Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:150-4
DOI: 10.4274/BTDMJB.galenos2018.20180324112843

Araştırma / Research

Akromegali Hastalarda Serum Lipit Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Serum Lipid Parameters in Acromegaly Patients

Havva Keskin[1], Kenan Çadırcı[2], Yasemin Kaya[3], Şenay Durmaz[4], Abdulmuttalip Arslan[5], Faruk Yıldız[2], Hakan Gözcü[6], Mehmet Emin Budak[2], Ayşe Çarlıoğlu[7]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye
[3]Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ordu, Türkiye
[4]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
[5]Kangal Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sivas, Türkiye
[6]Erzurum Oltu Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye
[7]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akromegalide, hipertansiyon, glukoz intoleransı, dislipidemi ve insülin direnci gibi sekonder kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındaki ilişki nedeniyle, normal topluma kıyasla kardiyovasküler hastalık insidansı artmıştır. Bu çalışmada yeni tanı almış akromegali hastalarında Growth Hormon (GH), insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve lipit profilleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Bu çalışmaya yeni tanı almış 57 akromegali hastası ve sağlıklı kontrol grubu olarak da 31 kişi dahil edildi. On iki saat bir gecelik açlıktan sonra hormonlar, açlık kan şekeri ve lipid düzeyleri için kan alındı.

Bulgular: Akromegali ve kontrol grubunda sırasıyla; Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi 140,2±61,3 mg/dL ve 115,6±30,4 mg/dL (p=0,029), TG düzeyi 137,6±84,0 mg/dL ve 102,9±43,0 mg/dL (p=0,027) ve Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi 41,5±10,5 mg/dL ve 50,5±10,6 mg/dL (p=0,001) bulundu.

GH düzeyi ile LDL (r=0,375, p=0,002), TG (r=0,302, p=0,01), IGF-1 (r=0,634, p=0,0001) ve HOMA-IR arasında (r=0,699, p=0,0001), IGF-1 düzeyi ile LDL (r=0,295, p=0,01) ve TG (r=0,476, p=0,0001) arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. GH ile HDL (r=-0,399, p=0,001) ve IGF-1 ile HDL arasında (r=-0,310, p=0,01) anlamlı negatif korelasyon tespit edildi

Sonuç: Akromegali GH fazlalığı ile seyreden bir hastalıktır ve GH'nin lipid profilini kötü yönde etkilediği görülmektedir. Akromegali hastalarında GH ve IGF-1 düzeylerinin kontrolü ile bu risk faktörünün elimine edilebileceği düşünülebilir. Daha fazla açıklama için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, dislipidemiler, ateroskleroz

ABSTRACT

Objective: In acromegaly, the incidence of cardiovascular disease is higher compared to healthy population because of the association of secondary cardiovascular disease risk factors such as hypertension, glucose intolerance, dyslipidemia, and insulin resistance. This study aimed to evaluate the relationship between Growth Hormone (GH), Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), and lipid profiles in patients with newly diagnosed acromegaly.

Methods: This study included 57 newly diagnosed acromegaly patients and 31 healthy control cases. Blood samples were taken after a 12-hour night fasting to analyze the levels of the hormones, the lipid profiles, and the fasting blood glucose.

Results: The mean of LDL-C level in the acromegaly group and control group were respectively 140.2±61.3 mg/dL and 115.6±30.4 mg/dL, (p=0.029), triglyceride level 137.6±84.0 mg/dL and 102.9±43.0 mg/dL, (p=0.027) and HDL-C level 41.5±10.5 mg/dL and 50.5±10.6 mg/dL, (p=0.001). There was a significant positive correlation between GH levels of LDL (r=0.375, p=0.002), TG (r=0.302, p=0.01), IGF-1 (r=0.634, p=0.0001) and HOMA-IR (r=0.699, p=0.0001), IGF-1 and LDL levels (r=0.295, p=0.01) and TG (r=0.476, p=0.0001). There was a negative correlation between HDL and GH (r=-0.399, p=0.001) and HDL with IGF-1 (r=-0.310, p=0.01).

Conclusions: Acromegaly is a disorder characterized by an excess of GH and GH appears to adversely affect the lipid profile. It can be considered that this risk factor may be eliminated by the control of the levels of GH and IGF-1 in acromegaly patients. Further studies seem necessary for more clarifica-tion.

Keywords: Acromegaly, dyslipidemias, atherosclerosis

Geliş tarihi/Received: 24.03.2018 | **Kabul tarihi/Accepted:** 05.08.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kenan Çadırcı, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye
Telefon/Phone: +90 544 344 42 70 **E-posta/E-mail:** doktorcadirci@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2765-4288

Atıf/Citation: Keskin H, Çadırcı K, Kaya Y, Durmaz Ş, Arslan A, Yıldız F, Gözcü H, Budak ME, Çarlıoğlu A. Akromegali Hastalarda Serum Lipit Parametrelerinin Değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:150-4.https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180324112843

GİRİŞ

Akromegali, aşırı miktarda ve sürekli bir biçimde growth hormon (GH-büyüme hormonu,) salgılanması sonucu meydana gelen bir hastalıktır. Karaciğerde yapılan IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü-1) üzerinden büyümeyi sağlayan GH, vücut ta karbonhidrat kullanımını azaltırken, protein sentezini ve lipolizini artırır.

Akromegali nadir bir hastalıktır ve tüm dünyadaki insidansı ve prevalansı henüz net olarak bilinmemektedir (1). Yapılan bir epidemiyolojik çalışma da prevalansının 100.000 kişide 2,8 ile 13,7 ve yıllık insidansının ise 0,2 ile 1,1 olgu/100.000 arasında değiştiği bildirilmiştir (2).

Büyüme hormonunun fazla salgılanması kişiyi metabolik olarak etkilemekte, morbidite ve mortalitede artmaya neden olmaktadır. Bu açıdan akromegali, beraberinde artmış mortalite ve komplikasyon riski getiren bir hastalıktır.

Akromegalik hastalarda en sık morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır (3). Kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedeni ise dislipidemidir ve yüksek total kolesterol düzeyleri, iskemik kalp hastalığı ile ilişkili ölümlerin üçte birini oluşturur (4). 2017 yılında yayınlanan bir raporda, total kolesterol yüksekliğine atfedilen kardiyovasküler hastalık yükü erkeklerde %34,1 ve kadınlarda ise %30,4 olarak belirtilmiştir (5).

Akromegali de artmış mortalite riskini etkileyen faktörler arasında diabetes mellitus ve insülin direnci gibi, büyüme hormonu fazlalığına sekonder gelişen metabolik sonuçlar yer almaktadır. Dislipideminin kardiyovasküler risk artışına katkısı aşikardır. Bu sebeple, biz bu çalışma ile akromegali tanısı yeni konulan hastaların lipit profillerini değerlendirilmeyi ve GH, IGF-1 ile arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 2017/07-48 numarası ile alınan onay ile çalışma düzenlendi. Çalışmaya alınması planlanan tüm hasta ve kontrol grubu olan deneklere çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntem ile alakalı bilgi verildi ve çalışmaya katılma rızası gösteren denekler çalışmaya alındı. Bu deneklere onam formları imzalatıldı.

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğinde akromegali tanısı yeni konulan ve herhangi bir tedavi başlanılmamış 57 hasta ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve yine herhangi bir şekilde ilaç kullanımı olmayan, tamamen sağlıklı 31 kişide kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Akromegali tanısı için yüksek IGF-1 düzeyinin tespit edilmesi ve OGTT (Oral glukoz tolerans testi) ile GH baskılanmamış tanı kriterlerini kullandık (6,7). Her iki grupta herhangi bir sebepten dolayı anti-hiperlipidemik ilaç kullanmamakta idi. Bütün venöz kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası antekübital venden alındı. Çalışmada değerlendirmeye alınan serum glukoz, CRP (C-reaktif protein), total kolesterol, trigliserit, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), LDL (düşük dansiteli lipoprotein) Beckman Coulter AU 2700 klinik otoanalizöründe, bütün hormonal ölçümler ise Abbott Architect i2000 SR (Abbott Türkiye, İstanbul, Türkiye) otoanalizörü ile chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) metodu ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizler için "SPPS 19.0 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi" ile incelendi. Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırılması için değerlerin dağılım durumuna göre uygun şekilde student-t testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Her iki grup arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılımlı iki sayısal değişken arasındaki korelasyon değerlerin dağılım durumuna göre uygun şekilde Pearson'ın veya Spearman'ın korelasyon testi kullanıldı. Multivariate logistik regresyon analizi yapıldı p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, akromegali tanısı yeni konulan 57 hasta (26 erkek, 31 kadın) akromegali grubu olarak ve 31 (16 erkek, 15 kadın) kişi de kontrol grubu olarak dahil edildi. Akromegali ve kontrol grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması sırası ile 44,1±13,8 yıl ve 38,8±15,4 yıl (p=0,07), vücut kitle indeksi 29,6±5,4 kg/m² ve 26,9 ±7,3 kg/m² (p=0,059) olarak hesaplandı ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hasta ve sağlıklı grubun sırası ile LDL ortalaması 140,2±61,3 mg/dL ve 115,6±30,4 mg/dL (p=0,029), trigliserit düzeyi 137,6±84,0 mg/dL ve 102,9±43,0 mg/dL (p=0,027), HDL düzeyi ortalaması 41,5±10,5 mg/

dL ve 50,5±10,6 mg/dL (p=0,001) olarak tespit edildi ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu ile ilgili demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ayrıca yapılan korelasyon analizlerinde bazal olarak hesaplanmış GH düzeyi ile IGF-1 düzeyi (p=0,0001; r=0,634); trigliserit düzeyi (p=0,01; r=0,302), LDL kolesterol düzeyi (p=0,002; r=0,375) arasında pozitif korelasyon ve GH düzeyi ile HDL kolesterol düzeyi arasında negatif korelasyon (p=0,001; r=-0,399) tespit edildi. Elde ettiğimiz veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

IGF-1 ile trigliserit arasında (p=0,0001; r=0,476), LDL kolesterol düzeyi arasında (p=0,01; r=0,295) pozitif korelasyon ve HDL kolesterol düzeyi arasında negatif (p=0,01 r=-0,310) korelasyon tespit edildi. Trigliserit düzeyi ile LDL arasında pozitif (p=0,001; r=0,373), HDL arasında (p=0,03 r=-0,246) negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca HOMA-IR skoru ile GH düzeyi arasında (r=0,699, p=0,0001), TG düzeyi arasında (r=0,458, p=0,01) anlamlı pozitif korelasyon ve HDL düzeyi arasında (r=-0,434, p=0,02) anlamlı negatif korelasyon tespit edildi.

Multivariate regresyon analizi yapıldığında akromegali hastalarında tespit edilen HDL kolesterol düşüklüğü ve LDL kolesterol yüksekliğinin, yaş, cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal özellikleri

	Akromegali	Kontrol	p değeri
Hasta sayısı	57	31	0,3
Cinsiyet (E/K)	26 /31	16/15	0,7
Yaş (yıl)	44,1±13,8	38,8±15,4	0,07
Kilo(kg)	82,6±16,8	73,5±19,5	0,02
Boy(cm)	167±10	165±10	0,4
VKİ (kg/m²)	29,6±5,4	26,9±7,3	0,059
HOMA-IR	7,5±8,2	1,8±1,5	0,04*
AKŞ (mg)	111±37	88±6	0,0001*
İnsülin(uU/mL)	20,1±19,3	8,4±6,7	0,07
GH (ng/mL)	12,1±13,1	0,6±1,5	0,0001*
IGF-1 (ng/mL)	562±408	163±77	0,0001*
Total Kolesterol (mg/dL)	194±44	177±42	0,1
LDL (mg/dL)	140,2±61,3	115,6±30,4	0,029*
TG (mg/dL)	137,6 ±84,0	102,9±43,0	0,027*
HDL (mg/dL)	41,5±10,5	50,5±10,6	0,001*

VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, AKŞ: Açlık kan şekeri, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit p<0,05 * E: Erkek, K: Kadın

Tablo 2: GH ile diğer faktörler arasındaki korelasyon ilişkisi

	p	r
HOMA-IR	0,0001	0,699
AKŞ	0,002	0,370
İGF-1	0,0001	0,634
TG	0,01	0,302
LDL	0,002	0,375
HDL	0,001	-0,399
Total kolesterol	0,92	0,01
Boy	0,56	0,06
Kilo	0,87	0,01

r: Korelasyon katsayısı, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, AKŞ: Açlık kan şekeri, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit

TARTIŞMA

Akromegali, büyüme hormonunun aşırı salgılanması neticesinde oluşan bir hastalıktır. Olguların %99'dan fazlası benign pitüiter adenomdan büyüme hormonu aşırı salgılanması neticesinde meydana gelir. Pitüiter karsinomlar çok nadirdir. Yine çok nadir olgularda ise periferik bir nöroendokrin tümörden GHRH (Büyüme hormonu salgılatıcı hormon) salınımı veya hipotalamik GHRH salınımı söz konusu olabilir (8). GH ve IGF-1, vücüt kompozisyonunun sürdürülmesinde önemli rollere sahiptirler. Akromegalide artan GH'nin lipolitik ve insülin antagonize edici etkileri adipoz doku birikmesini değiştirebilir. Akromegali, adipoz dokuda azalmış depolama ile karakterize lipodistrofinin bir tipini meydana getirebilir (9).

GH visseral ve toplam vücut yağ kitlesini azaltır ve tüm vücut insülin direnci artırır. İnsülin direncinde kan lipid profilinde de birtakım değişiklikler oluşur. Bu tablo plazma

Tablo 3: Çok değişkenli analiz değerleri

	ß	p
LDL	0,037	0,019
TG	-0,007	0,287
HDL	-0,141	0,001
Yaş	0,017	0,5
BMI	0,006	0,925
Cins	-1,715	0,260

VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit

trigliserid artışını ve HDL'nin yıkımı sonucu azalmasını içerir. İnsülin direncinin özelliklerinden biride plazma serbest yağ asit (SYA) konsantrasyonunun artmasıdır (10). Bizim çalışmamızda akromegali hastalarında insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş, GH ve trigliserit ile pozitif, HDL ile negatif korele olduğu görülmüştür.

Aktif akromegali, kardiyovasküler nedenlere bağlı artmış mortalite ile ilişkilidir. Akromegali tanılı hastalarda GH fazlalığı ile birlikte kan lipid profillerinin olumsuz yönde etkilendiğini gösteren ve bu sebeple de kardiyovasküler risk faktörlerinin arttığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur.

Vilar ve ark. (11) tarafından yapılan ve akromegali tanılı hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada LDL, VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein), TG ölçümleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada mevcut lipit parametrelerinin hastalığın aktif veya kontrol altında oluşuna göre de değiştiği, kontrol altında olmayan hasta grubunda daha yüksek değerlerin tespit edildiği ve aralarında istatistiki anlamlı farkların olduğu bildirilmiştir (11).

Boero ve ark. (12) tarafından yapılan ve akromegali hastalarında kardiyovasküler hastalık biyo belirteçlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise TG ve LDL kolesterol konsantrasyonlarının sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada kardiyovasküler hastalık gelişmesini olumsuz yönde etkileyen risk faktörlerinden olan TG ve LDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu ve yine koruyucu faktör olarak bilinen HDL kolesterol düzeyinin ise sağlıklı gruba göre düşük olarak tespit ettik. Çalışmamız da akromegali hastalarında tespit edilen HDL kolesterol düşüklüğü ve LDL kolesterol yüksekliğinin, yaş, cinsiyet ve BMI'dan bağımsız olduğu görüldü.

Yine, GH fazlalığının aterojenik risk faktörleri ile beraber enflamasyonun arttığını göstermesi açısından, Boero ve ark. (13) tarafından yapılan ve okside LDL düzeylerinin incelendiği bir çalışmada aktif akromegali hastalarında okside LDL düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir.

GH yüksekliğinin lipid parametrelerini olumsuz yönde etkilediği, çalışmalarla gösterilmiş olmasının yanı sıra, akromegali tanısına sahip hastalarda GH antagonistleri ile yapılan tedavi sonrası kan lipid parametrelerinde düzelme tespit edildiğini bildiren yayınlarda literatürde mevcuttur. Olarescu ve ark. (14) tarafından yapılan bir çalışmada akromegali tanısı olan hastaların tedavi sonrası bakılan lipid profili görünümünde düzelme sağlandığı ve insülin direncinde azalma tespit edildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada HDL kolesterol ve Apo A1 düzeyinde artma ve Lp (a) düzeylerinde de azalma tespit edildiği bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızın eksik yanı tanı alan akromegali hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunan HOMA-IR, LDL, trigliserit ve anlamlı düşük bulunan HDL için tedavi sonrası değerlerinin olmamasıdır.

Galasenu ve ark. (15) tarafından akromegali tanısı ile kliniklerine başvuran ve GH ve IGF-1düzeylerinde yükseklik tespit edilen bir hastanın GH antagonistleri ve ardından da transsfenoidal cerrahi ile beraber tedavisi sonrası trigliserit ve kolesterol parametrelerinin azalarak normale döndüğü bir olgu sunmuşlardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, büyüme hormonu vücut ta lipid parametreleri üzerinde etkili metabolik süreçlerle yakından ilişkili olup, Akromegali gibi büyüme hormonu fazlalığı ile giden hastalıklarda lipid profili olumsuz yönde etkilenmektedir. Kardiyovasküler kötü sonuçlar için bir risk faktörü olan dislipideminin akromegali tedavisi yönetiminde gözden kaçmaması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 2017/07-48 numarası ile alınan onay ile çalışma düzenlendi.

Hasta Onayı: Çalışmaya alınması planlanan tüm hasta ve kontrol grubu olan deneklere çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntem ile alakalı bilgi verildi ve çalışmaya katılma rızası gösteren denekler çalışmaya alındı. Bu deneklere onam formları imzalatıldı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: K.Ç., A.Ç., Dizayn: H.K., Ş.D., Y.K., Veri Toplama veya İşleme: A.Ç., F.Y., H.G., Analiz veya Yorumlama: K.Ç., F.Y., H.G., A.A., M.E.B., Literatür Arama: A.Ç., F.Y., H.G., Yazan: H.K., Y.K., Ş.D., A.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. Pituitary 2015;18:803-7.
2. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary 2017;20:4-9.
3. Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Vılla E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1047-53.
4. Mearns BM. Targeting levels and functions of blood lipids in the prevention of CVD. Nat Rev Cardiol 2011;8:179-80.
5. CVD Statistics - European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [online]. Available from URL: http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html
6. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:523-7.
7. Minuto F, Resmini E, Boschetti M, Arvigo M, Sormani MP, Giusti M, et al. Assessment of disease activity in acromegaly by means of a single blood sample: comparison of the 120th minute postglucose value with spontaneous GH secretion and with the IGF system. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:138-44.
8. Carroll PV, Jenkins PJ. Acromegaly. Editors In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext (Internet). South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc; 2000-2012 Mar 26
9. Reyes-Vidal CM, Mojahed H, Shen W, Jin Z, Arias-Mendoza F, Fernandez JC, et al. Adipose tissue redistribution and ectopic lipid deposition in active acromegaly and effects of surgical treatment. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2946-55.
10. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insulin direnci. Haccettepe Tıp Dergisi 2004;35:96-9.
11. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. Endocr Pract 2007;13:363-72.
12. Boero L, Manavela M, Merono T, Maidana P, Gomez Rosso L, Brites F. GH levels and insulin sensitivity are differently associated with biomarkers of cardiovascular disease in active acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;77:579-85.
13. Boero L, Cuniberti L, Magnani N, Manavela M, Yapur V, Bustos M, et al . Increased oxidized low density lipoprotein associated with high ceruloplasmin activity in patients with active acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 2010;72:654-60.
14. Olarescu NC, Heck A, Godang K, Ueland T, Bollorslev J. The metabolic risk in patients newly diagnosed with acromegaly is related to fat distribution and circulating adipokines and improves after treatment. Neuroendocrinology 2016;103:197-206.
15. Galesanu C, Buzduga C, Florescu A, Moisii L, Ciubotaru V. Diabetes mellitus, chronic complication in patients with acromegaly: case report and review of the literature. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2015;119:92-6.