

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

D3-BÜYÜME HORMON RESEPTÖR POLİMORFİZMİNİN AKROMEGALİ
HASTALARINDA KLİNİK, METABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER
ETKİLERİ

Dr. Nese Çınar

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

D3-BÜYÜME HORMON RESEPTÖR POLİMORFİZMİNİN AKROMEGALİ
HASTALARINDA KLİNİK, METABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER
ETKİLERİ

Dr. Nese Çınar

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANİSMANI: Prof. Dr. Tomris Erbas

ANKARA

2013

TESEKKÜR

Bu tez çalısmasının ortaya çıkmasında her asamada bana destek olan tez danismanım Prof. Dr. Tomris Erbas'a, çalısmanın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen basta Prof. Dr. Mehmet Alikasifoglu olmak üzere, çalıma arkadaşlarım Uzm. Dr. Kadriye Aydın ve Uzm. Dr. Safak Akin'a, istatistiksel degerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Sayın Jale Karakaya'ya, yan dal uzmanlık eğitimim süresince emegi geçen Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Miyase Bayraktar ve Prof. Dr. Aydan Usman basta olmak üzere tüm eğitimcimlerime ve desteklerini benden esirgemeyen sevgili esim Onur Çınar'a ve yardımcı Selvi Çayan'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Büyüme hormon reseptör (GHR) geninin sık görülen polimorfik varyantlarından birisi ekzon 3 içeren "fl-GHR" ve içermeyen "d3-GHR" izoformlarıdır. d3-GHR taşıyanlarda egzogen GH'nun indüklediği sinyal transdüksiyon hızı artmıştır. Bu çalışmada d3-GHR polimorfizminin akromegali hastalarının klinik bulguları ve komorbiditeleri ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya akromegali tanısı alan 118 hasta (61 K/57 E, ortalama yaş: 50.3±12.2 yıl) ve 108 sağlıklı kontrol (94 K/14 E, ortalama yaş: 41.1±11.1 yıl) dahil edildi. Genotip analizi periferik kan DNA'sında PCR yöntemi ile yapıldı. Hastaların ve kontrollerin d3-GHR polimorfizm prevalansları karşılaştırıldı. Akromegalik hastaların demografik özellikleri, tanı sırasındaki GH ve IGF-1 düzeyleri, adenomunun özellikleri, tedavi yöntemleri ve komorbiditeleri değerlendirildi. Bu parametreler ile d3-GHR polimorfizmi arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Akromegalik hastaların %60.2'sinde (n:71) fl/fl-GHR, %33.9'unda (n:40) d3-GHR heterozigot (fl/d3-GHR) ve %5.9'unda (n:7) d3-GHR homozigot (d3/d3-GHR) polimorfizmi saptandı. Kontrollerin ise %57.4'ünde (n:62) fl/fl-GHR, %29.6'sında (n:32) fl/d3-GHR ve %13.0'ünde (n:14) d3/d3-GHR polimorfizmi bulundu. Polimorfizm sıklıkları açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Heterozigot ve homozigot d3 aleli taşıyan akromegalik hastalar birlikte gruplandırıldı (d3-GHR) ve fl/fl-GHR grubu ile karşılaştırıldı. Demografik özellikler açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Hastaların tanı anında GH ve IGF-1 düzeyleri benzer bulundu. Adenom özellikleri (boyut, patolojik özellikleri ve kavernoöz sinüs invazyon varlığı) her iki grupta benzerdi. Tedavi yöntemleri gruplar arasında farklılık göstermemekteydi. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, Tip 2 diabetes mellitus prevalansı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Multinodüler guatr prevalansı gruplar arasında benzer bulundu. Yirmi dört hastada kanser tespit edildi (%20.3) ve kanser riski üzerinde d3-GHR polimorfizminin bir etkisi gözlenmedi (d3-GHR, n:7; %14.9 vs. fl/fl-GHR, n:17; %23.9, p: 0.23). fl/fl-GHR grubunda tedavi öncesi GH ve IGF-1 düzeyleri arasında

anlamli iliski saptanirken (R^2 : 0.227, $p<0.001$), bu iliski d3-GHR grubunda (R^2 : 0.081, $p:0.08$) bulunmadi.

Sonuç: Akromegalik hastalarda d3-GHR polimorfizm sikligi daha önce yapılan çalismalarla benzer bulunmustur. Bizim çalismamız, d3-GHR genotipinin, akromegali hastalarının klinik bulgulari ve komorbiditeleri üzerinde belirgin etkisi olmadigini destekler niteliktedir ancak bu polimorfizmin, GH ile IGF-1 disasosiasyonunda rol oynayabilecegi düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, d3-GHR polimorfizmi, Tip 2 diabetes mellitus, kanser, koroner arter hastaligi, GH, IGF-1

ABSTRACT

Background and aim: A common polymorphic variant of the growth hormone receptor (GHR) consists of genomic deletion of exon 3 (d3-GHR) or full-length genotype (fl-GHR). d3-GHR is associated with increased responsiveness to signal transduction of the exogenous GH. The aim of this study was to determine the relationship between the d3-GHR polymorphism and clinical parameters and comorbidities of the acromegalic patients.

Methods: 118 acromegalic patients (61F/57M, age: 50.3±12.2 yrs) and 108 healthy controls (94F/ 14M, age: 41.1±11.1 yrs) were included in the study. Genotype analysis was performed by PCR. The prevalence of d3-GHR polymorphism was compared in patients and controls. Demographic features, GH, IGF-1 levels at diagnosis, features of the adenoma, treatment modalities, and comorbidities of the patients were evaluated. Impact of d3-GHR polymorphism on these parameters was evaluated.

Results: Seventy-one patients (60.2%) were fl/fl-GHR, 40 patients (33.9%) were heterozygotes (fl/d3-GHR) and seven patients (5.9%) were homozygotes (d3/d3-GHR) for genomic deletion of exon 3. The prevalence of fl/fl-GHR, fl/d3-GHR and d3/d3-GHR in controls were 57.4%, 29.6% and 13.0% respectively. No significant difference was observed in the distribution of these polymorphisms among the groups. Heterozygotes and homozygotes for the d3 allele were considered together (d3-GHR) in the patients and compared with fl/fl-GHR group. d3-GHR and fl/fl-GHR patients showed similar anthropometric measures. Baseline GH and IGF-1 levels did not differ between the groups. Both groups showed similar adenoma features (size and the presence of cavernous sinus invasion). Moreover, treatment modalities did not show any difference. The prevalence of comorbidities such as coronary artery disease, hypertension, hyperlipidemia, Type 2 diabetes mellitus and multinodular goiter were similar in both groups. There were 24 cancer patients (20.3%) and there was no significant difference in the prevalence of cancer among d3-GHR and fl/fl-GHR patients (n:7, 14.9 % vs n:17, 23.9% ; p: 0.23).

A significant correlation between basal GH and IGF-1 levels (R^2 : 0.227, $p < 0.001$) was observed in fl/fl-GHR group whereas no significant association was found in d3-GHR group (R^2 : 0.081, p : 0.08).

Conclusion: The distribution of the genotype for d3GHR in this study was similar to previous studies in acromegaly. Our study supports that the genotype of d3GHR variant seems to have no impact on clinical features and comorbidities of acromegalic patients, but may play role in the GH/IGF-1 disassociation in acromegaly.

Key Words: Acromegaly, d3-GHR polymorphism, Type 2 diabetes mellitus, cancer, coronary artery disease, GH, IGF-1

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TESEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	xii
SIMGELER VE KISALTMALAR	xiv
SEKİLLER	xvi
TABLolar	xvii
1. GİRİS VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Patogenez	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Klinik özellikler	3
2.5. Tani	4
<i>2.5.1. GH ile IGF-1 diskordansi</i>	4
2.6. Komorbiditeler	4
<i>2.6.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar</i>	4
<i>2.6.2. Metabolik komplikasyonlar</i>	5
<i>2.6.3. Respiratuvar komplikasyonlar</i>	6
<i>2.6.4. Multinodüler Guatr</i>	6
<i>2.6.5. Kemik ve Eklem Komplikasyonları</i>	7
<i>2.6.6. Kanser</i>	7
<i>2.6.7. Nefrolitiazis</i>	7
2.7. Mortalite	7
2.8. Tedavi	8
<i>2.8.1. Cerrahi</i>	8
<i>2.8.2. Medikal tedavi</i>	8
<i>2.8.3. Radyoterapi</i>	9

2.9. Takip	9
2.10. GH reseptör polimorfizmi	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Çalışma Protokolü	14
3.2. Genotiplendirme	16
3.3. Biyokimyasal değerlendirme	17
3.4. Etik	17
3.5. İstatistiksel analiz	17
4. SONUÇLAR	18
4.1. Hastaların Temel Demografik Özellikleri	18
4.2. Hasta ve kontrol grubunda d3-GHR polimorfizm dağılımı	19
4.3. Klinik ve biyokimyasal özellikler	20
4.4. Komorbiditeler	25
4.5. GH ile IGF-1 ilişkisi	27
5. TARTISMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	34

SIMGELER VE KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- AIP:** Aril-hidrokarbon reseptör aracili protein
- APG:** Açlık plazma glukozu
- C:** Cerrahi
- CI:** Güven araligi
- DKB:** Diyastolik kan basinci
- d3-GHR:** Ekzon 3 içermeyen büyüme hormon reseptör polimorfizmi
- f1-GHR:** Ekzon 3 içeren büyüme hormon reseptör polimorfizmi
- GH:** Büyüme hormonu
- GHR:** Büyüme hormon reseptörü
- Hb:** Hemoglobin
- HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein
- HOMA-IR:** Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance
- IFG:** Bozulmuş açlık glukozu
- IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
- IGT:** Bozulmuş glukoz toleransi
- JAK2:** Janus-aktive kinaz 2
- KAH:** Koroner arter hastaligi
- LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein
- M:** Medikal tedavi
- MRG:** Magnetik rezonans görüntüleme
- OGTT:** Oral glukoz tolerans testi
- OR:** Odds ratio
- PRL:** Prolaktin
- R:** Radyoterapi

SGA: Dsk dogum agirlikli bebekler

SKB: Sistolik kan basinci

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

STAT: Transkripsiyon aktivatörleri

TG: Trigliserid

TS: Turner sendromu

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

VKI: Vücut kitle indeksi

SEKILLER

<u>Sekil no.</u>	<u>Sayfa numarası</u>
Sekil 2.1. Büyüme Hormon Reseptörü	10
Sekil 2.2. Büyüme Hormon Reseptör Geni	11
Sekil 3.1. d3-GHR Polimorfizm Jel Elektroforezi	17
Sekil 4.1. Akromegalik Hastaların ve Kontrol Grupunun d3-GHR Polimorfizmi Dağılımı	19
Sekil 4.2. Bazal GH ve IGF-1 Değerleri Arasındaki İlişki	27

TABLÖLAR

<u>Tablo no.</u>	<u>Sayfa numarası</u>
Tablo 4.1: Akromegali hastaların tanı sırasındaki klinik ve biyokimyasal özellikleri	21
Tablo 4.2. Akromegali hastalarının tümör özellikleri ve tedavi yöntemleri	23
Tablo 4.3. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrası GH ile IGF-1 değerleri ve GH ile IGF-1 değerleri arasındaki diskordans prevalansı	24
Tablo 4.4. Akromegali hastalarının komorbiditelerinin karşılaştırılması	26

1. GIRIS VE AMAÇ

Akromegali ekstremelerde büyüme, yüzde kabalaşma ve bas ağrısı gibi yakınmalarla karakterize, klinik olarak yavaş seyir gösteren bir hastalıktır. Akromegalide multinodüler guatr, Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyomiyopati ve artropati gibi ciddi komorbiditelerin sıklığı artmıştır. Akromegalide klinik fenotip, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi ile ilişkilidir [1]. Ancak, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi genetik ve çevresel faktörler akromegalik hastaların klinik fenotipinin değişkenliğinde rol oynayabilir. GH, hedef hücre üzerindeki etkisini büyüme hormon reseptörü (GHR) aracılığı ile gösterir. GHR geni 5. kromozomun kısa kolunda (p13.1-p12) yerleşmiştir ve dokuz ekzon kodundan oluşur [2, 3]. Literatürde çeşitli GHR izoformları tanımlanmıştır, bu izoformlardan birisinde ekzon 3 tarafından kodlanan 22 aminoasit dizisi bulunmaz. Ekzon 3 içeren (fl-GHR) ve içermeyen (d3-GHR) izoformların intrakromozomal rekombinasyon sırasında gelişen in-frame delesyon sonrasında oluştuğu gösterilmiştir [4]. HEK 293 hücreleri üzerinde yapılan transfeksiyon deneylerinde GH'nun indüklediği sinyal transdüksiyonunun, d3-GHR homo ve heterodimerlerinde fl-GHR'ne göre anlamlı olarak daha hızlı (yaklaşık %30 oranında) olduğu saptanmıştır [5]. Bu polimorfizmin, reseptör ekspresyonunu, GH bağlanmasını etkileyerek reseptör fonksiyonunu, reseptör islenmesini, transportunu, stabilitesini, diğer ligandlara bağlanma afinitesini, GHR monomerlerinin dimerizasyonunu veya sinyal iletimini etkilediği düşünülmektedir. d3-GHR'nün akromegali hastaları üzerindeki klinik ve metabolik etkisini araştıran literatürde az sayıda çalışma mevcuttur [6-11]. Yapılan bu çalışmalarda, d3-GHR polimorfizminin klinik, metabolik ve kardiyovasküler etkilerine yönelik birbirleriyle çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir.

GH yüksekliğinin guatr gelişmesi açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda akromegalik hastalarda tiroid hastalıklarının sık görüldüğü, özellikle ötiroid nodüler guatr prevalansında (%40) belirgin artış olduğu saptanmıştır [12, 13]. Aynı zamanda, akromegalide tiroid kanser prevalansı %1.2-7.2 olarak bildirilmiş ve sağlıklı bireylere göre 10.2 kat artmış risk rapor edilmiştir [14-16]. Akromegalide tiroid hastalıkları bu kadar sık görülmesine karşılık bu çalışmalarda

tiroid hastalıklarının ve tiroid kanserinin d3-GHR polimorfizm ile ilişkisi bugüne kadar çalışılmamıştır.

Akromegalik hastalarda kolorektal, meme, prostat ve hematolojik sistem kanser riskinin arttığı bilinmektedir, ancak d3-GHR polimorfizminin kanser riskine etkisi önceki çalışmalarda değerlendirilmemiştir [17, 18]. Ayrıca, akromegali hastalarında nefrolitiazis sıklığının arttığı gösterilmiştir, ancak d3-GHR polimorfizminin bu komorbiditeye etkisi çalışılmamıştır [19].

Bu çalışmada yukarıda belirtilen veriler göz önüne alınarak, takip ettiğimiz akromegalik hastalarda d3-GHR polimorfizminin klinik, metabolik ve kardiyovasküler etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca, akromegalide d3-GHR polimorfizminin multinodüler guatr, kanser ve nefrolitiazis gelişmesindeki rolünü araştırmak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akromegali

Pitüiter tümörler en sık rastlanan intrakraniyal neoplazmlardır. Bu tümörlerin prevalansı otopsi serilerinde %5-20 arasında rapor edilmiştir [20, 21]. GH salgılayan adenomlar bütün pitüiter tümörlerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Akromegali, ön hipofizdeki somatotrop hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucu aşırı miktarda GH salgılanması ile karakterize bir hastalıktır. Akromegali hastalarının %98'inde altta yatan neden GH salgılayan hipofiz adenomudur. Hipofiz karsinomu, ailesel akromegali sendromları, ekstrapitüiter GH salınımı ve periferik nöroendokrin tümörler akromegaliye neden olan diğer nadir hastalıklardır.

2.2. Patogenez

Somatotrop adenomun gelişiminde kromozomal instabilite, epigenetik değişimler ve somatik mutasyonlar gibi genetik faktörler rol oynar [22]. GNAS, pitüiter hücrelerde bulunan, kromozom 20q13'de yerleşmiş, G protein sentezinde rolü olan bir genidir. Somatotrop tümörlerin %40'unda GNAS mutasyonu gösterilmiştir [23]. Bu mutasyon, adenil siklaz aktivitesini uyararak tümör onkogenezinde rol oynar.

Akromegali hastalarının %3-5'inde aril-hidrokarbon reseptör aracılı protein (AIP) gen mutasyonları bulunmuştur [24]. Bu oran ailesel akromegali hastalarında %40-50'ye yükselir [25].

2.3. Epidemiyoloji

Akromegali nadir bir hastalık olmakla birlikte, insidansı milyonda 3-4 olgu, prevalansı ise milyonda 40-125 olgu olarak bildirilmektedir [26]. Ancak, yapılan bir çalışmada akromegali insidansının milyonda 1.034' e ulaştığı vurgulanmıştır [27]. Prevalans üzerinde herhangi bir cinsiyet ya da etnik etki saptanmamıştır.

2.4. Klinik özellikler

Akromegali akral büyüme, yumuşak doku sisliği, artralji, çenede prognatizm ve asiri terleme gibi klinik semptomlar ile karsımıza çıkar. GH yüksekliği puberte öncesi bireylerde jigantizmle sonuçlanır. Hastalar genellikle dördüncü ya da besinci dekatta tanı alırlar. Akromegalide tanı, klinik semptom ve bulgularının tanınması esasına dayanır. Ancak, akromegali bulguları yavaş ve sinsi geliştiği için tanı genellikle yakınmaların başlamasından 7-10 sene gecikir [28]. Tanı anındaki pitüiter somatotrof tümörlerin çoğu makroadenomdur. "Spanish Acromegaly Registry" de incelenen 1.196 akromegali hastasında makroadenom sıklığı %77 olarak rapor edilmiştir [29]. Tümörlerin tanı anındaki büyüklüklerinden dolayı hastalar lokal kitle etkisinin yarattığı semptom ve bulgularla başvurabilirler. Baş ağrısı %55 ve görme alanı kaybı %18 oranında görülebilir.

Hormonal değerlendirilmede %45 oranında hiperprolaktinemi saptanabilir [30]. Hiperprolaktineminin sebebi somatotrof adenomun %50 oranında prolaktin (PRL) de salgılamasıdır [31]. Adrenokortikotropik hormone (ACTH) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) eksikliği sırasıyla %20 ve %9 oranında bildirilmiştir [32-34]. Hipogonadizm doğurganlık dönemindeki kadınların %70'inde ve erkeklerin yaklaşık %50'sinde görülür [30].

2.5. Tani

Akromegalide erken taniya yönlendirecek patognomonik bir özellik olmadigi için el ve ayaklarda büyüme, yüz kemiklerinde büyüme ve yumusak dokudaki degisikliklere yönelik güvenilir bir hikaye ve fizik muayene bulgulari tanida önem tasir. Biyokimyasal olarak, 75 g glukoz yükleme testine (OGTT) baskılanmamis GH cevabi ile yas ve cinsiyete göre yüksek plazma IGF-1 düzeyinin gösterilmesi standart tani testidir [35]. Glukoz yüklemesi sonrası serum GH düzeyinin 0.4 ng/mL'nin altına düsmemesi akromegali tani kriteri olarak kabul edilir [36]. Karaciger yetmezligi, renal yetmezlik, kontrolsüz diabetes mellitus, malnütrisyon, anoreksiya, gebelik ve östrojen kullanimi gibi durumlarda GH baskılanmayabilir. Test yorumlanirken bu durumlar dikkate alınmalıdır.

2.5.1. GH ile IGF-1 diskordansi

Akromegalide GH ile IGF-1 degerleri arasında diskordans (normal GH ve yüksek IGF-1 degeri ya da yüksek GH ve normal IGF-1 degeri) %9.4-39 oranında görülebilmektedir. [37-39]. Bu durum daha çok farmakolojik tedavi alan hastalarda saptansa da, hiç tedavi almayan hastalarda da benzer siklikla görülebilecegi rapor edilmistir [40]. Normal GH düzeyleri ve uyumsuz yüksek IGF-1 düzeyleri hastaligin erken evresinin göstergesi olabilir [41]. Bu uyumsuzluk, kitlerin standardizasyonundaki farklılıktan, yas ve gonadal durumun GH ve IGF-1 salinimi üzerindeki etkilerinden, baglanma proteinlerindeki genetik farklılıklardan ya da örnekleme esnasındaki stres durumundan kaynaklaniyor olabilir [42, 43]. Cerrahi sonrası uyumsuz GH, IGF-1 degerleri (özellikle OGTT ile baskılanmis GH düzeyi ve yüksek IGF-1 degeri) olan hastalarda ileri tedavi kararini vermede güçlük yasanabilmektedir.

2.6. Komorbiditeler

2.6.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar

Biventriküler kardiyak hipertrofi ile karakterize akromegalik kardiyomiyopati, uzun süreli hastaligi olan akromegali hastalarının %90'ında, genç normotansif hastaların ise %20'sinde görülür [44]. Yas ve hastalık süresi hipertrofinin derecesi ile iliskilidir

[44, 45]. Erken dönemde diastolik disfonksiyon veya efora yetersiz sistolik performans saptanır. Akromegalinin ilerlemesi ile kardiyomiopati istirahat halindeki sistolik disfonksiyona ve takiben dilate konjestif kalp yetmezliğine doğru ilerler. Sol ventriküler hipertrofisi ile ilişkili kardiyak kapak anormalliklerine rastlanabilir. Hastaların %40'ında atriyal fibrilasyon, supraventriküler tasikardi veya dal blokları şeklinde aritmiler görülür [46]. Akromegali tedavisi ile erken ve orta evre miyokardiyal hipertrofide ve kardiyak disfonksiyonda düzelme sağlanabilir [47, 48].

Akromegalilerde koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı farklı serilerde %3-37 olarak bildirilmiştir [46]. Yapılan bir otopsi çalışmasında, %24 hastada aortada ateroskleroz, %11 hastada KAH ve %15 hastada geçirilmiş miyokard enfarktüsü saptanmıştır [49]. Diğer bir seride ise, ciddi aterosklerotik plaklar sadece uzun süreli hastalığı olanlarda bulunmuştur [50]. Ancak, akromegalide uzun dönem KAH riskini değerlendirmek için literatürde yeterli veri mevcut değildir.

Hipertansiyon akromegali hastalarının %40'ında bulunur [51, 52]. GH'nun sodyum tutucu etkisi sonucu gelişen plazma hacminde artışta yatan neden olarak düşünülmektedir [53]. Akromegali hastalarında hipertansiyon erken dönemde gelişir ve genellikle diastolik kan basıncı etkilenir. Hastalarda cerrahi ya da medikal tedavi sonrası kan basıncında düşme gözlenmiştir [54, 55].

2.6.2. Metabolik komplikasyonlar

İnsülin direnci akromegalinin doğal bir sonucudur. Akromegalide bozulmuş glukoz toleransı (IGT) sıklığı %46 oranında bildirilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus prevalansı ise %56 dolaylarındadır [29, 56, 57]. Genel olarak GH seviyesinin düşürülmesi glisemik kontrolü kolaylaştırmakta ve insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Somatostatin analogları GH ve IGF-1 düzeyini kontrol etmelerine karşılık plazma insülin düzeylerini baskılayarak glukoz metabolizmasını bozabilirler [58]. Ancak, GH baskılanması periferik insülin direncini azaltarak, somatostatin analog tedavisiyle bozulan glukoz toleransını iyileştirir [59]. Yapılan çalışmalarda somatostatin analoglarının glukoz metabolizması ve insülin direnci üzerinde belirgin etkisi olmadığı gösterilmiştir [59].

Akromegalide lipid metabolizma bozukluklari sik görülmektedir. Hiperkolesterolemi prevalansi genel populasyonla benzerlik göstermekle beraber tip 4 hipertrigliseridemi sikligi saglikli bireylere göre dört kat yüksek bulunmustur [60]. Bu durum hepatic lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmaya baglanmistir [61]. Ayrica, akromegalide yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve apoprotein-A1 düzeylerinde azalma ve lipoprotein-a düzeylerinde yükselme gösterilmistir [62]. Somatostatin analog tedavisi ile anormal lipid seviyelerinde düzelme olmaktadır [63].

2.6.3. Respiratuvar komplikasyonlar

Akromegali hastalarinda respiratuvar komplikasyonlar ölümlerin %25'ini olusturur, ayni zamanda saglikli bireylere göre respiratuvar komplikasyon kaynakli mortalite üç kat daha yüksektir [64]. Akromegali hastalarinda kraniyofasiyal kemiklerde ve yumusak dokuda, solunum yolu mukozasinda, akciğer hacminde ve solunum kaslarinda degisiklikler olmaktadır. Bu anormallikler, uyku apne sendromu ve solunum fonksiyonlarinda bozulma seklinde iki farkli respiratuvar disfonksiyonla sonuçlanir. Uyku apne sendromu akromegali hastalarinin %70'sinde görülür. Horlayan akromegali hastalarinda bu oran %90'a çıkmaktadır. Makroglosi, epiglot hipertrofisi, farinks duvarlarinda yumusak doku sisligi ve vokal kordlarda daralma hava yollarinda tikaniklik yaparak uyku apne sendromuna neden olur. Uyku apne sendromu olan akromegalik hastalarda kardiyovasküler risk artmistir, bazen hayati tehdit eden aritmiler görülebilir.

2.6.4. Multinodüler Guatr

Diffüz guatr ve multinodüler guatr akromegali hastalarinda siklikla görülür. Tiroid nodül prevalansi farkli serilerde %25-92 oraninda bildirilmistir [12, 65, 66]. Tani yönteminin farkli olması (palpasyon veya ultrasonografi) ve iyot alimindeki bölgeler arasindaki degisiklik bu durumun altında yatan neden olabilir. Hastalarin tiroid fonksiyon testleri genellikle normaldir ancak %4-14 oraninda hipertiroidizm gelisebilir. Ayrica, akromegalide, tiroid kanserinin sikliginin arttigi ve en sik saptanan kanser oldugu bilinmektedir [15].

2.6.5. Kemik ve Eklem Komplasyonlari

Artropati akromegali hastalarinin yaklasik %75'inde görülür. Herhangi bir eklem (büyük ve küçük eklemler, vertebra) etkilenebilir ve klinik spektrum osteoartrit, artralji ve kırıkları kapsar. Kemik büyümesi ve yumusak doku kalınlaşması sinir sıkışmalarına neden olabilir. Bu durum günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeye gelebilir. Erken tani artropatinin erken dönemde tedavisi açısından önem tasir, çünkü kemik ve eklem degisiklikleri genellikle geri dönüşümsüzdür. Akromegali hastalarında kemik mineral dansitesinden bagimsiz olarak vertebra kırıkları da bildirilmiştir.

2.6.6. Kanser

Akromegali hastalarında uzamis yaşam süresi ile birlikte kanser sikligi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda akromegalinin tiroid, meme, kolorektal, prostat ve hematolojik sistem kanserleri ile iliskisi bulunmuştur [17, 18, 67]. Yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri, mitojenik ve anti-apoptotik özelliklerinden dolayı artmış kanser riskinden sorumlu tutulmaktadır [68]. Özellikle tiroid kanser riski saglikli bireylere göre 10.2 kat artmış gözükmetedir [14]. Literatürde, tiroid kanserinin akromegalide en sık rastlanan kanser türü olduğu bildirilmiştir [15, 69]. Kolon polipleri %9-40 sikliginda bulunur [70]. Kolon kanseri sikligi ise %1.2-5 arasında degismektedir [69, 71]. Akromegalide meme kanser prevalansi ise %1.8-2.5 dolaylarindadir [15, 29].

2.6.7. Nefrolitiazis

GH, IGF-1 aracılığı ile renal kalsitriol sentezini arttırarak barsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini ve renal tübüler fosfat reabsorbsiyonunu arttırır. Hiperkalsemi, hafif hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri akromegali hastalarında sık görülen kalsiyum metabolizması bozukluklarıdır [72, 73]. Literatürde akromegalide %12.5-14 oranında nefrolitiazis sikligi bildirilmiştir [19, 74, 75].

2.7. Mortalite

Akromegali tedavi edilmez ise artmış morbidite, mortalite ve erken ölüm riski ile iliskilidir. Dekkers ve ark., tarafından yapılan, 16 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, standardize mortalite oranı 1.72 (%95 güven aralığı (CI), 1.62-1.83) olarak

bildirilmiştir [76]. Bu meta-analizde, modern tedavi yöntemleri ile yaşam süresinin arttığı gösterilmiştir, ancak tedaviye rağmen akromegali hastalarında tüm nedenlerden kaynaklı mortalitenin %32 arttığı savunulmaktadır [76].

2.8. Tedavi

Akromegalide tedavi amaçları;

- 1) Biyokimyasal aktiviteyi kontrol etmek,
- 2) Tümör büyümesini kontrol etmek ve lokal kitle etkilerine engel olmak,
- 3) Hastalığın semptom ve bulgularını azaltmak,
- 4) Medikal komorbiditelerin gelişmesini engellemek,
- 5) Erken mortaliteyi engellemektir.

Kontrollü hastalık kriterleri, herhangi bir GH değerinin 1ng/mL'den düşük olması, OGTT sonrası en düşük GH değerinin 0.4 ng/mL'den düşük olması ve IGF-1 düzeylerinin normal olmasıdır (yaş ve cinsiyete göre) [37, 77].

2.8.1. Cerrahi

Transsfenoidal cerrahi GH salgılayan tümörler için primer tedavidir. Cerrahi küri etkileyen en önemli faktörler, tümör büyüklüğü, kavernoöz sinüs infiltrasyonu varlığı ve GH ile IGF-1 düzeyleridir. GH ile IGF-1 düzeyleri yükseldikçe ve tümör büyüklüğü arttıkça kür oranı azalmaktadır [78, 79]. Yapılan bir çalışmada, mikroadenomların %72'sinde, makroadenomların %50'sinde ve dev adenomların sadece %17'sinde kür sağlanmıştır [80].

2.8.2. Medikal tedavi

Medikal tedavi cerrahi ile kür sağlanamayan hastalarda yardımcı tedavi olarak uygulanır. Ancak, cerrahi riski yüksek ve cerrahiden fayda görmeyecek hastalara primer tedavi olarak verilebilir. Somatostatin analogları günümüzde akromegali tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ajanlar somatostatin reseptörüne (SST2 ve SST5) bağlanarak GH salınımı baskırlar. Somatostatin analogları cerrahi sonrası kür sağlanamayan hastaların %50-70'sinde GH ile IGF-1 düzeylerini düşürürler ve yaklaşık %30 hastada IGF-1 düzeyini normal düzeylere indirirler [81]. Onbes çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, somatostatin analog tedavisi ile

hastaların %36.6'sında tümör büyüklüklerinde anlamlı küçülme (%10-%45) olduğu saptanmıştır [82]. Tümör boyutu küçük, invazif özellik göstermeyen, patolojik olarak yoğun granüllü somatotrof adenomu olan ve düşük GH ile IGF-1 değerlerine sahip hastalar medikal tedaviye daha iyi yanıt verirler [83].

Dopamin agonistleri ve GH reseptör antagonistleri akromegali tedavisinde kullanılan diğer ajanlardır.

2.8.3. Radyoterapi

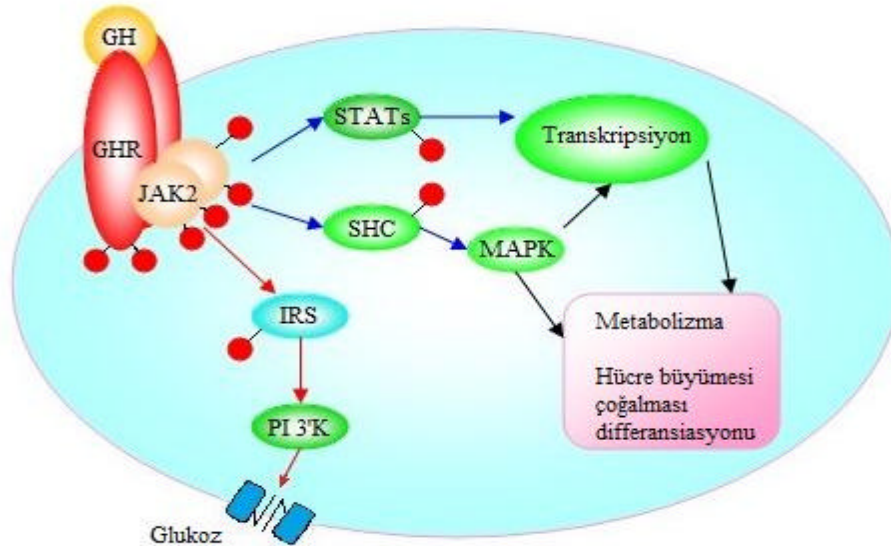
Cerrahi ve medikal tedavi ile kür sağlanamayan hastalara yardımcı tedavi olarak radyoterapi uygulanır. İki farklı yöntem kullanılır; konvansiyonel fraksiyone radyoterapi ve stereotaktik radyocerrahi. Konvansiyonel radyoterapi sonrası ortalama remisyon süresi 10 yılı bulabilmektedir [84]. Yaklaşık 10 yıllık tedavi sonunda hastaların %85'inde tümör kontrolü, %50'sinde tümör hacminde küçülme sağlanmaktadır [85]. Stereotaktik radyocerrahi, çevre dokuya daha az zarar vererek hedef tümöre daha yüksek dozda radyoterapi olanı sağlar. Ancak, rezidü tümör yükü fazla olan ve optik kiazmaya yakın olan tümörler için verilmesi uygun değildir. Biyokimyasal remisyon süresi yaklaşık iki yıldır [86]. Hastaların yaklaşık %75'inde bu yöntemle tümör boyutunda küçülme sağlanabilmektedir [87].

2.9. Takip

Akromegali hastalarının takiplerinde yıllık biyokimyasal değerlendirme ve hipofiz görüntülemesi önerilmektedir. Kardiyovasküler komplikasyonlar açısından her hastaya ekokardiyografi yapılmalıdır. Tiroid hastalıklarına yönelik her hasta ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Ultrasonografide boyutu bir cm ve üzerinde olan nodüllere ve sonografik açıdan şüpheli özellikleri olan bir cm'den küçük nodüllere biyopsi yapılmalıdır. Kanser taraması için, tanı konan her hastaya kolonoskopi, mamografi ve prostat spesifik antijen ölçümü önerilmektedir. Torasik ve lomber vertebra spinal deformiteleri değerlendirmek için semptomatik akromegali hastalarında X-ray yapılabilir.

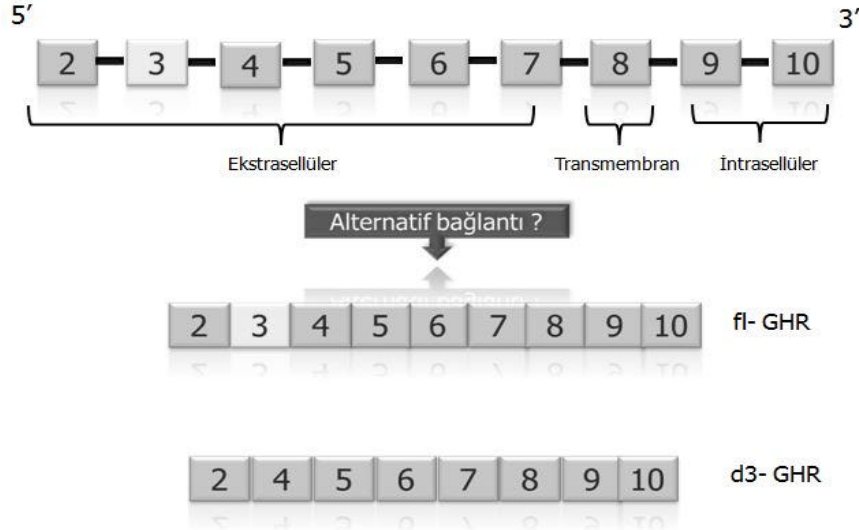
2.10. Büyüme Hormon Reseptör Polimorfizmi

GH, hedef hücre üzerinde etkisini GHR vasıtasıyla gösterir. GHR karaciger, kalp, böbrek, barsak, iskelet kasi, pankreas, beyin ve testislerde bulunur. GH'nun GHR'ne baglanması GHR dimerizasyonuna, Janus-aktive kinaz 2 fosforilasyonuna (JAK2) neden olur. Bu moleküller sinyal transdüsörlerini ve transkripsiyon aktivatörlerini (STAT) uyarir ve IGF-1 ile diger GH bagimli genlerin transkripsiyon aktivasyonu saglanır (Sekil 2.1.) [88]. GHR geni 5. kromozomun kısa kolunda (p13.1-p12) yerlesmistir ve dokuz ekzon kodundan oluşur. Reseptörün ekstraselüler, ligand baglayici kısmi ekson 3-7, transmembran kısmi ekson 8 ve intraselüler kısmi ekson 9-10 tarafından kodlanır [2, 3] (Sekil 2.2.). Literatürde çeşitli GHR izoformları tanımlanmıştır, bu izoformlardan birisinde ekzon 3 tarafından kodlanan 22 aminoasit dizisi bulunmaz. Ekzon 3 içeren (fl-GHR) ve içermeyen (d3-GHR) izoformların intrakromozomal rekombinasyon sırasında gelişen in-frame delesyon sonucuyla oluştuğu gösterilmiştir [4] (Sekil 2.2.). Bu delesyon sonucu 7-28 arasında aminoasit rezidü kaybı olur ve ekstraselüller bölgedeki N-terminal aminoasit dizini A6D aminoasidi ile yer değiştirir [89].



J. Herrington. TRENDS in Endocrinology and Metabolism (135)'den adapte edilmiştir.

Sekil 2.1. Büyüme Hormon Reseptörü



Sekil 2.2. Büyüme Hormon Reseptör Geni

Bu değişiklik reseptör bölgesinin elektrik yükünde, boyutunda ve hidrofobisitesinde değişikliğe neden olur. Bu izoformların sağlıklı bireylerde dağılımına bakıldığında, yaklaşık yarısının fl-GHR homozigot, %25-40'ünün d3-GHR heterozigot ve %7-15'inin d3-GHR homozigot olduğu saptanmıştır [4, 5, 90]. Asyalılarda d3-GHR aleline daha az sıklıkla rastlanır [91]. Dörtüzyetmiş yedi (54K/423E) Türk sağlıklı erişkinin dahil edildiği bir çalışmada fl-GHR homozigot, d3-GHR heterozigot ve d3-GHR homozigot sıklığı sırasıyla %35, %39 ve %26 olarak bulunmuştur [92, 93]. Uzun yıllar bu dimorfik ekspresyonun fonksiyonel önemi anlaşılmamıştır. Yapılan çalışmalarda 22-kDa GH, 20-kDa GH, plasental GH (GH-V), plasental laktojen, koyun prolaktininin ve diğer ligandların fl-GHR ve d3-GHR'ne in vitro bağlanma affiniteleri benzer bulunmuştur [89, 94]. Ancak son dönemde HEK 293 hücreleri üzerinde yapılan transfeksiyon deneylerinde GH'nun indüklediği sinyal transdüksiyonunun d3-GHR homo- ve heterodimerlerinde fl-GHR'ne göre anlamlı olarak daha hızlı (yaklaşık %30 oranında) olduğu gösterilmiştir [5]. Bu polimorfizmin reseptör ekspresyonunu, GH bağlanmasını etkileyerek reseptör fonksiyonunu, reseptör islenmesini, transportunu, stabilitesini, diğer ligandlara bağlanma afinitesini, GHR monomerlerinin dimerizasyonunu veya sinyal iletimini

etkilediği dsnlmektedir. Ancak, d3-GHR polimorfizminin yüksek bioaktivitesiden sorumlu moleküler mekanizmalar halen daha anlaşılamamıştır.

d3-GHR izoformunun, rekombinant insan GH tedavisine verilen cevaba etkisi, yasa göre düsük dogum ağırlıklı bebeklerde (SGA) , Turner sendromlu (TS) bireylerde ve ciddi GH eksikligi olan çocuklarda 2004'ten beri yapılmış esitli çalışmalarda değerlendirilmiştir [5, 95-97]. Dos Santos ve ark., SGA ve idiopatik kısa boylu çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, en az bir d3-GHR aleli taşıyan ocukların GH cevaplarının özellikle tedavinin ilk iki yılında anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermişlerdir [5]. Bu çalışmayı destekleyecek şekilde, GH eksikligi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, GH tedavisi sonrası ulaşılan boyun d3-GHR aleli taşıyan bireylerde istatikselsel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur [97]. Idiopatik kısa boylu çocuklarda d3-GHR aleli taşıyanların daha yüksek IGF-1 cevabi gösterdikleri gözlenmiştir [98]. Turner sendromu olan çocuklarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir [96]. Yayınlanan iki meta-analizde de d3-GHR alelinin GH eksikligi olan hastalarda (idiopatik kısa boylu ocuklar, TS, SGA'lı çocuklar) artmış GH cevabi ile ilgili olduğu saptanmıştır [99, 100]. Buna karşılık, GH eksikligi olan çocuklarda bu polimorfizmin GH cevabını etkilemediğini gösteren yayınlar da mevcuttur [101-104]. Bu polimorfizmin TS'lu ve SGA'lı hastalarda dağılımına bakıldığında sağlıklı bireylerle fark olmadığını söyleyen çalışmalar olmakla birlikte, daha az sıklıkla ya da daha çok sıklıkla bulunduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [90, 96, 105]. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ekte edilmiştir [97, 102].

Eriskinlerde d3-GHR polimorfizminin GH tedavisine etkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur [106-109]. Adetunji ve ark., yaptıkları çalışmada, GH tedavisinin eriskinlerde vücut kompozisyonu ve hayat kalitesini etkilemediğini göstermişlerdir [106]. Diğer bir çalışmada, d3-GHR aleli taşıyan eriskinlerde GH tedavisinin birinci yılında IGF-1 ve HDL değerlerinde daha yüksek artış saptanmıştır, ancak trigliserid (TG), kan basıncı, bel vresi, vücut kitle indeksi (VKI) ve kemik mineral dansitesi üzerine etkisi gösterilmemiştir [107]. Moyes ve ark., 194 hipopititer eriskinin dahil edildiği bir çalışmada d3-GHR homozigot olmanın ilk bir yılda GH cevabını anlamlı olarak arttırdığını (artmış IGF-1 cevabi) ancak uzun dönemde idame GH dozunu etkilemediğini göstermişlerdir [108].

Yazarlar bu sonucu populasyonun sadece %10'unda görülen homozigot alelin GH cevabında görülen genis degiskenligi etkilemediği seklinde yorumlamislardir. Bu çeliskili sonuçların sebebi, çalismalarda dahil edilen hasta sayisinin az olması, GH eksikligi tanısında farklı GH esik degerlerinin alınması, kullanılan GH tedavi dozlarındaki farklılık, GH tedavi süresi, degisik populasyonlara bağlı genetik farklılık ya da çevresel faktörler olabilir. Ayrıca, d3-GHR polimorfizminin etnik grup-spesifik etkisi olabileceği düşünölmektedir.

GH/IGF-1 aksinin glukoz ve lipid metabolizması üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. GH'nun insölin sekresyonunu ve pankreas β -hücre proliferasyonunu uyardığı ve iskelet kasında glukoz alimini inhibe ederek periferik insölin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir [110]. Buna karşılık, düşük GH ve IGF-1 düzeyleri sağlıklı bireylerde bozulmuş glukoz toleransı ve kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk faktörüdür [111]. d3-GHR polimorfizminin metabolik parametreler üzerindeki etkisi yapılan çalismalarda gösterilmiştir. Bazı çalismalarda açlık insölin düzeyleri üzerinde önemli bir etkisi gösterilmez iken, diğer çalismalarda d3-GHR polimorfizmi taşıyanlarda daha yüksek insölin ve TG düzeyleri saptanmıştır [112, 113]. Bu durum, d3-GHR polimorfizminin pankreas β -hücre kompensatuvar kapasitesinde rol oynadığı ve GH'nuna verilen hücreselel cevabi arttırdığı seklinde yorumlanmıştır. Öte yandan, diğer bir çalismada Tip 2 diyabetli bireylerde daha düşük d3-GHR polimorfizm sıklığına rastlanmıştır ve d3-GHR polimorfizminin Tip 2 diabetes mellitus gelişmesine karşı koruyucu rolü olduğu savunulmuştur [114]. Buna karşılık, GH eksikligi olan erişkinlerde GH replasman tedavisi ile uzun dönemde, d3-GHR aleli olan grupta daha yüksek IGF-1 cevabi ancak daha yüksek oranda IGT geliştirmiş hasta saptanmıştır [115]. Dört yüz dokuz fazla kilolu ve obez çocugun dahil edildiği bir çalismada d3-GHR polimorfizm sıklığı obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [116]. Ancak bu çalismada, d3-GHR polimorfizmi taşıyanların anlamlı olarak daha düşük VKI, açlık insölin, insölin direnci (HOMA-IR), total kolesterol ve TG düzeylerine sahip oldukları görölmüştür. Yazarlar d3-GHR alelinin metabolik sendrom gelişmesinde insölin duyarlılığını arttırarak koruyucu rolü olabileceğini belirtmişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma protokolü

Çalışma tek merkezli, kesitsel, vaka kontrollü kohort çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında 1995-2012 yılları arasında akromegali tanısı alan ve takip edilen 118 hasta (61 K / 57 E) dahil edildi.

Geriye dönük olarak hasta kayıtlarından aşağıdaki veriler toplandı;

- ✍ Demografik özellikler (yas, cinsiyet, şikayetlerin başlaması ile tanı tarihi arasında geçen süre, tanı sırasındaki yaşı)
- ✍ Kan basıncı değerleri, antropometrik ölçümler (boy, kilo, VKI)
- ✍ Tanı sırasındaki GH ve IGF-1 düzeyleri
- ✍ Tanı sırasındaki hemoglobin (Hb), açlık plazma glukozu (APG) ve lipid değerleri
- ✍ Tanı sırasındaki adenom büyüklükleri (makroadenom/mikroadenom), adenomun kavernoöz sinus infiltrasyonu gösterip göstermediği
- ✍ Adenomun patolojik özellikleri (GH, GH+PRL, plurihormonal boyanma, Ki-67 indeksi),
- ✍ Uygulanan tedavi yöntemleri (transfenoidal veya transkranial cerrahi, oktreotid, lanreotid veya kabergolin tedavisi, radyoterapi)
- ✍ Panhipopituitarizm varlığı
- ✍ Son kontrol sırasındaki GH ve IGF-1 düzeyleri
- ✍ Hastalık aktivitesi
- ✍ Komorbiditeleri (koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon, hiperlipidemi, prediyabet, Tip 2 diabetes mellitus, multinodüler guatr, kanser, kolon polipleri, anemi ve nefrolitiazis).

Akromegalik hastaların genel populasyon ile d3-GHR alel dağılımını karşılaştırmak için 108 (94 K / 14 E) sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Sağlıklı bireyler, bölümümüze başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, hiçbir hastalığı olmayan hastane çalışanları ve hasta yakınlarından seçildi.

Katılımcıların boy ve vücut ağırlığı içeren antropometrik ölçümleri kaydedildi. Boy standart tekniğe uygun olarak Harpander tip antropometre, ağırlık medikal elektronik

terazi (Seca, Bradford, England) ile ölçüldü. VKI, kilo/(boy)² formülü kullanılarak hesaplandı. Kan basıncı dijital sfigmomanometre ile (Omron Healthcare, Kyoto, Japan), en az 10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda, her iki koldan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

Akromegali tanisi için, GH yüksekliği saptanan hastalara OGTT ile GH baskılanma testi yapıldı. OGTT sonrası herhangi bir GH düzeyinin 1 ng/mL'nin altına düşmemesi ve yüksek IGF-1 (yas ve cinsiyete göre) değerine sahip olmak akromegali tani kriteri olarak kabul edildi. Hastalarda Tip 2 diabetes mellitus ve prediyabet tanıları Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine göre konuldu [117]. Hipertansiyon, sistolik kan basıncı 140 mmHg'nin, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olması ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak olarak değerlendirildi. Hiperlipidemi düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerinin 160 mg/dL'nin üzerinde, HDL'nin kadınlarda 50 mg/dL'nin, erkeklerde 40 mg/dL'nin altında, TG'in 150 mg/dL'nin üzerinde olması ya da hiperlipidemi tedavisi kullanıyor olmak olarak tanımlandı. Diyabetik hastalarda ise LDL için sınır değer 100 mg/dL olarak kabul edildi. Anemi, Hb değerlerinin kadınlar için 12 g/dL, erkekler için 13 g/dL'den düşük olması durumunda tanımlandı. Pitüiter hormon eksiklikleri dinamik testler (LHRH, TRH stimülasyon testleri ve insülin tolerans testi) kullanılarak tespit edildi.

Akromegali tanisi alan hastalara, hipofiz magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı.

Akromegalik hastaların takibi sırasında yapılmakta olan transtorasik ekokardiyografi, tiroid ultrasonografi, kolonoskopi, mamografi ve torakoabdominal bilgisayarlı tomografi tetkiklerinin sonuçları kaydedildi.

Akromegalik hastalarımızın tiroide yönelik takipleri sırasında, tiroid ultrasonografisinde boyutu bir cm ve üzerinde olan nodüllere ve sonografik açıdan şüpheli özellikleri olan bir cm'den küçük nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmaktadır. Hastaların biyopsi sonuçları kaydedildi.

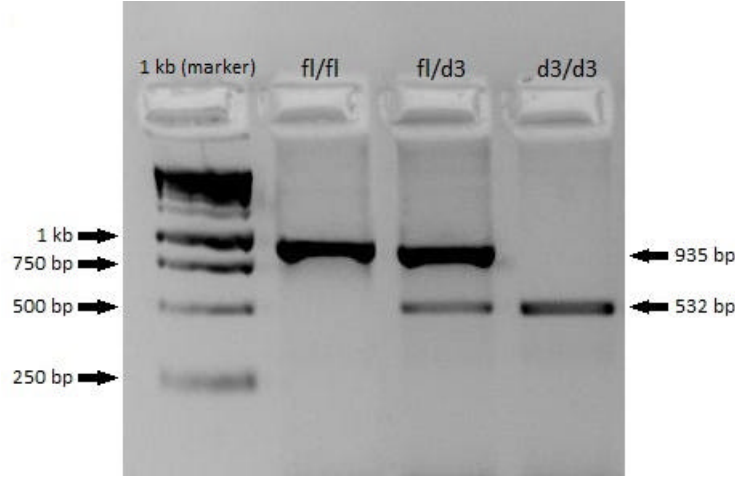
Akromegalik hastaların adenomunun patolojik değerlendirilmeleri GH, GH+PRL ve plurihormonal boyanma ve Ki-67 indeksi açısından incelenerek, verileri kaydedildi. Ki-67 indeksi %3'ün üzerinde olan adenomlar atipik adenom olarak kabul edildi [118].

Akromegalik hastalarda tedavi sonrası kontrollü hastalık kriteri olarak, OGTT sonrası herhangi bir GH değerinin 1 ng/ml'den düşük olması ve IGF-1 düzeylerinin normal olması (yas ve cinsiyete göre) kabul edildi. Bu kriterlerin dışında olan akromegalik hastaların kontrolsüz olduğu kabul edildi.

Tedavi öncesi, cerrahi sonrası ve medikal tedavi sonrası hastalar, hastalık aktivitelerine ve GH ve IGF-1 değerlerindeki konkordans ve diskordans durumuna göre, 1) Uyumlu aktif akromegalik hastalar (kontrolsüz akromegali, GH değerleri 2 ng/mL'nin üzerinde ve yüksek IGF-1 değerleri); 2) Uyumsuz aktif akromegalik hastalar (kontrolsüz akromegali, GH değerleri 2 ng/mL'nin altında ve yüksek IGF-1 değerleri) 3) Uyumsuz kontrollü akromegalik hastalar (kontrollü akromegali, GH değerleri 2 ng/mL'nin üzerinde ve normal IGF-1 değerleri); 4) Uyumlu kontrollü akromegalik hastalar (kontrollü akromegali, GH değerleri 2 ng/mL'nin altında ve normal IGF-1 değerleri) olarak gruplandırıldı.

3.2. Genotiplendirme

Bu çalışmada, DNA örnekleri akromegalik hastalardan ve kontrollerden alınan periferik kandan tuzla çöktürme yöntemi kullanılarak elde edildi. Örnekler uygun tampon çözeltisi içerisinde -80°C'de saklandı. Hastalardan elde edilen DNA örneklerinde GHRd3 (Büyüme Hormonu Reseptör d3/fl) polimorfizmleri için d3a:5'-TGTGCTGGTCTGTTGGTCTG-3', d3b:5'-AGTCGGTTCCTGGGACGAGA-3' ve d3c:5'-CCTGGATTAACACTTTGCAGACTC-3' primerleri kullanılarak, PCR koşulları olan 94 C'de 5 dakika (denatürasyon) ve 35 döngü boyunca 94 C'de 30 saniye (denatürasyon), 60 C'de 30 saniye (primer bağlanma) ve 72 C'de 60 saniye (çoğaltma) ve en sonunda da 72 C'de 7 dakika (son çoğaltma) basamagıyla PCR ürünleri elde edildi. PCR ürünleri daha sonra agaroz jel elektroforezi ile etidyum bromürle boyanmış jelde (%2'lik) yürütülerek ve UV ışığı kullanılarak görüntüleme yapıldı. Genotiplendirme (fl/fl, fl/d3, d3/d3) jelde gözlenen bant büyüklüklerine göre belirlendi. Elde edilen sonuçlarda 935 bazlık ürün tam uzunluğa sahip GHRfl allelini (fl) gösterirken, ekzon 3'ün kayıp olduğu allel (d3) 532 bazlık bir PCR ürünü verdiği gözlemlendi. Her iki bantın görüldüğü durum heterozigot olarak adlandırıldı [119] (Sekil 3.1.)



Sekil 3.1. d3-GHR Polimorfizm Jel Elektroforezi

3.3. Biyokimyasal degerlendirme

Serum GH degerleri kemilüminesans metodu kullanilarak ölçüldü (DPC; Immulite, CA,USA). Kitin degerlendirme alt limiti 0.01 $\mu\text{g/L}$ 'idi. Serum IGF-1 düzeyleri iki-bölgeli immunoradyometrik kit kullanilarak yapildi (DSL-2800 ACTIVE; Diagnostic System Laboratories Inc., Texas, USA). Bu kitin degerlendirme alt limiti 2.06 $\mu\text{g/L}$ 'idi. Serum IGF-1 düzeyleri beyaz eriskin populasyonun yas ve cinsiyete göre düzeltilmis referans degerlerinin üst sinir degerine bölündü [120] ve IGF-1 indeksi hesaplandi [1]. Total kolesterol, HDL ve TG düzeyleri enzimatik kolorimetrik test yöntemi ile hazir kitler kullanilarak ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Plazma glukoz düzeyleri spektrofotometre kullanilarak glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü.

3.4. Etik

Bu çalışma (FON 10/16-32) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmaya katılan her hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Proje, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 010D09101002).

3.5. İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon veya ortanca ve çeyrek degerler genisligi olarak verildi. Kategorik degiskenler için degerlendirme Ki-kare ve Fisher's exact

test kullanılarak yapıldı. Hardy-Weinberg esitligi (HWE) Ki-kare analizi kullanılarak degerlendirildi. Gruplar arasindaki (fl/fl-GHR ve d3-GHR) farklar normal dagilim gösteren degiskenler için Student's *t*-test ve anormal dagilim gösteren degiskenler için Mann-Whitney *U*-test kullanılarak yapıldı. GH ve IGF-1 degerleri arasindaki iliskiye degerlendirmek için dogrusal olmayan regresyon analizi kullanildi. P degeri<0.05 altinda olmasi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 18 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik programi ile analiz edildi.

4. SONUÇLAR

4.1. Hastaların temel demografik özellikleri

Çalışmaya akromegali tanisi alan 118 hasta (61 K / 57 E; ortalama yas: 50.3±12.2 yıl) dahil edildi. Kontrol grubu 108 saglikli bireyden (94 K / 14 E; ortalama yas: 41.1±11.1 yıl) olusturuldu. Kadın hastaların tani sirasindaki yas ortalamasi 44.1±11.8 yıl, erkeklerin ise 40.0±11.5 yıl idi. Cinsiyetler arasında tani yaslarının benzer oldugu görüldü (p: NS).

Hastaların ortalama takip süresi 7.4±5.9 (6 ay-17 yıl) yıl idi. Akromegalik hastaların %71.2'sinin (n:84) basvuru sirasindaki yakinmasi ekstremitelelerinde fark ettikleri büyüme idi. Basvuru sirasinda, bas agrisi %22.9 (n:27), görme bozuklugu %14.4 (n:17), adet düzensizligi %5.9 (n:7), impotans %2.5 (n:3) ve galaktore %1.7 (n:2) oranında saptandı. Yedi hastanın (%5.9) hiçbir yakinmasi olmaksizin, akromegali ile uyumlu fiziksel görünümlelerinden dolayi tani aldıkları tespit edildi.

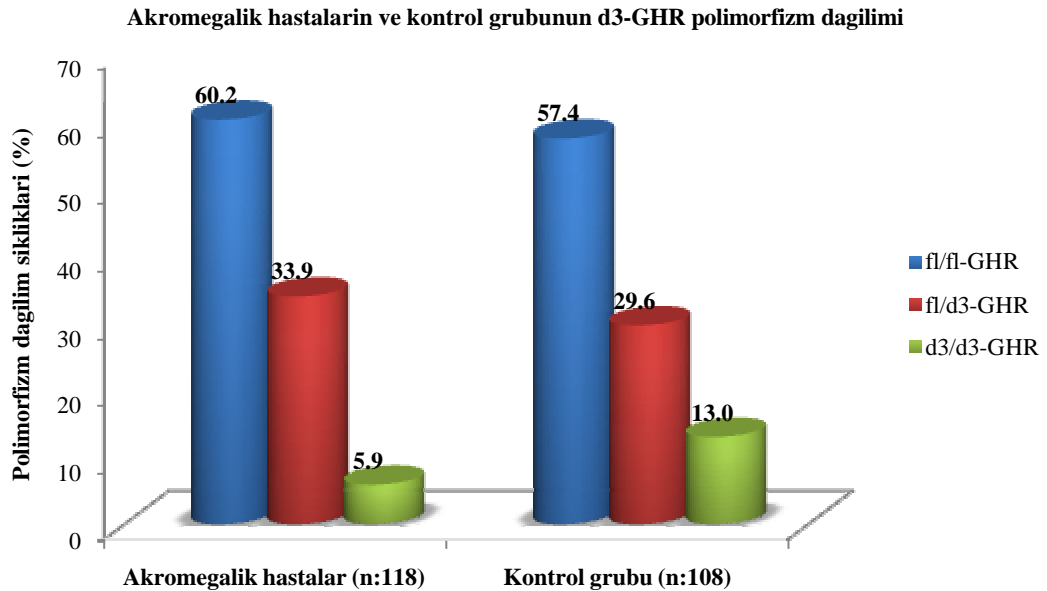
Tani sirasindaki ortalama GH düzeyi 24.5±31.7 µg/L ve ortalama IGF-1 düzeyi 861.1±285.9 ng/mL olarak bulundu. Yas ve cinsiyete göre düzeltildiginde ortalama IGF-1 düzeyleri normalin 2.20±0.68 kati idi.

Hipofiz MRG'de 96 hastada (%81.4) makroadenom ve 15 hastada (%12.7) mikroadenom saptandı. Yirmisekiz hastada (%23.7) kavernoöz sinüs infiltrasyonu tespit edildi. Yüzonbir hastaya (%94.1) transsfenoidal yaklasimla, sekiz hastaya (%6.8) ise kraniyotomi yöntemi ile hipofize yönelik cerrahi girişim uygulandı. Medikal tedavi (oktrotid, lanreotid veya kabergolin) primer tedavi olarak cerrahi öncesinde ya da cerrahi sonrası 92 hastaya (%78.0) verildi. Radyoterapi 26 hastaya

(%22.0) uygulandı. Bu tedaviler sonrasında 95 (%80.5) akromegalik hastada GH ve IGF-1 düzeyleri normal sınırlar içine inerek hastalık kontrolü sağlandı. Takip sırasında 19 hastada (%16.1) panhipopitüitarizm gelişti.

4.2. Hasta ve kontrol grubunda d3-GHR polimorfizm dağılımı

Bu çalışmada, akromegali hastalarının ve kontrollerin d3-GHR polimorfizm dağılım sıklıkları karşılaştırıldı. d3GHR polimorfizmi açısından, akromegalik hastaların %60.2'sinde (n:71) fl/fl-GHR, %33.9'unda (n:40) d3-GHR heterozigot (fl/d3-GHR) ve %5.9'unda (n:7) d3-GHR homozigot (d3/d3-GHR) polimorfizmi saptandı. Kontrol grubunun ise %57.4'ünde (n:62) fl/fl-GHR, %29.6'sında (n:32) fl/d3-GHR ve %13.0'ünde (n:14) d3/d3-GHR polimorfizmi bulundu (Şekil 4.1.). Polimorfizm dağılım sıklıkları açısından akromegalik hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p: NS). Genotip sıklıklarının her iki grupta da Hardy-Weinberg esitliği sağladığı saptandı (p: NS). Bu esitlik, çalışma esnasında örneklemede bias yapılmadığının, genotiplendirmenin doğru yapıldığının ya da polimorfizmin diğer genlerle ilişkisinin olmadığını gösterdiği idi.



Şekil 4.1. Akromegalik Hastaların ve Kontrol Grubunun d3-GHR

Polimorfizmi Dağılımı

4.3. Klinik ve biyokimyasal özellikler

Hastalarda, dominant model hipotezi göz önüne alınarak [5], heterozigot ve homozigot d3 aleli birlikte değerlendirildi (d3-GHR) ve fl/fl-GHR grubu ile istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı. fl/fl-GHR grubu 71 hastadan, d3-GHR grubu 47 hastadan oluşmakta idi. Hastaların tanı sırasındaki klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 4.1.'de gösterildi. d3-GHR ve fl/fl-GHR gruplarındaki akromegali hastaların cinsiyet dağılımları, yaşı, tanı yaşı, tanıya kadar geçen süre, hastalık süresi ve antropometrik ölçümler açısından benzerlik gösterdiği gözlemlendi (Tablo 4.1., p: NS). Grupların ortanca kan basıncı değerleri arasında fark yoktu (p: NS). Açlık plazma glukozu, lipid ve Hb değerleri gruplar arasında benzerlik göstermekte idi (p: NS).

		d3 Tasiyicilari			
	fl/fl-GHR n:71	d3-GHR (d3/fl+d3/d3) n:47	d3/fl-GHR n:40	d3/d3-GHR n:7	P*
Yas (yil)	53 (43-60)	50 (40-58)	50 (40-60)	46 (40-57)	0.32
K/E (n,%)	39/32 (54.9/45.1)	24/23 (51.1/48.9)	21/19 (52.5/47.5)	3/4 (42.9/57.1)	0.71
Tani yasi (yil)	43 (34-52)	41 (34-49)	41 (34-49)	41 (32-55)	0.70
Tani süresi (yil)	5 (2-7)	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (2-12)	0.095
Hastalik süresi (yil)	6 (3-13)	5 (3-10)	5 (3-11)	3 (2-6)	0.33
Boy (m)	1.68 (1.61-1.75)	1.66 (1.57-1.76)	1.67 (1.58-1.77)	1.60 (1.57-1.76)	0.55
Kilo (kg)	81 (72-93)	80 (70-90)	80 (71-88)	81 (67-95)	0.36
VKI (kg/m²)	29.3 (26.2-31.2)	27.7 (25.1-31.5)	27.6 (25.0-31.3)	30.3 (27.1-31.8)	0.43
SKB (mmHg)	125 (117-140)	130 (120-140)	130 (120-140)	120 (120-144)	0.28
DKB (mmHg)	80 (70-83)	80 (79-90)	80 (80-90)	80 (70-90)	0.19
APG (mg/dL)	101 (92-119)	98 (90-118)	99 (90-118)	92 (86-134)	0.53
Total kolesterol (mg/dL)	183 (171-216)	198 (177-216)	200 (177-225)	183 (123-211)	0.28
Trigliserid (mg/dL)	127 (88-166)	103 (83-161)	109 (92-169)	76 (57-98)	0.24
HDL (mg/dL)	46 (39-61)	51 (42-59)	49 (41-56)	56 (51-61)	0.30
LDL (mg/dL)	112 (99-136)	118 (103-138)	120 (106-138)	103 (57-132)	0.60
Hb (g/dL)	13.5 (11.9-14.3)	13.2 (11.4-14.3)	13.2 (11.4-14.4)	13.4 (11.4-13.6)	0.30

VKI: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basinci, DKB: Diastolik kan basinci, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, APG: Açlık plazma glukozu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, Hb: Hemoglobin

*Karsilastirmalar d3-GHR (d3/fl+d3/d3) ve fl/fl-GHR sütunlari arasında yapilmistir.

Tablo 4.1. Akromegali hastalarinin tani sirasindaki klinik ve biyokimyasal özellikleri

Akromegalik hastaların adenomunun radyolojik ve patolojik özellikleri, tedavi yöntemleri, aldıkları oktreotid tedavi dozları ve hastalık aktiviteleri Tablo 4.2.'de gösterildi. Adenom boyutu ve radyolojik görünüm (makro/mikroadenom, kavernoöz sinus invazyonu) özellikleri gruplarda benzerdi (p: NS). Adenomun patolojik özellikleri (GH / GH+PRL / plurihormonal boyanma ve Ki67 indeksi > %3) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: NS).

Uygulanan tedavi yöntemleri açısından (cerrahi, medikal, cerrahi+medikal, cerrahi+medikal+radyoterapi, medikal+radyoterapi) d3-GHR dağılımı için gruplar arasında fark tespit edilmedi (p: NS). Hastaların aldıkları oktreotid tedavi dozları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: NS). Tedavi sonrası kontrollü hastalık oranları gruplar arasında benzer dağılım göstermekte idi (p: NS).

Akromegalik hastaların başlangıç, cerrahi sonrası ve son kontrol sırasındaki GH ve IGF-1 düzeyleri ve bu dönemlerdeki GH ile IGF-1 değerleri arasındaki diskordans prevalansları Tablo 4.3.'de gösterildi. Hastaların başlangıç, cerrahi sonrası ve son kontrol sırasındaki GH ile IGF-1 değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p: NS).

Tedavi öncesinde, d3-GHR grubunda hastaların %20.5'inde GH ve IGF-1 değerleri arasında diskordans saptanırken, fl/fl-GHR grubunun %10.9'ununda diskordans bulundu, ancak bu farkın istatistiksel anlamlılık göstermediği gözlemlendi (p: 0.19). Cerrahi sonrası, d3-GHR grubunda hastaların %26.3'ünde normal GH ve yüksek IGF-1 değerleri saptanırken, fl/fl-GHR grubunda hastaların %10.7'sini uyumsuz aktif akromegalik hastalar oluşturmaktaydı, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.12). Cerrahi sonrası uyumsuz kontrollü akromegali hastalarının oranı istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde d3-GHR grubunda fl/fl-GHR grubunda göre daha yüksek bulundu (%7.9 vs. %3.6, p=0.12). Medikal tedavi sonrası GH ile IGF-1 değerleri arasında uyumluluk ya da uyumsuzluk gösteren hastaların dağılımı gruplar arasında benzerlik göstermekte idi (p: NS).

	d3 Tasiyicilari				P*
	f/f-GHR n:71	d3-GHR (d3/f1+d3/d3) n:47	d3/f1-GHR n:40	d3/d3-GHR n:7	
Tümör boyut (cm)	1.6 (1.0-2.6)	1.5 (1.0-2.2)	1.5 (1.1-2.0)	1.8 (0.9-3.8)	0.74
Tümör boyutu (n, %)					0.60
<i>Makroadenom</i>	58 (87.9)	38 (84.4)	33 (82.5)	5 (71.4)	
<i>Mikroadenom</i>	8 (12.3)	7 (15.6)	5 (12.5)	2 (28.6)	
Patoloji (n, %)					0.85
<i>GH (+)</i>	29 (55.8)	18 (50.0)	14 (35.0)	4 (57.1)	
<i>GH+PRL (+)</i>	12 (23.1)	9 (25.0)	9 (22.5)	0	
<i>Plurihormon (+)</i>	11 (21.2)	9 (25.0)	7 (17.5)	2 (28.6)	
Ki 67 indeksi>%3 (n, %)	3 (8.3)	3 (12.5)	3 (7.5)	0	0.59
Kavernöz sinüs invazyonu (n, %)	17 (29.3)	11 (28.2)	8 (20.0)	3 (42.9)	0.90
Tedavi (n, %)					0.51
<i>C</i>	14 (19.7)	11 (23.4)	7 (17.5)	4 (57.1)	
<i>M</i>	3 (4.2)	2 (4.3)	1 (2.5)	1 (14.3)	
<i>C+M</i>	36 (50.7)	26 (55.3)	24 (60.0)	2 (28.6)	
<i>C+M+R</i>	18 (25.4)	7 (14.9)	7 (17.5)	0	
<i>M+R</i>	0	1 (2.1)	1 (2.5)	0	
Oktreotid tedavi dozlari (n, %)					0.190
<i>10 mg</i>	7 (10.6)	0	0	0	
<i>20 mg</i>	17 (25.8)	12 (27.9)	11 (30.6)	1 (14.3)	
<i>30 mg</i>	23 (34.8)	17 (39.5)	15 (41.7)	2 (28.6)	
<i>40 mg</i>	4 (6.1)	1 (2.3)	1 (2.8)	0	
Hastalik Aktivitesi (n, %)					0.30
<i>Kontrollü</i>	55 (77.5)	40 (85.1)	34 (85.0)	6 (85.7)	
<i>Kontrolsüz</i>	16 (22.5)	7 (14.9)	6 (15.0)	1 (14.3)	

GH: Büyüme hormonu, PRL: Prolaktin, C: Cerrahi, M: Medikal, R: Radyoterapi, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

*Karsilastirmalar d3-GHR (d3/f1+d3/d3) ve f1/f1-GHR sütunlari arasında yapilmistir

Tablo 4.2. Akromegali hastalarinin tümör özellikleri ve tedavi yöntemleri

	f/İ-GHR n:71	d3 Tasiyicilari			P*
		d3-GHR (d3/fİ+d3/d3) n:47	d3/fİ-GHR n:40	d3/d3-GHR n:7	
GH (µg/L)	12 (5-40)	13 (5-36)	14 (7-33)	7 (5-36)	0.93
IGF-1 (ng/mL)	870 (612-1006)	933 (802-1055)	945 (775-1039)	919 (834-1061)	0.28
IGF-1 indeksi	2.1 (1.6-2.6)	2.4 (1.9-2.7)	2.4 (1.9-2.8)	2.5 (2.0-2.7)	0.46
Tedavi öncesi diskordans (n, %)	6 (10.9)	8 (20.5)	7 (21.9)	1 (14.3)	0.19
Cerrahi sonrası GH (µg/L)	3.7 (0.9-9.3)	2.9 (1.5-6.7)	3.1 (1.7-7.8)	1.4 (0.1-3.3)	0.67
Cerrahi sonrası IGF-1 (ng/mL)	587 (254-923)	569 (351-878)	648 (355-889)	449 (239-760)	0.52
Cerrahi sonrası diskordans (n, %)					0.12
<i>Uyumlu aktif hasta</i>	32 (57.1)	19 (50.0)	17 (53.1)	2 (33.3)	
<i>Uyumsuz aktif hasta</i>	6 (10.7)	10 (26.3)	8 (25.0)	2 (33.3)	
<i>Uyumlu kontrollü hasta</i>	16 (28.6)	6 (15.8)	4 (12.5)	2 (33.3)	
<i>Uyumsuz kontrollü hasta</i>	2 (3.6)	3 (7.9)	3 (9.4)	0	
Son GH (µg/L) ^a	0.8 (0.3-2.6)	0.7 (0.3-2.0)	0.7 (0.3-2.0)	0.7 (0.2-3.5)	0.27
Son IGF-1(ng/mL) ^a	227 (176-355)	220 (162-315)	223 (161-372)	207 (167-278)	0.66
Son IGF-1 indeksi ^a	0.6 (0.4-0.9)	0.6 (0.4-0.8)	0.6 (0.5-0.8)	0.5 (0.4-0.7)	0.65
Medikal tedavi sonrası diskordans (n, %)					0.87
<i>Uyumlu aktif hasta</i>	13 (18.8)	7 (15.2)	6 (15.4)	1 (5.0)	
<i>Uyumsuz aktif hasta</i>	3 (4.3)	2 (4.3)	2 (5.1)	0	
<i>Uyumlu kontrollü hasta</i>	47 (68.1)	32 (69.6)	28 (71.8)	4 (5.1)	
<i>Uyumsuz z kontrollü hasta</i>	6 (8.7)	5 (10.9)	3 (7.7)	2 (18.2)	

GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

^aPanhipopitüitarizmi olan ve medikal tedavi ihtiyacı olmayan hastalar çıkartıldıktan sonra hesaplanmıştır.

*Karsilastirmalar d3-GHR (d3/fİ+d3/d3) ve fİ/fİ-GHR sütunlari arasında yapılmıştır.

Tablo 4.3. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrası GH ile IGF-1 değerleri ve GH ile IGF-1 değerleri arasındaki diskordans prevalansı

4.4. Komorbiditeler

Akromegalik hastaların komorbiditeleri ve polimorfizm dağılımları Tablo 4.4'te gösterildi. Akromegalik hastaların %10.2'sinde (n:12) KAH, %36.4'ünde (n:43) hipertansiyon, %44.1'inde (n:52) ise hiperlipidemi saptandı. Hastaların %20.3'ünde (n:24) prediyabet (IFG/IGT) ve %37.3'ünde (n:44) ise Tip 2 diabetes mellitus tespit edildi. Ayrıca, hastaların %61.0'inde (n:72) multinodüler guatr saptandı. Bu komorbiditelerin dağılım sıklıkları açısından d3-GHR aleli taşıyan ve taşımayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: NS). Her iki grupta benzer sıklıkla panhipopituitarizm gelişti (Tablo 4.4, p: NS).

Yirmidört akromegalik hastada (%20.3) kanser saptandı. Onbir akromegalik hastada (%9.3) tespit edilen differansiye tiroid kanseri en sık rastlanan kanser türünü oluşturdu. Üç hastada meme kanseri (%2.5), iki hastada renal hücreli kanser (%1.7), bir hastada kolon kanseri (%0.85) saptandı. Birer hastada ise sırasıyla akciğer kanseri, malign melanom, rektum karsinoid tümörü, prostat kanseri, parotis mukoepidermoid kanseri, periamпуляр bölge tümörü ve mesane kanseri tespit edildi. Bir hastamızda ise konvansiyonel radyoterapiye sekonder olarak beyinde mezenkimal tümör gelişti. Diğer bir hastamızda ise hem renal hücreli kanser ve hem de differansiye tiroid kanseri tespit edildi. fl/fl-GHR aleli taşıyan akromegalik hastalarda kanser sıklığı %23.9, d3-GHR aleli taşıyanlarda ise %14.9 olarak bulundu. Kanser gelişen akromegalik hastalarda d3-GHR polimorfizm dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p: NS). Tiroid kanseri gelişen akromegalik hastaların altısında (%54.5) fl/fl-GHR, besinde ise (%45.5) d3-GHR polimorfizmi saptandı.

Yirmibes akromegalik hastada (%21.2) kolon polipi saptandı. fl/fl-GHR grubunun %28.6'sında, d3-GHR grubunun ise %27.3'ünde kolon polipi tespit edildi (p: NS). Hastaların %34.7'sinde (n:41) demir eksikliği anemisi mevcuttu. Gruplar arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (fl/fl-GHR, %29.6; d3-GHR, %42.6; p: NS). Onüç hastada (%11.0) nefrolitiazis tespit edildi. Nefrolitiazis sıklığı her iki grupta benzerdi (fl/fl-GHR, %13.3; d3-GHR, %12.2; p: NS).

	f/1-GHR n:71	d3 Tasiyicilari			P*
		d3-GHR (d3/1+d3/d3) n:47	d3/1-GHR n:40	d3/d3-GHR n:7	
KAH	6 (8.5)	6 (13)	5 (12.5)	1 (14.3)	0.44
Hipertansiyon	25 (35.2)	18 (38.3)	18 (45.0)	0	0.73
Hiperlipidemi	28 (39.4)	24 (51.1)	22 (55.0)	2 (28.6)	0.21
Bozulmus glukoz metabolizmasi					0.61
Prediyabet (IFG/IGT)	16 (22.9)	8 (17.0)	6 (15.0)	2 (28.6)	
Tip 2 Diabetes Mellitus	27 (38.6)	17 (36.2)	15 (37.5)	2 (28.6)	
Multinodüler Guatr	44 (61.9)	28 (59.6)	26 (65.0)	2 (28.6)	0.60
Panhipopituitarizm	10 (14.1)	9 (19.1)	8 (20.0)	1 (14.3)	0.46
Nefrolitiazis	8 (13.3)	5 (12.2)	5 (12.5)	0	0.86
Kanser	17 (23.9)	7 (14.9)	5 (12.5)	2 (28.6)	0.23
Kolon Polipi	16 (28.6)	9 (27.3)	6 (15.0)	3 (42.9)	0.40
Anemi	21 (29.6)	20 (42.6)	18 (45.0)	2 (28.6)	0.14

Data sayi (%) olarak sunulmustur.

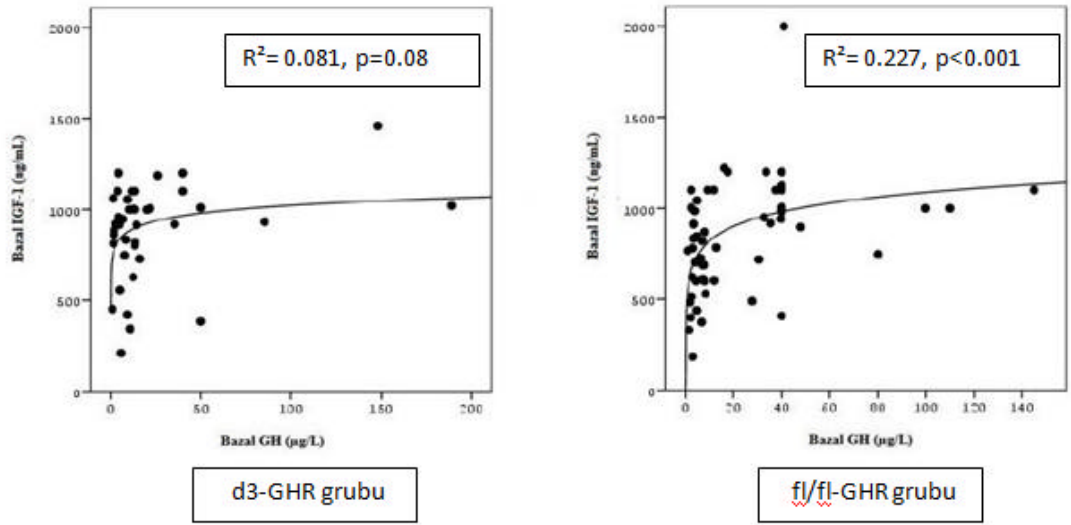
KAH: Koroner arter hastaligi, IFG: Bozulmus açlik glukozu, IGT: Bozulmus glukoz toleransi

*Karsilastirmalar d3-GHR (d3/1+d3/d3) ve f/1-GHR sütunlari arasinda yapilmistir.

Tablo 4.4. Akromegali hastalarinin komorbiditelerinin karsilastirilmesi

4.5. GH ile IGF-1 ilişkisi

d3-GHR polimorfizmi taşıyan ve taşımayan gruplarda tanı sırasındaki GH ve IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. İlginç olarak, fl/fl-GHR grubunda GH ve IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken ($R^2:0.227$, $p<0.001$); d3-GHR grubunda bu ilişki gözlenmedi ($R^2:0.081$, $p=0.08$). Veriler Şekil 4.2.'de gösterildi.



Şekil 4.2. Bazal GH ve IGF-1 Değerleri Arasındaki İlişki

5. TARTISMA

Bu çalismamızda, Türk toplumunda akromegali hastalarının genel populyasyona benzer oranda d3-GHR polimorfizmi tasidigini tespit ettik. Bu polimorfizm dagilimi, hem akromegali hastalarında hem de genel populyasyonda Hardy-Weinberg esitligi göstermekte idi. Akromegali hastalarında, d3-GHR polimorfizminin tani sirasındaki bulgulara ve klinik seyre etkisi olmadigi saptandi. Kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların gelismesinde d3-GHR polimorfizminin etkisi belirgin degildi. Literatürde ilk olarak, d3-GHR polimorfizminin akromegalide kanser ve multinodüler guatr gelismesinde rolü olmadigi gösterildi. Ilginç olarak, fl/fl-GHR grubunda GH ve IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken; d3-GHR grubunda bu ilişki gözlenmedi. Bu durum, d3-GHR polimorfizminin GH ile IGF-1 disasosiasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Akromegalide d3-GHR polimorfizm sikligini inceleyen çalismalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hollanda'da yapılan ve seksenaltı akromegali hastasının dahil edildiği bir çalismada fl/fl, fl/d3 ve d3/d3 polimorfizm sikligi sirasiyla %59, %34 ve %7 bulunmuştur [9]. Bu dagilim bizim çalismamızla uyumluluk göstermektedir. Literatürde yayınlanan diğer çalismalarda da benzer dagilim sikligi saptanmıştır [8, 11, 121]. Ancak, Mercado ve ark., 148 Meksikalı akromegalik hastada fl/fl, fl/d3 ve d3/d3 polimorfizm sikligini sirasiyla %45, %32 ve %22 oranında bulmuşlardır [6]. Bu çalismada özellikle d3/d3 polimorfizm sikligi, bizim populyasyonumuzdan (%5.9) belirgin olarak daha yüksek gözükmektedir. Farklı populyasyonlarda degişken d3-GHR polimorfizm oranları, bu polimorfizmin dagiliminde etnik kökenin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde akromegalik hastalarda d3-GHR polimorfizminin klinik parametrelere ve tedaviye yanıt üzerindeki etkisini degerlendiren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalismalarda, bizim verilerimizle uyumlu olarak d3-GHR polimorfizminin yas, cinsiyet, hastalık süresi, tümör boyutu ve bazal GH ile IGF-1 degerleri üzerinde etkisi olmadigi gösterilmiştir [6, 8, 9, 122]. Ancak, 44 akromegali hastasında yapılan bir çalismada bazal GH degerlerinin fl/fl-GHR grubunda d3-GHR grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu (29.7 µg/L vs 8.4 µg/L) saptanmıştır [7].

Yüzbes akromegali hastasında yapılan bir çalışmada, d3-GHR homozigot olan bireylerin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha genç oldukları gözlenmiştir [121]. Yazarlar bu durumu d3-GHR polimorfizminin daha genç yaşta akromegalik fenotip gelişmesinde etkili olabileceği yönünde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda da d3-GHR homozigot olan bireyler fl/fl-GHR grubuna göre daha genç gözükseler de [46 (40-57) yıl vs 53 (43-60) yıl] gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, günümüze dek d3-GHR polimorfizminin pitüiter adenomun radyolojik ve histolojik özellikleri üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Biz bu çalışmamızda, tümörün radyolojik ve histolojik özelliklerinin gruplar arasında benzerlik gösterdiğini gözledik.

d3-GHR polimorfizminin akromegalide tedaviye etkisini inceleyen çalışmalarda genel olarak d3-GHR alelinin uygulanan tedavi yöntemlerine etkisi bulunmamıştır [6, 8, 9, 122]. Bu sonuçlar bizim çalışma sonuçlarımız ile uyumluluk göstermektedir. Ancak, Mercado ve ark., 148 akromegali hastasında yaptıkları çalışmada fl/fl genotip taşıyıcılarının istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde daha az sıklıkla radyoterapi tedavisi aldıklarını (OR: 0.57, %95 CI: 0.28-1.15) saptamışlardır [6].

Akromegali hastalarında tedavi sonrası IGF-1 düzeylerine d3-GHR polimorfizminin etkisine yönelik, Mercado ve ark.'nin yaptıkları çalışmada d3-GHR taşıyıcılarının tedavi sonrası daha yüksek IGF-1 düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur [6]. Bu çalışmada, özellikle homozigot d3-GHR taşıyıcılarında %77 oranında yüksek IGF-1 indeksi saptanmıştır ve çoklu regresyon analizinde d3-GHR taşıyıcısı olmak tedavi sonrası devam eden yüksek IGF-1 düzeylerinin en önemli belirleyicisi olarak gözükmemektedir [6]. Ancak, bizim çalışmamızda son kontrol sırasındaki IGF-1 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Akromegali hastalarında, d3-GHR polimorfizminin kardiyovasküler risk faktörlerine ve glukoz metabolizmasına etkisine yönelik yapılan çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Montefusco ve ark., 76 akromegalik hastada yaptıkları çalışmada bizim çalışma sonuçlarından farklı olarak, d3-GHR taşıyıcılarının fl/fl-GHR taşıyıcılarına göre anlamlı olarak daha düşük VKI'ne sahip olduğunu gözlemişlerdir [8]. Ayrıca, açlık plazma glukozu, açlık insülin değerleri ve Tip 2 diabetes mellitus prevalansları açısından gruplar arasında fark olmamasına rağmen, d3-GHR grubunda normal glukoz toleransına sahip bireylere daha yüksek oranda rastlanmıştır (%66.7

vs. %56.3). Çoklu regresyon analizinde ise, d3-GHR alelinin OGTT'de 120.dakika insülin seviyelerini belirlemede istatistiksel olarak anlamlı negatif belirleyici olduğu bulunmuştur. Bu durum diğer yapılan çalışmaların sonuçlarıyla çelişki göstermektedir [6, 9, 11]. Mercado ve ark., yaptıkları çalışmada d3-GHR taşıyıcılarında Tip 2 diabetes mellitus gelişme riskinin iki kat artmış olduğunu saptamışlardır [6]. Wassenaar ve ark. ise 86 akromegali hastasında yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak kardiyovasküler risk faktörleri, Tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon prevalansı açısından d3-GHR polimorfizmi taşıyan ve taşımayan grup arasında fark bulmamışlardır [9]. Turgut ve ark., homozigot d3-GHR grubunda, diğer gruplara göre VKI ve sistolik kan basıncı değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır [11]. Ayrıca, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin d3-GHR homozigot grubunda heterozigot gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak, homozigot d3-GHR polimorfizminin Tip 2 diabetes mellitus gelişmesine koruyucu rolü olduğu diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda savunulmaktadır [114]. Bu çelişkili bilgiler sonucunda, glukoz metabolizmasında d3-GHR'ünün fl/fl varyantından fonksiyonel olarak farklılık gösterebileceğini söylemek oldukça zordur. Ayrıca, bu çalışmalarda diyabetli hasta sayısı azdır ve bilindiği üzere Tip 2 diabetes mellitus etiopatogenezinde çeşitli multifaktöriyel genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır.

Akromegalide, d3-GHR polimorfizminin uzun dönem komplikasyon gelişmesine etkisi kısıtlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Yüzkirksekiz akromegalik hastanın dahil edildiği bir çalışmada, d3-GHR polimorfizminin hipertansiyon, nöropati, obstrüktif uyku apne sendromu ve artralji gibi komorbiditelerin gelişmesi üzerinde belirgin etkisi saptanmamıştır [6]. Wassenaar ve ark., vertebral ve vertebra dışı kırık sıklığı ve kemik mineral dansitesi değerleri açısından gruplar arasında fark gözlememişlerdir [9]. Ancak bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, d3-GHR taşıyıcılarında osteoartrit riskinin (özellikle kalça) yaklaşık beş kat, adenomatöz polip riskinin yaklaşık dört kat ve dolikolon riskinin yaklaşık üç kat arttığı bulunmuştur. Bunun sonucunda yazarlar, akromegalide d3-GHR polimorfizminin daha çok geri dönüşümsüz komplikasyonlar üzerinde etkili olduğunu ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde etkisi olmadığını savunmuşlardır. Tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom bileşenleri gibi

kardiyovasküler komplikasyonların hastalık kontrolü sağlandıktan sonra geri dönebileceği literatürde bildirilmiştir [123, 124].

Akromegali hastalarında, GH ile IGF-1 arasındaki ilişki ve d3-GHR polimorfizminin bu ilişkiye etkisine yönelik olarak elimizde net veriler yoktur. Schmid ve ark., GH ve IGF-1 ilişkisi açısından, d3-GHR taşıyıcılarının, herhangi bir serum IGF-1 düzeyinde daha düşük log GH değerine sahip olduklarını saptamışlardır [7]. Bu durum d3 aleli taşıyan GHR'nün GH'na artmış affinitesini destekler niteliktedir. Mercado ve ark., bizim çalışma sonuçlarından farklı olarak, bazal IGF-1 düzeyleri ve log GH değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı pozitif ilişkiyi sadece d3-GHR aleli taşıyıcılarında göstermişlerdir [6]. Buna benzer bir sonuç Turgut ve ark.'nin yaptıkları çalışmada da gözlenmiştir [11]. Yapılan diğer iki çalışmada ise, log GH ve IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişki üzerinde d3-GHR'nün etkisi saptanmamıştır [8, 121]. Ayrıca, 84 akromegalik hastada yapılan bir çalışmada, cerrahi ve medikal tedavi sonrasında GH ve IGF-1 değerleri arasında uyumsuzluk gösteren hasta sayısının d3-GHR polimorfizm grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur [119]. Bu çalışmayla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de tedavi öncesi ve cerrahi sonrası GH ve IGF-1 değerleri arasındaki diskordans prevalansının d3-GHR taşıyıcılarında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak, GH ile IGF-1 arasındaki ilişkiyi tek plazma ölçümüne dayandırarak yorumlamak doğru bir yaklaşım gibi gözükmemektedir. Ayrıca, plazma GH ve IGF-1 konsantrasyonları sadece GH üretimine ve GHR aktivitesine bağlı değildir. Yaş, cinsiyet, östrojen kullanımı gibi diğer faktörler de plazma GH ve IGF-1 değerlerini etkileyebilmektedir. Ayrıca, GH ve IGF-1 konsantrasyonları diürenal değişkenlik gösterir ve aktif akromegali hastalarında yüksek GH düzeylerinde IGF-1 plato çizer.

Antiapoptotik ve mitotik etkilerinden dolayı, yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin tiroid, meme, kolorektal, akciğer ve prostat kanser riskini arttırabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [125-129]. Akromegalik olmayan hastalarda da d3-GHR polimorfizminin kanser gelişimine olan etkisi incelenmiştir. Wagner ve ark., 350 meme kanseri ve 530 sağlıklı kontrol hastasında yaptıkları çalışmada d3-GHR polimorfizminin meme kanseri gelişmesini etkilemediğini göstermişlerdir [130]. Aynı zamanda, GHR'nün diğer polimorfizmlerinin (Thr495Pro) akciğer kanseri ile

iliskisi gösterilmistir [131, 132]. Akromegalide, d3-GHR polimorfizminin kanser gelismesine etkisi literatürde ilk kez bizim çalismamizda degerlendirilmis ve herhangi bir etkisinin olmadigi görülmüştür. Ayrica, tiroid kanseri hastalarimizda en sik görülen kanser türü olarak saptanmis ve tiroid kanseri ile de d3-GHR polimorfizminin iliskili olmadigi gösterilmistir.

Akromegali hastalarinda, d3-GHR polimorfizminin anemi ve nefrolitiazis gelismesi üzerine etkisi daha önceki çalismalarda bildirilmemistir ve bizim çalismamizda bu komorbiditeler üzerinde etkisi olmadigi gösterilmistir.

Çalismamizin en önemli kisitliliklerinden birisi, hasta sayimizin az olmasidir. Ayrica, akromegali hastalari yas araligi, GH düzeyleri ve hastalik süresi gibi parametreler açısından heterojenite göstermektedir. Bu parametreler açısından daha homojen bir grupta çalismaların yapılmasi sonuçların daha saglikli yorumlanmasini saglayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

d3-GHR polimorfizminde görülen artmış GH transdüksiyonun hedef organlarda çeşitli etkilerinin olabileceği düşünülebilir. Bu etkiler, daha düşük GH düzeylerinde normal IGF-1 yanıtının sağlanması ve pitüiter GH salgılanması üzerinde negatif geri besleme etkisinin azalmasıdır.

Akromegali fazla GH salınımı ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık sinsi bir seyir gösterir ve hastaların tanı alması bu nedenle gecikir. Akromegalik hastaların klinik fenotipinin oluşmasında GH ve IGF-1'in uzun dönem etkileri rol oynar. d3-GHR taşıyan akromegalik hastaların, artmış GH transdüksiyon hızına bağlı olarak, klinik ve metabolik açıdan daha kötü bir seyir göstereceği düşünülebilir. Ancak uzun süren GH yüksekliğinde GH ile IGF-1 direncinin gelişebileceği de unutulmamalıdır. d3-GHR polimorfizminin akromegali hastalarının klinik, biyokimyasal fenotiplerine ve tedaviye cevaplarına etkisine yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda, hasta sayısının az olmasından ve hastaların klinik olarak heterojen özellik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, büyük genom-wide assosiasyon çalışmalarında GHR lokusunun boy ve metabolik parametreler üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir [133, 134].

Sonuç olarak, bu çalışmada d3-GHR polimorfizminin, akromegali hastalarının klinik, biyokimyasal parametreleri ve komorbiditeleri üzerinde etkisi olmadığı saptandı. GH ile IGF-1 arasındaki ilişkinin d3-GHR polimorfizmi taşıyan grupta gösterilmemiş olması bu polimorfizmin GH-IGF-1 diskordansında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, GH ve IGF-1 konsantrasyonları diüurnal değişkenlik göstermesinden dolayı tek bir plazma ölçümüne dayandırarak bu yorumu yapmak çok doğru bir yaklaşım olmayabilir. d3-GHR polimorfizminin akromegalide önemini aydınlatmak için, daha geniş kapsamlı, GH düzeyi, hastalık süresi ve yaş aralığı açısından homojen özellik gösteren hastaların dahil edildiği, uzun dönem takipli ve moleküler düzeydeki çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernandez I, Sandoval C, Guinto G, Molina M: Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res* 2004, 62(6):293-299.
2. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, Barnard R, Waters MJ, Wood WI: Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987, 330(6148):537-543.
3. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, Rotwein PS, Parks JS, Laron Z, Wood WI: Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989, 86(20):8083-8087.
4. Pantel J, Machinis K, Sobrier ML, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S: Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *J Biol Chem* 2000, 275(25):18664-18669.
5. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougneres P: A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 2004, 36(7):720-724.
6. Mercado M, Gonzalez B, Sandoval C, Esquenazi Y, Mier F, Vargas G, de los Monteros AL, Sosa E: Clinical and biochemical impact of the d3 growth hormone receptor genotype in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(9):3411-3415.
7. Schmid C, Krayenbuehl PA, Bernays RL, Zwimpfer C, Maly FE, Wiesli P: Growth hormone (GH) receptor isoform in acromegaly: lower concentrations of GH but not insulin-like growth factor-1 in patients with a genomic deletion of exon 3 in the GH receptor gene. *Clin Chem* 2007, 53(8):1484-1488.

8. Montefusco L, Filopanti M, Ronchi CL, Olgiati L, La-Porta C, Losa M, Epaminonda P, Coletti F, Beck-Peccoz P, Spada A *et al*: d3-Growth hormone receptor polymorphism in acromegaly: effects on metabolic phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 72(5):661-667.
9. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Pereira AM, van der Klaauw AA, Smit JW, Roelfsema F, van der Straaten T, Cazemier M, Hommes DW, Kroon HM *et al*: The exon-3 deleted growth hormone receptor polymorphism predisposes to long-term complications of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(12):4671-4678.
10. Bernabeu I, Alvarez-Escola C, Quinteiro C, Lucas T, Puig-Domingo M, Luque-Ramirez M, de Miguel-Novoa P, Fernandez-Rodriguez E, Halperin I, Loidi L *et al*: The exon 3-deleted growth hormone receptor is associated with better response to pegvisomant therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(1):222-229.
11. Turgut S, Akin F, Ayada C, Topsakal S, Yerlikaya E, Turgut G: The growth hormone receptor polymorphism in patients with acromegaly: relationship to BMI and glucose metabolism. *Pituitary* 2012, 15(3):374-379.
12. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao AM, Lombardi G, Baldelli R *et al*: Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002, 25(3):240-245.
13. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges R, Schmid KW, Mann K: Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004, 112(5):225-230.
14. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R, Jr., Vilar L, Albano MF, Alves AR *et al*: Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary* 2013, 16(1):109-114.
15. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P: Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010, 13(3):242-248.

16. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, Vigneri R, degli Uberti EC, Pezzino V: High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63(2):161-167.
17. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW: Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 1991, 151(8):1629-1632.
18. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z *et al*: Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, 49(4):441-445.
19. Ieki Y, Miyakoshi H, Nagai Y, Bando Y, Usuda R, Miyamoto I, Ohsawa K, Kobayashi K: [The frequency and mechanisms of urolithiasis in acromegaly]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1991, 67(7):755-763.
20. Burrows GN WG, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in unselected autopsy series. *New England Journal of Medicine* 1981, 304:156-158.
21. Molitch ME, Russell EJ: The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med* 1990, 112(12):925-931.
22. Melmed S: Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003, 112(11):1603-1618.
23. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L: GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989, 340(6236):692-696.
24. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, Chahal HS, Igreja SC, Jordan S, Rowe J *et al*: The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(6):2390-2401.
25. Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, Murat A, Emy P, Gimenez-Roqueplo AP, Tamburrano G *et al*: Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(5):1891-1896.

26. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R: Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980, 12(1):71-79.
27. Avagnina P, Martini M, Terzolo M, Sansoe G, Peretti P, Tinivella M, Pia A, Molino G, Angeli A: Assessment of functional liver mass and plasma flow in acromegaly before and after long-term treatment with octreotide. *Metabolism* 1996, 45(1):109-113.
28. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK: Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 41(1):95-102.
29. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B *et al*: Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004, 151(4):439-446.
30. Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stavrou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, Hayden DL, Wright ME, Woodburn CJ, Klibanski A: Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, 54(2):183-188.
31. Lopes MB: Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. *Neurosurg Focus* 2010, 29(4):E2.
32. Molitch ME: Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992, 21(3):597-614.
33. Gordon DA, Hill FM, Ezrin C: Acromegaly: a review of 100 cases. *Can Med Assoc J* 1962, 87:1106-1109.
34. Kanis JA, Gillingham FJ, Harris P, Horn DB, Hunter WM, Redpath AT, Strong JA: Clinical and laboratory study of acromegaly: assessment before and one year after treatment. *Q J Med* 1974, 43(171):409-431.
35. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A: Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(8):2646-2652.

36. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D *et al*: Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005, 153(6):737-740.
37. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S *et al*: A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(7):3141-3148.
38. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D: Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008, 93(4):1324-1330.
39. Elias PC, Lugao HB, Pereira MC, Machado HR, Castro M, Moreira AC: Discordant nadir GH after oral glucose and IGF-I levels on treated acromegaly: refining the biochemical markers of mild disease activity. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2010, 42(1):50-55.
40. Brzana JA, Yedinak CG, Delashaw JB, Gultelkin HS, Cook D, Fleseriu M: Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naive to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values? *Pituitary* 2012, 15(4):562-570.
41. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL: Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(8):3537-3542.
42. Hoffman DM, Nguyen TV, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK: IGF-I in the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994, 344(8922):613-614.
43. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G: Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat* 2009, 215(1):60-68.
44. Vitale G, Galderisi M, Pivonello R, Spinelli L, Ciccarelli A, de Divitiis O, Lombardi G, Colao A: Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 60(3):343-349.

45. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A: Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva Endocrinol* 2004, 29(3):77-88.
46. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J: Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992, 13(1):51-56.
47. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P: Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(5):1743-1747.
48. De Marinis L, Bianchi A, Mazziotti G, Mettimano M, Milardi D, Fusco A, Cimino V, Maira G, Pontecorvi A, Giustina A: The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. *Pituitary* 2008, 11(1):13-20.
49. Courville C MV: The heart in acromegaly. *Arch Intern Med* 1938, 61:704-713.
50. Lie JT: Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980, 100(1):41-52.
51. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A: Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63(4):470-476.
52. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, Assayag P, Beckers A, Chanson P: Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(11):5308-5313.
53. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A: Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology* 2006, 83(3-4):211-217.
54. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Affricano C, Cantore G, Tamburrano G, Cassone R: Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, 55(3):307-313.
55. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G: Long-term effects of depot long-acting

- somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(6):2779-2786.
56. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H: [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca* 2000, 27(1):27-31.
 57. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, Koga M, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N: Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 52(5):549-555.
 58. Lamberts SW, Uitterlinden P, Verschoor L, van Dongen KJ, del Pozo E: Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 1985, 313(25):1576-1580.
 59. Breidert M, Pinzer T, Wildbrett J, Bornstein SR, Hanefeld M: Long-term effect of octreotide in acromegaly on insulin resistance. *Horm Metab Res* 1995, 27(5):226-230.
 60. Nikkila EA, Pelkonen R: Serum lipids in acromegaly. *Metabolism* 1975, 24(7):829-838.
 61. Takeda R, Tatami R, Ueda K, Sagara H, Nakabayashi H, Mabuchi H: The incidence and pathogenesis of hyperlipidaemia in 16 consecutive acromegalic patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982, 100(3):358-362.
 62. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E: LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Atherosclerosis* 2000, 151(2):551-557.
 63. Colao A, Marzullo P, Lombardi G: Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2002, 146(3):303-309.
 64. Melmed S: Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(7):2929-2934.
 65. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J: Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid* 1999, 9(8):791-796.

66. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE: Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998, 83(8):2730-2734.
67. Jenkins PJ: Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006, 83(3-4):218-223.
68. Prisco M, Romano G, Peruzzi F, Valentinis B, Baserga R: Insulin and IGF-I receptors signaling in protection from apoptosis. *Horm Metab Res* 1999, 31(2-3):80-89.
69. Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Uum S, Rivera J, Caspar-Bell G, Serri O: Emerging Trends in the Diagnosis and Treatment of Acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012.
70. Jenkins PJ, Besser M: Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(7):2935-2941.
71. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA, Besser M: Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, 47(1):17-22.
72. Takamoto S, Tsuchiya H, Onishi T, Morimoto S, Imanaka S, Mori S, Seino Y, Uozumi T, Kumahara Y: Changes in calcium homeostasis in acromegaly treated by pituitary adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 61(1):7-11.
73. Melmed S: Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006, 355(24):2558-2573.
74. Heilberg IP, Czepielewski MA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N: Metabolic factors for urolithiasis in acromegalic patients. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]* 1991, 24(7):687-696.
75. Pines A, Olchovsky D: Urolithiasis in acromegaly. *Urology* 1985, 26(3):240-242.
76. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP: Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(1):61-67.

77. Clemmons DR: Clinical laboratory indices in the treatment of acromegaly. *Clin Chim Acta* 2011, 412(5-6):403-409.
78. Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, Bertherat J: Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004, 150(6):763-771.
79. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005, 152(3):379-387.
80. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD: Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(2):495-500.
81. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D: Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(8):4465-4473.
82. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A: A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(7):4405-4410.
83. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S: The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(11):6290-6295.
84. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J: Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(10):3779-3785.
85. Langsenlehner T, Stiegler C, Quehenberger F, Feigl GC, Jakse G, Mokry M, Langsenlehner U, Kapp KS, Mayer R: Long-term follow-up of patients with pituitary macroadenomas after postoperative radiation therapy: analysis of tumor control and functional outcome. *Strahlenther Onkol* 2007, 183(5):241-247.

86. Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rodahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M: Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007, 157(3):255-263.
87. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M: Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(7):3105-3112.
88. Thomas MJ: The molecular basis of growth hormone action. *Growth Horm IGF Res* 1998, 8(1):3-11.
89. Sobrier ML, Duquesnoy P, Duriez B, Amselem S, Goossens M: Expression and binding properties of two isoforms of the human growth hormone receptor. *FEBS Lett* 1993, 319(1-2):16-20.
90. Audi L, Esteban C, Carrascosa A, Espadero R, Perez-Arroyo A, Arjona R, Clemente M, Wollmann H, Fryklund L, Parodi LA *et al*: Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased fl/fl in short SGA. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(12):5038-5043.
91. Dinleyici EC, Kurugol Z, Turel O, Hatipoglu N, Devrim I, Agin H, Gunay I, Yasa O, Erguven M, Bayram N *et al*: The epidemiology and economic impact of varicella-related hospitalizations in Turkey from 2008 to 2010: a nationwide survey during the pre-vaccine era (VARICOMP study). *Eur J Pediatr* 2012, 171(5):817-825.
92. Bas F, Kelesoglu F, Timirci O, Kabatas Eryilmaz S, Bozkurt N, Kucukemre Aydin B, Bundak R, Isbir T, Darendeliler F: The distribution of exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism in the Turkish population. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011, 3(3):126-131.
93. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC: Genetic association study of growth hormone receptor and idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 2007, 462:53-58.

94. Urbanek M, Russell JE, Cooke NE, Liebhaber SA: Functional characterization of the alternatively spliced, placental human growth hormone receptor. *J Biol Chem* 1993, 268(25):19025-19032.
95. Carrascosa A, Audi L, Esteban C, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Gussinye M, Clemente M, Yeste D, Albisu MA: Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH Therapy in Short Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(1):147-153.
96. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB: The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(2):659-664.
97. Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJ: Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(3):1076-1080.
98. Toyoshima MT, Castroneves LA, Costalonga EF, Mendonca BB, Arnhold IJ, Jorge AA: Exon 3-deleted genotype of growth hormone receptor (GHRd3) positively influences IGF-1 increase at generation test in children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 67(4):500-504.
99. Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM, Wit JM, Smit JW, Biermasz NR, Romijn JA: Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(10):3721-3730.
100. Renehan AG, Solomon M, Zwahlen M, Morjaria R, Whatmore A, Audi L, Binder G, Blum W, Bougneres P, Santos CD *et al*: Growth hormone receptor polymorphism and growth hormone therapy response in children: a Bayesian meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2012, 175(9):867-877.

101. Blum WF, Machinis K, Shavrikova EP, Keller A, Stobbe H, Pfaeffle RW, Amselem S: The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(10):4171-4174.
102. Pilotta A, Mella P, Filisetti M, Felappi B, Prandi E, Parrinello G, Notarangelo LD, Buzi F: Common polymorphisms of the growth hormone (GH) receptor do not correlate with the growth response to exogenous recombinant human GH in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(3):1178-1180.
103. Ko JM, Kim JM, Cheon CK, Kim DH, Lee DY, Cheong WY, Kim EY, Park MJ, Yoo HW: The common exon 3 polymorphism of the growth hormone receptor gene and the effect of growth hormone therapy on growth in Korean patients with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 72(2):196-202.
104. Wan L, Chen WC, Tsai Y, Kao YT, Hsieh YY, Lee CC, Tsai CH, Chen CP, Tsai FJ: Growth Hormone (GH) receptor C.1319 G>T polymorphism, but not exon 3 retention or deletion is associated with better first-year growth response to GH therapy in patients with GH deficiency. *Pediatr Res* 2007, 62(6):735-740.
105. Padidela R, Bryan SM, Abu-Amero S, Hudson-Davies RE, Achermann JC, Moore GE, Hindmarsh PC: The growth hormone receptor gene deleted for exon three (GHRd3) polymorphism is associated with birth and placental weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012, 76(2):236-240.
106. Adetunji OR, MacFarlane IA, Javadpour M, Alfirevic A, Pirmohamed M, Blair JC: The d3/fl-GH receptor gene polymorphism does not influence quality of life and body composition in GH-deficient adults receiving GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2009, 161(4):541-546.
107. van der Klaauw AA, van der Straaten T, Baak-Pablo R, Biermasz NR, Guchelaar HJ, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA: Influence of the d3-growth hormone (GH) receptor isoform on short-term and long-term treatment response to GH replacement in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(7):2828-2834.

108. Moyes VJ, Walker DM, Owusu-Antwi S, Maher KT, Metherell L, Akker SA, Monson JP, Clark AJ, Drake WM: d3-GHR genotype does not explain heterogeneity in GH responsiveness in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 72(6):807-813.
109. Barbosa EJ, Palming J, Glad CA, Filipsson H, Koranyi J, Bengtsson BA, Carlsson LM, Boguszewski CL, Johannsson G: Influence of the exon 3-deleted/full-length growth hormone (GH) receptor polymorphism on the response to GH replacement therapy in adults with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(2):639-644.
110. Jorgensen JO, Moller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS: Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36(1):75-87.
111. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ: Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002, 359(9319):1740-1745.
112. Sorensen K, Aksglaede L, Munch-Andersen T, Aachmann-Andersen NJ, Leffers H, Helge JW, Hilsted L, Juul A: Impact of the growth hormone receptor exon 3 deletion gene polymorphism on glucose metabolism, lipids, and insulin-like growth factor-I levels during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(8):2966-2969.
113. Audi L, Carrascosa A, Esteban C, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Yeste D, Espadero R, Granada ML, Wollmann H, Fryklund L: The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism does not influence the effect of puberty or growth hormone therapy on glucose homeostasis in short non-growth hormone-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(7):2709-2715.
114. Strawbridge RJ, Karvestedt L, Li C, Efendic S, Ostenson CG, Gu HF, Brismar K: GHR exon 3 polymorphism: association with type 2 diabetes mellitus and metabolic disorder. *Growth Horm IGF Res* 2007, 17(5):392-398.

115. Giavoli C, Ferrante E, Profka E, Olgiati L, Bergamaschi S, Ronchi CL, Verrua E, Filopanti M, Passeri E, Montefusco L *et al*: Influence of the d3GH receptor polymorphism on the metabolic and biochemical phenotype of GH-deficient adults at baseline and during short- and long-term recombinant human GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2010, 163(3):361-368.
116. Gao L, Zheng Z, Cao L, Shen S, Yang Y, Zhao Z, Zhi D, Cheng R, Pei Z, Yongfu Y *et al*: The growth hormone receptor (GHR) exon 3 polymorphism and its correlation with metabolic profiles in obese Chinese children. *Pediatr Diabetes* 2011, 12(4 Pt 2):429-434.
117. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes A, European Association for Study of D: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009, 32(1):193-203.
118. Gejman R, Swearingen B, Hedley-Whyte ET: Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Hum Pathol* 2008, 39(5):758-766.
119. Bianchi A, Giustina A, Cimino V, Pola R, Angelini F, Pontecorvi A, De Marinis L: Influence of growth hormone receptor d3 and full-length isoforms on biochemical treatment outcomes in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(6):2015-2022.
120. Bayram F, Gedik VT, Demir O, Kaya A, Gundogan K, Emral R, Ozturk A, Uysal AR, Corapcioglu D: Epidemiologic survey: reference ranges of serum insulin-like growth factor 1 levels in Caucasian adult population with immunoradiometric assay. *Endocrine* 2011, 40(2):304-309.
121. Kamenicky P, Dos Santos C, Espinosa C, Salenave S, Galland F, Le Bouc Y, Maison P, Bougneres P, Chanson P: D3 GH receptor polymorphism is not associated with IGF1 levels in untreated acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2009, 161(2):231-235.
122. Filopanti M, Olgiati L, Mantovani G, Corbetta S, Arosio M, Gasco V, De Marinis L, Martini C, Bogazzi F, Cannavo S *et al*: Growth hormone receptor

- variants and response to pegvisomant in monotherapy or in combination with somatostatin analogs in acromegalic patients: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(2):E165-172.
123. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G: The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(10):3854-3860.
 124. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, van der Klaauw AA, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JW, Kroon HM, Kloppenburg M, Romijn JA: High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2009, 160(3):357-365.
 125. Onoda N, Ohmura E, Tsushima T, Ohba Y, Emoto N, Isozaki O, Sato Y, Shizume K, Demura H: Autocrine role of insulin-like growth factor (IGF)-I in a human thyroid cancer cell line. *Eur J Cancer* 1992, 28A(11):1904-1909.
 126. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ: Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91(7):620-625.
 127. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M: Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998, 279(5350):563-566.
 128. Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, Bonfrer JM, Koenig KL, Lukanova A, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A: Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int J Cancer* 2000, 88(5):828-832.
 129. Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong WK, Wu X: Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91(2):151-156.
 130. Wagner K, Hemminki K, Grzybowska E, Bermejo JL, Butkiewicz D, Pamula J, Pekala W, Forsti A: Polymorphisms in the growth hormone receptor: a case-control study in breast cancer. *Int J Cancer* 2006, 118(11):2903-2906.

131. Cao G, Lu H, Feng J, Shu J, Zheng D, Hou Y: Lung cancer risk associated with Thr495Pro polymorphism of GHR in Chinese population. *Jpn J Clin Oncol* 2008, 38(4):308-316.
132. Rudd MF, Webb EL, Matakidou A, Sellick GS, Williams RD, Bridle H, Eisen T, Houlston RS: Variants in the GH-IGF axis confer susceptibility to lung cancer. *Genome Res* 2006, 16(6):693-701.
133. Sovio U, Bennett AJ, Millwood IY, Molitor J, O'Reilly PF, Timpson NJ, Kaakinen M, Laitinen J, Haukka J, Pillas D *et al*: Genetic determinants of height growth assessed longitudinally from infancy to adulthood in the northern Finland birth cohort 1966. *PLoS Genet* 2009, 5(3):e1000409.
134. Sabatti C, Service SK, Hartikainen AL, Pouta A, Ripatti S, Brodsky J, Jones CG, Zaitlen NA, Varilo T, Kaakinen M *et al*: Genome-wide association analysis of metabolic traits in a birth cohort from a founder population. *Nat Genet* 2009, 41(1):35-46.
135. Herrington J, Carter-Su C: Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001, 12(6):252-257.