 (% 26.6)	2 (% 11.7)	2 (% 10.5)	0.53	0.086	0.06
Belirsiz	7 (% 46.6)	3 (% 17.6)	10 (% 52.6)			
Yüksek	4 (% 26.6)	12 (% 70.5)	7 (% 36.8)			
TyG indeksi	8.5 [8.14 – 8.92]	9.04 [8.83 – 9.32]	8.36 [8.15 – 8.61]	0.314	0.001	0.022
TyG indeksi risk						
NAFLD riski düşük	7 (% 46.6)	2 (% 11.7)	14 (% 73.6)	0.11	<0.001	0.049
NAFLD riski yüksek	8 (% 53.3)	15 (% 88.2)	5 (% 26.3)			
Karaciğer yağ oranı (%)	1.75 [1.4 - 2.6]	6.5 [2 - 9.2]	3.5 [2 - 6.6]	0.071	0.210	0.026
NAFLD (n, %)	-	10 (% 58.8)	5 (% 26.3)	0.057	0.09	<0.001
Hepatosteatoz şiddeti (n, %)						
Yok	14 (% 100)	7 (% 41.1)	14 (% 73.6)	0.057	0.09	0.001
Hafif	-	9 (% 52.9)	5 (% 26.3)			
Orta	-	1 (% 5.8)	-			
Şiddetli	-	-	-			
NFS	-1.53 [-1.89 - -0.04]	-1.81 [-2.4 - -0.57]	-1.9 [-2.7 - -0.92]	0.176	0.288	0.417
NFS risk (n, %)						
Düşük	8 (% 53.3)	10 (% 58.8)	13 (% 68.4)	0.37	0.55	1
Belirsiz	7 (% 46.6)	7 (% 41.1)	6 (% 31.5)			
Yüksek	-	-	-			

Tablo 4.8. (Devamı) Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Gruplarında Noninvaziv Skorların, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı

APRI	0.19 [0.14 - 0.33]	0.21 [0.14 - 0.28]	0.24 [0.16 - 0.28]	0.543	0.546	0.865
APRI risk (n, %)						
Fibrozis yok	15 (% 100)	17 (% 100)	19 (% 100)			
Hafif karaciğer hasarı	-	-	-	-	-	-
Ciddi fibrozis	-	-	-			
Siroz riski	-	-	-			
BARD	3 [2 - 4]	3 [2 - 3]	2 [1 - 3]	0.018	0.170	0.230
BARD riski (n, %)						
Düşük	-	2 (% 11.7)	6 (% 31.5)	0.02	0.24	0.47
Yüksek	15 (% 100)	15 (% 88.2)	13 (% 68.4)			
FIB-4	0.9 [0.71 - 1.19]	0.97 [0.56 - 1.35]	0.86 [0.57 - 1.09]	0.521	0.536	0.985
FIB-4 riski (n, %)						
Düşük	12 (% 80)	11 (% 64.7)	16 (% 84.2)	1	0.26	0.441
Belirsiz	3 (% 20)	6 (% 35.2)	3 (% 15.7)			
Yüksek	-	-	-			
Karaciğer parankim sertliği (kPa)	2.31 [2.07 - 2.5]	2.29 [2.11 - 2.41]	2.17 [1.97 - 2.43]	0.316	0.216	0.984
Fibrozis varlığı (n, %)						
Yok	11 (% 78.5)	13 (% 76.4)	17 (% 89.4)	0.63	0.39	1
Var	3 (% 21.4)	4 (% 23.5)	2 (% 10.5)			
Fibrozis şiddeti (n, %)						
Normal	11 (% 78.5)	13 (% 76.4)	17 (% 89.4)			
İnflamasyon	2 (% 14.2)	3 (% 17.6)	2 (% 10.5)	0.6	0.48	1
Evre 1-2	1 (% 7.1)	1 (% 5.8)	-			
Evre 2-3	-	-	-			
Evre 3-4	-	-	-			
Evre 4	-	-	-			

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

APRI: AST/Platelet Oranı İndeksi, FIB-4: Fibrozis-4 İndeksi, FLI: Yağlı karaciğer indeksi, HSI: Hepatosteatoz İndeksi, NAFLD: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, NFS: NAFLD Fibrozis Skoru, TyG İndeksi: Trigliserid-Glukoz İndeksi

*p-1; Aktif Akromegali vs Kontrol Grubu, p-2; Kontrollü Akromegali vs Kontrol Grubu, p-3; Aktif akromegali vs Kontrollü Akromegali

4.2.5. AA, KA ve Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas-Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Karşılaştırılması

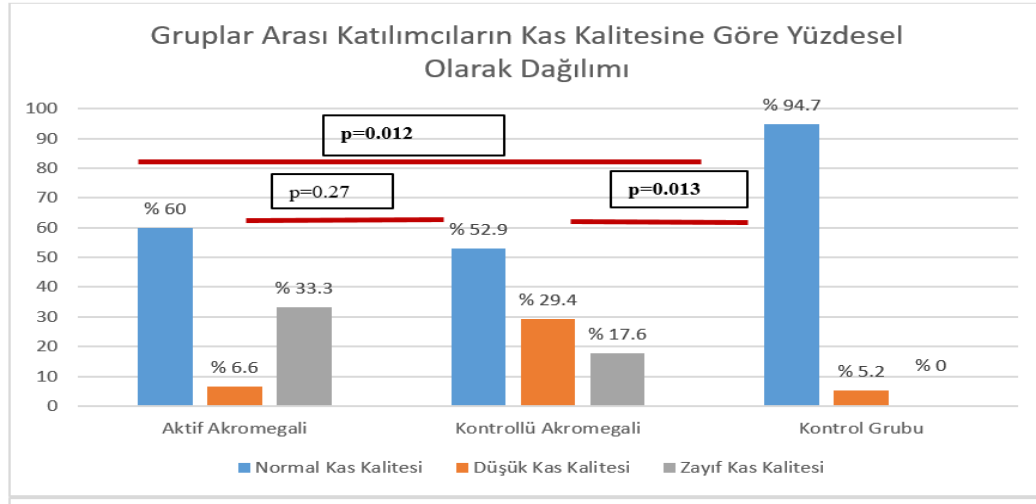
AA hastalarından bir tanesi çekimi tamamlayamadığı için o hastaya ait MRG verileri mevcut değildi. AA grubundaki dört hastada ise teknik sebepler nedeniyle MRG parametrelerinden paraspinal kas yağ yüzdesi ve vertebral yağ yüzdesi elde edilemedi. SAT açısından gruplar birbirine benzerken, visseral adipoz doku (VAT) AA hastalarında [43.92 cm² (8.97 - 90.73)], KA hastalarına [101.28 cm² (90.15 -

151.29]) ve kontrol grubuna [87.97 cm² 63.7 - 163.62] göre daha düşüktü (sırasıyla p=0.005 ve p=0.029). SAT/VAT oranı ise KA grubunda [1.57 (1.14 - 2.69)], AA grubuna [2.94 (2.51 - 3.78)] göre anlamlı düzeyde düşüktü (p=0.017). Paraspinal kas alanı, paraspinal kas yağ yüzdesi, TAMA ve TAMI açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.9).

Vertebra yağ oranı, KA hastalarında [% 56.5 (52.7 - 61.7)], AA hastaları [% 43.75 (40 - 56)] ve kontrol grubuna [% 42.6 (38.2 - 54.2)] göre daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0.04 ve p=0.001). Toplam KMD, toplam KMD yüzdelik dilimi ve omurga KMD değeri açısından gruplar birbirine benzerken, pelvis KMD değeri KA grubunda [0.97 g/cm² (0.88 - 1.04)], kontrol grubuna göre [1.08 g/cm² (0.99 - 1.16)] anlamlı düzeyde düşüktü (p=0.02). Her üç grupta da DXA ile elde edilen toplam KMD değerine göre osteoporoz tanısı alan hasta yoktu. AA grubunda üç (% 20) hasta, KA grubunda beş (% 31.2) hasta ve kontrol grubunda ise bir (% 5.2) kişi osteopenik olarak saptandı, ancak gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu. (Tablo 4.9).

DXA ile elde edilen kas kütlesi ölçümlerinden ASM, ASM/VKİ ve RSMI değerlerinde gruplar arasında fark yoktu. ASM, ASM/VKİ, RSMI, TAMI'ye göre ayrı ayrı veya herhangi bir parametreye göre azalmış kas kütlesi prevalansı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. El kavrama gücü, kuadriseps kas gücü, yürüme hızı ve aktivite durumları gruplar arasında benzerdi. El kavrama gücü için erkeklerde <26 kg, kadınlarda ise <16 kg değerleri referans alındığında AA, KA ve kontrol grubunda el kavrama gücü düşük olan birey saptanmadı. Kas kalitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilen el kavrama gücünün ASM'ye oranı, KA grubunda [1.57 (1.36 - 1.79)], kontrol grubuna [1.77 (1.67 - 1.93)] göre daha düşüktü (p=0.008). Kas kalitesine göre AA grubunda dokuz (% 60) hasta normal kas kalitesinde, bir (% 6.6) hasta düşük kas kalitesinde ve beş (% 33.3) hasta zayıf kas kalitesinde saptanırken, KA grubunda kas kalitesi dokuz (% 52.9) hastada normal kalitede, beş (%29.4) hastada düşük kalitede ve üç (% 17.6) hastada ise zayıf kalitede bulundu. Kontrol grubunda ise 18 (%94.7) kişi normal kas kalitesinde, bir (% 5.2) kişi düşük kalitesinde saptanırken, kas kalitesi zayıf olan kimse yoktu. Kas kalitesine göre ortaya çıkan bu dağılım kontrol grubu ve AA (p=0.012) ile kontrol

grubu ve KA (p=0.013) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturuyordu. (Tablo 4.9.) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Katılımcıların Kas Kalitesine Göre Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve Kontrol Grupları Arası Yüzdesele Dağılım

Tablo 4.9. Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve kontrol grubunda MRG, Kas ve Kemik Parametrelerinin Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	Kontrol Grubu (n:19)	p-1*	p-2*	p-3*
Subkütan adipoz doku (SAT, cm ²)	148.65 [100.37 - 202.7]	174.2 [143.6 - 242.8]	210.99 [138.16 - 248.93]	0.094	0.669	0.190
Visseral adipoz doku (VAT, cm ²)	43.92 [28.97 - 90.73]	101.28 [90.15 - 151.29]	87.97 [63.7 - 163.62]	0.029	0.303	0.005
SAT/VAT	2.94 [2.51 - 3.78]	1.57 [1.14 - 2.69]	2.36 [1.39 - 3.86]	0.216	0.318	0.017
Paraspinal kas alanı (cm ²)	72.15 [57.3 - 91.12]	62.68 [57.84 - 87.82]	69.55 [57.81 - 82.27]	0.855	0.788	0.874
Paraspinal kas yağ yüzdesi (%)	9.9 [7.3 - 12.4]	11.2 [9.5 - 15.5]	12 [8.3 - 15.9]	0.614	0.496	0.248
Total abdominal kas alanı (cm ²)	143.47 [109.76 - 170.8]	132.07 [114.5 - 156.8]	144.27 [112.99 - 161.92]	0.743	0.937	0.606
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	47.94 [42.88 - 56.66]	44.98 [40.99 - 50.83]	44.79 [41.37 - 55.35]	0.827	0.579	0.361
Total abdominal iskelet kası indeksine göre kas kütlesi düşük olanlar (n, %)	6 (% 42.8)	11 (% 64.7)	9 (% 47.3)	0.8	0.296	0.224
Vertebral yağ oranı (%)	43.75 [40 - 56]	56.5 [52.7 - 61.7]	42.6 [38.2 - 54.2]	0.536	0.001	0.040
Kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ²)	1.13 [1.08 - 1.24]	1.1 [1.08 - 1.18]	1.19 [1.12 - 1.23]	0.349	0.141	0.720
KMD yüzdesele dilim (%)	35 [19 - 59]	42 [15 - 48]	54 [37 - 65]	0.187	0.087	0.777
Omurga KMD (g/cm ²)	1.17 [1.05 - 1.41]	1.2 [1.06 - 1.29]	1.23 [1.16 - 1.26]	0.615	0.476	1

Tablo 4.9. (Devamı) Aktif Akromegali, Kontrollü Akromegali ve kontrol grubunda MRG, Kas ve Kemik Parametrelerinin Dağılımı

Değişken	Aktif Akromegali (n:15)	Kontrollü Akromegali (n:17)	Kontrol Grubu (n:19)	p-1*	p-2*	p-3*
Pelvis KMD (g/cm ²)	0.98 [0.87 - 1.08]	0.97 [0.88 - 1.04]	1.08 [0.99 - 1.16]	0.080	0.020	0.721
Kemik kütlesi (n, %)						
Normal						
Osteopenik	12 (% 80)	11 (% 68.7)	18 (% 94.7)	0.299	0.081	0.69
Osteoporotik	3 (% 20)	5 (% 31.2)	1 (% 5.2)			
	-	-	-			
Appendikular kas kütlesi (ASM, kg)	25.77 [20.35 - 28.39]	23.78 [19.8 - 28.96]	23.79 [18.64 - 28.12]	0.140	0.646	0.806
ASM'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	-	-	1 (% 5.2)	1	1	-
ASM/VKİ (m ²)	0.91 [0.69 - 0.98]	0.71 [0.63 - 0.98]	0.77 [0.67 - 0.96]	0.415	0.912	0.610
ASM/VKİ'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	1 (% 6.6)	-	2 (% 10.5)	1	0.49	0.47
Rölatif iskelet kas indeksi (RSML, kg/m ²)	8.68 [7.78 - 9.49]	8.48 [7.64 - 9.02]	8.43 [7.28 - 9.03]	0.306	0.775	0.396
RSML'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	-	-	1 (% 5.2)	1	1	-
Herhangi bir kritere göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	6 (% 40)	11 (% 64.7)	11 (% 57.8)	0.3	0.68	0.16
El kavrama gücü	39 [28 - 49]	34 [30 - 50]	40 [34 - 48]	0.487	0.253	0.910
El kavrama gücü düşük olan hasta sayısı (n, %)	-	-	-	-	-	-
El kavrama gücü/ASM	1.67 [1.15 - 1.9]	1.57 [1.36 - 1.79]	1.77 [1.67 - 1.93]	0.171	0.008	0.806
Kas kalitesi (n, %)						
Normal	9 (% 60)	9 (% 52.9)	18 (% 94.7)	0.012	0.013	0.27
Düşük	1 (% 6.6)	5 (% 29.4)	1 (% 5.2)			
Zayıf	5 (% 33.3)	3 (% 17.6)	-			
Kuadriseps kas gücü (kg)	30.05 [28.4 - 33.4]	32.2 [29.9 - 35.4]	30.1 [28.1 - 33.4]	0.884	0.183	0.147
Yürüme hızı (m/sn)	1.64 [1.6 - 1.89]	1.62 [1.53 - 1.88]	1.63 [1.6 - 2]	0.985	0.297	0.298
Aktivite durumu (n, %)						
İnaktif	6 (% 46.1)	7 (% 46.6)	6 (% 35.2)	0.9	0.19	0.44
Minimal aktif	5 (% 38.4)	8 (% 53.3)	7 (% 41.1)			
Çok aktif	2 (% 15.3)	-	4 (% 23.5)			

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ASM: Apendiküler kas kütlesi, KMD: Kemik mineral dansitesi, RSML: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

*p-1; Aktif Akromegali vs Kontrol Grubu, p-2; Kontrollü Akromegali vs Kontrol Grubu, p-3; Aktif akromegali vs Kontrollü Akromegali

4.3. Prolaktinoma Hastalarının Kendi Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

4.3.1. Prolaktinoma Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Tedavi Açısından İncelenmesi

Prolaktinoma hastalarının sekizi (% 66.6) kadın, dördü (% 33.3) erkekti. Prolaktinoma grubundaki hastaların ortalama yaşları 34.3 yıl (28.9 - 41.6) iken, ortalama tanı yaşları 30.5 yıl (26.5 - 37.5) olarak bulundu. Ortalama tanı süreleri 2.65 yıl (0.6 - 5.15), tanı anındaki ortalama prolaktin düzeyleri 154.41 ng/mL (110.78 - 4682.73) ve tanı anındaki ortalama adenom boyutu 9 mm (4 – 25) idi. Tanı anında hastaların sekizinin (% 66.6) adenomu suprasellar uzanım göstermezken, üç (% 25) hastada suprasellar uzanım mevcuttu, bir (% 8.3) hastanın ise tanı anındaki suprasellar uzanım gösterip göstermediği bilinmiyordu. Hastalardan beşi (% 41.6) transsfenoidal cerrahi ile opere olmuştu. Tanı anında hastaların altısında (% 50) mikroadenom, beşinde (% 41.6) makroadenom varken, hastalardan birinin (% 8.3) tanı anındaki adenom durumu bilinmiyordu. Opere olan beş hastanın adenomları patolojik olarak granülasyon ve hormon ekspresyonu açısından değerlendirildi. Üç (% 25) hastanın adenomu seyrek granüllü, iki (% 16.6) hastanın adenomu yoğun granüllü idi. Dört (% 33.3) hastanın adenomu sadece prolaktin eksprese ederken, bir (% 5.8) hastanın adenomu ise GH + prolaktin eksprese ediyordu. Sadece bir (% 5.8) hasta radyoterapi almıştı. Hastaların ikisi (% 16.6) tedavisiz izlemde iken, üçü (% 25) yeni tanı almıştı ve yedisi (% 58.3) bromokriptin tedavisi almaktaydı. Hormon replasman tedavisi alan üç (% 25) hasta mevcuttu. Bu hastalardan biri (%5.8) L-tiroksin + glukokortikoid, bir (% 5.8) hasta testosteron ve bir (% 5.8) hasta da östrojen replasmanı almaktaydı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Prolaktinoma Hastalarının Klinik, Adenom Özellikleri ve Tedavi Yöntemleri

Değişken	Prolaktinoma (n:12)
Tanı yaşı (yıl)	30.5 [26.5 - 37.5]
Tanı süresi (yıl)	2.65 [0.6 - 5.15]
Tanı anı prolaktin (ng/mL)	154.41 [110.78 - 4682.73]
Kitle uzanımı (n, %)	
Suprasellar uzanım yok	8 (% 66.6)
Suprasellar uzanım var	3 (%25)
Bilinmiyor	1 (% 8.3)
Tanı anındaki adenom boyutu (mm)	9 [4 - 25]
Adenom boyutu (n, %)	
Mikroadenom	6 (% 50)
Makroadenom	5 (% 41.6)
Bilinmiyor	1 (% 8.3)
Operasyon durumu (n, %)	
Opere olmadı	7 (% 58.3)
Opere oldu	5 (% 41.6)
Patoloji (n, %)	
Seyrek granüllü	3 (%25)
Yoğun granüllü	2 (% 16.6)
Bilinmiyor	7 (% 58.3)
Adenomun hormon ekspresyonu (n, %)	
GH + PRL	1 (% 5.8)
PRL	4 (% 33.3)
Plurihormonal	-
Radyoterapi (n, %)	
RT aldı	1 (% 8.3)
RT almadı	11 (%91.6)
Medikal tedavi (n, %)	
Tedavisiz izlemde	2 (% 16.6)
Yeni tanı	3 (% 25)
SRL	-
SRL + bromokriptin	-
SRL+pegvisomant	-
Bromokriptin	7 (% 58.3)
SRL+pegvisomant+bromokriptin	-
Hormon replasmanı	
L-tiroksin	1 (% 8.3)
Kortikosteroid	1 (% 8.3)
Testosteron/ Östrojen	2 (% 16.6)

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

GH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, PRL: Prolaktin, RT: Radyoterapi SRL: Somatostatin reseptör ligandı

4.3.2. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikler, Klinik ve Vücut Kompozisyonu Açısından Karşılaştırılması

Hem prolaktinoma hem de kontrol grubunda bulunan 12 kişiden sekizi (% 66.6) kadın, dördü (% 33.3) erkekti. Ortanca yaş prolaktinoma grubunda 34.3 yıl [28.9 - 41.6], kontrol grubunda 33.2 yıl [28.15 - 40.8] olarak bulundu ve gruplar yaş açısından birbirine benzerdi ($p=0.707$). Boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı açısından gruplar arasında fark yoktu. DXA ile değerlendirilen vücut kompozisyon analizleri incelendiğinde yağsız doku miktarı, yağsız doku yüzdesi, toplam yağ miktarı, vücut yağ yüzdesi, android yağ oranı, jinoid yağ oranı, A/G oranı ve dinlenim metabolizma hızları açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Visseral adiposite indeksi ortanca değeri prolaktinoma grubunda 2.45 [1.65 - 3.14], kontrol grubunda ise 1.75 [0.9 - 2.8] idi. Prolaktinoma grubunda beş (% 41.6), kontrol grubunda ise dört (% 33.3) kişide ciddi adipoz doku disfonksiyonu saptandı. Visseral adiposite indeksi ve adipoz doku disfonksiyonu dağılımı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.11).

Sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar birbirine benzerdi. Prolaktinoma grubunda bir (% 8.3) kişide diabetes mellitus, iki (% 16.6) kişide hipertansiyon ve 10 (%83.3) kişide dislipidemi saptandı. Kontrol grubunda sekiz (% 66.6) kişide dislipidemi vardı. Kontrol grubundaki bireylerde diabetes mellitus ve hipertansiyonu saptanmadı. Dislipidemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon prevalansı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonları

Değişken	Prolaktinoma (n:12)	Kontrol Grubu (n:12)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	8/4	8/4	1
Yaş (yıl)	34.3 [28.9 - 41.6]	33.2 [28.15 - 40.8]	0.707
Boy (cm)	1.65 [1.61 - 1.75]	1.71 [1.64 - 1.77]	0.311
Vücut ağırlığı (kg)	82 [61 - 99]	84 [64.5 - 94]	0.862
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	30.9 [24.35 - 33.45]	29.45 [23.55 - 33.15]	0.623
Bel çevresi (cm)	97.5 [83.5 - 112]	97.5 [84 - 105]	0.977
Kalça çevresi (cm)	106.5 [98.5 - 114.5]	109.5 [100.5 - 116.5]	0.623
Bel/kalça oranı	0.87 [0.84 - 0.95]	0.86 [0.8 - 0.95]	0.544
Yağsız doku miktarı (kg)	42.9 [36.94 - 56.05]	44.22 [38.28 - 57.72]	0.603
Yağsız doku yüzdesi (%)	54.1 [53.3 - 61.7]	57.6 [52.9 - 63.2]	0.689
Visseral adiposite indeksi	2.45 [1.65 - 3.14]	1.75 [0.9 - 2.8]	0.356
Adipoz doku disfonksiyonu (n, %)			
Yok	6 (% 50)	8 (% 66.6)	0.69
Hafif	-	-	
Orta	1 (% 8.3)	-	
Ciddi	5 (% 41.6)	4 (% 33.3)	
Toplam yağ miktarı (kg)	34.86 [23.95 - 39.1]	31.42 [21.95 - 42.72]	1
Vücut yağ oranı (%)	44.05 [36.2 - 45.05]	40.75 [35.25 - 45.05]	0.644
Android yağ yüzdesi (%)	48.8 [45.5 - 52.45]	45.75 [35.3 - 52.4]	0.341
Gynoid yağ yüzdesi (%)	44.55 [38.25 - 48.1]	44.25 [38.9 - 49.8]	0.773
A/G oranı	1.09 [0.98 - 1.23]	1.06 [0.85 - 1.22]	0.644
Dinlenme metabolizma hızı (kcal/gün)	1586 [1397 - 2192]	1630 [1466 - 2005]	0.694
Eğitim durumu (n, %)			
Okur-yazar değil	-	-	0.04
İlkokul	2 (% 16.6)	-	
Ortaokul	3 (% 25)	-	
Lise	4 (% 33.3)	1 (% 8.3)	
Üniversite	3 (% 25)	11 (% 91.6)	
Sigara (n, %)			
Hiç içmemiş	7 (% 58.3)	5 (% 41.6)	0.83
Ex-smoker	1 (% 8.3)	1 (% 8.3)	
Aktif smoker	4 (% 33.3)	6 (% 50)	
Alkol (n, %)			
Kullanmıyor	12 (% 100)	8 (% 66.6)	0.09
Sosyal içici	-	4 (% 33.3)	
Alkolik	-	-	
Diabetes mellitus (n, %)	1 (% 8.3)	-	1
Hipertansiyon (n, %)	2 (% 16.6)	-	0.48
Dislipidemi (n, %)	10 (% 83.3)	8 (% 66.6)	0.64

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

A/G oranı:Android yağ yüzdesi/jinoid yağ yüzdesi, E:Erkek, K:Kadın, kcal:kilokalori

4.3.3. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Açından Karşılaştırılması

Hemoglobin, beyaz küre sayısı, platelet sayısı gruplar arasında benzerken, CRP düzeyi prolaktinoma grubunda [0.64 mg/dL (0.39 - 0.7)], kontrol grubuna göre [0.33 mg/dL (0.18 - 0.46)] daha yüksekti ($p=0.035$). Karaciğer fonksiyon testleri, albümin ve kreatinin değerleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Açlık plazma glukozu ve insülini, 75 gr OGTT ile 120. dakika glukoz ve insülin düzeyi, HOMA-IR, lipid profili, spot idrar albümin/kreatinin oranı ve spot idrar protein/kreatinin oranı açısından gruplar birbirine benzerken, HbA1c düzeyi prolaktinoma grubunda [% 5.8 (5.7 - 6.1)], kontrol grubuna göre [% 5.6 (5.25 - 5.75)] daha yüksekti ($p=0.033$). Hormonal profil açısından gruplar kıyaslandığında prolaktinoma grubunda prolaktin düzeyi [99.86 ng/mL (86.06 - 199.98)], kontrol grubuna göre [13.31 ng/mL (10.1 - 17.07)] anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0.001$), estradiol ve IGF-1 düzeyi prolaktinoma grubunda [sırasıyla 25 pg/mL (12 - 33)] ve 126.3 ng/mL (104.8 - 144.1)], kontrol grubuna göre [sırasıyla 49 pg/mL (34 - 97)] ve 164.6 ng/mL (143.15 - 196.65)] daha düşüktü (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.013$). Diğer hormonlar ve ANGPTL-8 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermiyordu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Laboratuvar Parametrelerinin Prolaktinoma ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı

Değişken	Prolaktinoma (n:12)	Kontrol Grubu (n:12)	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	13.1 [12.7 - 14.5]	13.7 [13.2 - 16.35]	0.133
WBC ($\times 10^3$ / μ l)	7.25 [6.3 - 8.35]	7 [5.65 - 7.35]	0.544
Platelet ($\times 10^3$ / μ l)	248.5 [216.5 - 363]	246 [226 - 262]	0.773
C-reaktif protein (mg/dL)	0.64 [0.39 - 0.7]	0.33 [0.18 - 0.46]	0.035
ALT (U/L)	18.5 [12.5 - 37.5]	15.5 [12 - 37]	0.817
AST (U/L)	20.5 [16 - 26.5]	16 [15 - 22.5]	0.163
ALP (U/L)	77.5 [60 - 102]	61.5 [48 - 81.5]	0.141
GGT (U/L)	25.5 [19 - 45]	17 [12.5 - 32.5]	0.140
Total bilirubin (mg/dL)	0.5 [0.4 - 0.8]	0.64 [0.41 - 0.78]	0.707
Albümin (g/dL)	4.35 [4.23 - 4.74]	4.41 [4.34 - 4.64]	0.729
Kreatinin (mg/dL)	0.67 [0.63 - 0.73]	0.66 [0.61 - 0.8]	0.862
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	89.5 [87 - 111.5]	94 [88 - 97]	0.954

Tablo 4.12. (Devamı) Laboratuvar Parametrelerinin Prolaktinoma ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı

75 gr OGTT 120. dk plazma glukozu (mg/dL)	104.5 [81 - 126]	78 [65 - 100]	0.106
Açlık insülin (µIU/mL)	14.57 [11.09 - 15.7]	11.41 [5.9 - 14.38]	0.295
75 gr OGTT 120. dk plazma insülin düzeyi (µIU/mL)	27.64 [11.93 - 54.16]	16.82 [9.15 - 37.8]	0.391
HbA1c (%)	5.8 [5.7 - 6.1]	5.6 [5.25 - 5.75]	0.033
HOMA-IR	3.7 [2.4 - 4.4]	2.7 [1.2 - 4.5]	0.423
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/gün)	5.63 [4.07 - 9.2]	8.36 [2.84 - 30.23]	1
Spot idrar protein/kreatinin (mg/gün)	62.4 [56.53 - 72.69]	86.82 [64.94 - 170.52]	0.139
Total kolesterol (mg/dL)	187 [162.5 - 241.5]	181 [158 - 210.5]	0.564
LDL (mg/dL)	130 [98 - 170.5]	121.5 [105 - 131]	0.435
HDL (mg/dL)	41 [38 - 51]	45.5 [37 - 59.5]	0.622
Trigliserid (mg/dL)	149 [115.5 - 189.5]	89.5 [72.5 - 185.5]	0.453
25-OH-vitamin D (µg/L)	9.62 [6.19 - 14.06]	12.19 [6.8 - 13.92]	0.854
PTH (pg/mL)	48.1 [37.45 - 66.65]	52.95 [43.95 - 64]	0.564
TSH (uIU/mL)	1.92 [1.17 - 2.84]	1.77 [1.15 - 3.25]	0.862
Serbest T4 (pmol/L)	10.44 [8.49 - 10.86]	10.95 [9.51 - 11.35]	0.470
Serbest T3 (pmol/L)	5.29 [4.77 - 5.61]	5.67 [4.94 - 6.14]	0.299
sT3/sT4 oranı	0.55 [0.47 - 0.61]	0.54 [0.49 - 0.58]	0.817
ACTH (pg/mL)	27.6 [21.7 - 46.9]	17.3 [9.65 - 28.1]	0.065
Kortizol (µg/dL)	11.44 [8.98 - 16.15]	9.44 [7.73 - 16.51]	0.667
FSH (mIU/mL)	6.78 [2.28 - 9.08]	4.15 [2.99 - 6.22]	0.603
LH (mIU/mL)	2.42 [1.33 - 5.62]	4.26 [2.87 - 5.16]	0.184
Estradiol (pg/mL)	25 [12 - 33]	49 [34 - 97]	0.003
Testosteron (ng/dL)	48.99 [33.6 - 115.86]	43.75 [26.11 - 379.22]	0.792
GH (ng/mL)	0.07 [0.05 - 0.13]	0.09 [0.05 - 2.16]	0.293
IGF-1 (ng/mL)	126.3 [104.8 - 144.1]	164.6 [143.15 - 196.65]	0.013
PRL (ng/mL)	99.76 [86.06 - 199.98]	13.31 [10.1 - 17.07]	< 0.001
ANGPTL-8 (ng/mL)	0.83 [0.69 - 1.12]	0.75 [0.5 - 0.97]	0.236

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ACTH: Adrenokortikotrop hormon, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANGPTL-8: Angiopietin benzeri protein-8, AST: Aspartat aminotransferaz, FSH: Folikül uyarıcı hormon, GGT: Gama-glutamil transferaz, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LH: Luteinleştirici hormon, PRL: Prolaktin, PTH: Paratiroid hormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, WBC: Beyaz küre sayısı

4.3.4. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun Noninvaziv Hepatosteatoz ve Fibrozis Skorları, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliği Açısından Karşılaştırılması

Noninvaziv hepatosteatoz skorlarından HSI, FLI ve TyG indeksi skorları ve bu skorlara göre hepatosteatoz riski yüksek kişi sayısı gruplar arasında benzerdi. MRG ile değerlendirilen ortanca karaciğer yağ oranı prolaktinoma grubunda % 3 (2.01 - 15.2), kontrol grubunda ise % 2.5 (1.65 – 10) olarak saptandı. Karaciğer yağ oranına göre prolaktinoma grubunda beş (% 41.6) hasta, kontrol grubunda dört (% 33.3) kişi NAFLD tanısı aldı. Prolaktinoma grubunda NAFLD tanısı alan hastalardan biri (% 8.2) hafif NAFLD, dördü (% 33.3) orta şiddette NAFLD sınıfına girerken, kontrol grubunda bir (% 8.3) kişi hafif NAFLD, üç (%25) kişi ise orta şiddette NAFLD sınıfına girmektedir. Her iki grupta da şiddetli NAFLD yoktu. Gruplar karaciğer yağ oranı, NAFLD prevalansı ve NAFLD şiddeti açısından birbirine benzer bulundu.

Noninvaziv fibrozis skorlarından NFS, BARD, APRI ve FIB-4 skorları ve bu skorlara göre fibrozis riski yüksek birey sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar karaciğer parankim sertliği, fibrozis prevalansı ve fibrozis şiddeti açısından birbirine benzerdi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunda Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı

Değişken	Prolaktinoma (n:12)	Kontrol Grubu (n:12)	p değeri
HSI	40.9 [31.1 - 46.95]	40.8 [32.75 - 45.25]	0.908
HSI riski (n, %)			
Yok	2 (% 16.6)	2 (% 16.6)	1
Belirsiz	3 (% 25)	3 (% 25)	
Var	7 (% 58.3)	7 (% 58.3)	
FLI	72 [27.5 - 90]	52.5 [9.5 - 85]	0.544
FLI riski (n, %)			
Düşük	3 (% 25)	5 (% 41.6)	0.57
Belirsiz	2 (% 16.6)	3 (% 25)	
Yüksek	7 (% 58.3)	4 (% 33.3)	
TyG indeksi	8.89 [8.57 – 9.11]	8.30 [8.14 – 9.11]	0.386
TyG indeksi risk			
NAFLD riski düşük	3 (% 25)	7 (% 58.3)	0.37
NAFLD riski yüksek	9 (% 75)	5 (% 41.6)	

Tablo 4.13. (Devamı) Prolaktinoma ve Kontrol Grubunda Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı

Değişken	Prolaktinoma (n:12)	Kontrol Grubu (n:12)	p değeri
Karaciğer yağ oranı (%)	3 [2.01 - 15.2]	2.5 [1.65 - 10]	0.488
NAFLD (n, %)	5 (% 41.6)	4 (% 33.3)	1
Hepatosteatoz şiddeti (n, %)			
Yok	7 (% 58.3)	8 (% 66.6)	
Hafif	1 (% 8.3)	1 (% 8.3)	1
Orta	4 (% 33.3)	3 (% 25)	
Şiddetli	-	-	
NFS	-2.64 [-3.51 - -1.78]	-2.94 [-3.48 - -2.61]	0.386
NFS risk (n, %)			
Düşük	11 (% 91.6)	12 (% 100)	1
Belirsiz	1 (% 8.3)	-	
Yüksek	-	-	
APRI	0.19 [0.15 - 0.24]	0.17 [0.14 - 0.26]	0.954
APRI risk (n, %)			
Fibrozis yok	12 (% 100)	12 (% 100)	-
Hafif karaciğer hasarı	-	-	
Ciddi fibrozis	-	-	
Siroz riski	-	-	
BARD	2 [1.5 - 2.5]	2 [1 - 2]	0.400
BARD riski (n, %)			
Düşük	3 (% 25)	5 (% 41.6)	0.67
Yüksek	9 (% 75)	7 (% 58.3)	
FIB-4	0.48 [0.38 - 0.79]	0.5 [0.41 - 0.7]	0.954
FIB-4 riski (n, %)			
Düşük	12 (% 100)	12 (% 100)	-
Belirsiz	-	-	
Yüksek	-	-	
Karaciğer parankim sertliği (kPa)	2.22 [2 - 2.5]	2.19 [1.92 - 2.54]	0.141
Fibrozis varlığı (n, %)			
Yok	7 (% 58.3)	9 (% 75)	0.67
Var	5 (% 41.6)	3 (% 25)	
Fibrozis şiddeti (n, %)			
Normal	7 (% 58.3)	9 (% 75)	
İnflamasyon	2 (% 16.6)	3 (% 25)	0.24
Evre 1-2	3 (% 25)	-	
Evre 2-3	-	-	
Evre 3-4	-	-	
Evre 4	-	-	

Ortanca [25 persentil-75 persentil],

APRI: AST/Platelet Oranı İndeksi, FIB-4: Fibrozis-4 İndeksi, FLI: Yağlı karaciğer indeksi, HSI: Hepatosteatoz İndeksi, NAFLD: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, NFS: NAFLD Fibrozis Skoru, TyG İndeksi: Trigliserid-Glukoz İndeksi

4.3.5. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Karşılaştırılması

SAT, VAT, SAT/VAT oranı, paraspinal kas alanı, paraspinal kas yağ yüzdesi, TAMA ve TAMI değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Vertebral yağ oranı prolaktinoma grubunda [% 50 (42.2 – 54)], kontrol grubuna göre [% 41.45 (34.8 - 45.6)] daha yüksek olmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.075$). Toplam KMD, toplam KMD yüzdelerik dilim, omurga ve pelvis KMD değerleri gruplar arasında benzerdi. Toplam KMD değerine göre prolaktinoma hastalarından dördü (% 33.33) osteopenik ve biri (% 8.33) osteoporotikti. Kontrol grubunda ise iki (% 16.6) kişi osteopenik iken osteoporotik birey yoktu. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.14).

ASM, ASM/VKİ, RSMI değerleri gruplar arasında benzerdi. Herhangi bir kritere göre kas kütlesi düşük çıkan birey sayısı prolaktinoma grubunda dört (% 33.3), kontrol grubunda ise sekiz (% 66.6) idi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. El kavrama gücü, kuadriseps gücü, yürüme hızı ve aktivite durumu açısından gruplar arasında fark yoktu. Kas kalitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilen el kavrama gücü/ASM değeri prolaktinoma grubunda [1.89 (1.78 - 2.07)], kontrol grubuna [1.71 (1.49 - 1.89)] göre daha yüksek olmak eğilimindeydi ($p=0.057$). Prolaktinoma grubundaki tüm hastaların kas kalitesi normal bulunurken, kontrol grubunda sekiz (% 66.6) kişinin kas kalitesi normal, üç (% 25) kişinin düşük ve bir (% 8.3) kişinin de zayıf saptandı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Prolaktinoma ve Kontrol Grubunda MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyon ve Fonksiyonunun Dağılımı

Değişken	Prolaktinoma (n:12)	Kontrol Grubu (n:12)	p değeri
Subkütan adipoz doku (SAT, cm ²)	199.33 [130.76 - 286.09]	215.68 [135.26 - 333.93]	0.603
Visseral adipoz doku (VAT, cm ²)	109.72 [55.17 - 138.74]	58.91 [17.28 - 178]	0.564
SAT/VAT	2.29 [1.56 - 3]	4.74 [1.83 - 7.6]	0.184
Paraspinal kas alanı (cm ²)	62.26 [49.15 - 76.93]	60.78 [41.86 - 93.6]	0.817
Paraspinal kas yağ yüzdesi (%)	10.3 [9.4 - 11]	9.1 [7.2 - 10.9]	0.291
Total abdominal kas alanı (cm ²)	119.17 [97.81 - 149.53]	101.79 [88.08 - 185.64]	0.686

Tablo 4.14. (Devamı) Prolaktinoma ve Kontrol Grubunda MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyon ve Fonksiyonunun Dağılımı

Değişken	Prolaktinoma (n:12)	Kontrol Grubu (n:12)	p değeri
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	43 [39.15 - 50.94]	36.26 [30.95 - 58.65]	0.525
Total abdominal iskelet kası indeksine göre kas kütlesi düşük olanlar (n, %)	4 (% 33.3)	7 (% 58.3)	0.22
Vertebral yağ oranı (%)	50 [42.2 - 54]	41.45 [34.8 - 45.6]	0.075
Toplam kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ²)	1.13 [0.98 - 1.18]	1.1 [1.07 - 1.28]	0.453
Toplam KMD yüzdeleri dilim (%)	38.5 [17.5 - 53.5]	53 [19 - 83]	0.324
Omurga KMD (g/cm ²)	1.07 [0.99 - 1.26]	1.08 [1.04 - 1.28]	0.525
Pelvis KMD (g/cm ²)	0.95 [0.87 - 1.09]	1 [0.92 - 1.19]	0.326
Kemik kütlesi (n, %)			
Normal	7 (% 58.33)	10 (% 83.3)	0.38
Osteopenik	4 (% 33.33)	2 (% 16.6)	
Osteoporotik	1 (% 8.33)	-	
Appendikular kas kütlesi (ASM, kg)	18.51 [16.34 - 26.33]	20.64 [17.06 - 27.48]	0.603
ASM'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	1 (% 8.3)	-	1
ASM/VKİ (m ²)	0.68 [0.61 - 0.87]	0.74 [0.69 - 0.89]	0.273
ASM/VKİ'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	1 (% 8.3)	1 (% 8.3)	1
Rölatif iskelet kas indeksi (RSMI, kg/m ²)	7.15 [6.26 - 8.98]	7.24 [5.99 - 9.3]	0.931
RSMI'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	-	1 (% 8.3)	1
Herhangi bir kritere göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	4 (% 33.3)	8 (% 66.6)	0.102
El kavrama gücü (kg)	37.5 [33 - 53.5]	35 [28 - 49]	0.298
El kavrama gücü düşük olan hasta sayısı (n, %)	-	-	-
El kavrama gücü/ASM	1.89 [1.78 - 2.07]	1.71 [1.49 - 1.89]	0.057
Kas kalitesi (n, %)			
Normal	12 (% 100)	8 (% 66.6)	0.09
Düşük	-	3 (% 25)	
Zayıf	-	1 (% 8.3)	
Kuadriseps kas gücü (kg)	31.1 [26 - 32.1]	29.4 [24.7 - 38]	0.870
Yürüme hızı (m/sn)	1.64 [1.56 - 1.9]	1.77 [1.61 - 1.95]	0.204
Aktivite durumu (n, %)			
İnaktif			0.17
Minimal aktif	5 (% 50)	2 (% 20)	
Çok aktif	4 (% 40)	8 (% 80)	
	1 (% 10)	-	

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ASM: Apendiküler kas kütlesi, KMD: Kemik mineral dansitesi, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

4.4. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarının Karşılaştırılması

4.4.1. Olgulara Ait Özellikler ve Vücut Kompozisyonlarının Karşılaştırılması

Akromegali (A) grubundaki 32 hastanın 15'i (% 46.8) kadın, 17'si (% 53.1) erkek, prolaktinoma (P) grubundaki 12 hastanın sekizi (% 66.6) kadın, dördü (% 33.3) erkek ve referans (R) grubundaki 52 hastanın 26'sı (% 45.6) kadın, 31'i (%54.3) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu. A grubundaki hastaların [50.15 yıl (37.9 - 56.05)], P grubu [34.3 yıl (28.9 - 41.6)] ve R grubundaki [37.5 yıl (28.8 - 45.7)] hastalara göre daha yaşlı olduğu saptandı ($p<0.001$) (Şekil 4.4.A). Boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı gruplar arasında benzerdi.

DXA ile değerlendirilen vücut kompozisyon analizinde yağsız doku miktarı, toplam yağ yüzdesi ve jinoid yağ yüzdesi gruplar arasında benzerdi. Yağsız doku yüzdesi, vücut yağ oranı, android yağ yüzdesi ve A/G (android/jinoid) oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla $p=0.037$, $p=0.041$, $p=0.01$, $p=0.045$) (Şekil 4.4.B,C,D,E). Post-hoc analizlerde yağsız doku yüzdesi, vücut yağ oranı ve android yağ yüzdesinde farkın A grubu (sırasıyla [% 60.55 (56 - 67.75)], [% 37.4 (29.6 - 42.3)] ve [% 39.45 (32.6 - 47.75)]) ve P grubunun (sırasıyla [% 54.1 (53.3 - 61.7)], [% 44.05 (36.2 - 45.05)] ve [% 48.8 (45.5 - 52.45)]) arasındaki farktan kaynaklandığı (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.008$, $p=0.008$), A/G oranındaki farkın ise A grubu [1 (0.82 - 1.11)] ve R grubu [1.1 (0.98 - 1.23)] arasındaki farktan kaynaklandığı bulundu ($p=0.013$). Gruplar arasında dinlenme metabolizma hızı, visseral adiposite indeksi ve adipoz doku disfonksiyonu açısından fark yoktu.

Sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktu. A grubunda 21 (% 65.6), P grubunda 10 (% 83.3) ve R grubunda 30 (% 52.6) kişide dislipidemi saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. A grubunda dokuz (%28.3), P grubunda bir (%8.3) ve R grubunda iki (% 3.5) kişide DM saptandı ve DM varlığı açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.02$). A grubunda 12 (% 37.5), P grubunda iki (% 16.6) ve R grubunda altı (% 10.5) kişide hipertansiyon saptandı ve gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.009$). Post-hoc analizde DM ve HT varlığı

açısından gruplar arasındaki farkın A ve R grubundaki farktan kaynakladığı saptandı (sırasıyla p=0.001 ve p=0.002) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Akromegali, prolaktinoma ve referans grubuna ait temel klinik, demografik ve antropometrik özellikler

Değişken	Akromegali	Prolaktinoma	Referans Grubu	p değeri
Cinsiyet (K/E)	15 /17	8/4	26/31	0.44
Yaş (yıl)	50.15 [37.9 - 56.05]	34.3 [28.9 - 41.6]	37.5 [28.8 - 45.7]	<0.001 ^{a,b}
Boy (cm)	1.69 [1.6 - 1.78]	1.65 [1.61 - 1.75]	1.68 [1.62 - 1.78]	0.64
Vücut ağırlığı (kg)	84.5 [77 - 96]	82 [61 - 99]	84 [75 - 93]	0.59
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29.65 [27.1 - 32]	30.9 [24.35 - 33.45]	29.4 [27.5 - 32]	0.98
Bel çevresi (cm)	97.5 [90.5 - 105]	97.5 [83.5 - 112]	98 [91 - 103]	0.92
Kalça çevresi (cm)	111 [106 - 116.5]	106.5 [98.5 - 114.5]	110 [105 - 115]	0.36
Bel/kalça oranı	0.88 [0.84 - 0.94]	0.87 [0.84 - 0.95]	0.88 [0.83 - 0.95]	0.95
Yağsız doku miktarı (kg)	54.99 [46.25 - 61.16]	42.9 [36.94 - 56.05]	50.66 [42.05 - 58.2]	0.083
Yağsız doku yüzdesi (%)	60.55 [56 - 67.75]	54.1 [53.3 - 61.7]	59.3 [55.55 - 66.15]	0.037 ^a
Visseral adiposite indeksi	1.7 [1.14 - 2.77]	2.45 [1.65 - 3.14]	1.72 [0.92 - 2.4]	0.18
Adipoz doku disfonksiyonu (n, %)				
Yok	19 (% 59.3)	6 (% 50)	42 (%73.6)	0.29
Hafif	3 (% 9.3)	-	3 (% 5.2)	
Orta	4 (% 12.5)	1 (% 8.3)	3 (% 5.2)	
Ciddi	6 (% 18.7)	5 (% 41.6)	9 (15.7)	
Toplam yağ kütlesi (kg)	29.79 [24.57 - 33.15]	34.86 [23.95 - 39.1]	30.18 [26.36 - 34.74]	0.61
Vücut yağ oranı (%)	37.4 [29.6 - 42.3]	44.05 [36.2 - 45.05]	39.3 [31.4 - 42.7]	0.041 ^a
Android yağ yüzdesi (%)	39.45 [32.6 - 47.75]	48.8 [45.5 - 52.45]	44.7 [37.7 - 48.7]	0.01 ^a
Jinoid yağ yüzdesi (%)	41.3 [31.35 - 45.55]	44.55 [38.25 - 48.1]	40.3 [35 - 46.7]	0.24
A/G oranı	1 [0.82 - 1.11]	1.09 [0.98 - 1.23]	1.1 [0.98 - 1.23]	0.045 ^b
Dinlenme metabolizma hızı (kcal/gün)	1646 [1458 - 1905]	1586 [1397 - 2192]	1707 [1498 - 1997]	0.684

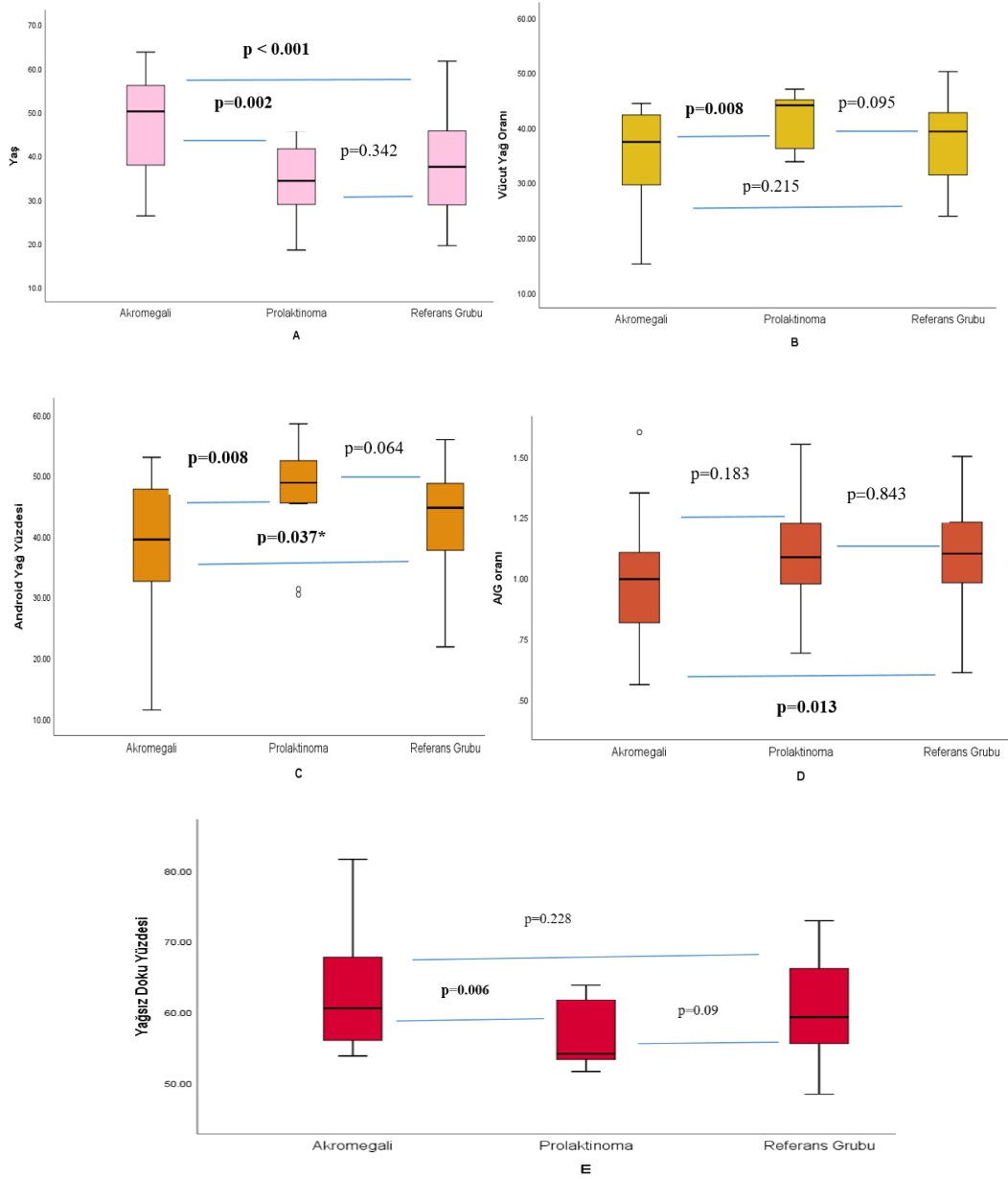
Tablo 4.15. (Devamı) Akromegali, prolaktinoma ve referans grubuna ait temel klinik, demografik ve antropometrik özellikler

Değişken	Akromegali	Prolaktinoma	Referans Grubu	p değeri
Eğitim durumu (n, %)				
Okur-yazar değil	-	-	-	0.043^c
İlkokul	6 (% 18.7)	2 (% 16.6)	7 (% 12.2)	
Ortaokul	4 (% 12.5)	3 (% 25)	2 (% 3.5)	
Lise	8 (% 25)	4 (% 33.3)	10 (% 17.5)	
Üniversite	14 (% 43.7)	3 (% 25)	38 (% 66.6)	
Sigara (n, %)				
Hiç içmemiş	15 (% 46.8)	7 (% 58.3)	32 (% 56.1)	0.82
Ex-smoker	6 (% 18.7)	1 (% 8.3)	6 (% 10.5)	
Aktif smoker	11 (% 34.3)	4 (% 33.3)	19 (% 33.3)	
Alkol (n, %)				
Kullanmıyor	24 (% 75)	12 (% 100)	40 (% 70.1)	0.094
Sosyal içici	8 (% 25)	-	17 (% 29.1)	
Alkolik	-	-	-	
Diabetes mellitus (n, %)	9 (% 28.3)	1 (% 8.3)	2 (% 3.5)	0.002^b
Hipertansiyon (n, %)	12 (% 37.5)	2 (% 16.6)	6 (% 10.5)	0.009^b
Dislipidemi (n, %)	21 (% 65.6)	10 (% 83.3)	30 (% 52.6)	0.11

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

A/G oranı: Android yağ yüzdesi/jinoid yağ yüzdesi, E: Erkek, K: Kadın, kcal: kilokalori

a: Akromegali vs prolaktinoma için $p < 0.017$, b: Akromegali vs Referans Grubu için $p < 0.017$, c: Prolaktinoma vs Referans Grubu için $p < 0.017$



Şekil 4.4. Akromegali, prolaktinoma ve referans grubunun yaş, vücut yağ oranı, android yağ oranı, A (android)/G (jinoid) oranı ve yağsız doku yüzdesi dağılımına ait grafikler

(* MWU ile ikili grup kıyaslamasına göre anlamlı ama Bonferroni düzeltilmeli MWU testine göre üçlü karşılaştırmada gruplar arası anlamdan sorumlu değil)

4.4.2. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Açısından Karşılaştırılması

Hemoglobin düzeyi referans (R) grubunda [15.1 gr/dL (13.7 - 15.9)], akromegali (A) grubu [14.2 gr/dL (12.7 - 14.75)] ve prolaktinoma (P) grubuna göre [13.1 gr/dL (12.7 - 14.5)] daha yüksekti ($p=0.002$). Beyaz küre sayısı (WBC), platelet sayısı, C-reaktif protein, AST, ALP ve total bilirubin değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu. ALT, GGT ve albümin değerleri açısından gruplar birbirinden farklıydı (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.018$ ve $p=0.006$). Post-hoc analizde ALT, GGT ve albümin arasındaki bu farkın A grubu (sırasıyla [17 U/L (12.5 - 24.5)], [19.5 U/L (13 - 25)] ve [4.32 gr/dL (4.22 - 4.49)]) ve R grubu (sırasıyla [25 U/L (17 - 39)], [27 U/L (18 - 41)] ve [4.51 gr/dL (4.39 - 4.66)]) arasındaki farktan kaynaklandığı bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.006$ ve $p=0.001$) (Tablo 4.16).

Açlık plazma glukozu, açlık insülini ve HbA1c değeri gruplar arasında farklı bulundu (sırasıyla $p=0.018$, $p=0.022$ ve $p<0.001$). Post-hoc analize göre açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeylerinden kaynaklanan farklılık A grubu (sırasıyla [105 mg/dL (92.5 - 119.5)] ve [6 % (5.9 - 6.4)]) ve R grubu (sırasıyla [96 mg/dL (90 - 103)] ve [5.7 % (5.4 - 5.9)]) arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı (sırasıyla $p=0.006$ ve $p<0.001$). Açlık insülin düzeyleri arasındaki fark ise A grubu [7.18 μ IU/mL (4.44 - 11.11)] ve P grubu [14.57 μ IU/mL (11.09 - 15.7)] arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktaydı ($p=0.006$). OGTT sonrası (75 gr glukoz) 120. dakika glukoz ve insülin düzeyi, HOMA-IR, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, spot idrar albümin/kreatinin oranı ve spot idrar protein/kreatinin oranı açısından gruplar birbirine benzerdi.

GH ve IGF-1 düzeyleri A grubunda P ve R grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$), prolaktin düzeyleri ise P grubunda A ve R grubuna göre anlamlı derece yüksekti ($p<0.001$). TSH, sT3, sT4 düzeyleri ve sT3/sT4 oranı grup arası benzerdi. Kortizol düzeyleri açısından gruplar arası fark yokken, ACTH düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.014$). Post-hoc analizde ACTH düzeyleri arasındaki farkın P grubu [28.1 pg/mL (22.1 - 41.5)] ve R grubu [16.8 pg/mL (14.2 - 28.7)] arasındaki farktan ($p=0.017$) kaynaklandığı bulundu. FSH, LH ve testosteron düzeyleri açısından gruplar

benzer iken, estradiol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0.018$). Post-hoc analizde estradiol düzeyleri arasındaki bu farklılığın ise A grubu [22.83 pg/mL (16 – 32)] ve R grubu [33 pg/mL (23 – 49)] arasındaki farktan ($p=0.013$) ileri geldiği görüldü. PTH ve 25-OH-vitamin D düzeyleri her üç grupta da birbirine benzer seviyeydi. Ortanca ANGPTL-8 düzeyleri akromegali grubunda 0.7 ng/mL (0.55 - 0.91), prolaktinoma grubunda 0.83 ng/mL (0.69 - 1.12) ve referans grubunda 0.75 ng/ mL (0.62 - 0.96) olarak bulundu. ANGPTL-8 düzeyleri açısından gruplar arasında fark yoktu. (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Laboratuvar Parametrelerin Dağılımı

Değişken	Akromegali	Prolaktinoma	Referans Grubu	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	14.2 [12.7 - 14.75]	13.1 [12.7 - 14.5]	15.1 [13.7 - 15.9]	0.002^{b,c}
WBC ($\times 10^3$ / μ l)	6.4 [5.55 - 7.95]	7.25 [6.3 - 8.35]	6.4 [5.4 - 7.7]	0.505
Platelet ($\times 10^3$ / μ l)	243.5 [203.5 - 281]	248.5 [216.5 - 363]	244 [217 - 266]	0.731
C-reaktif protein (mg/dL)	0.32 [0.18 - 0.49]	0.64 [0.39 - 0.7]	0.4 [0.24 - 0.63]	0.069
ALT (U/L)	17 [12.5 - 24.5]	18.5 [12.5 - 37.5]	25 [17 - 39]	0.006^b
AST (U/L)	19 [16.5 - 24.5]	20.5 [16 - 26.5]	21 [17 - 28]	0.344
ALP (U/L)	67 [57.5 - 79]	77.5 [60 - 102]	68 [54 - 79]	0.369
GGT (U/L)	19.5 [13 - 25]	25.5 [19 - 45]	27 [18 - 41]	0.018^b
Total bilirubin (mg/dL)	0.59 [0.44 - 0.73]	0.5 [0.4 - 0.8]	0.59 [0.44 - 0.73]	0.729
Albümin (g/dL)	4.32 [4.22 - 4.49]	4.35 [4.23 - 4.74]	4.51 [4.39 - 4.66]	0.006^b
Kreatinin (mg/dL)	0.77 [0.66 - 0.89]	0.67 [0.63 - 0.73]	0.83 [0.66 - 0.94]	0.023^c
Açlık plazma glukoza (mg/dL)	105 [92.5 - 119.5]	89.5 [87 - 111.5]	96 [90 - 103]	0.018^b
75 gr OGTT 120. dk plazma glukoza (mg/dL)	116 [84 - 140]	104.5 [81 - 126]	92.5 [77 - 121]	0.183
Açlık insülin (μ IU/mL)	7.18 [4.44 - 11.11]	14.57 [11.09 - 15.7]	8.8 [5.72 - 13.37]	0.022^a
75 gr OGTT 120. dk plazma insülin düzeyi (μ IU/mL)	26.19 [13.83 - 50.93]	27.64 [11.93 - 54.16]	20.19 [12.07 - 45.96]	0.639
HbA1c (%)	6 [5.9 - 6.4]	5.8 [5.7 - 6.1]	5.7 [5.4 - 5.9]	< 0.001^b
HOMA-IR	2.1 [1.2 - 3.4]	3.7 [2.4 - 4.4]	2.1 [1.2 - 3.4]	0.093
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/gün)	7.08 [4.54 - 12.99]	5.63 [4.07 - 9.2]	4.95 [3.28 - 8.69]	0.117
Spot idrar protein/kreatinin (mg/gün)	84.29 [59.09 - 102.67]	62.4 [56.53 - 72.69]	71.29 [56.14 - 88.23]	0.202

Tablo 4.16. (Devamı) Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Laboratuvar Parametrelerin Dağılımı

Değişken	Akromegali	Prolaktinoma	Referans Grubu	p değeri
Total kolesterol (mg/dL)	219 [177.5 - 241.5]	187 [162.5 - 241.5]	195 [179 - 225.5]	0.602
LDL (mg/dL)	137.5 [110 - 163]	130 [98 - 170.5]	126 [118 - 148]	0.881
HDL (mg/dL)	50.5 [39.5 - 58.5]	41 [38 - 51]	46.5 [41 - 58]	0.312
Trigliserid (mg/dL)	116 [85 - 186]	149 [115.5 - 189.5]	113 [74 - 182]	0.481
25-OH-vitamin D	18.02 [9.73 - 24.06]	9.62 [6.19 - 14.06]	12.84 [7.55 - 20.73]	0.118
PTH (pg/mL)	55.55 [37.25 - 81.7]	48.1 [37.45 - 66.65]	44.9 [34.5 - 61.4]	0.352
TSH (uIU/mL)	1.79 [1.14 - 2.56]	1.92 [1.17 - 2.84]	1.81 [1.33 - 2.93]	0.527
Serbest T4 (pmol/L)	9.88 [8.86 - 10.9]	10.44 [8.49 - 10.86]	10.45 [9.67 - 11.33]	0.118
Serbest T3 (pmol/L)	5.31 [4.85 - 5.71]	5.29 [4.77 - 5.61]	5.44 [4.93 - 6.05]	0.594
sT3/sT4 oranı	0.51 [0.46 - 0.64]	0.55 [0.47 - 0.61]	0.51 [0.47 - 0.57]	0.695
ACTH (pg/mL)	24.6 [18.90 - 41.7]	27.6 [21.7 - 46.9]	16.8 [14.2 - 28.7]	0.006^c
Kortizol (µg/dL)	10.13 [8.66 - 12.44]	11.37 [8.91 - 14.5]	11.3 [8.26 - 16.07]	0.759
FSH (mIU/mL)	5.63 [3.28 - 13.03]	6.78 [2.28 - 9.08]	4.83 [3.12 - 7.55]	0.859
LH (mIU/mL)	2.75 [1.09 - 4.84]	2.42 [1.33 - 5.62]	3.59 [2.13 - 5.33]	0.126
Estradiol (pg/mL)	22.83 [16 - 32]	25 [12 - 33]	33 [23 - 49]	0.018^b
Testosteron (ng/dL)	48.97 [23.92 - 364.69]	48.99 [33.6 - 115.86]	303 [31.81 - 464.62]	0.204
GH (ng/mL)	2.27 [0.48 - 4.62]	0.07 [0.05 - 0.13]	0.09 [0.05 - 0.48]	<0.001^{a,b}
IGF-1 (ng/mL)	316.6 [231.95 - 461.2]	126.3 [104.8 - 144.1]	148.9 [111.4 - 187.2]	<0.001^{a,b}
PRL (ng/mL)	8.45 [5.98 - 12.08]	99.76 [86.06 - 199.98]	10.77 [8.45 - 16.18]	<0.001^{a,c}
ANGPTL-8 (ng/mL)	0.7 [0.55 - 0.91]	0.83 [0.69 - 1.12]	0.75 [0.62 - 0.96]	0.340

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ACTH: Adrenokortikotrop hormon, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANGPTL-8: Angiopietin benzeri protein-8, AST: Aspartat amimotransferaz, FSH: Folikül uyarıcı hormon, GGT: Gama-glutamil transferaz, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LH: Luteinleştirici hormon, PRL: Prolaktin, PTH: Paratiroid hormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, WBC: Beyaz küre sayısı

a: Akromegali vs prolaktinoma için $p < 0.017$, b: Akromegali vs Referans Grubu için $p < 0.017$, c: Prolaktinoma vs Referans Grubu için $p < 0.017$

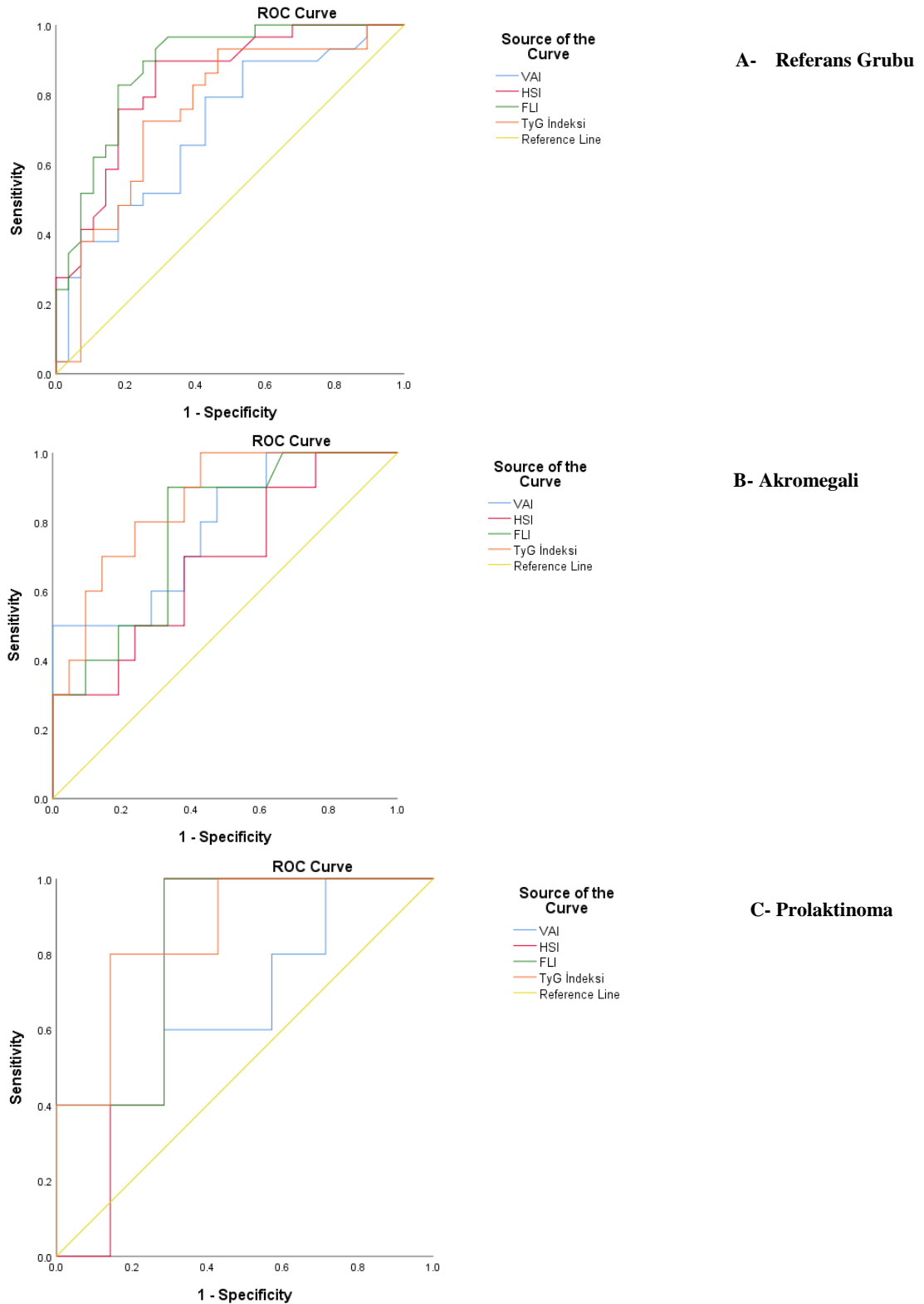
4.4.3. Noninvaziv Fibrozis ve Hepatosteatoz Skorları, Karaciğer Yağ Oranı ve Karaciğer Parankim Sertliğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması, Korelasyon ve Roc Analizleri

Hepatosteatoz skorlarından VAI, HSI, FLI ve TyG indeksi skorları, bu skorlara göre hepatosteatoz riski yüksek hasta oranı, karaciğer yağlanması yüzdesi ve hepatosteatoz şiddeti açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 4.18).

Noninvaziv hepatosteatoz skorları ve MRG ile ölçülen karaciğer yağ oranları arasında korelasyon analizi yapıldı. Akromegali (A) grubunda karaciğer yağ oranı ile TyG indeksi arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon mevcuttu ($r=0.675$, $p<0.001$). A grubunda VAI ve FLI ile karaciğer yağ oranı arasında pozitif yönde orta kuvvette korelasyon mevcuttu (VAI için $r=0.508$, $p=0.004$ ve FLI için $r=0.482$, $p=0.006$). HSI ile karaciğer yağ oranı arasında A grubunda herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmadı. Prolaktinoma (P) grubunda MRG ile ölçülen karaciğer yağ oranı ile FLI arasında pozitif yönde çok kuvvetli ($r=0.818$, $p=0.001$) ve karaciğer yağ oranı ile HSI arasında pozitif yönde kuvvetli ($r=0.713$, $p=0.009$) korelasyon saptandı. P grubunda TyG indeksi ve VAI ile karaciğer yağ oranı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Referans (R) grubunda ise karaciğer yağ oranı ile tüm parametreler arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon gözlendi (VAI için $r=0.544$, $p<0.001$; HSI için $r=0.712$, $p<0.001$; FLI için $r=0.777$, $p<0.001$ ve TyG indeksi için $r=0.625$, $p<0.001$) (Tablo 4.19).

Noninvaziv hepatosteatoz skorlarının NAFLD varlığını öngörmedeki yetkinliklerini değerlendirmek adına Roc analizleri yapıldı. Roc analizine göre referans grubunda VAI, HSI, FLI ve TyG indeks skorlarının hepsi NAFLD varlığını öngörmede anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.001$). Akromegali grubunda NAFLD varlığını öngörmede noninvaziv hepatosteatoz skorlarından VAI, FLI ve TyG indeksi (sırasıyla $p=0.013$, $p=0.015$ ve $p=0.002$) anlamlı iken, HSI skoru anlamlı değildi. Prolaktinoma grubunda ise sadece TyG indeksinin ($p=0.042$) NAFLD varlığını öngörmede anlamlı olduğu görüldü (Şekil 4.5). ROC analizi sonucunda elde edilen AUROC değerleri ve Youden indeksi kullanılarak belirlenen optimal cut-off değerlerine göre elde edilen sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değerler ve negatif prediktif değerler Tablo 4.17’de verilmiştir.

Noninvaziv fibrozis skorlarından APRI skoru gruplar arasında benzerken, NFS, BARD ve FIB-4 skorları akromegali grubunda prolaktinoma ve referans grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.001$). NFS skoruna göre gruplarda fibrozis riski yüksek hasta bulunmazken, A grubunda 18 (% 56.2), P grubunda 11 (% 91.6) ve R grubunda 48 (% 84.2) kişi fibrozis riski düşük olarak saptandı ($p=0.005$) ve gruplar arası bu farklılık A ve R grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı ($p=0.004$). BARD skoruna göre fibrozis riski yüksek kişi sayısı A grubunda 30 (% 93.7), P grubunda dokuz (% 75) ve R grubunda 28 (% 49.1) idi ($p<0.001$). Gruplar arasındaki fark A ve R grubunda kaynaklanmaktaydı ($p<0.001$). Gruplarda FIB-4 skoruna göre fibrozis riski yüksek hasta bulunmazken, A grubunda 23 (% 71.8), P grubunda 12 (% 100) ve R grubunda 53 (% 92.9) kişinin fibrozis riski düşük saptandı ($p=0.01$). Post-hoc analizde bu farkın A ve R grubu arasındaki farktan kaynaklandığı bulundu ($p=0.011$). Karaciğer parankim sertliği, fibrozis insidansı ve fibrozis şiddeti açısından gruplar birbirine benzerdi (Şekil 4.6, Tablo 4.18). Noninvaziv fibrozis skorlarının fibrozis varlığını ön görmedeki yetkinlikler Roc analizi ile değerlendirildiğinde A ve P grubunda herhangi bir skor anlamlı bulunmazken, R grubunda yalnızca APRI skoru anlamlı bulundu ($p=0.026$, AUROC:0.70). MRE ile ölçülen karaciğer parankim sertliği ve noninvaziv fibrozis skorları arasında korelasyon analizi yapıldı. R grubu ve P grubunda noninvaziv fibrozis skorlarının hiçbiri ile karaciğer parankim sertliği arasında anlam bir korelasyon görülmedi. A grubunda ise karaciğer parankim sertliği ile yalnızca APRI arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.364$, $p=0.044$).



Şekil 4.5. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Karaciğer Yağlanması ve Hepatosteatoz Skorları Arasındaki İlişkiyi Gösteren Roc eğrileri

HSI: Hepatosteatoz indeksi, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, TyG indeksi: Trigliserid-Glukoz İndeksi, VAI: Visseral Adiposite İndeksi

Tablo 4.17. Hepatosteatoz skorları Roc Analizine Ait Sonuçlar

Grup	Skor	AUROC (%95 GA)	Optimal Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	p Değeri
Referans grubu	VAI	0.71 (0.57-0.84)	1.28	79.3	57.1	65.7	72.7	0.008
	HSI	0.84 (0.74-0.94)	40	89.7	71.4	76.5	87	<0.001
	FLI	0.88 (0.79-0.97)	64	82.8	82.1	82.8	82.1	<0.001
	TyG indeksi	0.75 (0.62-0.88)	8.5	72.4	71.4	72.4	71.4	0.001
Akromegali	VAI	0.78 (0.61-0.96)	1.58	90	52.4	47.4	91.7	0.013
	FLI	0.77 (0.60-0.94)	58	90	66.7	56.3	93.3	0.015
	TyG indeksi	0.86 (0.73-0.99)	8.96	80	76	61.5	88.9	0.002
Prolaktinoma	TyG indeksi	0.86 (0.64-1)	8.98	80	86	80	85.7	0.042

AUROC: Eğri altında kalan alan, HSI: Hepatosteatoz indeksi, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer, TyG indeksi: Trigliserid-Glukoz İndeksi, VAI: Visseral Adiposite İndeksi

Tablo 4.18. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı

Değişken	Akromegali	Prolaktinoma	Referans Grubu	p değeri
HSI	37.75 [35.8 - 41.35]	40.9 [31.1 - 46.95]	41 [37.5 - 44.3]	0.101
HSI riski (n, %)				
Yok	-	2 (% 16.6)	3 (% 5.2)	0.15
Belirsiz	8 (% 25)	3 (% 25)	9 (% 15.7)	
Var	24 (% 75)	7 (% 58.3)	45 (% 78.9)	
FLI	57.5 [35 - 80]	72 [27.5 - 90]	65 [44- 80]	0.767
FLI riski (n, %)				
Düşük	6 (% 18.7)	3 (% 25)	9 (% 15.7)	0.8
Belirsiz	10 (% 31.2)	2 (% 16.6)	19 (% 33.3)	
Yüksek	16 (% 50)	7 (% 58.3)	29 (% 50.8)	
TyG indeksi	8.87 [8.40 - 9.22]	8.89 [8.57 - 9.11]	8.48 [8.19 - 9.12]	0.327
TyG indeksi risk				
NAFLD riski düşük	9 (% 28.1)	3 (% 25)	29 (% 50.8)	0.056
NAFLD riski yüksek	23 (% 71.8)	9 (% 75)	28 (% 49.1)	
Karaciğer yağ oranı (%)	2.6 [1.4 - 7]	3 [2.01 - 15.2]	5.1 [2 - 13]	0.103
NAFLD (n, %)	10 (% 32.2)	5 (% 41.6)	29 (% 50.8)	0.24
Hepatosteatoz şiddeti (n, %)				0.075
Yok	21 (% 67.7)	7 (% 58.3)	28 (% 49.1)	
Hafif	9 (% 29)	1 (% 8.3)	15 (% 26.3)	
Orta	1 (% 3.2)	4 (% 33.3)	11 (% 19.3)	
Şiddetli	-	-	3 (% 5.2)	

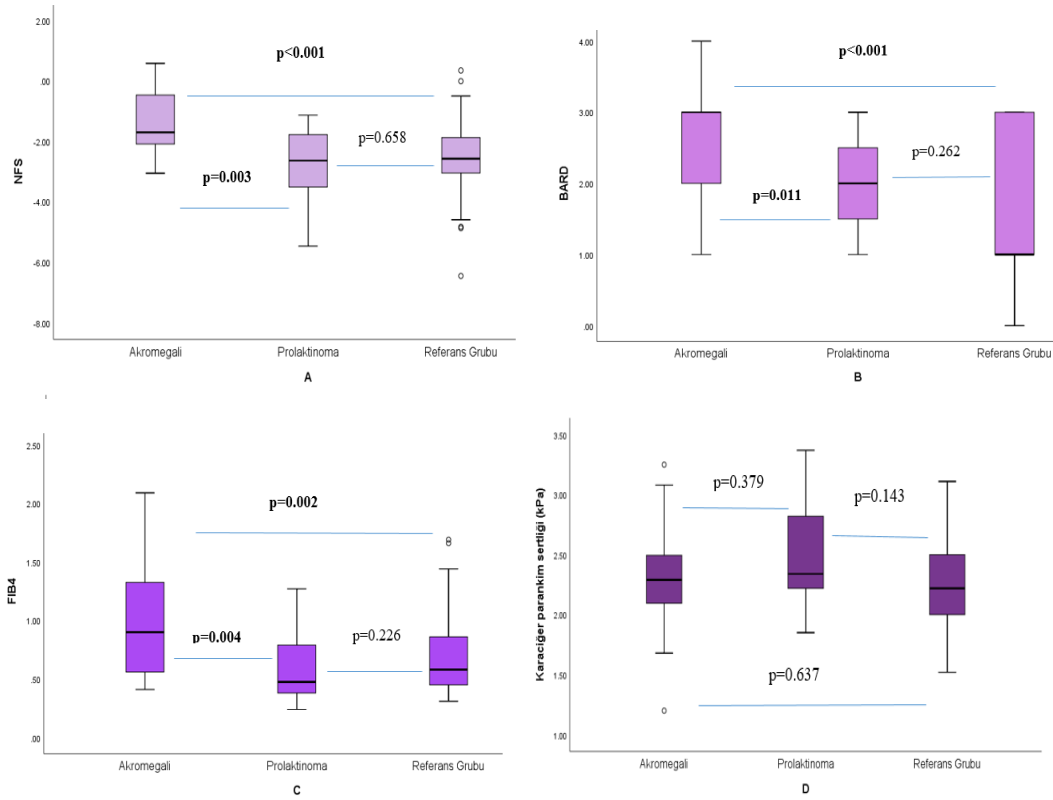
Tablo 4.18. (Devamı) Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Noninvaziv Skorlar, Karaciğer Yağ Oranı ve Parankim Sertliğinin Dağılımı

Değişken	Akromegali	Prolaktinoma	Referans Grubu	p değeri
NFS	-1.65 [-2.09 - -0.47]	-2.64 [-3.51 - -1.78]	-2.58 [-3.05 - -1.88]	<0.001 ^{a, b}
NFS risk (n, %)				0.005^b
Düşük	18 (% 56.2)	11 (% 91.6)	48 (% 84.2)	
Belirsiz	14 (% 43.7)	1 (% 8.3)	9 (% 15.7)	
Yüksek	-	-	-	
APRI	0.2 [0.14 - 0.28]	0.19 [0.15 - 0.24]	0.24 [0.17 - 0.3]	0.262
APRI risk (n, %)				
Fibrozis yok	32 (% 100)	12 (% 100)	55 (% 96.4)	
Hafif Karaciğer Hasarı	-	-	1 (% 1.75)	1
Ciddi Fibrozis	-	-	-	
Siroz Riski	-	-	1 (% 1.75)	
BARD	3 [2 - 3]	2 [1.5 - 2.5]	1 [1 - 3]	<0.001 ^{a, b}
BARD riski (n, %)				
Düşük	2 (% 6.2)	3 (% 25)	29 (% 50.8)	<0.001 ^b
Yüksek	30 (% 93.7)	9 (% 75)	28 (% 49.1)	
FIB-4	0.93 [0.56 - 1.33]	0.48 [0.38 - 0.79]	0.58 [0.45 - 0.86]	0.001^{a, b}
FIB-4 riski (n, %)				
Düşük	23 (% 71.8)	12 (% 100)	53 (% 92.9)	0.01^b
Belirsiz	9 (% 28.3)	-	4 (% 7)	
Yüksek	-	-	-	
Karaciğer parankim sertliği (kPa)	2.29 [2.08 - 2.5]	2.22 [2 - 2.5]	2.34 [2.22 - 2.82]	0.366
Fibrozis varlığı (n, %)				
Yok	24 (% 77.4)	7 (% 58.3)	43 (75.44)	
Var	7 (% 22.5)	5 (% 41.6)	14 (24.56)	0.41
Fibrozis şiddeti (n, %)				
Normal	24 (% 77.4)	7 (% 58.3)	43 (% 75.4)	
İnflamasyon	5 (% 16.1)	2 (% 16.6)	12 (% 21)	0.18
Evre 1-2	-	3 (% 25)	2 (% 3.51)	
Evre 2-3	-	-	-	
Evre 3-4	-	-	-	
Evre 4	-	-	-	

Ortanca [25 persentil-75 persentil],

APRI: AST/Platelet Oranı İndeksi, FIB-4: Fibrozis-4 İndeksi, FLI: Yağlı karaciğer indeksi, HSI: Hepatosteatoz İndeksi, NAFLD: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, NFS: NAFLD Fibrozis Skoru, TyG İndeksi: Trigliserid-Glukoz İndeksi

a: Akromegali vs prolaktinoma için $p < 0.017$, b: Akromegali vs Referans Grubu için $p < 0.017$, c: Prolaktinoma vs Referans Grubu için $p < 0.017$



Şekil 4.6. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarının Fibrozis Skorları ve Karaciğer Parankim Sertlik Değerlerine Ait Grafikler

Tablo 4.19. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Noninvaziv Hepatosteatoz Skorları ve MRG ile Ölçülen Karaciğer Yağ Oranı Arasındaki Korelasyon Analizleri

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma (n:12)		Referans Grubu (n:57)	
	Karaciğer Yağ Oranı (%)		Karaciğer Yağ Oranı (%)		Karaciğer Yağ Oranı (%)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
VAI	0.508	0.004	0.252	0.430	0.544	<0.001
HSI	0.234	0.204	0.713	0.009	0.712	<0.001
FLI	0.482	0.006	0.818	0.001	0.777	<0.001
TyG indeksi	0.675	<0.001	0.566	0.055	0.625	<0.001

HSI: Hepatosteatoz indeksi, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, TyG indeksi: Trigliserid-Glukoz İndeksi, VAI: Visseral Adiposite İndeksi

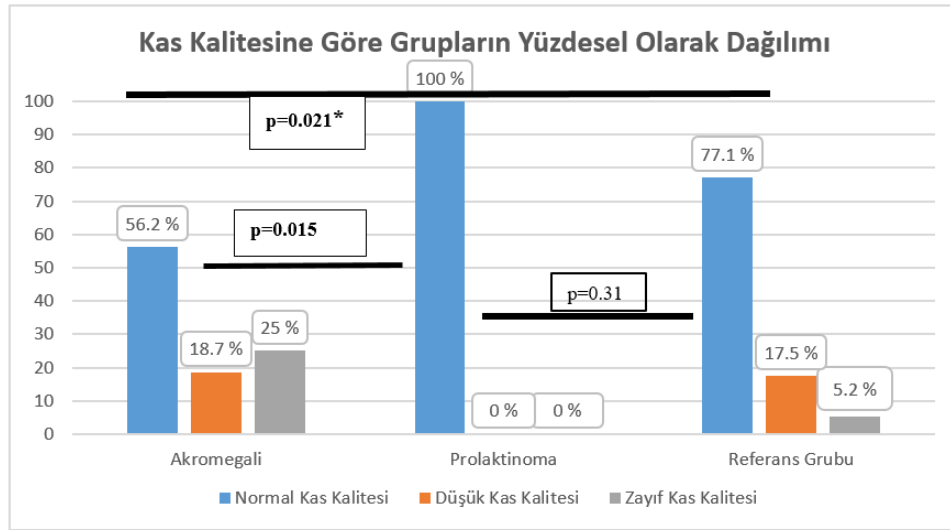
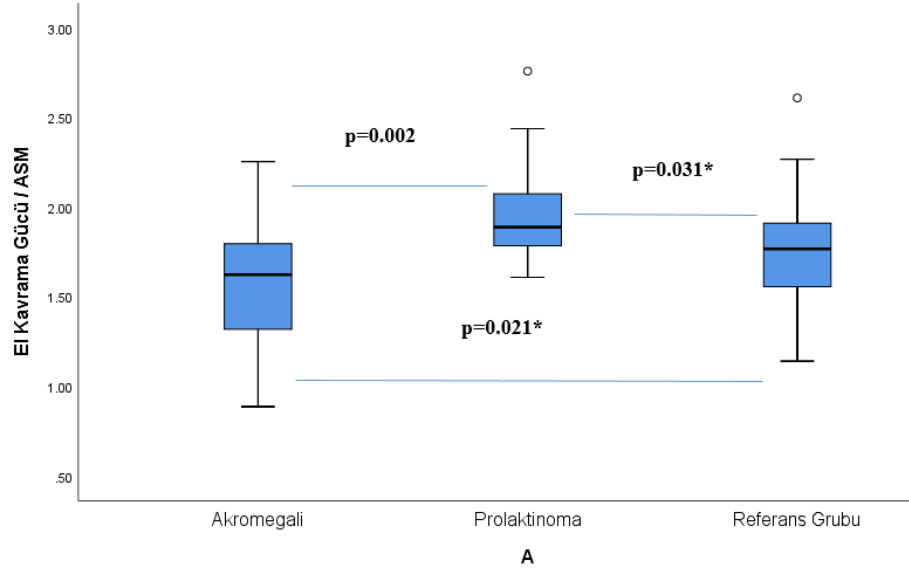
4.4.4. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda MRG Verileri, Kemik-Kas Kompozisyon ve Fonksiyonunun Karşılaştırılması

Akromegali (A), prolaktinoma (P) ve referans (R) gruplarında SAT, VAT, SAT/VAT oranı, paraspinal kas alanı, paraspinal kas yağ yüzdesi ve TAMA değerleri benzer bulundu.

Vertebral yağ oranı akromegali grubunda daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Post-hoc analizde bu farkın A grubu [% 55.6 (44.3 - 59.5)] ve R grubu [% 44 (38.2 - 49.1)] arasındaki farktan kaynaklı olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Toplam KMD, toplam KMD yüzdelik dilimi ve omurga KMD değerleri gruplar arasında benzerken, pelvis KMD değeri açısından gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.014$). Post-hoc analizde bu farkın A grubu [0.97 g/cm^2 (0.87 - 1.08)] ve R grubu [1.18 gr/cm^2 (1.1 - 1.27)] arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı ($p=0.009$). Toplam KMD değerine göre A grubunda 23 (%74.1) kişi normal, sekiz (% 25.8) kişi osteopenik bulunurken, hiç osteoporotik hasta yoktu. P grubunda yedi (% 58.33) kişinin KMD'si normal, dört (% 33.33) kişi osteopenik ve bir (% 8.33) kişi osteoporotikken, bu sayılar R grubunda sırasıyla 48 (% 84.2), sekiz (% 14) ve bir (% 1.7) olarak bulundu. Gruplar arasındaki bu dağılım istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 4.20).

ASM, ASM/VKİ, RSMI ve TAMI değerleri gruplar arasında benzerdi. Herhangi bir kriterle göre kas kütlesi düşük olan birey sayısı A, P ve R gruplarında sırasıyla 17 (% 53.1), dört (% 33.3) ve 31 (% 54.3) olarak saptandı ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi. El kavrama gücü, aktivite durumu, kuadriseps gücü ve yürüme hızı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Kas kalitesinin bir göstergesi olarak kullanılan el kavrama gücü/ASM oranı açısından gruplar birbirinden farklıydı ($p=0.002$) ve post-hoc analizde bu farkın P grubu [1.89 (1.78 - 2.07)] ile A grubu [1.62 (1.32 - 1.8)] arasındaki farklılıktan kaynaklandığı bulundu ($p=0.002$) (Şekil 4.7.A). Kas kalitesine göre sınıflandırma yapıldığında P grubunda bütün hastaların kas kalitesinin normal aralıkta olduğu, düşük ve zayıf kas kalitesine sahip kimsenin bulunmadığı gözlemlendi. A grubunda 18 (% 56.2) hasta normal kas kalitesinde, altı (% 18.7) hasta düşük kas kalitesinde ve sekiz (% 25) hasta zayıf kas kalitesinde iken, R grubunda bu sayılar sırasıyla 44 (% 77.1), 10 (% 17.5) ve üç (% 5.2) olarak bulundu. Kas kalitesi sınıflandırmasına göre üç grup arasında anlamlı fark

mevcuttu ($p=0.014$) ve post-hoc analizde bu farkın A ve P grubu arasındaki farktan ileri geldiği gözlemlendi ($p=0.015$) (Şekil 4.7.B), (Tablo 4.20).



Şekil 4.7. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarının Kas Kalitesi Parametrelerine Ait Grafikler

A:El Kavrama Gücü/ASM Değerinin Gruplar Arası Dağılım Grafiği, B:Kas Kalitesine Göre Gruplar Arası Dağılım Yüzdese Grafiği

[* MWU (Mann-Whitney U) testi ile ikili grup kıyaslamasına göre anlamlı ama Bonferroni düzeltilmeli MWU testine göre üçlü karşılaştırmada gruplar arası anlamdan sorumlu değil), ASM: Apendiküler kas kütlesi

Tablo 4.20. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda MRG Parametreleri, Kas-Kemik Kompozisyon ve Fonksiyonunun Dağılımı

Değişken	Akromegali	Prolaktinoma	Referans Grubu	p değeri
Subkütan adipoz doku (SAT, cm ²)	170.69 [131.22 - 217.14]	199.33 [130.76 - 286.09]	206.01 [145.62 - 257.3]	0.236
Visseral adipoz doku (VAT, cm ²)	90.73 [38.34 - 113.41]	109.72 [55.17 - 138.74]	98.68 [62.01 - 163.62]	0.429
SAT/VAT	2.51 [1.32 - 3.63]	2.29 [1.56 - 3]	2.39 [1.12 - 3.86]	0.946
Paraspinal kas alanı (cm ²)	69.58 [57.3 - 87.92]	62.26 [49.15 - 76.93]	69.55 [58.96 - 83.22]	0.604
Paraspinal kas yağ yüzdesi (%)	10.7 [8.8 - 15.5]	10.3 [9.4 - 11]	8.7 [7.2 - 12.2]	0.054
Total abdominal kas alanı (cm ²)	137.26 [109.76 - 161.68]	119.17 [97.81 - 149.53]	141.79 [108.69 - 166.55]	0.565
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	46.4 [40.99 - 51.59]	43 [39.15 - 50.94]	46.89 [41.37 - 55.97]	0.690
Total abdominal iskelet kası indeksine göre kas kütlesi düşük olanlar (n, %)	17 (% 54.8)	4 (% 33.3)	26 (% 45.6)	0.43
Vertebral yağ oranı (%)	55.6 [44.3 - 59.5]	50 [42.2 - 54]	44 [38.2 - 49.1]	0.001^b
Toplam kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ²)	1.12 [1.08 - 1.24]	1.13 [0.98 - 1.18]	1.18 [1.1 - 1.27]	0.071
Toplam KMD yüzdelik dilim (%)	38.5 [17.5 - 53.5]	38.5 [17.5 - 53.5]	54 [27 - 73]	0.12
Omurga KMD (g/cm ²)	1.18 [1.05 - 1.31]	1.07 [0.99 - 1.26]	1.23 [1.12 - 1.31]	0.14
Pelvis KMD (g/cm ²)	0.97 [0.87 - 1.08]	0.95 [0.87 - 1.09]	1.09 [0.98 - 1.17]	0.014^b
Kemik kütlesi (n, %)	23 (% 74.1)	7 (58.33)	48 (% 84.2)	0.12
Normal	8 (% 25.8)	4 (33.33)	8 (% 14)	
Osteopenik	-	1 (8.33)	1 (% 1.7)	
Osteoporotik				
Appendikular kas kütlesi (ASM, kg)	25.18 [20.14 - 28.87]	18.51 [16.34 - 26.33]	23.39 [19.17 - 28.2]	0.165
ASM'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	-	1 (% 8.3)	2 (% 3.5)	0.22
ASM/VKİ (m ²)	0.88 [0.65 - 0.98]	0.68 [0.61 - 0.87]	0.76 [0.66 - 0.97]	0.172
ASM/VKİ'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	1 (% 3.1)	1 (% 8.3)	6 (% 10.5)	0.5
Rölatif iskelet kas indeksi (RSMI, kg/m ²)	8.6 [7.71 - 9.25]	7.15 [6.26 - 8.98]	8.35 [7.13 - 9.02]	0.135
RSMI'ye göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	-	-	3 (% 5.2)	0.69
Herhangi bir kritere göre kas kütlesi düşük hasta sayısı (n, %)	17 (% 53.1)	4 (% 33.3)	31 (% 54.3)	0.41

Tablo 4.20. (Devamı) Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda MRG Parametreleri, Kas-Kemik Kompozisyon ve Fonksiyonunun Dağılımı

Değişken	Akromegali	Prolaktinoma	Referans Grubu	p değeri
El kavrama gücü	35 [30 - 49.5]	37.5 [33 - 53.5]	41 [32 - 50]	0.518
El kavrama gücü düşük olan hasta sayısı (n, %)	-	-	1 (% 1.7)	1
El kavrama gücü/ASM	1.62 [1.32 - 1.8]	1.89 [1.78 - 2.07]	1.77 [1.56 - 1.91]	0.002^a
Kas kalitesi (n, %)				
Normal	18 (% 56.2)	12 (% 100)	44 (% 77.1)	0.014^a
Düşük	6 (% 18.8)	-	10 (% 17.5)	
Zayıf	8 (% 25)	-	3 (% 5.2)	
Kuadriseps kas Gücü (kg)	31.3 [29 - 34.9]	31.1 [26 - 32.1]	30.7 [28.05 - 34.65]	0.426
Yürüme hızı (m/sn)	1.64 [1.55 - 1.89]	1.64 [1.56 - 1.9]	1.88 [1.6 - 1.94]	0.229
Aktivite durumu (n, %)				
İnaktif	13 (% 46.4)	5 (% 50)	16 (% 32)	0.61
Minimal aktif	13 (% 46.4)	4 (% 40)	26 (% 52)	
Çok aktif	2 (% 7.1)	1 (% 10)	8 (% 16)	

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ASM: Apendiküler kas kütlesi, KMD: Kemik mineral dansitesi, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

a: Akromegali vs prolaktinoma için $p < 0.017$, b: Akromegali vs Referans Grubu için $p < 0.017$, c: Prolaktinoma vs Referans Grubu için $p < 0.017$

4.5. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Bazı Parametrelerin Korelasyonu

Akromegali (A), prolaktinoma (P) ve referans (R) grubunun her birinde karaciğer yağ oranı, karaciğer parankim sertliği, subkütan adipoz doku, visseral adipoz doku ve el kavrama gücü ilişkili olabileceği düşünülen bazı parametrelerle Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon kat sayısı (r) değerine göre $r < 0.2$; korelasyon yok, 0.2-0.4; zayıf korelasyon, 0.4-0.6; orta düzeyde korelasyon, 0.6-0.8; kuvvetli korelasyon ve 0.8-1 çok kuvvetli korelasyon olarak değerlendirildi.

4.5.1. Karaciğer Yağ Oranı ile Korelasyon

- ANGPTL-8 düzeyi ile karaciğer yağ oranı (KYO) arasında herhangi bir grupta anlamlı korelasyon izlenmedi.
- VKİ ve KYO arasında P grubunda pozitif yönde çok kuvvetli ($r=0.809$, $p=0.001$), R grubunda pozitif yönde orta düzeyde ($r=0.486$, $p < 0.001$)

- korelasyon bulunurken A grubunda anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.
- A grubunda KYO ile bel çevresi ve bel/kalça oranı açısından anlamlı bir korelasyon yoktu. P grubunda bel çevresi ve bel/kalça oranında pozitif yönde kuvvetli korelasyon (sırasıyla $r=0.797$, $p=0.002$ ve $r=0.755$ ve $p=0.005$) mevcutken, R grubunda ise bel çevresi ile pozitif yönde kuvvetli ($r=0.609$, $p<0.001$), bel/kalça oranında ise pozitif yönde orta-kuvvetli ($r=0.595$, $p<0.001$) bir korelasyon saptandı.
 - ALT düzeyi ve KYO arasında her üç grupta da pozitif yönde korelasyon saptandı. Bu korelasyon A grubunda orta kuvvette ($r=0.465$, $p=0.008$) iken, P grubunda ($r=0.611$, $p=0.035$) ve R grubunda ($r=0.686$, $p<0.001$) kuvvetliydi.
 - GGT düzeyi ve KYO arasında her üç grupta da pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu. Bu korelasyon P grubunda kuvvetli ($r=0.677$, $p=0.016$) iken, A grubu ($r=0.504$, $p=0.004$) ve R grubunda ($r=0.585$, $p<0.001$) orta kuvvetteydi.
 - HOMA-IR, HbA1c ve spot idrar albümin/kreatinin oranı ve KYO arasında A grubunda anlamlı korelasyon yokken, P grubunda her üçüyle de pozitif yönde kuvvetli korelasyon gözlemlendi (sırasıyla $r=0.688$, $p=0.019$; $r=0.621$, $p=0.042$ ve $r=0.758$, $p=0.011$). R grubunda ise HOMA-IR ile pozitif yönde orta kuvvette ($r=0.554$, $p<0.001$), HbA1c ile pozitif yönde zayıf korelasyon ($r=0.279$, $p=0.039$) mevcutken, spot idrar albümin/kreatinin oranı ile KYO arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi.
 - Total kolesterol ve LDL düzeyi ile KYO arasında sadece A grubunda pozitif yönde orta düzeyde korelasyon varken (sırasıyla $r=0.510$, $p=0.003$ ve $r=0.499$, $p=0.004$), trigliserid düzeyi KYO arasında A ve R grubunda pozitif yönde kuvvetli korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.625$, $p<0.001$ ve $p=0.623$, $p<0.001$).
 - GH düzeyi ve KYO arasında A grubunda anlamlı bir korelasyon bulunmazken, P grubunda negatif yönde kuvvetli korelasyon ($r=-0.656$, $p=0.021$), R grubunda ise negatif yönde zayıf korelasyon mevcuttu ($r=-0.350$, $p=0.008$).
 - SAT ve KYO arasında A grubunda anlamlı bir korelasyon yokken, P

grubunda pozitif yönde kuvvetli ($r=0.608$, $p=0.036$), R grubunda ise pozitif yönde zayıf korelasyon mevcuttu ($r=0.301$, $p=0.021$).

- VAT ve KYO arasında her üç grupta da pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu. Bu korelasyon A grubunda zayıf ($r=0.375$, $p=0.037$), R grubunda orta kuvvette ($r=0.563$, $p<0.001$) ve P grubunda ise çok kuvvetliydi ($r=0.839$, $p=0.001$).
- A/G oranı ve KYO arasında A grubunda korelasyon yokken, R grubunda pozitif yönde orta kuvvette ($r=0.483$, $p<0.001$), P grubunda ise pozitif yönde kuvvetli korelasyon bulundu ($r=0.725$, $p=0.008$).
- Paraspinal kas alanı, TAMA, TAMI, ASM ve RSM gibi kas kütlesi göstergesi olan parametreler ve KYO arasında A grubunda anlamlı korelasyon yokken, R grubunda pozitif yönde zayıf – orta kuvvette, P grubunda ise pozitif yönde kuvvetli-çok kuvvetli korelasyon saptandı. (Tablo 4.21.)

Tablo 4.21. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Karaciğer Yağ Oranı ile Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma (n:12)		Referans Grubu (n:57)	
	Karaciğer Yağ Oranı (%)		Karaciğer Yağ Oranı (%)		Karaciğer Yağ Oranı (%)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
ANGPTL-8 (ng/mL)	-0.345	0.057	-0.196	0.541	-0.069	0.613
VKİ (kg/m ²)	0.163	0.380	0.809	0.001	0.486	<0.001
Bel çevresi (cm)	0.203	0.273	0.797	0.002	0.619	<0.001
Bel/Kalça çevresi oranı	0.108	0.564	0.755	0.005	0.595	<0.001
Platelet (x10 ³ /µl)	0.247	0.180	0.580	0.048	0.187	0.164
Tam süresi (yıl)	0.220	0.235	0.615	0.033		
C-reaktif protein (mg/dL)	0.071	0.731	0.418	0.229	0.431	0.001
ALT (U/L)	0.465	0.008	0.611	0.035	0.686	<0.001
AST (U/L)	0.203	0.274	0.485	0.110	0.541	<0.001
ALP (U/L)	0.143	0.443	0.168	0.602	0.227	0.090
GGT (U/L)	0.505	0.004	0.677	0.016	0.585	<0.001
HOMA-IR	-0.194	0.297	0.688	0.019	0.554	<0.001
HbA1c (%)	0.316	0.089	0.621	0.042	0.279	0.039
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/gün)	0.045	0.815	0.758	0.011	0.083	0.571
Total kolesterol (mg/dL)	0.510	0.003	0.448	0.145	0.125	0.358
LDL (mg/dL)	0.499	0.004	0.462	0.131	0.194	0.149
HDL (mg/dL)	-0.194	0.297	-0.538	0.071	-0.291	0.028
Trigliserid (mg/dL)	0.625	<0.001	0.406	0.191	0.623	<0.001
sT3/sT4 oranı	-0.086	0.647	-0.035	0.914	0.257	0.061
Estradiol (pg/mL)	-0.082	0.661	-0.074	0.820	-0.076	0.581
Testosteron (ng/dL)	-0.071	0.707	0.091	0.803	0.215	0.109

Tablo 4.21. (Devamı) Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Karaciğer Yağ Oranı ile Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma (n:12)		Referans Grubu (n:57)	
	Karaciğer Yağ Oranı (%)		Karaciğer Yağ Oranı (%)		Karaciğer Yağ Oranı (%)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
GH (ng/mL)	-0.264	0.151	-0.656	0.021	-0.350	0.008
IGF-1 (ng/mL)	-0.092	0.622	-0.336	0.286	-0.008	0.951
PRL (ng/mL)	-0.228	0.218	-0.056	0.863	-0.136	0.312
Subkütan adipoz doku (SAT, cm ²)	-0.009	0.960	0.608	0.036	0.301	0.023
Visseral adipoz doku (VAT, cm ²)	0.375	0.037	0.839	0.001	0.563	<0.001
Paraspinal kas alanı (cm ²)	0.123	0.511	0.804	0.002	0.401	0.002
Paraspinal kas yağ yüzdesi (%)	0.004	0.982	0.351	0.263	-0.062	0.655
Total abdominal kas alanı (cm ²)	0.147	0.430	0.797	0.002	0.414	0.001
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	0.072	0.700	0.664	0.018	0.468	<0.001
Vertebral yağ oranı (%)	0.296	0.134	-0.098	0.762	0.034	0.804
Toplam vücut yağ oranı (%)	0.078	0.677	0.357	0.255	0.036	0.792
A/G oranı	0.085	0.650	0.725	0.008	0.483	<0.001
Toplam kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ³)	0.122	0.512	0.711	0.010	0.294	0.026
Toplam KMD yüzdelik dilim (%)	0.072	0.699	0.232	0.492	0.063	0.647
Dinlenim metabolizma hızı (kcal/gün)	0.111	0.551	0.773	0.005	0.337	0.011
Appendikular kas kütlesi (ASM, kg)	0.100	0.591	0.811	0.001	0.276	0.037
ASM/VKİ (m ²)	0.023	0.901	0.217	0.499	0.001	0.995
Rölatif iskelet kas indeksi (RSMI, kg/m ²)	-0.041	0.827	0.832	0.001	0.298	0.024
El kavrama gücü	-0.036	0.848	0.517	0.085	0.115	0.396
El kavrama gücü/ASM	-0.191	0.304	-0.517	0.085	-0.324	0.014
Kuadriseps kas gücü (kg)	0.102	0.590	0.756	0.007	0.335	0.015
Yürüme hızı (m/sn)	0.139	0.472	0.351	0.263	-0.081	0.549

A/G oranı: Android/jinoid oranı, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANGPTL-8: Angiopoietin benzeri protein-8, ASM: Apendiküler kas kütlesi, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-İnsulin Resistance, IGF-1:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, kcal: kilokalori, KMD: Kemik mineral dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PRL: Prolaktin, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

4.5.2. Karaciğer Parankim Sertliği ile Korelasyon

- A grubunda karaciğer parankim sertliği (KPS) ile kuvvetli korelasyon gösteren bir parametre yokken, AST (r=0.422, p=0.018) ve RSMI (r=0.486, p=0.006) ile pozitif yönde orta kuvvette korelasyon, ALT (r=0.370,

p=0.041) ve TAMI (r=0.356, p=0.049) ile pozitif yönde zayıf korelasyon bulundu.

- P grubunda KPS ile ANGPTL-8 ve HDL arasında negatif yönde kuvvetli korelasyon mevcuttu (sırasıyla r=-0.757, p=0.004 ve r=-0.668, p=0.018).
- R grubunda KPS ile kuvvetli korelasyon gösteren bir parametre yoktu. GH ve paraspinal kas yağ yüzdesi ile negatif yönde zayıf korelasyon, bel çevresi, bel/kalça oranı, HOMA-IR, VAT, paraspinal kas alanı, TAMA, TAMI, A/G oranı, KMD, RSMI, dinlenme metabolizma hızı, el kavrama gücü ve kuadrisepsi gücü ile pozitif yönde orta kuvvetle korelasyon mevcuttu. (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Karaciğer Parankim Sertliği ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma (n:12)		Referans Grubu (n:57)	
	Karaciğer parankim sertliği (kPa)		Karaciğer parankim sertliği (kPa)		Karaciğer parankim sertliği (kPa)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
ANGPTL-8 (ng/mL)	0.074	0.692	-0.757	0.004	0.044	0.747
VKİ (kg/m ²)	0.191	0.305	0.452	0.140	0.274	0.039
Bel çevresi (cm)	0.206	0.265	0.559	0.059	0.496	<0.001
Bel/Kalça çevresi oranı	0.230	0.214	0.469	0.124	0.445	0.001
Platelet (x10 ³ /µl)	-0.184	0.322	-0.231	0.471	-0.077	0.568
Tam süresi (yıl)	-0.100	0.593	-0.035	0.914		
C-reaktif protein (mg/dL)	0.013	0.951	-0.127	0.726	0.327	0.017
ALT (U/L)	0.370	0.041	0.347	0.269	0.381	0.003
AST (U/L)	0.422	0.018	0.116	0.720	0.314	0.017
ALP (U/L)	0.199	0.284	0.350	0.265	0.171	0.204
GGT (U/L)	-0.096	0.607	0.379	0.224	0.392	0.003
HOMA-IR	-0.086	0.647	0.191	0.573	0.427	0.001
HbA1c (%)	-0.099	0.601	0.032	0.925	-0.179	0.190
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/gün)	0.295	0.121	0.018	0.960	0.019	0.897
Total kolesterol (mg/dL)	-0.051	0.787	0.070	0.829	-0.088	0.520
LDL (mg/dL)	-0.004	0.985	0.175	0.587	0.015	0.911
HDL (mg/dL)	-0.086	0.647	-0.668	0.018	-0.215	0.108
Trigliserid (mg/dL)	0.119	0.522	-0.021	0.948	0.274	0.040
sT3/sT4 oranı	-0.250	0.174	0.154	0.633	0.208	0.131
Estradiol (pg/mL)	-0.293	0.110	-0.228	0.477	-0.194	0.156
Testosteron (ng/dL)	0.067	0.723	0.382	0.276	0.238	0.075
GH (ng/mL)	0.142	0.446	0.128	0.691	-0.388	0.003

Tablo 4.22. (Devamı) Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Karaciğer Parankim Sertliği ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma (n:12)		Referans Grubu (n:57)	
	Karaciğer parankim sertliği (kPa)		Karaciğer parankim sertliği (kPa)		Karaciğer parankim sertliği (kPa)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
IGF-1 (ng/mL)	-0.030	0.871	0.322	0.308	0.006	0.964
PRL (ng/mL)	-0.035	0.853	0.259	0.417	-0.134	0.320
Subkütan adipoz doku (SAT, cm ²)	-0.050	0.790	0.552	0.063	0.089	0.510
Visseral adipoz doku (VAT, cm ²)	0.099	0.595	0.378	0.226	0.457	<0.001
Paraspinal kas alanı (cm ²)	0.171	0.357	0.343	0.276	0.573	<0.001
Paraspinal kas yağ yüzdesi (%)	0.239	0.230	0.491	0.105	-0.362	0.007
Total abdominal kas alanı (cm ²)	0.124	0.508	0.427	0.167	0.492	<0.001
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	0.356	0.049	0.476	0.118	0.529	<0.001
Vertebral yağ oranı (%)	0.003	0.988	0.245	0.443	-0.168	0.219
Toplam vücut yağ oranı (%)	-0.081	0.664	-0.070	0.829	-0.130	0.335
A/G oranı	-0.095	0.610	0.494	0.103	0.572	<0.001
Toplam kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ²)	0.203	0.273	0.361	0.249	0.418	0.001
Toplam KMD yüzdellik dilim (%)	0.271	0.141	-0.082	0.811	0.227	0.092
Dinlenim metabolizma hızı (kcal/gün)	0.011	0.953	0.336	0.312	0.430	0.001
Appendikular kas kütlesi (ASM, kg)	0.186	0.316	0.168	0.602	0.395	0.002
ASM/VKİ (m ²)	0.136	0.467	0.000	1.000	0.168	0.211
Rölatif iskelet kas indeksi (RSMI, kg/m ²)	0.486	0.006	0.301	0.342	0.418	0.001
El kavrama gücü	-0.045	0.808	0.309	0.328	0.417	0.001
El kavrama gücü/ASM	-0.246	0.182	-0.070	0.829	-0.014	0.915
Kuadriseps kas gücü (kg)	-0.295	0.114	0.264	0.432	0.440	0.001
Yürüme hızı (m/sn)	-0.045	0.815	0.011	0.974	0.091	0.500

A/G oranı: Android/jinoid oranı, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANGPTL-8: Angiopoietin benzeri protein-8, ASM: Apendiküler kas kütlesi, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-İnsulin Resistance, IGF-1:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, kcal: kilokalori, KMD: Kemin mineral dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PRL: Prolaktin, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

4.5.3. Subkütan Adipoz Doku ile Korelasyon

- ANGPTL-8 düzeyi ve SAT arasında A ve R gruplarında anlamlı bir korelasyon yokken, P grubunda negatif yönde kuvvetli bir korelasyon mevcuttu ($r=-0.683$, $p=0.014$).
- VKİ ve SAT arasında her üç grupta da pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu. Bu korelasyon A ve R grubunda kuvvetli (sırasıyla $r=0.659$, $p<0.001$ ve $r=0.629$, $p<0.001$), P grubunda ise çok kuvvetliydi ($r=0.816$, $p=0.001$).
- Üst kol çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi her üç grupta da SAT ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösteriyordu. A ve R grubunda üst kol çevresi (sırasıyla $r=0.586$, $p=0.001$ ve $r=0.437$, $p<0.001$) ve bel çevresi (sırasıyla $r=0.443$, $p=0.013$ ve $r=0.438$, $p=0.001$) ile olan korelasyon orta kuvvette, kalça çevresi (sırasıyla $r=0.745$, $p<0.001$ ve $r=0.711$, $p<0.001$) ile olan korelasyon ise kuvvetliydi. P grubunda ise SAT ile üst kol çevresi arasındaki korelasyon kuvvetli ($r=0.711$, $p=0.010$), bel çevresi ve kalça çevresi ile olan korelasyon ise çok kuvvetliydi (sırasıyla $r=0.860$, $p<0.001$ ve $r=0.812$, $p=0.001$).
- SAT ile uyluk ve baldır çevresi arasında P grubunda anlamlı bir korelasyon yokken, A (sırasıyla $r=0.410$, $p=0.033$ ve $r=0.528$, $p=0.002$) ve R (sırasıyla $r=0.478$, $p<0.001$ ve $r=0.481$, $p<0.001$) grubunda pozitif yönde orta kuvvette korelasyon mevcuttu.
- SAT ve HDL düzeyi arasında A ve R grubunda anlamlı bir korelasyon mevcut değilken, P grubunda negatif yönde kuvvetli bir korelasyon mevcuttu ($r=-0.735$, $p=0.007$).
- SAT ile yağsız doku yüzdesi ve vücut yağ yüzdesi arasında P grubunda anlamlı bir korelasyon yokken, A grubunda yağsız doku yüzdesi ile negatif yönde orta kuvvette ($r=-0.480$, $p=0.006$) ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif yönde orta kuvvette ($r=0.483$, $p=0.006$), R grubunda ise yağsız doku yüzdesi ile negatif yönde kuvvetli bir korelasyon ($r=-0.680$, $p<0.001$) ve vücut yağ yüzdesi ile de pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon ($r=0.663$, $p<0.001$) saptandı.
- A/G oranı ve SAT arasında R grubunda anlamlı bir korelasyon yokken, A

grubunda pozitif yönde orta kuvvette ($r=0.476$, $p=0.007$), P grubunda ise pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon saptandı ($r=0.732$, $p=0.007$).

- P grubunda SAT ile KMD ve RSMI arasında pozitif yönde kuvvetli ve anlamlı (sırasıyla $r=0.788$, $p=0.002$ ve $r=0.839$, $p=0.001$) korelasyon saptanırken, A ve R grubunda anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında Subkütan Adipoz Doku ile Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma (n:12)		Referans Grubu (n:57)	
	Subkütan Adipoz Doku (cm ²)		Subkütan Adipoz Doku (cm ²)		Subkütan Adipoz Doku (cm ²)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş (yıl)	-0.286	0.188	0.000	1.000	0.030	0.822
ANGPTL-8 (ng/mL)	-0.198	0.286	-0.683	0.014	-0.048	0.723
Tam süresi (yıl)	0.069	0.714	0.126	0.697	-	-
VKİ (kg/m ²)	0.659	<0.001	0.816	0.001	0.629	<0.001
Üst kol çevresi (cm)	0.586	0.001	0.711	0.010	0.437	<0.001
Bel çevresi (cm)	0.443	0.013	0.860	<0.001	0.438	0.001
Kalça çevresi (cm)	0.745	<0.001	0.812	0.001	0.711	<0.001
Uyluk çevresi (cm)	0.410	0.033	0.312	0.323	0.478	<0.001
Baldır çevresi (cm)	0.528	0.002	0.505	0.094	0.481	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)	0.192	0.301	0.210	0.513	0.037	0.787
LDL (mg/dL)	0.177	0.342	0.224	0.484	-0.043	0.753
HDL (mg/dL)	0.212	0.251	-0.735	0.007	-0.020	0.881
Trigliserid (mg/dL)	0.062	0.741	0.035	0.914	0.227	0.090
HbA1c (%)	-0.051	0.788	0.446	0.69	0.190	0.165
HOMA-IR	0.157	0.400	0.533	0.091	0.298	0.025
Prolaktin (ng/mL)	-0.140	0.454	0.441	0.152	0.090	0.503
GH (ng/mL)	-0.281	0.125	-0.253	0.427	0.091	0.499
IGF (ng/mL)	-0.073	0.696	-0.266	0.404	0.202	0.131
Yağsız doku yüzdesi (%)	-0.480	0.006	-0.308	0.331	-0.680	<0.001
Vücut yağ oranı (%)	0.483	0.006	0.371	0.236	0.663	<0.001
A/G oranı	0.476	0.007	0.732	0.007	0.021	0.877
SAT (cm ²)	1	-	1	-	1	-
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	0.035	0.853	0.455	0.138	0.058	0.668
Rölatif iskelet kas indeksi (RSMI, kg/m ²)	0.181	0.330	0.664	0.018	0.058	0.668
Toplam kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ²)	0.112	0.548	0.732	0.007	0.039	0.772
El kavrama gücü (kg)	0.187	0.313	0.562	0.057	-0.233	0.081
Kuadriseps gücü	-0.117	0.538	0.565	0.070	-0.036	0.800
El kavrama gücü/ASM	0.098	0.602	-0.392	0.208	-0.442	0.001

A/G oranı: Android/jinoid oranı, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANGPTL-8:Angiopietin benzeri protein-8, ASM: Apendiküler kas kütleli, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, IGF-1:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, kcal: kilokalori, KMD: Kemik mineral dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PRL: Prolaktin, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

4.5.4. Visseral Adipoz Doku ile Korelasyon

- A grubunda VAT ile yaş ve tanı süresi arasında pozitif yönde orta kuvvette ($r=0.456$, $p=0.010$ ve $r=0.463$, $p=0.009$) korelasyon, ANGPTL-8 ile VAT arasında ise negatif yönde orta kuvvette korelasyon saptandı ($r=-0.431$, $p=0.016$). P ve R grubunda bu değişkenlerle VAT arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.
- VKİ ile VAT arasında A grubunda herhangi korelasyon gözlemlenmezken, R grubunda pozitif yönde orta kuvvette ($r=0.438$, $p=0.001$), P grubunda ise pozitif yönde çok kuvvetli bir korelasyon mevcuttu ($r=0.900$, $p<0.001$).
- P grubunda üst kol çevresi ile VAT arasında pozitif yönde çok kuvvetli korelasyon varken, A grubunda pozitif yönde zayıf ($r=0.367$, $p=0.042$), R grubunda ise pozitif yönde orta kuvvette korelasyon ($r=0.477$, $p<0.001$) görüldü.
- Her üç grupta da bel çevresi ve VAT arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı. Bu korelasyon A ve R grubunda kuvvetli (sırasıyla $r=0.692$, $p<0.001$ ve $r=0.703$, $p<0.001$), P grubunda ise çok kuvvetliydi ($r=0.944$, $p<0.001$). Kalça çevresi ve VAT arasında ise sadece P grubunda anlamlı korelasyon mevcuttu ve bu korelasyon pozitif yönde çok kuvvetliydi ($r=0.837$, $p=0.001$).
- VAT ile lipid parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde A grubunda total kolesterol ($r=0.466$, $p=0.008$), LDL ($r=0.506$, $p=0.004$) ve trigliserid ($r=0.542$, $p=0.002$) düzeyi ile orta kuvvette pozitif yönlü bir korelasyon gözlemlendi. P grubunda HDL ile negatif yönlü kuvvetli bir korelasyon ($r=-0.707$, $p=0.010$), R grubunda ise HDL ile negatif yönde ($r=-0.483$, $P<0.001$), trigliserid ile de pozitif yönde ($r=0.532$, $p<0.001$) orta kuvvette korelasyon görüldü.
- P grubunda HbA1c ve HOMA-IR ile VAT arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon izlenirken (sırasıyla $r=0.713$, $p=0.014$ ve $r=0.638$, $p=0.035$), R grubunda sadece HOMA-IR ile zayıf korelasyon izlendi ($r=0.332$, $p=0.012$). A grubunda her iki parametre ve VAT arasında anlamlı korelasyon görülmedi.
- GH ve VAT arasında P grubunda anlamlı korelasyon yokken, A grubu ve R

grubunda negatif yönde orta kuvvette korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.581$, $p=0.001$ ve $r=-0.500$, $p<0.001$).

- A/G oranı ve VAT arasında her üç grupta da pozitif yönde kuvvetli korelasyon izlenirken, TAMI ve RSMI değerleri ve kuadriseps gücüyle P grubunda pozitif yönde kuvvetli-çok kuvvetli, R grubunda ise orta kuvvette korelasyon izlendi. (Tablo 4.24.)
- P grubunda kas kalitesinin göstergesi olarak kullanılan el kavrama gücü/ASM ile VAT arasında negatif yönde kuvvetli korelasyon gözlemlendi ($r=-0.685$, $p=0.014$).

Tablo 4.24. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Visseral Adipoz Doku ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma (n:12)		Referans Grubu (n:57)	
	Visceral Adipoz Doku (cm ²)		Visceral Adipoz Doku (cm ²)		Visceral Adipoz Doku (cm ²)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş (yıl)	0.456	0.010	0.217	0.499	0.084	0.537
ANGPTL-8 (ng/mL)	-0.431	0.016	-0.410	0.186	0.033	0.805
Tanı süresi (yıl)	0.463	0.009	0.517	0.085		
VKİ (kg/m ²)	0.204	0.271	0.900	<0.001	0.438	0.001
Üst kol çevresi (cm)	0.367	0.042	0.820	0.001	0.477	<0.001
Bel çevresi (cm)	0.692	<0.001	0.944	<0.001	0.703	<0.001
Kalça çevresi (cm)	0.280	0.127	0.837	0.001	0.159	0.236
Uyluk çevresi (cm)	-0.666	0.723	0.354	0.258	0.161	0.233
Baldır çevresi (cm)	0.253	0.169	0.558	0.059	0.234	0.080
Total kolesterol (mg/dL)	0.466	0.008	0.301	0.342	0.085	0.534
LDL (mg/dL)	0.506	0.004	0.322	0.308	0.215	0.108
HDL (mg/dL)	-0.050	0.791	-0.707	0.010	-0.483	<0.001
Trigliserid (mg/dL)	0.542	0.002	0.210	0.513	0.532	<0.001
HbA1c (%)	-0.006	0.977	0.713	0.014	0.040	0.774
HOMA-IR	0.050	0.788	0.638	0.035	0.332	0.012
Prolaktin (ng/mL)	-0.065	0.727	0.322	0.308	-0.242	0.070
GH (ng/mL)	-0.581	0.001	-0.289	0.363	-0.500	<0.001
IGF (ng/mL)	-0.397	0.027	-0.399	0.199	0.021	0.879
Yağsız doku yüzdesi (%)	-0.310	0.089	-0.268	0.404	0.168	0.217
Vücut yağ oranı (%)	0.296	0.106	0.315	0.319	-0.170	0.205
A/G oranı	0.655	<0.001	0.799	0.002	0.797	<0.001
SAT (cm ²)	0.158	0.395	0.832	0.001	0.171	0.204

Tablo 4.24. (Devamı) Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda Visseral Adipoz Doku ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma (n:12)		Referans Grubu (n:57)	
	Visseral Adipoz Doku (cm ²)		Visseral Adipoz Doku (cm ²)		Visseral Adipoz Doku (cm ²)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	0.019	0.918	0.699	0.011	0.506	<0.001
Rölatif iskelet kas indeksi (RSMI, kg/m ²)	-0.001	0.997	0.839	0.001	0.506	<0.001
Toplam kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ²)	0.047	0.803	0.788	0.002	0.396	0.002
El kavrama gücü (kg)	0.262	0.154	0.464	0.129	0.460	<0.001
Kuadriseps gücü	0.070	0.713	0.815	0.002	0.511	<0.001
El kavrama gücü/ASM	0.077	0.682	-0.685	0.014	0.104	0.443

A/G oranı: Android/jinoid oranı, ANGPTL-8:Angiopietin benzeri protein-8, ASM: Apendiküler kas kütleli, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-İnsulin Resistance, IGF-1:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, kcal: kilokalori, KMD: Kemik mineral dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PRL: Prolaktin, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

4.5.5. El Kavrama Gücü ile Korelasyon

- GH ile el kavrama gücü/kuvveti (EKK) arasında A ve P grubunda herhangi bir anlamlı korelasyon yokken, R grubunda negatif yönde kuvvetli korelasyon gözlemlendi (r=-0.620, p=0.001).
- Her üç grupta da testosteron düzeyi ve EKK arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon gözlemlendi (A; r=0.626, p<0.001, P; r=0.701, p=0.024 ve R; r=0.649, p<0.001).
- Kas kütleli göstergesi olan parametrelerden paraspinal kas alanı, TAMI, RSMI, ASM, ASM/VKİ ile EKK arasındaki korelasyonlar incelendiğinde A grubunda tüm parametrelerle pozitif yönde orta kuvvette ve kuvvetli korelasyon mevcutken, korelasyon kat sayısı en yüksek olan değişkenin ASM (r=0.6667, p<0.001) olduğu saptandı. P grubunda bu değişkenlerden sadece RSMI, ASM ve ASM/VKİ ile pozitif yönde kuvvetli korelasyon saptanırken, korelasyon kat sayısı en kuvvetli olan değişken ASM (r=0.791,

p=0.002) olarak bulundu. R grubunda ise bu değişkenlerden hepsi ve EKK arasında pozitif yönde orta kuvvette- kuvvetli ve çok kuvvetli korelasyon saptanırken, korelasyon kat sayısı en yüksek olan parametre ASM (r=0.812, p<0.001) idi (Tablo 4.25).

- Yürüme hızı ve EKK arasında her üç grupta da pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Bu korelasyon A (r=0.654, p<0.001) ve P (r=0.794, p=0.002) grubunda kuvvetli, R grubunda ise (r=0.558, p<0.001) orta kuvvetteydi.
- Kuadriseps kas gücü ve EKK arasında P grubunda korelasyon gözlenmezken, A grubunda pozitif yönde orta kuvvette (r=0.406, p=0.024) ve R grubunda ise pozitif yönde kuvvetli (r=0.699, p<0.001) korelasyon mevcuttu.

Tablo 4.25. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda El Kavrama Gücü ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma		Referans Grubu	
	El kavrama gücü (kg)		El kavrama gücü (kg)		El kavrama gücü (kg)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş (yıl)	-0.196	0.283	0.165	0.608	-0.273	0.040
ANGPTL-8 (ng/mL)	-0.066	0.720	-0.616	0.033	-0.062	0.647
Tam süresi (yıl)	0.066	0.721	-0.165	0.608		
VKİ (kg/m ²)	-0.036	0.845	0.579	0.048	0.086	0.524
Üst kol çevresi (cm)	0.208	0.253	0.637	0.026	0.365	0.005
Bel çevresi (cm)	0.473	0.006	0.555	0.061	0.372	0.004
25-OH vitamin D	0.226	0.214	0.155	0.649	-0.009	0.949
Paratiroid hormon (pg/mL)	-0.256	0.157	0.548	0.065	-0.084	0.533
Prolaktin (ng/mL)	-0.294	0.102	0.457	0.135	-0.132	0.327
GH (ng/mL)	-0.314	0.080	-0.292	0.357	-0.620	<0.001
IGF (ng/mL)	0.187	0.306	0.018	0.957	0.132	0.329
Testosteron	0.626	<0.001	0.701	0.024	0.649	<0.001
VAT (cm ²)	0.262	0.154	0.464	0.129	0.460	<0.001
Paraspinal kas alanı (cm ²)	0.593	<0.001	0.552	0.063	0.711	<0.001
Total abdominal iskelet kası indeksi (cm ² /m ²)	0.453	0.010	0.425	0.168	0.471	<0.001

Tablo 4.25. (Devamı) Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Grubunda El Kavrama Gücü ve Çeşitli Parametrelerin Korelasyonu

Değişken	Akromegali (n:32)		Prolaktinoma		Referans Grubu	
	El kavrama gücü (kg)		El kavrama gücü (kg)		El kavrama gücü (kg)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Rölatif iskelet kas indeksi (RSMI, kg/m ²)	0.416	0.018	0.682	0.015	0.712	<0.001
Appendikular kas kütlesi (ASM, kg)	0.667	<0.001	0.791	0.002	0.812	<0.001
ASM/VKİ (m ²)	0.664	<0.001	0.784	0.003	0.772	<0.001
Toplam kemik mineral dansitesi (KMD) (g/cm ²)	0.538	0.002	0.488	0.108	0.539	<0.001
Yürüme hızı (m/sn)	0.654	<0.001	0.794	0.002	0.558	<0.001
Kuadriseps gücü (kg)	0.406	0.024	0.140	0.682	0.699	<0.001
El kavrama gücü/ASM	0.681	<0.001	0.095	0.769	0.298	0.024

ANGPTL-8:Angiopoietin benzeri protein-8, ASM: Apendiküler kas kütlesi, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, kcal: kilokalori, KMD: Kemin mineral dansitesi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PRL: Prolaktin, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, SAT: Subkütan adipoz doku, VAT: Visseral adipoz doku, VKİ: Vücut kütle indeksi

4.6. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarının Kendi İçlerinde NAFLD Tanısı Alan ve Almayanların Karşılaştırılması

4.6.1. Grupların Klinik, Demografik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonlarının Karşılaştırılması

4.6.1.1. Referans (R) Grubu

R grubunda NAFLD tanısı alan (N+) kişi sayısı 29 (% 50.8), NAFLD tanısı almayan (N-) kişi sayısı 28 (% 49.1) idi. R grubunda N+ kişilerden dokuzu (% 31) kadın, 20'si (% 69) erkekti ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0.025). Vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve üst kol çevresi N+ grupta, N- gruba göre anlamlı düzeyde yüksek iken (sırasıyla p=0.002, p=0.004, p<0.001 ve p<0.001), kalça, uyluk ve baldır çevresi gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 4.26).

Yağsız doku yüzdesi, vücut yağ oranı ve jinoid yağ yüzdesi gruplar arasında benzerken, android yağ yüzdesi ve A/G oranı N+ grupta [sırasıyla % 46.3 (40.5 - 51.9) ve 1.18 (1.09 - 1.27)], N- gruba [sırasıyla % 43.3 (35.8 - 46.6) ve 1.01 (0.93 - 1.14)] göre anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p=0.027$ ve $p<0.001$). Ortanca visseral adiposite indeksi N+ grupta [1.99 (1.33 - 2.81)], N- gruba göre [1.17 (0.81 - 1.94)] daha yüksekti ($p=0.008$). N+ grupta yedi (% 24.1) kişide, N- grupta ise iki (% 7.1) kişide ciddi adipoz doku disfonksiyonu saptandı ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.059$). N+ grupta dinlenim metabolizma hızı [1.854 (1.581 - 2.075)], N- gruba kıyasla [1.584 (1.414 - 1.781)] anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.007$). Gruplar sigara ve alkol tüketimi, DM, hipertansiyon ve dislipidemi prevalansı açısından benzer bulundu (Tablo 4.26).

4.6.1.2. Akromegali (A) Grubu

A grubunda N+ olan 10, N- olan 21 kişi mevcuttu. A grubunda N+ olanlardan altısı (% 60) kadın, dördü (% 40) erkek iken, N- olanlardan ise sekizi (% 38) kadın, 13'ü (% 62) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. VKİ, bel çevresi, üst kol çevresi ve kalça çevresinin ortanca değerleri N+ grupta daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bel/kalça oranı, uyluk ve baldır çevresi gruplar arası benzerdi.

N+ grupta yağsız doku yüzdesi [% 58.1 (55.1 - 60.6)], N- gruba göre [% 65.6 (58.5 - 68.9)] daha düşükken ($p=0.036$), vücut yağ oranı daha yüksekti [sırasıyla % 40.25 (37.8 - 43.4) ve % 32.3 (27.9 - 39.5)] ($p=0.033$). Ortanca visseral adiposite indeksi N+ grupta [2.9 (1.7 - 4.68)], N- gruba göre [1.58 (0.96 - 2.28)] daha yüksekti ($p=0.013$). N+ grupta beş (% 50) kişide ciddi adipoz doku disfonksiyonu mevcutken, N- grupta bir (% 4.7) kişide ciddi adipoz doku disfonksiyonu vardı. Gruplar arası bu fark anlamlı bulundu ($p=0.002$). Android yağ oranı, jinoid yağ oranı, A/G oranı, dinlenim metabolizma hızı, DM, hipertansiyon ve dislipidemi prevalansı açısından gruplar benzerdi.

Tanı yaşı, tanı anındaki GH ve IGF-1 değeri, tanı anındaki adenomun makroadenom ya da mikroadenom olması gruplar arasında benzerken, ortanca tanı süresi N+ grupta daha yüksek bulundu [13.25 yıl (12 - 22.5) vs 6.1 yıl (3.6 - 11.7)]

($p=0.014$). Akromegali grubuna N+ ve N- hastalar somatostatin reseptör ligandı, pegvisomant, bromokriptin, antidiyabetik ve antilipemik tedavi alma oranı açısından birbirine benzerken, antihipertansif tedavi alma oranı N+ grupta, N- gruba göre daha yüksekti (Tablo 4.26).

4.6.1.3. Prolaktinoma (P) Grubu

P grubunda beş kişi N+, yedi kişi ise N- olarak bulundu. N+ olanlardan üçü (% 60) kadın, ikisi (% 40) erkek, N- olanlardan ise beşi (% 71.4) kadın, ikisi (% 28.5) erkekti. Gruplar arası cinsiyet dağılımı anlamlı bulunmadı. N+ grupta ortanca VKİ, üst kol çevresi, bel çevresi ve bel/kalça oranları daha yüksek olmakla beraber bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Kalça çevresi N+ grupta [114 cm (111 – 115)], N- gruba [100 cm (97 – 102)] kıyasla daha yüksekti ($p=0.028$).

Yağsız doku yüzdesi, vücut yağ oranı, visseral adiposite indeksi ve ADD açısından gruplar arasında fark yoktu. Jinoid yağ yüzdesi, A/G oranı, dinlenim metabolizma hızları gruplar arası benzerken, android yağ oranı N+ grupta [% 50.7 (49.6 - 54.2)], N- gruba göre [% 45.6 (31.3 - 48.3)] daha yüksekti ($p=0.042$).

Gruplar DM, hipertansiyon, dislipidemi prevalansı, tanı yaşı açısından birbirine benzerken, N+ grupta tanı süresi daha yüksekti [5.4 yıl (4.5 - 8.7) vs 0.8 yıl (0.2 - 2.5)] ($p=0.007$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. NAFLD Tanısı Alan ve Almayan Grupların Klinik, Demografik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonları

Grup	Referans			Akromegali			Prolaktinoma		
	NAFLD + (n:29)	NAFLD - (n:28)	p değeri	NAFLD + (n:10)	NAFLD - (n:21)	p değeri	NAFLD + (n:5)	NAFLD - (n:7)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	9/20	17/11	0.025	6/4	8/13	0.44	3/2	5/2	0.68
Yaş (yıl)	35.3 [28.3 - 43.4]	39.4 [30.3 - 46.7]	0.299	52.15 [45.1 - 59.4]	49.8 [37.6 - 53]	0.254	37.8 [30.8 - 42.5]	29.4 [25.8 - 41.2]	0.291
Boy (m)	1.72 [1.65 - 1.80]	1.68 [1.61 - 1.74]	0.141	1.65 [1.56 - 1.84]	1.7 [1.61 - 1.78]	0.751	1.65 [1.65 - 1.8]	1.64 [1.6 - 1.74]	0.370
Vücut ağırlığı (kg)	90 [82 - 97]	81.5 [71 - 85]	0.002	85.5 [77 - 94]	84 [78 - 97]	0.949	84 [84 - 110]	61 [60 - 88]	0.073
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	30.9 [29 - 33.2]	28.30 [25.5 - 29.9]	0.004	31.8 [27.6 - 32.3]	29.6 [27 - 31.2]	0.220	32.9 [30.9 - 34]	24.9 [22.9 - 31.2]	0.061
Üst kol çevresi (cm)	31 [30 - 34]	29 [27 - 30]	< 0.001	32 [29 - 34]	29 [28 - 31]	0.111	31 [31 - 35]	27 [25 - 33]	0.061
Bel çevresi (cm)	102 [99 - 105]	93 [87 - 97]	< 0.001	100.5 [97 - 104]	97 [90 - 106]	0.271	101 [100 - 122]	84 [80 - 106]	0.062
Kalça çevresi (cm)	110 [107 - 115]	111 [105 - 113]	0.587	115 [107 - 117]	108 [106 - 115]	0.121	114 [111 - 115]	100 [97 - 102]	0.028
Bel/kalça oranı	0.94 [0.88 - 0.98]	0.84 [0.78 - 0.88]	< 0.001	0.88 [0.85 - 0.91]	0.88 [0.83 - 0.94]	0.704	0.91 [0.88 - 0.99]	0.85 [0.82 - 0.91]	0.123
Uyluk çevresi (cm)	50 [45 - 53]	48 [44 - 52]	0.256	48 [43 - 52]	47 [46 - 50]	0.832	47 [46 - 55]	49 [45 - 51]	0.744
Baldır çevresi (cm)	38 [36 - 40]	37 [35 - 39]	0.170	38 [35 - 39]	37 [35 - 38]	0.550	38 [35 - 40]	35 [33 - 38]	0.367
Yağsız doku miktarı (kg)	52.31 [46 - 60.85]	46.14 [39.01 - 56.02]	0.015	49.55 [41.97 - 60.48]	57.97 [46.62 - 61.66]	0.447	45.1 [43.9 - 67.2]	37.38 [33.1 - 44.4]	0.028
Yağsız doku yüzdesi (%)	60.1 [56.5 - 63.2]	58.5 [54.4 - 66.4]	0.909	58.1 [55.1 - 60.6]	65.6 [58.5 - 68.9]	0.036	53.4 [53.2 - 53.8]	60 [53.65 - 61.9]	0.568
Visseral adiposite indeksi	1.99 [1.33 - 2.81]	1.17 [0.81 - 1.94]	0.008	2.9 [1.7 - 4.68]	1.58 [0.96 - 2.28]	0.013	2.94 [2.1 - 3.55]	2.39 [0.83 - 3]	0.291
Adipoz doku disfonksiyonu (n. %)									
Yok	18 (% 62.1)	24 (% 85.7)		4 (% 40)	14 (% 66.6)		2 (% 40)	4 (% 57.1)	
Hafif	1 (% 3.4)	2 (% 7.1)		1 (% 10)	2 (% 9.5)		-	-	
Orta	3 (% 10.3)	-		-	4 (% 19)		-	1 (% 14.2)	
Ciddi	7 (% 24.1)	2 (% 7.1)	0.059	5 (% 50)	1 (% 4.7)	0.002	3 (% 60)	2 (% 28.5)	0.75
Toplam yağ miktarı (kg)	30.47 [27.21 - 39.38]	28.6 [23.2 - 33.37]	0.043	32.37 [31.23 - 37.3]	27.1 [21.98 - 31.86]	0.022	38.77 [36.1 - 39.4]	24.51 [20.6 - 38.1]	0.062
Vücut yağ oranı (%)	37.9 [34.6 - 41.7]	39.7 [31.25 - 43.5]	0.975	40.25 [37.8 - 43.4]	32.3 [27.9 - 39.5]	0.033	45 [44.5 - 45.1]	37.5 [36.1 - 44.7]	0.291
Android yağ yüzdesi (%)	46.3 [40.5 - 51.9]	43.3 [35.8 - 46.6]	0.027	43.75 [39.1 - 49.2]	35.5 [31.4 - 45.3]	0.095	50.7 [49.6 - 54.2]	45.6 [31.3 - 48.3]	0.042
Gynoid yağ yüzdesi (%)	37.9 [35 - 45.4]	42.5 [33.4 - 48.4]	0.523	43.95 [40 - 45.8]	36.3 [29 - 44]	0.091	45 [44.1 - 48.2]	44.1 [37.6 - 48]	0.626
A/G oranı	1.18 [1.09 - 1.27]	1.01 [0.93 - 1.14]	< 0.001	1.08 [0.93 - 1.1]	0.97 [0.81 - 1.2]	0.612	1.09 [1.08 - 1.23]	1.03 [0.83 - 1.22]	0.222

Tablo 4.26. (Devamı) NAFLD Tanısı Alan ve Almayan Grupların Klinik, Demografik Özellikleri ve Vücut Kompozisyonları

Grup	Referans			Akromegali			Prolaktinoma		
	NAFLD + (n:29)	NAFLD - (n:28)	p değeri	NAFLD + (n:10)	NAFLD - (n:21)	p değeri	NAFLD + (n:5)	NAFLD - (n:7)	p değeri
Dinlenme metabolizma hızı (kcal/gün)	1.854 [1.581 - 2.075]	1.584 [1.414 - 1.781]	0.007	1.69 [1.52 - 1.91]	1.57 [1.44 - 1.85]	0.499	1.630 [1.58 - 2.19]	1.400 [1.39 - 1.94]	0.144
Eğitim durumu (n, %)									
Okur-yazar değil	-	-		-	-		-	-	
İlkokul	-	-		-	-		-	-	
Ortaokul	4 (% 13.8)	3 (% 10.7)		2 (% 20)	4 (% 19)		2 (% 40)	-	
Lise	-	2 (% 7.1)		-	4 (% 19)		1 (% 20)	2 (% 28.5)	
Üniversite	6 (% 20.7)	4 (% 14.3)		5 (% 50)	3 (% 14.2)		2 (% 40)	2 (% 28.5)	
	19 (% 65.5)	19 (% 67.9)	0.62	3 (% 30)	10 (% 47.6)	0.14	-	3 (% 42.8)	0.25
Sigara (n, %)									
Hiç içmemiş	18 (% 62.1)	14 (% 50)		6 (% 60)	8 (% 38.1)		3 (% 60)	4 (% 57.1)	
Ex-smoker	2 (% 6.9)	4 (% 14.3)		3 (% 30)	3 (% 14.2)		-	1 (% 14.2)	
Aktif smoker	9 (% 31.0)	10 (% 35.7)	0.54	1 (% 10)	10 (% 47.6)	0.12	2 (% 40)	2 (% 28.5)	1
Alkol (n, %)									
Kullanmıyor	18 (% 62.1)	22 (% 78.6)		7 (% 70)	16 (% 76.1)		5 (% 100)	7 (% 100)	
Sosyal içici	11 (% 37.9)	6 (% 21.4)		3 (% 30)	5 (% 23.8)		-	-	
Alkolik	-	-	0.17	-	-	1	-	-	-
Diabetes mellitus (n, %)	2 (% 6.9)	-	0.49	4 (% 40)	5 (% 23.81)	0.42	1 (% 20)	-	0.42
Hipertansiyon (n, %)									
	3 (% 10.3)	3 (% 10.7)	1	6 (% 60)	5 (% 23.81)	0.11	1 (% 20)	1 (% 14.2)	1
Dislipidemi (n, %)	17 (% 58.6)	13 (% 46.4)	0.36	9 (% 90)	11 (% 52.38)	0.055	5 (% 100)	5 (% 71.4)	0.47
Tamı süresi (yıl)									
	-	-	-	13.25 [12 - 22.5]	6.1 [3.6 - 11.7]	0.014	5.8 [4.5 - 8.7]	0.8 [0.2 - 2.5]	0.007
Tamı yaşı (yıl)									
	-	-	-	37 [30 - 40]	35 [31 - 44]	0.833	32 [28 - 37]	29 [25 - 40]	0.935
Tamı anı adenom boyutu (n, %)									
Mikroadenom	-	-	-	-	1 (% 4.7)		1 (% 20)	5 (% 71.4)	
Makroadenom	-	-	-	3 (% 30)	13 (% 61.9)		3 (% 60)	2 (% 28.5)	
Bilinmiyor	-	-	-	7 (% 70)	7 (% 33.3)	0.164	1 (% 20)	-	0.149
Tamı anı GH (n=24)									
	-	-	-	12.9 [8.98 - 53.6]	15.6 [7.94 - 21.7]	0.634	-	-	-
Tamı anı IGF-1 (n=24)									
	-	-	-	1022 [410 - 1100]	934.9 [668.76 - 1066]	0.949	-	-	-
SRL tedavisi	-	-	-	7 (% 70)	13 (% 61.9)	1	-	-	-
Pegvisomant tedavisi	-	-	-	1 (% 10)	1 (% 4.7)	1	-	-	-
Bromokriptin tedavisi	-	-	-	2 (% 20)	1 (% 4.7)	0.237	3 (% 60)	3 (% 42.8)	1
Antidiyabetik tedavi	1 (% 3.4)	0 (% 0)	1	2 (% 20)	3 (% 14.2)	1	1 (% 20)	0 (% 0)	0.417
Antilipemik tedavi	2 (% 6.8)	0 (% 0)	1	0 (% 0)	3 (% 14.2)	0.533	1 (% 20)	0 (% 0)	0.417
Antihipertansif tedavi	3 (% 10.3)	3 (% 10.7)	1	6 (% 60)	4 (% 19)	0.04	1 (% 20)	0 (% 0)	0.417
L-tiroksin tedavisi	2 (% 6.8)	1 (% 3.5)	1	2 (% 20)	8 (% 38)	0.426	0 (% 0)	1 (% 14.2)	1
Glukokortikoid tedavisi	-	-	-	1 (% 10)	1 (% 4.7)	1	0 (% 0)	1 (% 14.2)	1
Östrojen/Testosteron tedavisi	-	-	-	2 (% 20)	2 (% 9.5)	0.577	1 (% 20)	1 (% 14.2)	1
Radyoterapi alma	-	-	-	3 (% 30)	2 (% 9.5)	0.296	1 (% 20)	0 (% 0)	0.417

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

A/G oranı:Android yağ yüzdesi/jinoid yağ yüzdesi, E:Erkek, K:Kadın, kcal:kilokalori

4.6.2. Grupların Biyokimyasal ve Hormonal Açından Kıyaslaması

4.6.2.1. Referans Grubu

N+ grupta N- gruba kıyasla CRP, ALT, AST, ALP ve GGT düzeyleri daha yüksekti (sırasıyla $p=0.031$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.015$, $p<0.001$). Açlık plazma glukozu ve HbA1c gruplar arasında benzerlik gösterirken, açlık insülin, 75 gr OGTT 120. dakika glukoz, 75 gr OGTT 120. dakika insülin düzeyi ve HOMA-IR N+ grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.017$, $p<0.001$ ve $p=0.001$). Lipid parametrelerinden total kolesterol, LDL ve HDL gruplar arasında benzerken, trigliserid düzeyi N+ grupta daha yüksek idi [130 mg/dL (105 – 203) vs 81 mg/dL (67 – 119)] ($p=0.001$).

Hormonal açıdan değerlendirildiğinde GH haricindeki hormonal profil gruplar arası benzerken, GH N- grupta [0.30 ng/mL (0.06 - 1.01)], N+ gruba göre [0.07 ng/mL (0.05 - 0.14)] daha yüksekti ($p=0.015$). (Şekil 4.8.) Ortanca ANGPTL-8 düzeyi N + grupta 0.75 ng/mL (0.62 - 0.92), N- grupta ise 0.74 ng/mL (0.59 – 1.07) olarak bulundu ve gruplar arasında benzerdi (Tablo 4.27).

4.6.2.2. Akromegali Grubu

N+ grupta ALT ve GGT daha yüksek bulunurken ($p=0.047$, $p=0.025$), AST, ALP, GGT ve CRP düzeyleri gruplar arasında benzerdi. Açlık glukoz ve insülin, 75 gr OGTT 120. dakika insülin ve glukoz değeri, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleri N+ grupta daha yüksek olmakla beraber bu farklılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL düzeyi gruplar arasında benzerken, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri N+ grupta daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.002$).

Hormonal profil açısından gruplar kıyaslandığı zaman N- olan grupta GH, IGF-1 ve ANGPTL-8 düzeyleri N+ kıyasla daha yüksekti (sırasıyla $p=0.025$, $p=0.011$ ve $p=0.036$) (Şekil 4.8) (Tablo 4.27).

4.6.2.3. Prolaktinoma Grubu

N+ grupta ortanca CRP, ALT, AST ve GGT değerleri daha yüksek olmakla beraber, bu yükseklik anlamlı değildi. Gruplar arası açlık insülini, 75 gr OGTT 120.dakika glukoz ve insülin değeri, HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri benzerken, N+ grupta açlık glukozu anlamlı düzeyde yüksek bulundu [112 mg/dL (111 -112) vs 87 mg/dL (84 – 91)] (p=0.011). Lipid parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hormonal profil açıdan gruplar kıyaslandığında N+ grupta GH düzeyi [0.05 ng/mL (0.05 - 0.06)], N- gruba [0.10 ng/mL (0.07 - 0.18)] kıyasla daha düşüktü (p=0.047) (Şekil 4.8.). ANGPTL-8 ve diğer hormonlar açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. NAFLD Tanısı Alan ve Almayan Gruplar Arası Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

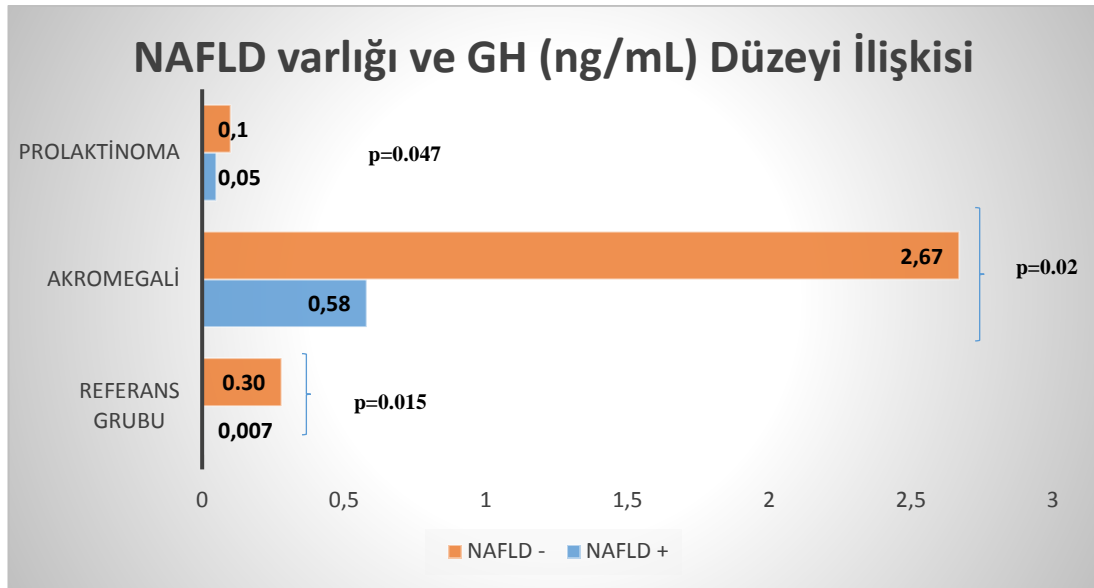
Grup	Referans			Akromegali			Prolaktinoma		
	NAFLD + (n:29)	NAFLD – (n:28)	p değeri	NAFLD + (n:10)	NAFLD – (n:21)	p değeri	NAFLD + (n:5)	NAFLD – (n:7)	p değeri
C-reaktif protein (mg/dL)	0.50 [0.32 - 0.79]	0.36 [0.17 - 0.48]	0.031	0.34 [0.22 - 0.49]	0.33 [0.16 - 0.5]	0.792	0.68 [0.6 - 0.7]	0.41 [0.39 - 0.7]	0.602
ALT (U/L)	37 [24 - 57]	19 [15 - 27]	<0.001	22.5 [16 - 27]	15 [12 - 22]	0.047	33 [16 - 42]	16 [9 - 23]	0.192
AST (U/L)	26 [21 - 32]	18 [16 - 22]	<0.001	22 [17 - 29]	19 [17 - 20]	0.395	26 [20 - 26]	20 [15 - 27]	0.369
ALP (U/L)	70 [62 - 88]	57 [49 - 75]	0.015	72 [64 - 79]	67 [58 - 79]	0.703	68 [61 - 85]	82 [59 - 107]	0.570
GGT (U/L)	37 [24 - 53]	17 [13 - 28]	<0.001	23.5 [19 - 34]	16 [13 - 23]	0.025	29 [29 - 64]	22 [14 - 34]	0.166
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	97 [92 - 103]	96 [89 - 104]	0.415	110 [105 - 131]	101 [91 - 110]	0.063	112 [111 - 112]	87 [84 - 91]	0.011
75 gr OGTT 120. dk plazma glukozu (mg/dL)	112 [87 - 126]	86 [76 - 99]	0.017	129 [96 - 148]	92.5 [77 - 126.5]	0.123	96 [88 - 113]	126 [81 - 130]	0.144
Açlık insülin (µIU/mL)	11.34 [7.78 - 14.92]	6.46 [4.18 - 10.40]	0.001	9.05 [4.09 - 14.41]	7.46 [4.99 - 9.14]	0.538	14.75 [14.57 - 15.7]	11.26 [5.95 - 15.26]	0.465
75 gr OGTT 120. dk plazma insülin düzeyi (µIU/mL)	42.43 [17.6 - 66.8]	15.72 [9.15 - 22.33]	<0.001	48.04 [25.08 - 63.2]	19.99 [9.28 - 48.77]	0.157	31.12 [24.1 - 45.96]	19.13 [8.6 - 54.16]	0.347
HbA1c (%)	5.8 [5.5 - 6.0]	5.6 [5.3 - 5.9]	0.379	6.3 [6.1 - 6.4]	6 [5.8 - 6.45]	0.121	6.0 [5.8 - 6.1]	5.8 [5.7 - 5.9]	0.310
HOMA-IR	2.70 [1.90 - 3.70]	1.45 [0.80 - 2.50]	0.001	2.6 [1.1 - 4.7]	1.8 [1.3 - 2.5]	0.422	4.00 [4.00 - 4.40]	2.45 [1.20 - 3.70]	0.067
Spot idrar albumin/kreatinin (mg/gün)	5.86 [3.86 - 8.69]	4.40 [2.85 - 8.94]	0.317	7.91 [3.86 - 13.35]	7.39 [4.54 - 11.03]	1.000	9.20 [6.20 - 39.48]	4.07 [3.68 - 4.30]	0.685
Spot idrar protein/kreatinin (mg/gün)	74.14 [57.03 - 85.5]	68.63 [42.7 - 108.7]	0.704	84.78 [68.74 - 93.85]	83.93 [59.09 - 107.39]	0.910	65.77 [52.7 - 66.4]	59.03 [57.0 - 98.2]	0.167
Total kolesterol (mg/dL)	204 [169 - 235]	188 [180 - 218]	0.412	251.5 [238 - 257]	182 [163 - 220]	<0.001	189 [185 - 204]	165 [143 - 255]	0.465
LDL (mg/dL)	136 [117 - 154]	123 [118 - 143]	0.271	166.5 [159 - 171]	114 [105 - 142]	<0.001	134 [126 - 138]	99 [94 - 175]	0.465
HDL (mg/dL)	44 [38 - 54]	50 [42 - 61]	0.089	50.5 [39 - 59]	50 [42 - 57]	0.866	39 [36 - 43]	43 [38 - 59]	0.221
Trigliserid (mg/dL)	130 [105 - 203]	81 [67 - 119]	0.001	199.5 [130 - 278]	101 [82 - 136]	0.002	182 [142 - 199]	135 [66 - 172]	0.123
TSH (uIU/mL)	1.71 [1.28 - 2.65]	2.0 [1.52 - 3.07]	0.476	1.88 [1.15 - 2.47]	1.66 [1.14 - 2.39]	0.704	2.66 [1.24 - 2.83]	1.91 [1.09 - 2.85]	0.685

Tablo 4.27. (Devamı) NAFLD Tanısı Alan ve Almayan Gruplar Arası Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Grup	Referans			Akromegali			Prolaktinoma		
	NAFLD + (n:29)	NAFLD – (n:28)	p değeri	NAFLD + (n:10)	NAFLD – (n:21)	p değeri	NAFLD + (n:5)	NAFLD – (n:7)	p değeri
Serbest T4 (pmol/L)	10.42 [9.83 - 11.26]	10.45 [9.62 - 11.34]	0.896	10.03 [9.73 - 10.39]	9.68 [8.06 - 10.91]	0.833	10.23 [8.59 - 10.94]	10.44 [8.38 - 10.77]	0.935
Serbest T3 (pmol/L)	5.5 [5.2 - 6.2]	5.11 [4.75 - 5.97]	0.117	5.21 [4.76 - 5.41]	5.49 [5.01 - 5.71]	0.254	5.11 [4.84 - 5.58]	5.47 [4.69 - 5.73]	0.808
sT3/sT4 oranı	0.56 [0.48 - 0.60]	0.48 [0.46 - 0.56]	0.080	0.49 [0.46 - 0.58]	0.55 [0.48 - 0.65]	0.473	0.55 [0.51 - 0.59]	0.55 [0.44 - 0.65]	0.685
ACTH (pg/mL)	20.00 [14.50 - 35.50]	15.70 [13.85 - 22.60]	0.191	25.7 [16.6 - 38]	24.2 [17.1 - 39.3]	1	24.3 [22.5 - 46.9]	28.6 [21.4 - 36.1]	0.808
Kortizol (µg/dL)	10.72 [8.91- 16.04]	11.57 [8.81 - 13.89]	0.873	8.85 [7.63 - 11.33]	10.32 [9.52 - 12.35]	0.083	10.29 [8.98 - 13.46]	11.44 [5.79 - 16.33]	0.685
FSH (mIU/mL)	4.35 [3.00 - 6.98]	5.56 [3.23 - 9.36]	0.257	7.29 [3.49 - 12.27]	5.15 [3.09 - 12.94]	0.719	8.06 [1.35 - 10.10]	6.43 [2.32 - 7.87]	0.935
LH (mIU/mL)	3.30 [1.99 - 4.99]	4.21 [2.77 - 10.95]	0.518	1.89 [0.78 - 4.4]	2.87 [1.67 - 4.95]	0.398	2.06 [0.77 - 2.78]	3.89 [1.64 - 5.69]	0.371
Estradiol (pg/mL)	32.00 [20.00 - 45.00]	33.00 [23.00 - 50.00]	0.395	21.76 [18 - 25]	23 [16 - 39]	0.459	29 [22 - 30]	23 [10 - 37]	0.569
Testosteron (ng/dL)	348.06 [48.26 - 476.5]	43.75 [26.95 - 437.7]	0.103	37.37 [20.85 - 228.7]	249.48 [28.02 - 390.73]	0.173	45.95 [33.6 - 55.44]	52.02 [36.9 - 199.3]	0.465
GH (ng/mL)	0.07 [0.05 - 0.14]	0.30 [0.06 - 1.01]	0.015	0.58 [0.34 - 2.31]	2.67 [1.09 - 5.09]	0.025	0.05 [0.05 - 0.06]	0.10 [0.07 - 0.18]	0.047
IGF-1 (ng/mL)	151.2 [110.6 - 178.7]	148.60 [117.9 - 196.0]	0.643	231.95 [160.8 - 277.8]	371.5 [280.2 - 617.7]	0.011	106.4 [102 - 135.6]	126.70 [107 - 176.3]	0.167
PRL (ng/mL)	9.15 [8.40 - 13.50]	11.74 [8.81 - 13.89]	0.281	7.73 [4.94 - 9.55]	9.51 [6.03 - 13.48]	0.205	89.01 [83.1 - 96.49]	132.61 [99.3 - 232.2]	0.223
ANGPTL-8 (ng/mL)	0.75 [0.62 - 0.92]	0.74 [0.59 - 1.07]	0.786	0.62 [0.52 - 0.69]	0.74 [0.6 - 1.02]	0.036	1.11 [0.69 - 1.13]	0.82 [0.69 - 0.98]	0.515

Ortanca [25 persentil-75 persentil]

ACTH: Adrenokortikotrop hormon, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANGPTL-8: Angiopietin benzeri protein-8, AST: Aspartat amimotransferaz, FSH: Folikül uyarıcı hormon, GGT: Gama-glutamil transferaz, GH: Büyüme hormonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LH: Luteinleştirici hormon, PRL: Prolaktin, PTH: Paratiroid hormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, WBC: Beyaz küre sayısı



Şekil 4.8. Akromegali, Prolaktinoma ve Referans Gruplarında NAFLD Varlığı ve GH Düzeyi İlişkisi

4.6.3. Grupların MRG Parametreleri Açısından Kıyaslaması

Her üç grupta da N+ bireylerin karaciğer yağ oranı, N- bireylere göre anlamlı düzeyde yüksekti (R grubu; $p < 0.001$, A grubu; $p < 0.001$ ve P grubu; $p = 0.004$). N+ olan bireyler hepatosteatoz şiddetine göre gruplandırıldığında R grubunda 15 (% 51.7) kişi hafif hepatosteatoz, 11 (% 37.9) kişi orta şiddette ve üç (% 10.3) kişi ise şiddetli hepatosteatoz grubunda yer almaktaydı. A grubunda N+ olan hastalardan dokuzunun (% 90) hafif hepatosteatozu, birinin (% 10) orta şiddette hepatosteatozu mevcutken, şiddetli hepatosteatozu olan kimse yoktu. P grubunda ise N+ hastalardan birinin (% 20) hafif, dördünün (% 80) ise orta şiddette hepatosteatozu varken, şiddetli hepatosteatozu olan hasta yoktu. Tüm gruplarda hepatosteatoz şiddetinin dağılımı N+ ve N- grupları arasında anlamlı bulundu (R grubu; $p < 0.001$, A grubu; $p < 0.001$ ve P grubu; $p = 0.001$).

Ortanca karaciğer parankim sertliği R grubunda N+ olanlarda [2.35 kPa (2.14 - 2.70)], N- olanlara kıyasla [2.1 kPa (1.93 - 2.41)] anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0.005$). A grubunda ortanca karaciğer parankim sertliği N- grupta daha yüksek olsa bile A ve P grubunda karaciğer parankim sertliği açısından N+ ve N- gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. R grubunda N+ bireylerden 11 (% 37.9) tanesinde, N-

bireylerden üçünde (% 10.7) karaciğer fibrozisi mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.017$). Fibrozis şiddeti açısından kıyaslandığında ise N+ grupta 11 kişiden dokuzunda hafif inflamasyon, ikisinde ise evre 1-2 inflamasyon mevcutken, N- gruptaki üç kişiden üçü de hafif inflamasyon kategorisinde yer alıyordu. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.037$). A grubunda ise N+ grupta bir (% 10) kişide fibrozis mevcuttu ve bu kişinin fibrozis şiddeti hafif inflamasyon düzeyindeydi. N- grupta ise altı (% 28.5) kişide fibrozis mevcuttu ve bunlardan dördü hafif inflamasyon, ikisi ise evre 1-2 inflamasyon düzeyindeydi. A grubunda, N+ ve N- grup arasında fibrozis varlığı ve fibrozis şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. P grubunda N+ grupta iki (% 40) kişide fibrozis varken, bunlardan biri hafif inflamasyon şiddetinde, diğeri ise evre 1-2 fibrozis düzeyindeydi. N- grupta ise üç (% 42.8) kişide fibrozis mevcuttu, fibrozisi olanlardan biri hafif inflamasyon şiddetinde, ikisi ise evre 1-2 fibrozis şiddetindeydi. P grubunda da N+ ve N- gruplar fibrozis varlığı ve fibrozis şiddeti açısından benzerdi.

Her üç grupta da SAT ve paraspinal yağ yüzdesi açısından gruplar arası fark yokken, VAT N+ olanlarda N- olanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti (R grubu; $p<0.001$, A grubu; $p=0.035$ ve P grubu; $p=0.042$). Vertebral yağ oranı sadece A grubunda N+ olanlarda [% 59.15 (55.6 - 64.3)], N- olanlara [% 51.4 (42.4 - 56.1)] göre daha yüksekken ($p=0.01$), P ve R grubunda birbirine benzerdi (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. NAFLD Tanısı Alan ve Almanyan Gruplararası MRG Parametrelerinin Dağılımı

Grup	Referans			Akromegali			Prolaktinoma		
	NAFLD + (n:29)	NAFLD – (n:28)	p değeri	NAFLD + (n:10)	NAFLD – (n:21)	p değeri	NAFLD + (n:5)	NAFLD – (n:7)	p değeri
Karaciğer yağ oranı (%)	13 [7.2 - 20]	2 [1.1 - 3.3]	<0.001	9.1 [7 - 12]	1.7 [1.2 - 2.6]	<0.001	15.40 [15 - 15.6]	2.01 [1 - 2.7]	0.004
Hepatosteatoz şiddeti (n,%)									
Normal	-	28 (% 100)	<0.001	-	21 (% 100)	<0.001	-	7 (% 100)	0.001
Hafif	15 (% 51.7)	-		9 (% 90)	-		1 (% 20)	-	
Orta	11 (% 37.9)	-		1 (% 10)	-		4 (% 80)	-	
Şiddetli	3 (% 10.3)	-		-	-		-	-	
Karaciğer sertliği (kPa)	2.35 [2.14 - 2.70]	2.1 [1.93 - 2.41]	0.005	2.27 [2.05 - 2.4]	2.34 [2.11 - 2.54]	0.342	2.36 [2.18 - 2.58]	2.32 [2.26 - 3.06]	0.935
Fibrozis varlığı (n, %)									
Yok	18 (% 62.1)	25 (% 89.3)	0.017	9 (% 90)	15 (% 71.4)	0.38	3 (% 60)	4 (% 57.1)	1
Var	11 (% 37.9)	3 (% 10.7)		1 (% 10)	6 (% 28.5)		2 (% 40)	3 (% 42.8)	
Fibrozis şiddeti (n, %)									
Normal			0.037			0.51			1
İnflamasyon	18 (% 62.1)	25 (% 89.3)		9 (% 90)	15 (% 71.4)		3 (% 60)	4 (% 57.1)	
Evre1-2	9 (% 31.0)	3 (% 10.7)		1 (% 10)	4 (% 19)		1 (% 20)	1 (% 14.2)	
Evre2-3	2 (% 6.9)	-		-	2 (% 9.5)		1 (% 20)	2 (% 28.2)	
Evre3-4	-	-		-	-		-	-	
Evre 4	-	-		-	-		-	-	
Subkütan adipoz doku (SAT, cm ²)	210.99 [145.7 - 283.2]	179.65 [132.9 - 240.2]	0.125	172.4 [143.6 - 244.3]	167.13 [123.5 - 204.63]	0.291	219.08 [192.5 -267.7]	166.05 [97.6 - 304.4]	0.372
Visseral adipoz doku (VAT, cm ²)	154.18 [88.63 - 182.7]	73.8 [35.34 - 100.6]	<0.001	100.54 [94.22 - 140.73]	52.2 [28.97 - 108.71]	0.035	139.54 [110.8 -158.2]	62.77 [26.69-123.3]	0.042
SAT/VAT	1.52 [0.97 - 2.66]	3.24 [1.61 - 4.74]	0.002	1.56 [1.2 - 2.48]	2.8 [1.57 - 3.78]	0.052	1.57 [1.56 - 1.74]	2.96 [2.21 - 4.33]	0.062
Paraspinal kas yağ yüzdesi (%)	8.6 [7.6 - 10.4]	9.55 [7.2 - 13.1]	0.409	10.7 [8.6 - 16.4]	10.9 [9.9 - 13.9]	0.530	10.60 [10 - 11]	10.2 [8.8 - 11]	0.568
Vertebral yağ oranı (%)	45.20 [38.80 - 49.70]	43.75 [38.20 - 49.70]	0.527	59.15 [55.6 - 64.3]	51.4 [42.4 - 56.1]	0.01	48.50 [40.8 - 53.1]	51.50 [43.6 - 54.9]	0.808

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile prolaktinoma ve akromegali hastalarının takibinde NAFLD, sarkopeni ve ANGPTL-8 düzeyinin ilişkisi literatürde ilk kez incelenmiştir.

Akromegali, artmış GH ve IGF-1 düzeyi ile seyreden bir hastalıktır (21). Büyüme hormonunun kompleks metabolik etkileri nedeniyle NAFLD ve akromegali ilişkisi literatürde tartışmalı bir araştırma alanı olmuştur. Büyüme hormonu glukoneogenez ve glikojenolizi artırarak kas ve karaciğerde insülin direncine yol açmaktadır. Ayrıca lipolitik etkisi nedeniyle kullanıma hazır serbest yağ asidi salınımına yol açmaktadır. Hem insülin direncinin hem de dolaşımında artan serbest yağ asidi düzeylerinin NAFLD gelişimine yol açan en önemli risk faktörleri arasında yer aldığı bilinmektedir (228, 229). Öte yandan artmış lipoliz sonucu azalan total vücut yağ oranının akromegali hastalarında NAFLD gelişimine karşı koruyucu olabileceği de düşünülmektedir (4).

Literatürde aktif akromegali hastalarıyla yapılan kesitsel ve prospektif çalışmalarda, aktif akromegali hastalarında yüksek insülin direncine rağmen hepatoselüler lipid oranının azaldığına dair veriler mevcuttur. Winhofer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aktif akromegali hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldıklarında, akromegali hastalarında daha yüksek insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperglisemiye rağmen MRS ile ölçülen intrahepatik lipid (IHL) oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Akromegali hastalarının %70'inde biyokimyasal kontrol sonrası IHL oranında artış görülmesine rağmen bu artış anlamlı bulunmamıştır (231). Yirmi akromegali hastasının ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da benzer şekilde akromegali grubunda MRS ile ölçülen intrahepatik lipid oranı daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada akromegali hastalarından 16'sı prospektif olarak incelendiğinde biyokimyasal kontrol ile beraber hastalarda artan insülin duyarlılığına rağmen IHL oranında, visseral ve subkütan adipositede artış ve kas kütlelerinde azalma saptanmıştır (305). Fellingner ve ark. tarafından aktif akromegali hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir diğer MRS çalışmasında da akromegali grubunda IHL oranı daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada akromegali hastalarında hepatik ATP sentezinin daha yüksek ve

intrahepatik doymamış-doymuş yağ asidi oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Metabolomik analizlerde ise akromegali grubunda karnitin düzeyi daha az bulunmuş ve bu durum artmış mitokondriyal aktive göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada akromegali hastalarında azalan IHL oranının, artmış hepatik ATP sentezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (4). Bizim çalışmamızda ise karaciğer yağ oranı MRS yerine MRG-PDDF yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Akromegali grubunda daha kötü metabolik profil olmasına rağmen, kontrol grubu ve akromegali grubunda karaciğer yağ oranları benzer çıkmıştır. Alt grup analizinde ise aktif akromegali hastalarında karaciğer yağ oranının kontrollü akromegali hastaları ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak sadece aktif akromegali hastaları ve kontrol grubu kıyaslanmamış, ayrıca üçüncü bir grup olarak kontrollü akromegali hastaları da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda aktif akromegali grubunda bulunan ortanca karaciğer yağ oranı farklı yöntemler olsa bile Winhofer ve Fellingner'in bulduğu hepatik yağ oranına benzerdir. Bu çalışmanın kesitsel bir çalışma olmasına ve katılımcıların tanı anındaki karaciğer yağ oranlarının bilinmemesine rağmen, aktif akromegali hastalığı karaciğerde yağ birikimine karşı koruyucu görünmektedir. Kontrollü akromegali grubunda kötü metabolik profile rağmen, kontrol grubuyla karaciğer yağ oranlarının benzer çıkması düşük örneklem sayısının yanı sıra iki sebeple daha açıklanabilir. i) Akromegali hastalarında hastalık kontrolüyle beraber karaciğer yağ oranı artsa bile, bu hastaların geçici bir dönem bile yüksek GH maruziyeti altında kalmalarının rölatif koruyucu etkisi olmuş olabilir. ii) Kontrol grubunda da karaciğer yağ oranının yüksek olması Türk popülasyonunda NAFLD prevalansının toplumun neredeyse %50'sini etkileyecek kadar yaygın olmasına bağlanabilir (111, 112).

MRS çalışmalarında intrahepatik lipid oranlarının ölçülmesine rağmen akromegali hastalarında NAFLD prevalansı hakkında bilgi verilmemiştir. Akromegali hastalarında NAFLD prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber, farklı popülasyonlarda yapılan birkaç çalışma mevcuttur. Almanya'da yapılan kesitsel bir çalışmada USG ile akromegali hastalarında NAFLD varlığı değerlendirmiştir. Katılımcıların %80'inin kontrollü akromegali hastası olduğu bu çalışmada, USG ile %66 oranında NAFLD saptanmıştır (3). İtalya'da yapılan, aktif akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrası prospektif olarak

izlendiği bir çalışmada ise Ciresi ve ark. USG ile ilk tanı anında hastaların %61'inde NAFLD varlığı saptamıştır. On iki aylık tedavi sonrasında hastaların %58'i kontrollü akromegali kabul edilmiş ve tekrar USG ile değerlendirildiğinde yine aynı hastalarda NAFLD varlığının devam ettiği görülmüştür. Aynı çalışmada, yazarlar USG ile karaciğer yağ oranını belirleyemedikleri için, karaciğer yağ oranı göstergesi olarak HSI skorunu kullanmışlar ve tedavi öncesi hastaların %83'ünde HSI skoru yüksekken, tedavi sonrası azalan insülin direnciyle ilişkili olarak bu oranın %45'e indiğini saptamışlardır (5). Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise akromegali hastaları, hastalık kontrol durumundan bağımsız olarak, retrospektif olarak incelendiğinde %29'unda USG ile NAFLD varlığı saptanmıştır. Aynı çalışmada kontrol grubunun ise % 41'inde NAFLD saptanmış ve NAFLD prevalansı açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (306). Bizim çalışmamızda ise akromegali grubunda %32 oranında NAFLD saptanmıştır. Akromegali grubunda bulduğumuz NAFLD prevalansı Türkiye'de yapılan çalışmadaki sonuçla benzerken, Avrupa grubunda yapılan çalışmalara göre oldukça düşüktür. Bu durum popülasyon farkıyla açıklanabileceği gibi, bizim çalışmamızda ultrasonografi gibi daha düşük sensitivite ve operatör bağımlı bir yöntem yerine, MRG gibi daha sensitif ve spesifik bir yöntemin kullanımı ile de ilişkili olabilir (307, 308). Çalışmamızda ayrıca akromegali hastaları hastalık kontrol durumuna göre aktif ve kontrollü akromegali olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde, aktif akromegali hastalarının hiçbirinde NAFLD saptanmazken, kontrollü akromegali hastalarının % 58'inde NAFLD saptanmıştır. Literatürdeki diğer akromegali ve NAFLD prevalansı çalışmalarıyla, bizim çalışmamız arasında bulunan fark, diğer çalışmalarda akromegali hastalarının hastalık kontrolü açısından heterojen olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda literatürde ilk defa akromegali hastalarında hastalık kontrolüne göre NAFLD prevalansı ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bulunan sonuçlar NAFLD sürecinin aktif ve kontrollü akromegali hastalarında ayrı şekillerde ilerleyebileceğinin ve NAFLD çalışmalarında bu iki grubun birbirinden ayrı olarak değerlendirilmesinin daha uygun olabileceği lehinedir. Çalışmamızda NAFLD tanısının MRG ile konulması ve akromegali hastalarının alt gruplara göre ayrı olarak değerlendirilmesi çalışmanın gücünü artırırken, hastaların akromegali tanısı aldıkları andaki karaciğer yağ oranı veya NAFLD varlıklarının bilinmemesi çalışmanın zayıf yönüdür.

Hepatosteatoz şiddetini değerlendirmede altın standart yöntem biyopsi olsa da biyopsinin rutin uygulanabilir olmaması, görüntüleme yöntemlerinin pahalılığı ve bir kısmının yeterince güvenilir olmaması nedeniyle kullanımı daha kolay klinik skorlar geliştirilmiştir. FLI, HSI, TyG indeksi ve VAI daha önceden literatürde NAFLD varlığını öngördürmede kullanılabilir skorlar arasında bulunmuştur. Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda FLI için 60, HSI için 36, TyG indeks için 8.5 değerleri NAFLD varlığını öngördürecek en uygun eşik değeri olarak bulunmuştur (11, 162, 166, 175, 295). Bizim çalışmamızda da referans grubunda bu skorların hepsinin NAFLD varlığını öngördürmede kullanılabilir olduğu bulunmuş ve en yüksek AUROC değerleri HSI (0.84) ve FLI (0.88) skorlarında bulunmuştur. Çalışmamızda referans grubu için bulduğumuz eşik değerler ise literatürde bulunan değerlerle yakın değerlerdir (HSI:40, FLI:64, TyG indeks 8.5 ve VAI:1.28). Ancak literatürdeki önerilen eşik değerleri çok daha geniş hasta grupları ile yapıldığı için daha güvenilirdir ve bu çalışmanın amacı referans grubu için bir eşik değeri belirlemek değildir. Bu grup sadece akromegali ve prolaktinoma hastalarına bir referans oluşturması içindir. Akromegali hastalarında bu skorların NAFLD için tanısal yeterliliği literatürde ilk kez bizim çalışmamızda değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre akromegali hastalarında, HSI skorunun NAFLD tanısında yeterince tanı koydurucu etkisinin olmadığı görülmüştür. VAI, FLI ve TyG indeksinin üçü de tanısal açıdan yeterli bulunmakla beraber, AUROC değeri en yüksek olan skorun TyG indeksi (0.86) olduğu gözlenmiştir. FLI için 58, VAI için 1.58 ve TyG indeksi içinde 8.96 değerleri akromegali hastalarında NAFLD tanısını koymada tanısal yeterliliği en optimal değerler olarak bulunmuştur. Ancak skorların negatif prediktif değerlerinin, pozitif prediktif değere göre çok daha yüksek olması, bu skorlarla yüksek yalancı pozitiflik elde edilebileceği lehinedir. Literatürde ilk olması nedeniyle bu eşik değerleri önemli olmakla beraber, çok daha fazla sayıda akromegali hastasını içeren çalışmalarla valide edilmelidir. Ciresi ve ark. akromegali hastalarıyla yaptıkları çalışmada hepatosteatoz şiddetini değerlendirmede HSI skorunu kullanmışlar ve tedaviyle beraber bu skorun düştüğünü gözlemlemişlerdir. Yazarlar tarafından, HSI skorunun kullanılma nedeni olarak daha önce yapılan NAFLD çalışmalarında HSI ve hepatosteatoz şiddeti arasındaki yüksek korelasyon olarak açıklanmıştır (5, 166). Bizim çalışmamızda ise referans grubunda literatürle benzer şekilde tüm skorlar ve karaciğer yağ oranı

arasında kuvvetli korelasyon izlenirken, akromegali grubunda sadece TyG indeksi ile kuvvetli korelasyon bulunmuştur. Akromegali grubunda VAI ve FLI ile karaciğer yağ oranı arasında orta kuvvette korelasyon varken, HSI ile anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bulduğumuz sonuçlara göre HSI skoru akromegali hastalarında hepatosteatoz şiddetini değerlendirmede uygun bir yöntem değildir. Ayrıca Ciresi ve ark. HSI skorunun akromegali hastalarında hastalık kontrolüyle düştüğünü gözlemlemiştir (5). Bizim çalışmamızda ise her ne kadar farklı popülasyonlar olsa da kontrollü akromegali hastalarında karaciğer yağ oranının daha yüksek olması bu sonuçla çelişmektedir. Akromegali hastalarında NAFLD tanısı konulmasında TyG indeksinin daha güçlü bir skor olması, diğer skorlarda (FLI, HSI ve VAI) vücut kitle indeksinin skorlama sisteminde bir değişken olarak kullanılırken, TyG indeksinde VKİ değişkeninin olmamasıyla açıklanabilir. VKİ günümüzde adipositenin en sık kullanılan ölçütlerinden birisidir ve NAFLD için belirlenmiş önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (309, 310). Ancak akromegali hastalarında VKİ'yi artıran etkenler arasında yumuşak doku ve kemik dokuda büyüme, visseromegali gibi nedenler de bulunmaktadır. Ayrıca büyüme hormonunun lipolitik etkisi de düşünüldüğünde akromegali hastalarında, VKİ adipositeyi belirleme de uygun bir değişken olmayabilir (228, 311). Bizim çalışmamızda da referans grubu ve prolaktinoma grubunda karaciğer yağ oranı ile VKİ arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon varken, akromegali hastalarında bu korelasyon görülmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, normal popülasyonda kullanılan VKİ ilişkili skorlamaların ve VKİ ilişkili risk faktörlerinin, akromegali hastalarında kullanımının uygun olmayabileceğini ve yeni skorlama sistemlerinin gerekliliğini düşündürmektedir. Ayrıca VKİ'nin yanı sıra NAFLD için klasik risk faktörleri olarak bilinen bel çevresi, bel/kalça oranı, HOMA-IR gibi değerlerle karaciğer yağ oranı arasında prolaktinoma ve referans grubunda kuvvetli korelasyon gözlenirken, akromegali grubunda anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuçlar akromegali hastalarının NAFLD riskinin klasik risk faktörleriyle değerlendirilmesinin uygun olmayabileceği lehinedir.

Akromegali hastalarının aldıkları tedavilerin veya genetik yatkınlıklarının NAFLD geliştirme riski üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. SRL tedavisi ile hastalığı kontrol altında olan akromegali hastalarının dahil edildiği bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastaların mevcut SRL

tedavilerine devam etmeleri sağlanırken, ikinci gruptaki hastaların SRL dozu azaltılarak tedavilerine pegvisomant eklenmiş ve hastaların MRS ile intrahepatik lipid oranları incelenmiştir. Yirmi dört haftalık tedavi sonunda sadece SRL alan grupta intrahepatik yağ oranı azalırken, SRL + pegvisomant alan grupta ise intrahepatik lipid oranının arttığı bulunmuştur. İntrahepatik lipid oranındaki artış ise haftalık pegvisomant dozuyla ilişki bulunmuştur (230). Koutsou- Tassopoulou ve ark. ise PNPLA3 alleli taşıyan akromegali hastalarının hepatic steatoz geliştirmeye daha yatkın olduğunu bulmuştur (3). Bizim çalışmamızda somatostatin reseptör ligandı, pegvisomant ve bromokriptin tedavisi alan hasta oranı NAFLD tanısı olan ve olmayan akromegali hastalarında birbirine benzer bulunmuştur. Ayrıca pegvisomant tedavisi alan sadece iki hasta mevcuttur ve hastaların pegvisomant alma süreleri ve kümülatif dozları birbirine benzerdir. Buna rağmen bu hastalardan aktif akromegali grubunda olanda hepatosteatoz gözlemlenmemişken, kontrollü akromegali grubundaki hastada hafif şiddette hepatosteatoz saptanmıştır. Hastaların bazal karaciğer yağ oranının bilinmemesi ve sayısal olarak her iki grupta da birer hastanın pegvisomant tedavisi alması nedeniyle bu çalışmada pegvisomant tedavisi ve karaciğer yağ oranı hakkında herhangi bir sonuca varılamaz. Ancak aktif akromegali grubundaki hastada NAFLD yokken, kontrollü akromegali grubundaki hastada olması tedavi seçeneğinden ziyade hastalık kontrolünün NAFLD varlığı üzerine etkisinin daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda bulduğumuz diğer bir sonuç ise, tüm gruplarda (akromegali, prolaktinoma ve referans grubu) NAFLD tanısı olanlarda GH düzeyinin, NAFLD tanısı olmayanlara göre daha düşük olmasıdır. Ayrıca prolaktinoma ve referans grubunda karaciğer yağ oranı ile GH düzeyi arasında negatif yönde korelasyon da gözlemlenmiştir. GH eksikliğinin hepatosteatoz için önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda GH eksikliği olan hipopitüiter bireylerde, GH eksikliği olmayan hipopitüiter bireylere ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda hepatosteatoz saptanmıştır (226, 312). Literatürde de cerrahi tedavi uygulanan ve tedavi sonrası ciddi GH eksikliği saptanan akromegali hastalarında NAFLD geliştiğine dair olgu raporları mevcuttur (313). Bizim kohortumuzda aktif akromegali hastalarının hiçbirinde NAFLD görülmezken, kontrollü akromegali grubundaki hastaların %58'inde NAFLD saptanması, hastalık

kontrolüyle gelişebilen rölatif GH eksikliğiyle ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda GH eksikliğini değerlendirmek için hastalara dinamik test yapılmadığı için NAFLD olan hastaların kaç tanesinde GH eksikliği olduğu bilinmemektedir. Ancak IGF-1 düzeyi yaş ve cinsiyete göre referans değerinin altında olan yalnızca bir akromegalik hasta mevcuttu ve bu hasta gruptaki karaciğer yağ oranı (%14.8) en yüksek saptanan hastaydı. Çalışmamızda kontrollü akromegali hastalarının radyoterapi alma oranı aktif akromegali hastalarına göre daha yüksekti, bu durum da bu hastalardaki GH eksikliğini kolaylaştırıcı faktörlerden birisi olmuş olabilir. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda tüm vücut radyasyon tedavisi alan farelerde GH eksikliğine sekonder, yağlı karaciğer hastalığı gözlenmiştir (314). Tedavi sonrası GH eksikliği gelişen 30 akromegali hastasının 1:1 oranında randomize edildiği bir çalışmada ise altı aylık plasebo ve GH tedavisi sonrası hastaların vücut kompozisyonları ve metabolik profilleri incelenmiştir. GH replasmanı alan grupta insülin direncinde değişme olmaksızın visseral adipoz doku ve hsCRP düzeyleri azalırken, yağsız doku miktarı ve yaşam kalitesinin arttığı saptanmıştır (315). Bizim kohortumuzda da aktif akromegali hastalarının GH, IGF-1 ve yağsız doku oranının kontrollü akromegali grubuna göre daha yüksek, visseral adipoz dokularının daha düşük olması bu sonucu destekler niteliktedir. Bu sonuçlarla beraber hastalık kontrolü sağlanan akromegali hastalarının dinamik testlerle GH eksikliği açısından yakın takibi ve tedavilerinin GH eksikliği geliştirmeyecek düzeyde sağlanması, hastaların vücut kompozisyonu ve kardiyomebolik risklerini azaltmak açısından önemli hale gelmektedir.

GH eksikliği ve GH tedavisi, NAFLD ve obezite modellerinde de çalışılmıştır. Büyüme hormonu düzeylerinin, hormonun pulsatil salınımı ve kısa yarı ömrü nedeniyle sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Bu nedenle klinik pratikte GH etkinliğini değerlendirmek için sıklıkla IGF-1 düzeyi kullanılsa bile, IGF-1 düzeyi tek başına GH etkinliğini göstermek için yeterli değildir (316). Örneğin obezite hastalarında rölatif bir GH eksikliği saptanırken, IGF-1 düzeyleri düşük bulunmamıştır (317-319). Dichtel ve ark. tarafından 102 katılımcıyla yapılan bir çalışmada, MRS sonucuna göre NAFLD olan ve olmayan bireylerin, GHRH ve argininle uyarılan tepe GH düzeyleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre NAFLD olanlarda tepe GH düzeyi daha düşük bulunurken, IGF-1 gruplar arası benzer bulunmuştur. Aşamalı regresyon analizinde ise tepe GH düzeyinin intrahepatik lipid oranındaki varyasyonun

%14.6'sından sorumlu olduğu görülmüştür (316). Bir başka kesitsel çalışmada ise 1667 NAFLD hastası, 5479 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük GH düzeyi ve NAFLD arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (320).

GH eksikliği ve NAFLD arasındaki ilişki saptandıktan sonra GH replasmanının NAFLD tedavisindeki kullanılabilirliği merak konusu olmuş ve çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda büyüme hormonunun NAFLD tedavisindeki yeri araştırılmıştır. Çin'de obez ve NAFLD tanısı olan pediatrik hastalarla yapılan bir randomize kontrollü bir çalışmada 44 hasta 1:1 oranında plasebo ve rekombinant GH tedavisi alacak şekilde iki kola ayrılmıştır. Altıncı ay sonunda GH tedavisi alan grupta ALT, AST, GGT, CRP ve VKİ standart sapma skorunda anlamlı azalma görülmüştür (321). ENDO 2022 kongresinde sunulan bir bildiri ise Dichtel ve ark. obezite ve NAFLD tanısı olanlar 41 bireyi altı aylık plasebo ve GH tedavisi sonrası değerlendirmiştir. Çalışma sonunda GH tedavisi alan grupta karaciğer yağ, fibrozis ve inflamasyon değerlerinde iyileşme görülmüştür (322). Mevcut bulgular büyüme hormonu tedavisinin NAFLD hastalarında ilerleyen yıllarda bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Büyüme hormonunun hepatosteatoza ve NAFLD progresyonuna karşı neden koruyucu olabileceğine dair ortaya atılan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Bunlar arasında; büyüme hormonunun dinlenim metabolizma hızını ve T4-T3 dönüşümünü artırma potansiyeli, substrat mobilizasyonu ve kullanımındaki rolü, immün hücre ve hepatik stellat hücreleri üzerindeki düzenleyici etkileri ve hepatositler üzerindeki doğrudan etkisi mevcuttur (235). Bizim çalışmamızda bu etkenlerden sadece dinlenim metabolizma hızı ve sT4/sT3 oranı irdelenmiştir. NAFLD prevalansının en düşük olduğu aktif akromegali grubunda sT3/sT4 oranı kontrol grubu ve kontrollü akromegali hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak NAFLD olan ve olmayan akromegalik hastalarda dinlenim metabolizma hızları ve sT3/sT4 oranı açısından farklılık saptanmamıştır.

NAFLD hastalarında en çok endişe edilen ve prognostik öneme sahip olan komplikasyonlarda bir tanesi karaciğer fibrozisidir. Fibrozis tanısında altın standart biyopsi olmakla beraber, MR elastografi ve US elastografi gibi görüntüleme yöntemleriyle de karaciğer sertliği hakkında bilgi edinilebilmektedir (323). Risk grubundaki hastaları belirlemek için NFS, FIB-4, APRI ve BARD gibi klinik ve

laboratuvar bulgularıyla hesaplanabilen bazı skorlar geliştirilmiş ve bu skorların NAFLD hastalarında kullanılabilirliği çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (324, 325). Bizim çalışmamızda ise prolaktinoma ve akromegali hastalarında herhangi bir fibrozis skoru, fibrozis tanısını öngördürmede anlamlı bulunmamışken, referans grubunda sadece APRI skoru anlamlı bulunmuştur. Bu durumun en muhtemel nedeni kohortumuzda ciddi fibrozisi olan hasta olmamasıdır. Öte yandan karaciğer parankim sertliği açısından akromegali, prolaktinoma ve referans grubu arasında anlamlı fark yokken, akromegali grubunda NFS, BARD ve FİB-4 skorları daha yüksek çıkmıştır. Bu durumun en önemli nedeni bu skorlarda yaş ve diyabet varlığının bir değişken olması ve akromegali grubunun daha yaşlı bireylerden oluşması ve diyabet prevalansının daha yüksek olmasıdır. Akromegali hastalarında karaciğer fibrozisi literatürde yeterince değerlendirilmiş bir konu değildir. Büyüme hormonunun kollajen sentezini artırıcı etkisi nedeniyle fibrozise katkısı olabileceği bilinmektedir (326). PNPLA3 alleli taşıyan akromegali hastalarında ultrasonografik elastografi yöntemiyle fibrozis riski yüksek bulunmuştur (3). Literatürde ayrıca tanı aldığı anda karaciğer sirozu saptanan bir akromegalik olgu da mevcuttur ancak bu olgunun karaciğer sirozu hepatit B ilişkili olarak değerlendirilmiştir (327). Bizim çalışmamızda MRE gibi daha sensitif bir yöntem kullanılmıştır. Akromegali hastalarında kontrollere kıyasla ortanca karaciğer parankim sertliği ve fibrozis prevalansı daha yüksek olsa da bu fark anlamlı bulunmamıştır. Akromegali hastalarında karaciğer fibrozisi daha geniş kohortlarda çalışılmalıdır.

ANGPTL-8, lipoprotein lipaz üzerindeki etkisiyle lipid ve glukoz metabolizmasında rol oynayan önemli bir proteindir. Bazı çalışmalarda total kolesterol ve trigliserid ile pozitif, HDL ile negatif yönde ilişkili olduğu ve diyabet hastalarında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (328-330). ANGPTL-8 proteinin primer eksprese edildiği yer karaciğer olmakla beraber visseral adipoz dokuda da eksprese edildiğine dair veriler mevcuttur (331). ANGPTL-8'in insan ve hayvan çalışmalarında ve meta-analizlerde NAFLD hastalarında daha yüksek olduğu ve NAFLD hastalarında bir belirteç olarak kullanılabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda da ANGPTL-8 düzeylerindeki yüksekliğin NAFLD şiddetiyle paralel olduğu gözlenmiştir (332-334). Aynı zamanda ANGPTL-8'in bariyatrik cerrahi sonrası hepatosteatozun rezolüsyonunda da rol alabileceğine dair bilgiler mevcuttur (335).

Serum ANGPTL-8 düzeyinin metabolik hastalıklarda yükselmesinin, bozulan metabolik profile ve insülin direncine karşı bir kompanzatuvar yanıt olabileceğine dair hipotezler de mevcuttur (336). Bizim çalışmamız da ise literatürün aksine referans grubunda NAFLD olanlar ve olmayanlar arasında ANGPTL-8 düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İlginç olan ise akromegali hastalarında ANGPTL-8 düzeyi NAFLD olmayan grupta, NAFLD olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Akromegali hastalarında ANGPTL-8 ve NAFLD ilişkisi ilk kez incelenmiş olmakla beraber, literatürdeki diğer ANGPTL-8 ve NAFLD modellerinin tersine bir sonuç çıkmıştır. NAFLD olmayan akromegali grubunda visseral adipoz dokunun daha düşük olmasına rağmen bu sonuç elde edilmiştir. Bu durumun en olası nedeni akromegali hastalarındaki NAFLD patofizyolojisinin daha farklı bir şekilde ilerlemesidir. Bizim kohortumuzda aktif akromegali hastalarında karaciğer yağ oranı daha az saptanmıştır. Bu hasta grubu her ne kadar daha az karaciğer yağ oranı ve visseral adipoz dokuya sahip olsa da, aktif akromegali hastalarında ciddi bir insülin direnci ve bozulmuş lipid ve glukoz metabolizması mevcuttur. Akromegali hastalarında NAFLD olmayanlarda daha yüksek ANGPTL-8 düzeyi, ANGPTL-8'in NAFLD patofizyolosinde bir sebep olmasından ziyade bozulan metabolik profile yanıt olarak artmış olabileceği hipotezini destekler niteliktedir. Ayrıca, çalışmamızda kontrollü akromegali hastalarının karaciğer yağ oranının daha yüksek olmasına rağmen, serum ANGPTL-8 düzeylerinin daha düşük olması da bu hipotezi güçlendirmektedir.

Akromegali hastalarında yüksek GH maruziyeti ilişkili birçok komplikasyon gelişmekle beraber iskelet-kas sistemine dair komplikasyonlar hastaların hayat kalitesini düşüren en önemli komplikasyonlar arasındadır (337, 338). Hastalık kontrolüyle beraber akromegali hastalarında birçok semptomda ve mortalitede azalma görülmektedir. Ancak vertebral kırık ve artropati gibi iskelet komplikasyonlarında yeterli iyileşmenin sağlanamayabildiği veya bu komplikasyonlarda kötüleşme olabileceği bildirilmiştir (339). Aktif akromegali hastalarında yüksek GH maruziyetine sekonder olarak kemik döngüsünde artış olduğu ve bunun hastalık kontrolüyle düzeldiği bilinmektedir. Ancak hastalık kontrolüne rağmen akromegali hastalarında vertebral kırık riskinin halen yüksek olduğu görülmüştür (340). Akromegali hastalarının kemiklerindeki genişleme, DXA ile KMD değerlerinin yüksek ölçülmesine neden olabilir ve akromegalik hastalarda DXA kemik

yoğunluğunu doğru şekilde yansıtmayabilir (341).Yüksek büyüme hormonunun kemik üzerinde oluşturduğu anabolik etkinin sadece kortikal kemik üzerinde olurken, trabeküler kemik üzerinde negatif etki oluşturduğuna dair veriler bulunmaktadır (342). Norveç'te yapılan bir çalışmada henüz tedavi almamış aktif akromegali hastalarının, tedavi sonrasında KMD değerlerinde artma görülürken, vertebral trabeküler kemik skorlarında azalma saptanmıştır (343). Düşük trabeküler skor, artmış kırık ve majör vertebral kırık riski oluşturabilir (344). Bu bilgiler kırık riskinin sadece aktif akromegali değil, kontrollü akromegali hastaları için de klinik bir sorun olabileceği lehinedir. Akromegali hastalarıyla yapılan birkaç çalışmada gösterilmiştir ki vertebral kırıklar kontrollü akromegali hastalarında da görülmektedir ve hastalık süresi arttıkça hastalık kontrolüne rağmen vertebra kırığı prevalansında artış ve mevcut kırıklarda progresyon görülebilmektedir. Bazı kohortlarda ise cerrahi tedavi veya radyoterapi almanın vertebral kırık progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olduğu da gözlenmiştir (345, 346). Yapılan bir meta-analizde, akromegali hastalarında lumbar vertebra KMD düzeyi kontrollerle benzer bulunurken, femoral boyun KMD değeri akromegali hastalarında daha yüksek bulunmuştur (347). Bizim çalışmamızda hastaların trabeküler ve kortikal skorları ya da kırık riskleri incelenmemiştir. Ancak KMD değerleri incelendiğinde, literatürle benzer şekilde akromegali hastalarında omurga KMD değerlerinin referans grubu ve kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Alt grup analizlerinde de aktif akromegali, kontrollü akromegali ve kontrol grubu arasında omurga KMD değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda akromegali hastalarında pelvis KMD değerinin referans grubu ve kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük, toplam KMD yüzdelik diliminin ise daha düşük olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Alt grup analizinde de benzer şekilde pelvis KMD değerinin kontrol grubuna göre kontrollü akromegali grubunda anlamlı düzeyde düşük, aktif akromegali grubunda daha düşük olma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Pelvis KMD değerinin akromegali grubunda daha düşük olması ise literatürde daha önce doğrudan değerlendirilmiş bir konu değildir. Yapılan bir çalışmada akromegali ve kontrol grubunun total kalça KMD Z skorları birbirine benzer bulunmuştur (348). Akromegali hastalarında vertebral ve pelvis KMD'si farklı etkileniyor olabilir, bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda bulunan diğer bir önemli sonuç ise akromegali hastalarında vertebral yağ oranının referans

grubuna ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasıdır. Alt grup analizinde ise vertebral yağ oranı kontrollü akromegali grubunda hem aktif akromegali hem de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. MRG-PDF ile ölçülen lumbal vertebra yağ oranının osteopenik ve osteoporotik hastalarda KMD ile negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (349). Yaşlı bireylerde yapılan çalışmalarda, vertebral yağ oranının daha düşük trabeküler KMD ile ve özellikle erkeklerde artmış kırık sıklığı ile ilişkisi saptanmıştır (350). Bizim çalışmamızda kontrollü akromegali grubunda daha yüksek vertebral yağ oranının saptanması kontrollü akromegali hastalarında ektojik lipid birikiminin bir sonucu olabileceği gibi, literatürdeki bilgiler eşliğinde bu gruptaki artmış vertebral kırık sıklığının nedenlerinden birisi de olabilir. Akromegali hastalarında prospektif çalışmalarla artmış vertebral yağ oranı ve kırık ilişkisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Büyüme hormonu ve IGF-1 kas dokusunda anabolik etki göstererek protein sentezini artırır. GH eksikliği olan bireylerde, GH replasmanı ile kas kütlesindeki azalmanın düzeldiği bilinmektedir. Ancak, GH eksikliği olmayan bireylere GH verildiği zaman kas kütlesinde aynı artışın olmadığı gözlenmiştir. Akromegalinin hem kronik yüksek GH maruziyeti ile giden bir hastalık olması, hem de tedavi ile hastaların bir kısmında fonksiyonel GH eksikliği gelişmesi nedeni ile, bu hastalarda kas kütlesi ve gücünün nasıl değiştiğini anlamak önem kazanmaktadır (351). Akromegali hastalarında yapılan ilk çalışmada BT ile cerrahi öncesi ve sonrası iskelet kas kütlesi karşılaştırıldığında, cerrahiden sonra kas kütlesinin azaldığı gözlenmiş ve aktif akromegalinin kas kütlesi üzerine pozitif etkisi olabileceğini düşündürmüştür (352). Kontrol grubu içermeyen bu çalışmaya karşın, kontrol gruplarıyla yapılan bir modellemede, akromegali hastaları ve kontroller arasında DXA ve MRG ile yapılan iskelet kas kütlesi ölçümünde fark gözlenmemiştir. Ancak aynı çalışmada akromegali hastalarında yağsız doku miktarının kontrollere göre daha yüksek bulunması, bu hastalardaki artan yağsız doku miktarının kas dışı kompartmanlardan kaynaklandığını düşündürmüştür (351). Akromegalik hastaların tanı ve takip sırasında değerlendirildiği başka bir çalışmada ise; tanı anında hastaların total vücut kütlesinin daha fazla olmasına rağmen, el kavrama gücünün daha düşük olduğu fakat tedavi ile vücut kompozisyonunun ve kavrama gücünün düzeldiği bulunmuştur (353). Akromegali hastalarında kas güçsüzlüğü olduğuna dair bazı vaka raporları da mevcut olup, kas

güçsüzlüğünün altında yatan sebeplerin akromegali ilişkili metabolik bozukluklar (hipotiroidizm, hipokortizolizm, diyabet) ve mekanik sebeplerin (eklem laksitesi, lomber herni ve lomber stenoz) rol alabileceği öne sürülmüştür (354). Aktif akromegali, kontrollü akromegali ve kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, katılımcılar izometrik dinamometre, yüzey elektromyogram, BIA ve altı dakika yürüme testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda akromegali hastalarında yağsız doku yüzdesi daha fazla olmakla beraber, periferik kas gücü ve endurans daha düşük bulunmuştur (355). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde aktif akromegali grubunda yağsız doku yüzdesi, kontrollü akromegali ve kontrol grubuna göre daha yüksek iken, vücut yağ oranı daha düşük bulunmuştur. Ancak gruplar arasındaki yağsız doku yüzdesindeki bu anlamlı farklılığın kas gücü ve kas kütlesi parametrelerine yansımadağı görülmüştür. DXA ve MRG ile ölçülen kas kütlesi parametreleri ile el kavrama gücü, kuadriseps gücü ve yürüme hızı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Çalışmamızda bulunan önemli bir sonuç ise akromegali hastalarında, kas kalitesi ölçütü olarak kullanılan el kavrama kuvvetinin apendiküler iskelet kasına oranı (EKK/ASM) akromegali grubunda tüm gruplara göre daha düşük olmasıdır. Alt grup analizinde EKK/ASM değeri kontrollü akromegali grubunda kontrol grubuna göre daha düşükken, kas kalitesine göre hastalar sınıflandırıldığında hem aktif hem de kontrollü akromegali hastalarında kas kalitesi düşük/zayıf olan hasta oranının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular akromegali hastalarında GH maruziyetine bağlı artan kas kütesinin, kas gücüne doğrudan yansımadağı ya da literatürdeki bulguları destekler şekilde artan kütenin kas dışı yumuşak dokuda daha belirgin olduğu lehine yorumlanabilir.

Prolaktinoma, laktotrop bir adenoma sekonder yüksek prolaktin düzeyi ve hiperprolaktinemi ilişkili komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır (88). Ancak prolaktinin laktotrop etkisinin yanı sıra osmoregulator, büyüme ve gelişme, endokrinolojik ve metabolik birçok etkisi mevcuttur. Prolaktinin özellikle metabolik etkileri konusunda literatürde birbiriyle çelişen bilgiler mevcuttur ve bu bilgi karmaşası prolaktinin metabolik etkilerini önemli bir araştırma konusu haline getirmiştir (356). Gebelik döneminde görülen fizyolojik hiperprolaktinemi, fetusa gelişim ortamı da sağlamak amacıyla leptin direncine, insülin direncine, adipositeye ve hiperfajiye yol açmaktadır (357). Öncül çalışmalarda patolojik

hiperprolaktineminin obezite, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransına yol açtığı gösterilmesi prolaktin yüksekliğinin kötü metabolik profille ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (358). Ancak son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, prolaktinin metabolik profile olan etkisi prolaktin düzeyine bağlı olarak değiştiğini ortaya çıkarmıştır. Klasik olarak hiperprolaktinemi sınırı 25 µg/L olarak kabul edilse bile, yapılan çalışmalar göstermiştir ki çok düşük prolaktin düzeyleri (< 7 µg/L) insülin direnci, obezite, artmış T2DM, metabolik sendrom ve NAFLD riskiyle ilişkiliyken, prolaktin düzeyleri üst sınıra yaklaştıkça ve hatta 100 µg/L düzeyine kadar metabolik profilde iyileşme, insülin duyarlılığında artış, T2DM, metabolik sendrom ve NAFLD riskinde azalma olduğu görülmüştür. Ancak prolaktin düzeylerinin 100 µg/L'nin üzerine çıkmasıyla tıpkı düşük prolaktin düzeyleri gibi tekrardan kötü metabolik profille ilişkili olabileceği görülmüştür (238, 356, 359-361). Zhu ve ark. tarafından 724 T2DM tanısı olan hastanın dahil bir çalışmada, kadın hastalarda yağlı karaciğer ve karaciğer fibrozisi ile serum prolaktin düzeyi arasında J şeklinde bir ilişki saptanmıştır ve normal-yüksek prolaktin düzeyinde karaciğerde yağlanma ve fibrozis azalırken, çok düşük ve çok yüksek prolaktin düzeylerinde yağlanma ve fibroziste artış saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda görülen bu ilişki erkeklerde gözlenmemiştir (362). Çin'de yapılan bir başka çalışmada da bir kısmı biyopsi ile kanıtli, bir kısmı da USG ile tanı almış NAFLD hastaları, NAFLD olmayan grupla kıyaslandığında, hem erkek hem de kadınlarda NAFLD hastalarında serum prolaktin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Hastalar prolaktin düzeyine göre dört gruba ayrılıp değerlendirildiğinde prolaktin düzeyi arttıkça NAFLD insidansında azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada biyopsisi olan hastalar değerlendirildiğinde ise NAFLD olanlarda serum prolaktin düzeyiyle beraber hepatik prolaktin reseptöründe de azalma olduğu ve hepatik prolaktin reseptörü gen ekspresyonunun da CD36 ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Çalışma sonucunda prolaktinin CD36 aracılığıyla hepatosteozu iyileştirebileceği kanısına varılmıştır (238). Bizim çalışmamızda ise anlamlı olmamakla beraber ortanca prolaktin düzeyleri tüm gruplarda NAFLD olan bireylerde olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur.

Prolaktin ve yağlı karaciğer ilişkisi NAFLD modellerinde çalışılsa bile, prolaktinoma hastalarında yağlı karaciğer konusuna dair literatürde yeterince bilgi mevcut değildir. Literatürde tanımlanan bir olgu raporunda, NAFLD ve obezite kliniği

ile gelen ve yaşam tarzı değişikliğine rağmen NAFLD kliniğinin düzelmemesi üzerine yapılan ileri araştırmada prolaktinoma tanısı alan ve dopamin agonisti tedavisi ile kliniği düzelen on üç yaşında bir hasta raporlanmıştır (6). Bir meta-analizde ise dopamin agonisti tedavisinin prolaktinoma hastalarında kilo, lipid profili ve glukoz toleransında iyileşme sağladığı görülse de bu hastalar yağlı karaciğer hastalığı açısından değerlendirilmemiştir (239). Bu anlamda bizim çalışmamız literatürde prolaktinoma hastalarının, kontrol grubuyla kıyaslanarak NAFLD açısından değerlendirildiği ilk çalışma olmuştur. Prolaktinoma grubunda, akromegali ve referans grubuna göre vücut yağ oranı, android yağ oranı, HOMA-IR ve açlık insülin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksine göre eşleştirilmiş kendi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise vücut yağ oranı ve android yağ oranı gruplar arasında benzerken, ortanca açlık insülini, ikinci saat insülini ve HOMA-IR değerleri prolaktinoma grubunda daha yüksek olsa bile bu fark anlamlı bulunmamıştır. Prolaktinoma grubuna HbA1c ve CRP düzeyleri ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir. Prolaktinoma grubunda CRP değerinin daha yüksek bulunması, otoimmün hastalıklarda hiperprolaktineminin görüldüğü ve prolaktinin inflamatuvar bir hormon olabileceği hipoteziyle uyumaktadır (363). Çalışmamızda prolaktinoma grubu ve kontrol grubu arasında karaciğer yağ oranı, NAFLD varlığı ve şiddeti, karaciğer parankim sertliği, fibrozis varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuçlar literatürdeki bilgilerle beraber değerlendirildiğinde prolaktinoma hastalarında patolojik düzeyde görülen hiperprolaktineminin (> 100 µg/L) metabolik profili kötüleştirdiği ve NAFLD varlığına karşı koruyucu olmadığı lehine yorumlanabilir. Öte yandan prolaktinoma grubundaki hastaların rölatif olarak daha kötü metabolik profile sahip olmasına rağmen, kontrol grubu ile karaciğer yağ oranı ve NAFLD prevalansı arasında fark olmaması ise iki nedene bağlanabilir. Birinci sebep örneklem sayısının düşüklüğü olabilir. İkinci neden ise çalışmamızda prolaktinoma hastalarında hiperprolaktinemi tanımı için prolaktin >40 µg/L değerinin sınır olarak kullanılması ve hastaların bir kısmının prolaktin düzeyi metabolik süreci kötüleştirdiği düşünülen 100 µg/L üzerinde seyrederken, bir kısmının da prolaktin düzeyinin metabolik açıdan iyileştirici olduğu düşünülen 25-100 µg/L arasında olmasının yarattığı heterojenite olabilir.

Çalışmamızda yine literatürde ilk defa prolaktinoma hastalarında noninvaziv hepatosteatoz skorları değerlendirilmiştir. Referans grubuyla benzer şekilde prolaktinoma hastalarında da HSI, FLI ve TyG indeksi ile karaciğer yağ oranı arasında yüksek korelasyon bulunmuştur. Roc analizinde ise NAFLD varlığını ön gördürmede sadece TyG indeksinin anlamlı bulunması muhtemelen düşük örnekleme ilişkilidir. TyG indeksi için prolaktinoma hastalarında 8.98 değeri %80 sensitivite ve %86 spesifite ile NAFLD için tanısal bulunsa bile, hasta sayısının azlığı nedeniyle bu değer yeterince güvenilir olmayıp daha geniş populasyonlarla valide edilmelidir. Prolaktinoma hastalarında da referans grubuna benzer şekilde karaciğer yağ oranı ve VKİ, bel çevresi, ALT, HOMA-IR, HbA1c, spot idrar albumin/kreatinin ile pozitif yönde yüksek korelasyon bulunmuştur. Bu risk faktörleri normal populasyonda da NAFLD açısından literatürde güçlü bir şekilde tariflenen risk faktörleridir (364). Bu sonuçlar akromegali hastalarının aksine prolaktinoma hastalarının NAFLD riski açısından normal populasyondaki gibi değerlendirilebileceği lehine yorumlanabilir.

Prolaktinoma grubunda NAFLD olan ve olmayan hastalar arasında karaciğer yağlanması üzerine etkileri olabilecek ilaçların kullanımı kıyaslandığında bromokriptin, antidiyabetik, antilipemik, antihipertansif, kortizol, testosteron/östrojen ve levotiroksin kullanımı açısından fark gözlenmemiştir. Ancak NAFLD olan grupta hastalık süresi daha uzundu ve NAFLD olan hastaların hiçbiri yeni tanı prolaktinoma değildi. Bu durum yüksek prolaktin düzeyine maruziyet süresinin de NAFLD riskini artırıcı bir faktör olabileceği lehine yorumlanabilir. Ayrıca akromegali ve referans grubuna benzer şekilde prolaktinoma grubunda da NAFLD olanlarda GH düzeyi daha düşük saptanmıştır. Ayrıca, prolaktinoma hastalarında GH düzeyi ile karaciğer yağ oranı arasında da negatif yönde kuvvetli korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda prolaktinoma hastalarında ANGPTL-8 düzeyi ile karaciğer yağ oranı ve NAFLD varlığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak ANGPTL-8 düzeyi ile karaciğer parankim sertliği arasında ise negatif yönde kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. ANGPTL-8'in karaciğer fibrozisini artırdığına dair hayvan modelleri ve insan çalışmaları mevcuttur (365). Her ne kadar prolaktinoma hastalarında ANGPTL-8 ile karaciğer yağ ve parankim sertliği ilişkisi ilk kez çalışılmış olsa da bulgular NAFLD hastalarıyla olan mevcut literatürle çelişmektedir.

Hiperprolaktineminin, hipogonadizme sekonder olarak kemik rezorbsiyonu ve formasyonunu artırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda bazı çalışmalarda doğrudan kemik üzerine etki göstererek nükleer kapp B üzerinden de kemik rezorbsiyonunu artırabildiği gösterilmiştir (366). Prolaktinin iskelet kası üzerinde de reseptörü mevcuttur (367). Fakat prolaktinin kas üzerine doğrudan olan etkisi ya da prolaktinoma hastalarında kas kütlesi ve gücündeki değişiklikler henüz literatürde yeterince incelenmemiş konulardır. Bin dokuz yüz yetmiş dört yılında kurbağalarla yapılan bir çalışmada, deney hayvanlarına prolaktin ve GH verilerek tedavi alan hayvanlar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Prolaktin verilen kurbağalarda kuyruk kas hacminin kontrol grubu ve GH alan gruba göre daha fazla arttığı gözlenmiştir (368). Benzer şekilde 1969 yılında iribaş kurbağalarla yapılan başka bir hayvan çalışmasında da yüksek doz prolaktin verilen iribaşlarda daha belirgin bir büyüme olduğu görülmüştür, ancak düşük prolaktin verilenlerde aynı etki görülmemiştir (369). Spinal musküler atrofisi olan farelerde yapılan bir deneyde ise prolaktinin *survival motor nöron proteini* düzeyini artırarak, hastalık fenotipinde iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir (370). Diğer bir hayvan deneyinde de prolaktin benzeri gen ekspresyonunun, soğuğa maruz bırakılmış tavuklarda arttığı ve bu artışın *sartorius* kasında büyüme ile sonuçlandığı bulunmuştur (371). Bu hayvan modelleri prolaktinin kas üzerine büyütücü bir etki gösterebileceği lehine olmakla beraber henüz insanlarda prolaktinin kas üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yoktur. Prolaktinomanın kadın ve erkeklerdeki primer etkilerinden bir tanesi hipogonadizmdir (369). Hipogonadizmin ise kas ve kemik sistemi üzerine olumsuz etkileri olması, prolaktinoma hastalarında hipogonadizme sekonder kas sağlığının olumsuz etkilenebileceğini düşündürür (372, 373). Bizim çalışmamızda kemik parametrelerinden toplam KMD, omurga ve pelvis KMD değerleri prolaktinoma ve kontrol grubu arasında benzer bulunmuştur. Ortanca KMD yüzdeleri ise prolaktinoma grubunda daha düşük olmakla beraber bu fark anlamlı bulunmamıştır. Vertebra yağ oranı, prolaktinoma grubunda kontrollere göre daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur. Prolaktinoma hastalarında her iki cinsiyette de vertebral kırık sıklığının arttığı bilinmektedir ve bazı çalışmalarda bu etkinin hipogonadizmden bağımsız olduğu öne sürülmüştür (374, 375). Bizim çalışmamızda her ne kadar prolaktinoma hastaları kırık varlığı açısından incelenmemiş olsa da literatürdeki

bilgilerle beraber prolaktinoma hastalarında da artmış vertebral kırık sıklığının vertebral yağlanmadaki artış ile bağlantısı olabilir. Daha geniş populasyonlarda, prospektif olarak prolaktinoma hastalarında vertebral kırık ve vertebral yağlanma ilişkisi değerlendirilmelidir. Kas parametreleri incelendiğinde ise prolaktinoma ve kontrol grubu arasında paraspinal kas alanı, total abdominal kas alanı, RSMI ve ASM değerleri, el kavrama gücü ve kuadriseps kas gücünün birbirine benzer olduğu görülmüştür. Herhangi bir kritere göre kas kütlesi düşük olan kişi oranı anlamlı olmasa bile prolaktinoma grubunda hem kontrol grubuna hem de akromegali ve referans grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kas kalitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilen el kavrama gücünün apendiküler kas kütlelerine oranının (EKK/ASM) prolaktinoma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Katılımcılar kas kalitesine göre sınıflandırıldığında ise prolaktinoma hastalarında kas kalitesi zayıf/düşük olan hiçbir hasta bulunmazken, kontrol grubuna göre prolaktinoma hastalarında kas kalitesinin daha yüksek olma eğilimi gösterdiği saptanmıştır. Prolaktinoma grubu, akromegali ve referans grubuyla karşılaştırıldığında da EKK/ASM değerinin prolaktinoma hastalarında her iki gruba göre de anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer gruplarda kas kalitesi düşük/zayıf hastalar bulunurken, prolaktinoma grubundaki hiçbir hastada düşük/zayıf kas kalitesi saptanmamıştır. Bu bulgular prolaktinoma hastalarında kas gücü ve kütlesi açısından bir azalma olmadığı dahası prolaktinoma hastalarında kas kalitesinde bir artış olduğunu düşündürmektedir. Ancak prolaktin kas ilişkisinin daha geniş populasyonlarda ve prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda bulunan diğer ilginç bir sonuç ise prolaktinoma hastalarında santral yağlanma göstergelerinden olan VAT ve karaciğer yağ oranı ile kas gücü ve kütlesi parametrelerinden RSMI, TAMI, TAMA, ASM ve kuadriseps gücü arasındaki pozitif yöndeki kuvvetli korelasyondur. Benzer bir ilişki referans grubunda da görülmüş olup ancak bu korelasyon prolaktinoma grubundaki kadar yüksek bulunmamıştır. Bu durumun altında yatan temel patofizyolojik mekanizmaya dair bu çalışmada bir veri olmamakla beraber, daha önceden NAFLD hastalarında yapılan bir çalışmanın sonuçları yol gösterici olabilir. Her ne kadar literatürde sarkopeninin NAFLD hastalarında yaygın olduğuna dair çalışmalar olsa da (376), Nachid ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada NAFLD hastalarında kas kütlelerinin daha

yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada NAFLD şiddeti arttıkça visseral yağ alanının ve iskelet kas kütesinin de orantılı şekilde arttığı gözlenmiştir (377). Çalışmamızda referans grubu ve prolaktinoma grubunda hem adiposite ve kas kütesi arasındaki pozitif kuvvetli korelasyon olması, hem de aynı gruplarda NAFLD olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksek RSMI ve TAMA bulunması bu çalışmayı destekler niteliktedir. Referans grubunda NAFLD olan ve olmayan hastalar arasındaki cinsiyetten kaynaklı heterojenite bu bulguda bir kafa karıştırıcı faktör olsa bile, prolaktinoma grubunda gruplar arası cinsiyet dağılımı benzerdir.

Prolaktinoma grubunda el kavrama gücü ile kas indekslerinden ASM, ASM/BMI ve RSMI arasında kuvvetli korelasyon varken, korelasyon katsayısı en yüksek olan parametre diğer gruplarda olduğu gibi ASM değerinde bulunmuştur.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları ve güçlü tarafları mevcuttur. En önemli kısıtlayıcı faktör gruplardaki düşük örneklem sayısıdır. Çalışmanın COVID-19 pandemisi sürecinde yürütülmesi de düşük örneklem sayısının temel nedenlerinden birisi olmuştur. Ayrıca prolaktinoma ve akromegali hastalarında sonuçlar üzerine etkisi gösterebilecek ilaçların kullanımı mevcuttur. Her ne kadar hastalar ilaç kullanımları açısından karşılaştırılarak bu etki ortadan kaldırılmaya çalışılsa bile ilaçların toplam kullanılma sürelerinin, güncel ve kümülatif ilaç dozlarının bu çalışmada değerlendirilmeye alınmaması diğer bir kısıtlılıktır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için hastaların bazal değerlerinin bilinmemesi ve nedensellik ilişkilerinin kurulamaması diğer bir kısıtlılıktır. Bu çalışmada hastalar kendi kontrol gruplarının yanı sıra sağlıklı ve NAFLD tanılı bireylerden oluşan bir referans grubuyla karşılaştırılmıştır. Referans grubuyla karşılaştırma çalışmaya hem bazı kısıtlılıklar getirmiş hem de bazı açıdan çalışmanın gücünü artırmıştır. Referans grubundaki hastaların heterojen dağılımının çeşitli kafa karıştırıcı faktörlere yol açması çalışmayı kısıtlamıştır. Ancak aynı hastalık modellerinin, aynı populasyondan elde edilen bir referans grubuyla kıyaslanması, hastalığın işleyiş sürecindeki gruplar arası farklılıkları değerlendirme imkanı sağlaması nedeniyle çalışmaya güç katmıştır. Çalışmanın güçlü yanları da mevcuttur. Öncelikle her grup yaş, cinsiyet ve VKİ ile eşleştirilmiş kendi kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. Çalışmada karaciğer yağ oranı, karaciğer parankim sertliği, abdominal yağ, kas dağılımı MRG gibi altın standart bir yöntem ile

değerlendirilmiştir. Sarkopeni tetkikleri literatürde altın standart sayılan ve en valide edilen yöntemlerle yapılmıştır. Ancak literatürde sarkopeni tanısı için kullanılan referans noktalarının yaşlı bireyler için tanımlanmış olması ve genç popülasyonda geçerli bir referans değer olmaması nedeniyle bu çalışmada da yaşlı popülasyon için belirtilen değerler kullanılmıştır. Çalışma grubumuzun daha genç bireylerden oluşması sarkopeni tanımlamalarına kısıtlılık getirmiştir. Bu çalışmanın belki de en güçlü tarafı birçok konunun literatürde ilk kez tartışılmış olmasıdır (Akromegali ve prolaktinoma hastalarında noninvaziv hepatosteatoz skorlarının değerlendirilmesi, akromegali ve prolaktinoma hastalarında ANGPTL-8 ve karaciğer yağlanması ilişkisinin değerlendirilmesi, prolaktinoma hastalarında NAFLD, kas gücü ve kütlesinin değerlendirilmesi).

Özetle, çalışma sonucunda akromegali, prolaktinoma ve referans grubunun her üçünde de NAFLD olan bireylerde GH düzeyinin NAFLD olmayanlara göre daha düşük olduğu, kontrollü akromegali hastalarında, aktif akromegali hastalarına göre karaciğer, visseral ve vertebra yağ oranının daha fazla olduğu bulunmuştur. Normal popülasyonda kullanılan noninvaziv hepatosteatoz skorlarının akromegali ve prolaktinoma grubunda yeterince sensitif ve spesifik olmadığı saptanmıştır. Akromegali grubunda NAFLD olan hastaların ortanca ANGPTL-8 düzeyinin NAFLD olmayan hastalara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Akromegali hastalarında kas kalitesinde bir düşüş mevcut iken, prolaktinoma hastalarının kas kalitesinde ise artış eğilimi görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Aktif akromegali hastalarında metabolik profil bozulsa bile yüksek GH düzeyleri karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu görünmektedir.
- 2- Akromegali hastalarında karaciğer yağ oranı ile klasik risk faktörleri arasında kabul edilen VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, HbA1c ve açlık glukozu arasında ilişki bulunmamıştır. Akromegali hastalarında NAFLD varlığı için uygun risk faktörlerini belirlemede daha geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 3- Akromegali hastalarında karaciğer yağ oranı ile noninvaziv hepatosteatoz skorlarından TyG indeksi arasında en yüksek korelasyon bulunmuştur. Ayrıca NAFLD varlığı açısından tanısal değeri en yüksek skor olarak da TyG indeksi bulunmuştur. TyG indeksi için 8.96 değeri akromegali hastalarında %80 sensitivite ve %76 spesifite ile NAFLD açısından tanısal bulunmuştur.
- 4- Akromegali hastalarında, içerisinde VKİ'nin değişken olarak bulunduğu noninvaziv skorların kullanımı uygun görünmemektedir.
- 5- Akromegali hastalarından NAFLD tanısı alanlarda ANGPTL-8 düzeyinin daha düşük bulunması, yükselen serum ANGPTL-8 düzeylerinin NAFLD için bir neden olmaktan ziyade artan insülin direncine karşı bir yanıt olduğunu düşündürmektedir.
- 6- Akromegali hastalarında yalnızca kontrollü akromegali grubunda NAFLD görülmüş ve NAFLD olanlarda GH düzeyi daha düşük saptanmıştır. Akromegali hastalarında, hastalık kontrolü sağlanırken GH eksikliği oluşturmayacak düzeyde tedavi planlanması NAFLD gelişimi ve ektopik yağlanmayı azaltmak açısından faydalı olabilir.
- 7- Kontrollü akromegali hastalarında görülen yüksek vertebral yağ oranı hastalık kontrolü ile oluşan ektopik yağlanmanın bir sonucu olabileceği gibi, akromegali hastalarında görülen artmış vertebral kırık sıklığının da nedeni olabilir. Bu açıdan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 8- Akromegali hastalarında artan kas kütlesi, kas gücüne yansımamaktadır ve bu hastalarda kas kalitesi daha düşüktür.

- 9- Kontrolsüz prolaktinoma hastalarında karaciğer yağ oranı, NAFLD varlığı ve şiddeti, karaciğer parankim sertliği, karaciğer fibrozisi varlığı ve şiddeti kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Ancak hem örneklem sayısının azlığı hem de prolaktinin metabolik profil üzerine etkisinin “J” şeklinde olması nedeniyle daha geniş bir kohortta, hastaların uzun dönem maruz kaldıkları serum prolaktin düzeylerine göre sınıflandırıldığı çalışmalar bu konuda daha net bilgiler verecektir.
- 10- Prolaktinoma grubunda karaciğer yağ oranı ile klasik risk faktörleri olarak kabul edilen VKİ, bel çevresi, HOMA-IR, HbA1c gibi klasik risk faktörleriyle kuvvetli korelasyon saptanmıştır. Ayrıca prolaktinoma hastalarında da HSI ve FLI skorları karaciğer yağ oranıyla kuvvetli korelasyon göstermektedir. Bu anlamda prolaktinoma hastalarının NAFLD riski açısından değerlendirilirken genel popülasyondaki hastalar gibi değerlendirilmeleri uygun görünmektedir.
- 11- Tüm gruplarda NAFLD olan bireylerde GH düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç GH ve NAFLD arasındaki ilişkiyi güçlendiren bir bulgudur.
- 12- Prolaktinoma hastalarında kontrollere göre vertebral yağ oranı daha yüksek olma eğilimindedir. Yüksek vertebral yağ oranı hastalık ilişkili artmış adipositenin bir sonucu olabileceği gibi, prolaktinoma hastalarında görülen artmış vertebral kırık sıklığının da nedeni olabilir. Bu açıdan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 13- Prolaktinoma hastalarında kas kalitesinin göstergesi olan EKK/ASM değeri daha yüksektir. Kas kalitesi ve kas kütlesi düşük hasta oranı, diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Yüksek prolaktin düzeyi kas üzerine olumlu etki gösteriyor olabilir. Prolaktin ve kas ilişkisi daha geniş kohortlarla prospektif olarak araştırılmalıdır.
- 14- Prolaktinoma ve referans grubunda adiposite ve kas kütlesi birbiriyle ilişkili bulunmuştur. Her ne kadar NAFLD hastaları sarkopeni risk grubunda görülse de son dönemlerde yapılan birkaç çalışmada da NAFLD olanlarda daha yüksek kas kütlesi bulunmuştur. Karaciğer yağlanması ve adipositenin iskelet kası üzerine olan etkilerin daha geniş kohortlarda prospektif olarak incelenmelidir.

- 15- Tüm gruplarda el kavrama gücü ile en kuvvetli korelasyon DXA ile ölçülen ASM arasında görülmüştür. Klinik pratikte sarkopeni varlığı açısından hastalar değerlendirilirken ASM parametresi hem kas kütesinin doğrudan hem de kas gücünün indirekt göstergesi olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ruissen MM, Mak AL, Beuers U, Tushuizen ME, Holleboom AG. Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach towards a cardiometabolic liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2020;183 (3):R57-r73.
2. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21 (39):11053-76.
3. Koutsou-Tassopoulou A, Papapostoli-Sklavounou I, Krawczyk M, Friesenhahn-Ochs B, Weber SN, Lammert F, et al. Hepatic steatosis in patients with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;2 (4):e00090.
4. Fellingner P, Wolf P, Pfleger L, Krumpolec P, Krssak M, Klavins K, et al. Increased ATP synthesis might counteract hepatic lipid accumulation in acromegaly. *JCI Insight.* 2020;5 (5).
5. Ciresi A, Guarnotta V, Campo D, Giordano C. Hepatic Steatosis Index in Acromegaly: Correlation with Insulin Resistance Regardless of the Disease Control. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:5421961.
6. Takaki Y, Mizuochi T, Nishioka J, Eda K, Yatsuga S, Yamashita Y. Nonalcoholic fatty liver disease with prolactin-secreting pituitary adenoma in an adolescent: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97 (42):e12879.
7. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:99.
8. Shao S, Yao Z, Lu J, Song Y, He Z, Yu C, et al. Ablation of prolactin receptor increases hepatic triglyceride accumulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;498 (3):693-9.
9. Hong BS, Liu J, Zheng J, Ke W, Huang Z, Wan X, et al. Angiotensin-like protein 8/betatrophin correlates with hepatocellular lipid content independent of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Diabetes Investig.* 2018;9 (4):952-8.

10. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology*. 2013;267 (3):767-75.
11. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40 (10):1209-22.
12. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepato Res*. 2016;46 (9):862-70.
13. Rigor J, Diegues A, Presa J, Barata P, Martins-Mendes D. Noninvasive fibrosis tools in NAFLD: validation of APRI, BARD, FIB-4, NAFLD fibrosis score, and Hepamet fibrosis score in a Portuguese population. *Postgrad Med*. 2022;134 (4):435-40.
14. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393 (10191):2636-46.
15. Park J, Gil JR, Shin Y, Won SE, Huh J, You MW, et al. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: An explorative study in healthy subjects. *PLoS One*. 2019;14 (9):e0222042.
16. He J, Fang H, Li X. Vertebral bone marrow fat content in normal adults with varying bone densities at 3T magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2019;60 (4):509-15.
17. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev*. 1983;4 (3):271-90.
18. Mammis A, Eloy JA, Liu JK. Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities: Historical vignette. *Neurosurgical focus*. 2010;29 (4):E1.
19. de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103 (1):7-17.
20. de Herder WW. Acromegaly and gigantism in the medical literature. *Case*

descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary*. 2009;12 (3):236-44.

21. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5 (1):20.
22. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12 (1):71-9.
23. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223 (4):327-35.
24. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary*. 2015;18 (6):803-7.
25. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173 (5):655-64.
26. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171 (4):519-26.
27. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151 (4):439-46.
28. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175 (3):181-90.
29. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91 (12):4769-75.

30. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16 (4):545-53.
31. Giustina A, Mancini T, Boscani PF, de Menis E, degli Uberti E, Ghigo E, et al. Assessment of the awareness and management of cardiovascular complications of acromegaly in Italy. The COM.E.T.A. (COMorbidities Evaluation and Treatment in Acromegaly) Study. *J Endocrinol Invest*. 2008;31 (8):731-8.
32. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85 (2):526-9.
33. Polanco-Briceno S, Glass D, Plunkett C. Communication practices and awareness of resources for acromegaly patients among endocrinologists. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2531-41.
34. Cannavò S, Ferrà F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol*. 2010;163 (4):509-13.
35. Cannavo S, Trimarchi F, Ferrà F. Acromegaly, genetic variants of the aryl hydrocarbon receptor pathway and environmental burden. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;457:81-8.
36. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20 (1):4-9.
37. 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.
38. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100 (1):122-31.
39. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016;19 (3):235-47.

40. Vortmeyer AO, Gläser S, Mehta GU, Abu-Asab MS, Smith JH, Zhuang Z, et al. Somatic GNAS mutation causes widespread and diffuse pituitary disease in acromegalic patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97 (7):2404-13.
41. Zhou C, Jiao Y, Wang R, Ren SG, Wawrowsky K, Melmed S. STAT3 upregulation in pituitary somatotroph adenomas induces growth hormone hypersecretion. *J Clin Invest.* 2015;125 (4):1692-702.
42. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7 (5):257-66.
43. Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol.* 1997;11 (4):433-41.
44. Fuertes M, Sapochnik M, Tedesco L, Senin S, Attorresi A, Ajler P, et al. Protein stabilization by RSUME accounts for PTTG pituitary tumor abundance and oncogenicity. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25 (6):665-76.
45. Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, 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):2093-104.
46. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21 (7):419-27.
47. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20 (1):10-21.
48. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017;20 (1):22-32.
49. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21 (3):597-614.
50. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine*

- (Baltimore). 1994;73 (5):233-40.
51. Naves L, Mercado M, Duarte F, Vilar B, Vilar L. Acromegaly—an overview. *Endocrinologia Clínica (Clinical endocrinology)* 6th ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2016:56-70.
 52. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. *Williams textbook of endocrinology*. 2003;11:185-261.
 53. Aydin K, Cinar N, Dagdelen S, Erbas T. Diagnosis of acromegaly: role of the internist and the other medical professionals. *Eur J Intern Med*. 2014;25 (2):e25-6.
 54. 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 (11):3933-51.
 55. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22 (2):169-77.
 56. Alhambra-Expósito MR, Ibáñez-Costa A, Moreno-Moreno P, Rivero-Cortés E, Vázquez-Borrego MC, Blanco-Acevedo C, et al. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas. *Sci Rep*. 2018;8 (1):6173.
 57. Kimmell KT, Weil RJ, Marko NF. Multi-modal management of acromegaly: a value perspective. *Pituitary*. 2015;18 (5):658-65.
 58. Chen CJ, Ironside N, Pomeraniec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159 (11):2193-207.
 59. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14 (9):552-61.
 60. Abu Dabrh AM, Asi N, Farah WH, Mohammed K, Wang Z, Farah MH, et al.

RADIOTHERAPY VERSUS RADIOSURGERY IN TREATING PATIENTS WITH ACROMEGALY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Endocr Pract.* 2015;21 (8):943-56.

61. Friesen HG. The discovery of human prolactin: a very personal account. *Clin Invest Med.* 1995;18 (1):66-72.
62. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, vanGilder J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocrine reviews.* 1980;1 (3):295-308.
63. Ahumada J, Del Castillo E. Amenorrea y galactorrea. *Bol Soc Obst Y Ginec.* 1932;11:64-7.
64. Forbes A, Henneman P, Griswold G, Albright F, editors. A syndrome, distinct from acromegaly, characterized by spontaneous lactation, amenorrhea, and low follicle-stimulating hormone excretion. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY*; 1951: WILLIAMS & WILKINS 351 WEST CAMDEN ST, BALTIMORE, MD 21201-2436.
65. Argonz J, Del Castillo EB. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13 (1):79-87.
66. Forbes AP, Henneman PH, Griswold GC, Albright F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14 (3):265-71.
67. Klibanski A. Prolactinomas. *New England Journal of Medicine.* 2010;362 (13):1219-26.
68. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

69. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33 (2):101290.

70. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95 (9):4268-75.
71. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev.* 2018;39 (1):3-16.
72. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44 (1):71-8.
73. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37 (1):67-99, viii.
74. Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 1994;331 (14):942-4.
75. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8 (1):7-15.
76. Marques NV, Kasuki L, Coelho MC, Lima CHA, Wildemberg LE, Gadelha MR. Frequency of familial pituitary adenoma syndromes among patients with functioning pituitary adenomas in a reference outpatient clinic. *J Endocrinol Invest.* 2017;40 (12):1381-7.
77. Vasilev V, Daly AF, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and Molecular Update on Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res.* 2020;52 (8):553-61.
78. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349 (21):2035-41.
79. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65 (2):265-73.
80. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest.* 2011;41 (3):334-42.
81. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med.* 2010;68 (3):104-12.
82. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-

- Agulló D. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. *Endocrinol Nutr.* 2013;60 (6):308-19.
- 83.** Oh MC, Kunwar S, Blevins L, Aghi MK. Medical versus surgical management of prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23 (4):669-78.
- 84.** Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci.* 2015;22 (10):1562-7.
- 85.** Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:185-95.
- 86.** Wildemberg LE, Glezer A, Bronstein MD, Gadelha MR. Apoplexy in nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21 (2):138-44.
- 87.** Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. *La Presse Médicale.* 2021;50 (4):104080.
- 88.** Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96 (2):273-88.
- 89.** Che Soh NAA, Yaacob NM, Omar J, Mohammed Jelani A, Shafii N, Tuan Ismail TS, et al. Global Prevalence of Macroprolactinemia among Patients with Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17 (21).
- 90.** Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11 (5):265-75.
- 91.** Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62 (2):236-63.
- 92.** Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, Dragojlović ZL, Obradović S, Gligorović MS, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin

- may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest.* 1998;21 (3):184-8.
93. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65 (4):524-9.
 94. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol.* 2005;15 (3):543-8.
 95. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68 (2):412-8.
 96. Bonert V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? *Pituitary.* 2020;23 (3):307-13.
 97. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 1993;59 (3):671-3.
 98. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R, Jr., et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31 (5):436-44.
 99. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Gokoglu A, Cote DJ, Woodmansee WW, et al. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas. *J Clin Neurosci.* 2015;22 (11):1785-91.
 100. Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, Weil RJ, Hamrahian AH, Hatipoglu B, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2012;15 (2):135-45.
 101. Marjot T, Moolla A, Cobbold JF, Hodson L, Tomlinson JW. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults: Current Concepts in Etiology, Outcomes, and Management. *Endocr Rev.* 2020;41 (1).
 102. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21 (16).
103. Addison T. Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep.* 1836;1 (476):485.
 104. Rokitansky C. Skizze der Größen und Formabweichungen der Leber. *Bruchstück Med Jahrb des kaisl, königl Österr Staates.* 1839.
 105. Pepper W. Saccharine diabetes. *Med Rec.* 1884;25:9-12.
 106. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh B, editors. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*; 1980.
 107. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Human pathology.* 1989;20 (6):594-8.
 108. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64 (1):73-84.
 109. Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a United States Cohort of Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14 (2):301-8.e1-2.
 110. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology.* 2018;67 (5):1726-36.
 111. Kaya E, Yılmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30 (10):865-71.
 112. Değertekin B, Tozun N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Görtay E, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32 (3):302-12.
 113. Sezgin O, Akpınar H, Ozer B, editors. Kapadokya Kohort Çalışması: Gastrointestinal hastalıkların ve Ultrasonografik Bulguların Görülme Sıklığı. 35. National Gastroenterology Congress 2018 November 21-25; Antalya, Turkey SS; 2018.

114. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97.
115. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71 (4):793-801.
116. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397 (10290):2212-24.
117. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5 (8):739-52.
118. Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung DK, Chan RS, et al. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110 (9):1306-14; quiz 15.
119. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53 (2):372-84.
120. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65 (8):1038-48.
121. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115 (5):1343-51.
122. Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Hull D, Guo K, Borrows S, Yu J, et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16 (7):651-60.
123. Musso G, Cassader M, De Michieli F, Rosina F, Orlandi F, Gambino R. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. *Hepatology*. 2012;56 (3):933-42.

124. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care*. 2012;35 (4):873-8.
125. Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, Brown RJ, Ghany MG, Heller T, et al. The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol*. 2013;59 (1):131-7.
126. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17 (23):2801-11.
127. Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes*. 2006;55 (9):2562-70.
128. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*. 2001;34 (6):1158-63.
129. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2004;99 (9):1708-17.
130. Petrasek J, Csak T, Szabo G. Toll-like receptors in liver disease. *Adv Clin Chem*. 2013;59:155-201.
131. Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, et al. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. *Gastroenterology*. 2010;139 (1):323-34.e7.
132. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444 (7122):1027-31.
133. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64 (6):1388-402.

134. Aly FZ, Kleiner D. Update on fatty liver disease and steatohepatitis. *Advances in anatomic pathology*. 2011;18 (4):294.
135. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40 (6):1387-95.
136. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37 (6):1286-92.
137. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22 (1):63.
138. Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60 (2):565-75.
139. Constantinescu C, SĂndulescu L, SĂftoiu A. The Role of Elastography in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Health Sci J*. 2020;46 (3):255-69.
140. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142 (6):1293-302.e4.
141. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51 (3):828-35.
142. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology*. 2010;256 (1):159-68.
143. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34 (4):729-49.
144. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: a standardized MR-

- based biomarker of tissue fat concentration. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36 (5):1011-4.
- 145.** Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology*. 2018;68 (2):763-72.
- 146.** Bannas P, Kramer H, Hernando D, Agni R, Cunningham AM, Mandal R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology*. 2015;62 (5):1444-55.
- 147.** Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41 (6):1313-21.
- 148.** Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36 (1):22-9.
- 149.** Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65 (5):1006-16.
- 150.** Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*. 2013;267 (2):422-31.
- 151.** Dönmez MH, Gelal F. Manyetik Rezonans Spektroskopisi. 2020.
- 152.** İdilman İS, Karçaaltıncaba M. Karaciğer yağlanması tanısında ve yağlanma miktarının belirlenmesinde radyolojik tanı yöntemleri. *Güncel Gastroentoloji*. 2014;18 (112-118).
- 153.** Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging*. 1995;5 (3):281-5.
- 154.** Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen O.

- Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging*. 1994;12 (3):487-95.
155. Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, Cruite I, Schroeder ME, Sirlin CB, et al. In vivo characterization of the liver fat ¹H MR spectrum. *NMR Biomed*. 2011;24 (7):784-90.
 156. Lăpădat AM, Florescu LM, Manea NC, Gheonea DI, Pirici D, Tudorașcu DR, et al. MR spectroscopy of the liver - a reliable non-invasive alternative for evaluating non-alcoholic fatty liver disease. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61 (1):73-80.
 157. Pasanta D, Htun KT, Pan J, Tungjai M, Kaewjaeng S, Kim H, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hepatic Fat from Fundamental to Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11 (5).
 158. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology*. 2013;268 (2):411-9.
 159. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat*. 2010;23 (5):497-511.
 160. Liang Y, Li D. Magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a pooled analysis of the diagnostic accuracy. *BMC gastroenterology*. 2020;20 (1):89-.
 161. Gidener T, Ahmed OT, Larson JJ, Mara KC, Therneau TM, Venkatesh SK, et al. Liver Stiffness by Magnetic Resonance Elastography Predicts Future Cirrhosis, Decompensation, and Death in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19 (9):1915-24.e6.
 162. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
 163. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11 (9):1201-4.

164. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P, et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94 (40):e1682.
165. Yang B-L, Wu W-C, Fang K-C, Wang Y-C, Huo T-I, Huang Y-H, et al. External validation of fatty liver index for identifying ultrasonographic fatty liver in a large-scale cross-sectional study in Taiwan. *PloS one*. 2015;10 (3):e0120443-e.
166. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42 (7):503-8.
167. Sviklāne L, Olmane E, Dzērve Z, Kupčs K, Pīrāgs V, Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33 (1):270-6.
168. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6 (4):299-304.
169. Alizargar J, Hsieh N-C, Wu S-FV. The correct formula to calculate triglyceride-glucose index (TyG). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020;33 (7):945-6.
170. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95 (7):3347-51.
171. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res*. 2017;6:1337-.
172. Zhang S, Du T, Zhang J, Lu H, Lin X, Xie J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2017;16 (1):15-.
173. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al.

Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33 (4):920-2.

174. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:730827.
175. Xu C, Ma Z, Wang Y, Liu X, Tao L, Zheng D, et al. Visceral adiposity index as a predictor of NAFLD: A prospective study with 4-year follow-up. *Liver Int*. 2018;38 (12):2294-300.
176. Ismaiel A, Jaaouani A, Leucuta DC, Popa SL, Dumitrascu DL. The Visceral Adiposity Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2021;9 (12).
177. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45 (4):846-54.
178. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19 (8):1219-29.
179. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57 (10):1441-7.
180. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit*. 2012;18 (12):CR735-CR40.
181. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, Landeira G, Longo C, Domínguez N, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;54 (1):160-3.
182. Raszeja-Wyszomirska J, Szymanik B, Ławniczak M, Kajor M, Chwist A, Milkiewicz P, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol*. 2010;10:67.

183. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53 (3):726-36.
184. Khan DA, Fatima Tuz Z, Khan FA, Mubarak A. Evaluation of diagnostic accuracy of APRI for prediction of fibrosis in hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20 (4):122-6.
185. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Voráčková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2008;7 (4):350-7.
186. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, et al. Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35 (1):92-104.
187. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43 (6):1317-25.
188. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41 (2):261-70.
189. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int*. 2010;30 (4):546-53.
190. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46 (1):32-6.
191. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67 (1):328-57.
192. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et

- al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362 (18):1675-85.
- 193.** Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *Jama.* 2011;305 (16):1659-68.
- 194.** Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2010;341:c5702.
- 195.** Rodriguez C, Jacobs EJ, Mondul AM, Calle EE, McCullough ML, Thun MJ. Vitamin E supplements and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13 (3):378-82.
- 196.** Koeckerling D, Tomlinson JW, Cobbold JF. Fighting liver fat. *Endocr Connect.* 2020;9 (7):R173-r86.
- 197.** Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135 (4):1176-84.
- 198.** Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355 (22):2297-307.
- 199.** Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis. *J Hepatol.* 2011;55 (6):1383-90.
- 200.** Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism.* 2016;65 (8):1096-108.
- 201.** Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65 (8):1183-95.
- 202.** Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program.

- Aliment Pharmacol Ther. 2013;37 (2):234-42.
203. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387 (10019):679-90.
 204. Blaslov K, Zibar K, Bulum T, Duvnjak L. Effect of exenatide therapy on hepatic fat quantity and hepatic biomarkers in type 2 diabetic patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38 (3):e61-3.
 205. Gluud LL, Knop FK, Vilsbøll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2014;4 (12):e005325.
 206. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384 (12):1113-24.
 207. Santulli G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:4.
 208. Li J, Li L, Guo D, Li S, Zeng Y, Liu C, et al. Triglyceride metabolism and angiopoietin-like proteins in lipoprotein lipase regulation. *Clin Chim Acta*. 2020;503:19-34.
 209. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*. 2013;153 (4):747-58.
 210. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303 (3):E334-51.
 211. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424 (4):786-92.
 212. Gusarova V, Alexa CA, Na E, Stevis PE, Xin Y, Bonner-Weir S, et al.

- ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. *Cell*. 2014;159 (3):691-6.
213. Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, Gromada J, Valenzuela DM, Cohen JC, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110 (40):16109-14.
 214. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol*. 2016;6 (4):150272.
 215. Zhang Y, Li S, Donelan W, Xie C, Wang H, Wu Q, et al. Angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) is a stress-response protein that down-regulates expression of adipocyte triglyceride lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861 (2):130-7.
 216. Yi P, Park JS, Melton DA. Retraction Notice to: Betatrophin: A Hormone that Controls Pancreatic β Cell Proliferation. *Cell*. 2017;168 (1-2):326.
 217. Cox AR, Barrandon O, Cai EP, Rios JS, Chavez J, Bonnyman CW, et al. Resolving Discrepant Findings on ANGPTL8 in β -Cell Proliferation: A Collaborative Approach to Resolving the Betatrophin Controversy. *PLoS One*. 2016;11 (7):e0159276.
 218. Li E, Nakata M, Shinozaki A, Yang Y, Zhang B, Yada T. Betatrophin expression is promoted in obese hyperinsulinemic type 2 but not type 1 diabetic mice. *Endocr J*. 2016;63 (7):611-9.
 219. Abu-Farha M, Al-Khairi I, Cherian P, Chandy B, Sriraman D, Alhubail A, et al. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids Health Dis*. 2016;15 (1):181.
 220. Hu H, Sun W, Yu S, Hong X, Qian W, Tang B, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37 (10):2718-22.
 221. Wang S, Hong X, Tu Z, Yuan G. Angiopoietin-like protein 8: An attractive biomarker for the evaluation of subjects with insulin resistance and related disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:168-77.

222. Lee Y-H, Lee S-G, Lee CJ, Kim SH, Song Y-M, Yoon MR, et al. Association between betatrophin/ANGPTL8 and non-alcoholic fatty liver disease: animal and human studies. *Sci Rep.* 2016;6:24013-.
223. Vatner DF, Goedeke L, Camporez JG, Lyu K, Nasiri AR, Zhang D, et al. Angptl8 antisense oligonucleotide improves adipose lipid metabolism and prevents diet-induced NAFLD and hepatic insulin resistance in rodents. *Diabetologia.* 2018;61(6):1435-46.
224. Nørrelund H. Consequences of growth hormone deficiency for intermediary metabolism and effects of replacement. *Front Horm Res.* 2005;33:103-20.
225. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology.* 2004;39(4):909-14.
226. Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, Fukuoka H, Hayashi Y, Kaji H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):67-74.
227. Henry RK. Growth Hormone Deficiency and Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Insights from Humans and Animals: Pediatric Implications. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018.
228. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009;30(2):152-77.
229. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes.* 1982;31(8 Pt 1):663-9.
230. Madsen M, Krusenstjerna-Hafstrøm T, Møller L, Christensen B, Vendelbo MH, Pedersen SB, et al. Fat content in liver and skeletal muscle changes in a reciprocal manner in patients with acromegaly during combination therapy with a somatostatin analog and a GH receptor antagonist: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1227-35.
231. Winhofer Y, Wolf P, Krššák M, Wolfsberger S, Tura A, Pacini G, et al. No

- evidence of ectopic lipid accumulation in the pathophysiology of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (11):4299-306.
- 232.** Bredella MA, Torriani M, Thomas BJ, Ghomi RH, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Peak growth hormone-releasing hormone-arginine-stimulated growth hormone is inversely associated with intramyocellular and intrahepatic lipid content in premenopausal women with obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94 (10):3995-4002.
- 233.** Bredella MA, Gerweck AV, Lin E, Landa MG, Torriani M, Schoenfeld DA, et al. Effects of GH on body composition and cardiovascular risk markers in young men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98 (9):3864-72.
- 234.** Dichtel LE, Corey KE, Misdraji J, Bredella MA, Schorr M, Osganian SA, et al. The Association Between IGF-1 Levels and the Histologic Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8 (1):e217-e.
- 235.** Dichtel LE, Cordoba-Chacon J, Kineman RD. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor 1 Regulation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107 (7):1812-24.
- 236.** Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17 (3):110-6.
- 237.** Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary.* 2011;14 (3):199-207.
- 238.** Zhang P, Ge Z, Wang H, Feng W, Sun X, Chu X, et al. Prolactin improves hepatic steatosis via CD36 pathway. *J Hepatol.* 2018;68 (6):1247-55.
- 239.** Byberg S, Futtrup J, Andreassen M, Krogh J. Metabolic effects of dopamine agonists in patients with prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2019;8 (10):1395-404.
- 240.** Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127 (5 Suppl):990s-1s.
- 241.** Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al.

- Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39 (4):412-23.
- 242.** Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010;29 (2):154-9.
- 243.** Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63 (8):829-34.
- 244.** Visser M, Schaap LA. Consequences of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27 (3):387-99.
- 245.** Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7 (5):512-4.
- 246.** Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48 (1):16-31.
- 247.** Cruz-Jentoft A. Sarcopenia, the last organ insufficiency. *European Geriatric Medicine*. 2016;3 (7):195-6.
- 248.** Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clin Nutr*. 2018;37 (6 Pt A):1787-93.
- 249.** Scott D, Sanders KM, Aitken D, Hayes A, Ebeling PR, Jones G. Sarcopenic obesity and dynapenic obesity: 5-year associations with falls risk in middle-aged and older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22 (6):1568-74.
- 250.** Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Miljkovic I, Fragala MS, Anthony BW, Manini TM. The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report. *Front Physiol*. 2017;8:87.
- 251.** Frontera WR, Zayas AR, Rodriguez N. Aging of human muscle: understanding

- sarcopenia at the single muscle cell level. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23 (1):201-7, xiii.
- 252.** Ciciliot S, Rossi AC, Dyar KA, Blaauw B, Schiaffino S. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45 (10):2191-9.
- 253.** Bonewald L. Use it or lose it to age: A review of bone and muscle communication. *Bone*. 2019;120:212-8.
- 254.** Bruyère O, Beaudart C, Reginster J-Y, Buckinx F, Schoene D, Hirani V, et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey. *European Geriatric Medicine*. 2016;7 (3):243-6.
- 255.** Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40 (4):423-9.
- 256.** Bohannon RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther*. 2008;31 (1):3-10.
- 257.** Sayer AA, Kirkwood TB. Grip strength and mortality: a biomarker of ageing? *Lancet*. 2015;386 (9990):226-7.
- 258.** Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9 (2):269-78.
- 259.** Bischoff HA, Stähelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing*. 2003;32 (3):315-20.
- 260.** Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 (5):547-58.
- 261.** Gadelha AB, Vainshelboim B, Ferreira AP, Neri SGR, Bottaro M, Lima RM. Stages of sarcopenia and the incidence of falls in older women: A prospective

- study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;79:151-7.
- 262.** Cramer JT, Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Hickson M, Zamboni M, Pereira SL, et al. Impacts of High-Protein Oral Nutritional Supplements Among Malnourished Men and Women with Sarcopenia: A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17 (11):1044-55.
- 263.** Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, Amadori M, Battista G, Bazzocchi A. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28 (6):1047-60.
- 264.** Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147 (8):755-63.
- 265.** Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51 (11):1602-9.
- 266.** Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55 (5):769-74.
- 267.** Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56 (9):1710-5.
- 268.** Tichet J, Vol S, Goxe D, Salle A, Berrut G, Ritz P. Prevalence of sarcopenia in the French senior population. *J Nutr Health Aging.* 2008;12 (3):202-6.
- 269.** Masanes F, Culla A, Navarro-Gonzalez M, Navarro-Lopez M, Sacanella E, Torres B, et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging.* 2012;16 (2):184-7.
- 270.** Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpınar TS, Kose M, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr.* 2016;35 (6):1557-63.
- 271.** Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Estimation of body composition from

- bioelectric impedance of body segments. *Am J Clin Nutr.* 1989;50 (2):221-6.
- 272.** Guerri S, Mercatelli D, Aparisi Gómez MP, Napoli A, Battista G, Guglielmi G, et al. Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8 (1):60-85.
- 273.** Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019;20 (2):205-17.
- 274.** Lustgarten MS, Fielding RA. Assessment of analytical methods used to measure changes in body composition in the elderly and recommendations for their use in phase II clinical trials. *J Nutr Health Aging.* 2011;15 (5):368-75.
- 275.** Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;372 (18):1734-47.
- 276.** Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S, Cheung AM. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol.* 2016;85 (8):1505-11.
- 277.** Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15 (2):95-101.
- 278.** Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9 (7):629-35.
- 279.** Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol.* 2013;31 (12):1539-47.
- 280.** Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol (1985).* 2003;95 (5):1851-60.
- 281.** Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al.

- Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56 (3):M146-56.
- 282.** Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49 (2):M85-94.
- 283.** Buchner DM, Larson EB, Wagner EH, Koepsell TD, de Lateur BJ. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing*. 1996;25 (5):386-91.
- 284.** Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13 (10):881-9.
- 285.** Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama*. 2011;305 (1):50-8.
- 286.** Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986;67 (6):387-9.
- 287.** Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther*. 2006;29 (2):64-8.
- 288.** Kear BM, Guck TP, McGaha AL. Timed Up and Go (TUG) Test: Normative Reference Values for Ages 20 to 59 Years and Relationships With Physical and Mental Health Risk Factors. *J Prim Care Community Health*. 2017;8 (1):9-13.
- 289.** Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22 (10):1148-61.
- 290.** Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2010;9 (3):226-37.
- 291.** Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43 (2):249-58.

292. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, Shaw SC, Kanis JA, Bautmans I, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr.* 2018;37 (4):1121-32.
293. De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I, Petrovic M. Pharmacological Interventions to Improve Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older People: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Drugs Aging.* 2018;35 (8):719-34.
294. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2012;18 Suppl 1:1-78.
295. Zhang S, Du T, Zhang J, Lu H, Lin X, Xie J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16 (1):15.
296. Kühn JP, Meffert P, Heske C, Kromrey ML, Schmidt CO, Mensel B, et al. Prevalence of Fatty Liver Disease and Hepatic Iron Overload in a Northeastern German Population by Using Quantitative MR Imaging. *Radiology.* 2017;284 (3):706-16.
297. Idilman IS, Li J, Yin M, Venkatesh SK. MR elastography of liver: current status and future perspectives. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45 (11):3444-62.
298. Yip C, Goh V, Davies A, Gossage J, Mitchell-Hay R, Hynes O, et al. Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol.* 2014;24 (5):998-1005.
299. Reisinger KW, Bosmans JW, Uittenbogaart M, Alsoumali A, Poeze M, Sosef MN, et al. Loss of Skeletal Muscle Mass During Neoadjuvant Chemoradiotherapy Predicts Postoperative Mortality in Esophageal Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 (13):4445-52.
300. Khan AI, Reiter DA, Sekhar A, Sharma P, Safdar NM, Patil DH, et al. MRI quantitation of abdominal skeletal muscle correlates with CT-based analysis:

- implications for sarcopenia measurement. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44 (8):814-9.
- 301.** Silva TLD, Mulder AP. Sarcopenia and poor muscle quality associated with severe obesity in young adults and middle-aged adults. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;45:299-305.
- 302.** Saglam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills.* 2010;111 (1):278-84.
- 303.** Savcı FDS, Öztürk UFM, Arıkan FDH. Üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arfl.* 2006;34 (3):166-72.
- 304.** Booth M. Assessment of Physical Activity: An International Perspective. *Research Quarterly for Exercise and Sport.* 2000;71 (sup2):114-20.
- 305.** Bredella MA, Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Young BJ, Woodmansee WW, et al. Body Composition and Ectopic Lipid Changes With Biochemical Control of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102 (11):4218-25.
- 306.** ARSLAN A, BAYKAN EK, YALCIN NK, Mustafa U, YILMAZ HTK, CAGLAR AA, et al. Fatty liver in patients with acromegaly. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory.* 2020;11 (1):33-8.
- 307.** Hamilton G, Middleton MS, Heba ER, Sirlin CB. Imaging techniques for the assessment of ectopic fat in liver and skeletal muscle. *Translational Research Methods for Diabetes, Obesity and Cardiometabolic Drug Development:* Springer; 2015. p. 99-119.
- 308.** Jian Wu Y, Shu Chen L, Gui Qiang W. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2006;26 (2):166-72.
- 309.** Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One.* 2012;7 (4):e33308.
- 310.** Fan R, Wang J, Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: A dose-response analysis. *Sci Rep.* 2018;8 (1):15273.

311. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:540398.
312. Ichikawa T, Hamasaki K, Ishikawa H, Ejima E, Eguchi K, Nakao K. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Gut*. 2003;52 (6):914.
313. Yamagata S, Kageyama K, Murasawa S, Tomotsune K, Kawashima S, Makita K, et al. A case of nonalcoholic steatohepatitis in a cured acromegalic patient with severe growth hormone deficiency. *AACE Clinical Case Reports*. 2016;2 (3):e194-e8.
314. Lee S, Son B, Jeon J, Park G, Kim H, Kang H, et al. Decreased Hepatic Lactotransferrin Induces Hepatic Steatosis in Chronic Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Model. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47 (6):2233-49.
315. Miller KK, Wexler T, Fazeli P, Gunnell L, Graham GJ, Beauregard C, et al. Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: a randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95 (2):567-77.
316. Dichtel LE, Corey KE, Haines MS, Chicote ML, Kimball A, Colling C, et al. The GH/IGF-1 Axis Is Associated With Intrahepatic Lipid Content and Hepatocellular Damage in Overweight/Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107 (9):e3624-e32.
317. Salvatori R. Growth hormone deficiency in patients with obesity. *Endocrine*. 2015;49 (2):304-6.
318. Russell M, Bredella M, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A, et al. Relative growth hormone deficiency and cortisol excess are associated with increased cardiovascular risk markers in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94 (8):2864-71.
319. Frystyk J, Brick DJ, Gerweck AV, Utz AL, Miller KK. Bioactive insulin-like growth factor-I in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94 (8):3093-7.
320. Xu L, Xu C, Yu C, Miao M, Zhang X, Zhu Z, et al. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional

study. PLoS One. 2012;7 (8):e44136.

321. Xue J, Liang S, Ma J, Xiao Y. Effect of growth hormone therapy on liver enzyme and other cardiometabolic risk factors in boys with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Endocr Disord*. 2022;22 (1):49.
322. Dichtel LE, Simon TG, Miller KK, Long MT, Lauer G, Kimball A, et al. Growth Hormone Reduces Hepatic Steatosis, Inflammation and Fibrosis in Adults with Overweight/Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *ENDO* 20222022.
323. Stål P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. *World J Gastroenterol*. 2015;21 (39):11077-87.
324. Subasi CF, Aykut UE, Yilmaz Y. Comparison of noninvasive scores for the detection of advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27 (2):137-41.
325. Chen X, Goh GB, Huang J, Wu Y, Wang M, Kumar R, et al. Validation of Non-invasive Fibrosis Scores for Predicting Advanced Fibrosis in Metabolic-associated Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10 (4):589-94.
326. Kopchick JJ, Basu R, Berryman DE, Jorgensen JOL, Johannsson G, Puri V. Covert actions of growth hormone: fibrosis, cardiovascular diseases and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18 (9):558-73.
327. Topsakal Ş, Akin HF, Yerlikaya E, Korkmaz T. A case of acromegaly in the presence of coincidental liver cirrhosis. 2012.
328. Yang S, Jiao X, Huo X, Zhu M, Wang Y, Fang X, et al. Association between circulating full-length angiotensin-like protein 8 and non-high-density lipoprotein cholesterol levels in Chinese non-diabetic individuals: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2018;17 (1):161.
329. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep*. 2014;4:5013.
330. Guo C, Zhao Z, Deng X, Chen Z, Tu Z, Yuan G. Regulation of angiotensin-like protein 8 expression under different nutritional and metabolic status. *Endocr J*.

2019;66 (12):1039-46.

331. von Loeffelholz C, Pfeiffer AFH, Lock JF, Lieske S, Döcke S, Murahovschi V, et al. ANGPTL8 (Betatrophin) is Expressed in Visceral Adipose Tissue and Relates to Human Hepatic Steatosis in Two Independent Clinical Collectives. *Horm Metab Res.* 2017;49 (5):343-9.
332. Ke Y, Liu S, Zhang Z, Hu J. Circulating angiopoietin-like proteins in metabolic-associated fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2021;20 (1):55.
333. Lee YH, Lee SG, Lee CJ, Kim SH, Song YM, Yoon MR, et al. Association between betatrophin/ANGPTL8 and non-alcoholic fatty liver disease: animal and human studies. *Sci Rep.* 2016;6:24013.
334. Mele C, Crinò A, Fintini D, Mai S, Convertino A, Bocchini S, et al. Angiopoietin-like 8 (ANGPTL8) as a potential predictor of NAFLD in paediatric patients with Prader-Willi Syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021;44 (7):1447-56.
335. Perdomo CM, Gómez-Ambrosi J, Becerril S, Valentí V, Moncada R, Fernández-Sáez EM, et al. Role of ANGPTL8 in NAFLD Improvement after Bariatric Surgery in Experimental and Human Obesity. *Int J Mol Sci.* 2021;22 (23).
336. Guo C, Wang C, Deng X, He J, Yang L, Yuan G. ANGPTL8 in metabolic homeostasis: more friend than foe? *Open Biol.* 2021;11 (9):210106.
337. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25 (1):102-52.
338. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90 (5):2731-9.
339. Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103 (1):86-95.
340. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, et al. Progression of vertebral fractures despite long-term

- biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98 (12):4808-15.
- 341.** Ueland T, Ebbesen EN, Thomsen JS, Mosekilde L, Brixen K, Flyvbjerg A, et al. Decreased trabecular bone biomechanical competence, apparent density, IGF-II and IGFBP-5 content in acromegaly. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 (2):122-8.
- 342.** 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 (7):567-73.
- 343.** Godang K, Olarescu NC, Bollerslev J, Heck A. Treatment of acromegaly increases BMD but reduces trabecular bone score: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2016;175 (2):155-64.
- 344.** Rajan R, Cherian KE, Kapoor N, Paul TV. Trabecular Bone Score-An Emerging Tool in the Management of Osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24 (3):237-43.
- 345.** Pelsma ICM, Biermasz NR, Pereira AM, van Furth WR, Appelman-Dijkstra NM, Kloppenburg M, et al. Progression of vertebral fractures in long-term controlled acromegaly: a 9-year follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183 (4):427-37.
- 346.** Kužma M, Vaňuga P, Ságová I, Pávai D, Jackuliak P, Killinger Z, et al. Vertebral Fractures Occur Despite Control of Acromegaly and Are Predicted by Cortical Volumetric Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106 (12):e5088-e96.
- 347.** 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 (2):384-94.
- 348.** 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 (12):4649-55.
- 349.** Idilman IS, Yildiz AE, Karaosmanoglu AD, Ozmen MN, Akata D, Karcaaltincaba M. Proton density fat fraction: magnetic resonance imaging applications beyond the liver. *Diagn Interv Radiol.* 2022;28 (1):83-91.

350. Schwartz AV, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, Rosen CJ, et al. Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98 (6):2294-300.
351. Freda PU, Shen W, Reyes-Vidal CM, Geer EB, Arias-Mendoza F, Gallagher D, et al. Skeletal muscle mass in acromegaly assessed by magnetic resonance imaging and dual-photon x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94 (8):2880-6.
352. Brummer RJ, Lönn L, Kvist H, Grangård U, Bengtsson BA, Sjöström L. Adipose tissue and muscle volume determination by computed tomography in acromegaly, before and 1 year after adenomectomy. *Eur J Clin Invest.* 1993;23 (4):199-205.
353. Füchtbauer L, Olsson DS, Bengtsson B, Norrman LL, Sunnerhagen KS, Johannsson G. Muscle strength in patients with acromegaly at diagnosis and during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2017;177 (2):217-26.
354. McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2005;11 (1):18-22.
355. Guedes da Silva DP, Guimarães FS, Dias CM, Guimarães Sde A, Kasuki L, Gadelha MR, et al. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *J Phys Ther Sci.* 2013;25 (11):1497-501.
356. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31 (4):276-86.
357. Grattan DR. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* 2015;226 (2):T101-22.
358. Houssay BA, Anderson E. Diabetogenic action of purified anterior pituitary hormones. *Endocrinology.* 1949;45 (6):627-9.
359. Li J, Rice MS, Huang T, Hankinson SE, Clevenger CV, Hu FB, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia.* 2018;61 (12):2549-60.
360. Wang T, Xu Y, Xu M, Ning G, Lu J, Dai M, et al. Circulating Prolactin and Risk

- of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 2016;184 (4):295-301.
- 361.** Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36 (7):1974-80.
- 362.** Zhu C, Ma H, Huang D, Li G, Gao J, Cai M, et al. J-Shaped Relationship Between Serum Prolactin and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Female Patients With Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:815995.
- 363.** Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33 (6):101324.
- 364.** Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15 (1):11-20.
- 365.** Zhang Z, Yuan Y, Hu L, Tang J, Meng Z, Dai L, et al. ANGPTL8 accelerates liver fibrosis mediated by HFD-induced inflammatory activity via LILRB2/ERK signaling pathways. *J Adv Res*. 2022.
- 366.** Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpuntakit J, et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone*. 2008;42 (3):535-46.
- 367.** Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998;19 (3):225-68.
- 368.** Snyder BW, Frye BE. Effects of prolactin and growth hormone on protein synthesis in larval and adult frogs (*Rana pipiens*). *J Exp Zool*. 1974;190 (2):167-74.
- 369.** Brown PS, Frye BE. Effects of prolactin and growth hormone on growth and metamorphosis of tadpoles of the frog, *Rana pipiens*. *Gen Comp Endocrinol*. 1969;13 (1):126-38.

370. Farooq F, Molina FA, Hadwen J, MacKenzie D, Witherspoon L, Osmond M, et al. Prolactin increases SMN expression and survival in a mouse model of severe spinal muscular atrophy via the STAT5 pathway. *J Clin Invest*. 2011;121(8):3042-50.
371. Ijiri D, Higuchi A, Saegusa A, Miura M, Matsubara T, Kanai Y, et al. Role of prolactin-like protein (PRL-L) in cold-induced increase of muscle mass in chicks. *Gen Comp Endocrinol*. 2013;186:94-100.
372. Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(3):297-301.
373. Lowe DA, Baltgalvis KA, Greising SM. Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev*. 2010;38(2):61-7.
374. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Mejia C, et al. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine*. 2011;39(3):288-93.
375. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Doga M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011;14(4):299-306.
376. Li AA, Kim D, Ahmed A. Association of Sarcopenia and NAFLD: An Overview. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;16(2):73-6.
377. Nachit M, Kwanten WJ, Thissen JP, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, et al. Muscle fat content is strongly associated with NASH: A longitudinal study in patients with morbid obesity. *J Hepatol*. 2021;75(2):292-301.