

İnsülin direnci ile ilişkili psödoakromegali: olgu sunumu

Insulin resistance related pseudoacromegaly: a case report

Emrah Yerlikaya, Fulya Akin, Şenay Topsakal

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Denizli

Özet

Akromegalik fenotip her zaman artmış IGF-1 ve büyüme hormonu düzeyleriyle ilişkili olmayıp bu durum psödoakromegali olarak adlandırılmaktadır. Akromegalinin fenotipik özelliklerinin insülin direnci olan hastalarda görülmesi enderdir. Bu durum insülinin metabolik etkilerinin bozulmasına karşı mitojenik etkilerinin korunmuş olmasının bir sonucu olarak görülebilmektedir. Bu yazımızda insülin direnci ile ilişkili bir psödoakromegali olgusunu sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: insülin direnci, psödoakromegali

Abstract

Acromegalic phenotype is not always associated with increased IGF-1 and growth hormone levels. This condition, encountered occasionally, is known as pseudoacromegaly. Acromegalic phenotype may be a sequel of insulin resistance and is characterized by the preserved mitogenic effects of insulin in contrast to its defective metabolic effects. We report a case of insulin resistance related pseudoacromegaly case.

Keywords: insulin resistance, pseudoacromegaly

Giriş

Akromegali bulguları yumuşak dokularda hipertrofiye bağlı somatik bulgularla ve diyabet, kalp yetmezliği, hipertansiyon gibi sistemik bulgularla karakterize bir hastalıktır^{1,2}. Glukoz sonrası büyüme hormonu düzeyinin 1 µg/L altına düşmemesi veya 24 saat ortalama büyüme hormonu düzeyinin 2,5 µg/L üzerinde olması akromegali tanısını koydurur ve genellikle artmış IGF-1 düzeyi ile birlikte³. Akromegalik fenotip her zaman artmış IGF-1 ve büyüme hormonu düzeyleriyle ilişkili olmayıp bu durum psödoakromegali olarak adlandırılmaktadır. Akromegalinin, fenotipik özellikleri insülin direnci olan hastalarda görülmesi enderdir. Bu durum insülinin metabolik etkilerinin bozulmasına karşı mitojenik etkilerinin korunmuş olmasının bir sonucu olarak görülebilmektedir. Artmış olan büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyinin vücuttaki somatik etkileri deri, kemik, kıkırdak, bağ dokularda ve diğer epitelyal dokularda büyümenin uyarılmasıdır. Büyüme hormonu, dokuları doğrudan etkilemesinin yanında birçok etkisini dolaşımında artmış

olan IGF-1 ve parakrin/otokrin olarak sentezlenen IGF-1 ile de sağlamaktadır. Büyüme hormonunun periferik dokularda reseptörlerine bağlanması dimerizasyona neden olur ve JAK/STAT yoluyla postreseptör sinyal iletimini sağlar⁴⁻⁸. Bu sayede hücrelerde protein sentezini, proliferasyonu uyarır. İnsülin direnci olan hastalarda ise artmış olan insülin düzeyinin hangi mekanizmalarla akromegaloid fenotipe neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Olgu

Elli dört yaşında kadın olgu kilo fazlalığı ve ara sıra çarpıntı, oksipital bölgede akşamları olan baş ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurmuştur. Kilo fazlalığının uzun süredir mevcut olduğunu, baş ağrısının özellikle akşamları ve oksipital bölgede baskı tarzında olduğunu belirtiyordu. Baş ağrısına eşlik eden başka nörolojik semptomu yoktu. Ara sıra evde kan basıncı yüksekliği olduğunu belirten hastanın düzensiz antihipertansif

Yazışma Adresi | Correspondence: Dr. Emrah Yerlikaya,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Denizli
E-posta: emrah_yerlikaya@yahoo.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 15.05.2010

Kabul tarihi | Accepted on: 22.11.2010



Resim 1. Olgunun şimdiki görünümünün, 30 sene öncesiyile karşılaştırması

kullanımı mevcuttu. Hasta fazla kilolu olmaktan ve yüz hatlarında uzun süredir olan kabalaşmadan yakınmaktaydı. Sekiz yıldır menapozda olan hasta galaktore, saç dökülmesi ve anormal tüylenme tariflemiyordu. Öyküsünde “cushing” belirti ve bulguları belirtmeyen hastanın, soygeçmişinde babasında tip 2 diabetes mellitus mevcuttu. Özgeçmişinde hipertansiyon öyküsü mevcuttu fakat düzenli ilaç kullanımı yoktu. Kaza ve cerrahi girişim öyküsü mevcut değildi.

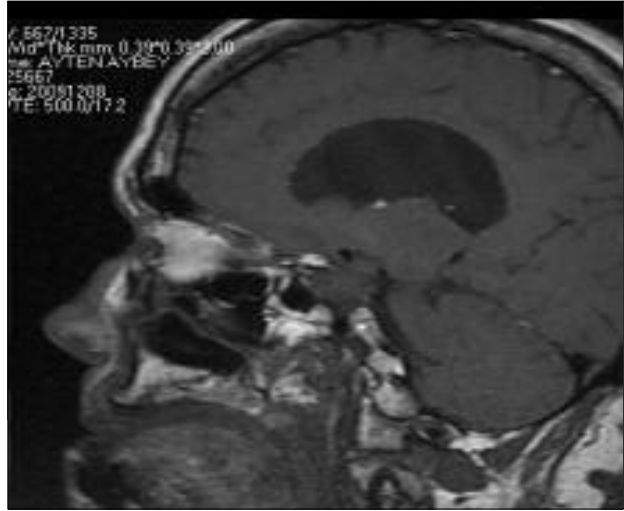
Fizik muayene

Olgunun bilinci açık, koopere ve genel durumu iyiydi. Boy: 164 cm, kilo: 81 kg, vücut kitle indeksi: 30 kg/m², bel çevresi: 92 cm, kan basıncı: 150/90 mmHg, nabız: 76 vuru/dak idi.

Yüz hatları kabalaşmış, alın kabarık, dudaklar kalın, dil büyük, burun büyük, diş aralıkları artmıştı. Tiroid bezi palpe edilemiyordu. Solunum ve kardiyovasküler sistemler doğal, batin muayenesi; abdominal obezite dışında olağandı. Kas iskelet sistemi muayenesinde eller iri görünümdeydi (**Resim 1**).

Laboratuvar bulguları

Olgunun biyokimya tetkiklerinde açlık glukozu: 124 mg/dL, BUN: 12 mg/dL, kreatinin: 0,7 mg/dL, AST: 24 IU/L, ALT: 17 IU/L, Na:134 mg/dL, K: 4,1 mg/dL, T. kolesterol: 225 mg/dL, trigliserid:109 mg/dL, HDL: 46 mg/dL, LDL: 157 mg/dL, HbA1c: %6,6 olarak saptandı. Hemogramında lökosit: 10.500/mm³, hemoglobin: 13,2 g/dL, trombosit: 320.000/mm³ olarak, hormon tetkiklerinde kortizol: 21 mcq/dL, TSH: 1,4 mIU/mL,



Resim 2. Olgunun hipofiz MRG'si normal olarak değerlendirildi

ST4: 0,9 ng/dL, ST3: 2,2 ng/dL, ACTH: 13,9 pg/mL, Prl: 56 ng/dL, FSH: 64 mIU/mL, E2:12,18 pg/mL, insülin: 28 mIU/mL, IGF-1: 186 ng/mL, büyüme hormonu: 0,6 ng/mL olarak saptandı (**Tablo 1**).

Kliniğimizde yapılan tetkiklerle olguya tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi teşhisi konarak olguya diyet tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği, metformin 2000 mg/gün, ramipril 2,5 mg/gün, asetilsalisilik asit 100 mg/gün, atorvastatin 10 mg/gün tedavisi başlanmış ve kliniğimizde takibe alınmıştır. Başvuru sırasında fizik muayenede akromegalik görünümü olan olguda bakılan IGF-1 düzeyi 186 mcq/dL olup, yaş ve cinsiyete göre normal sınırlardaydı. Olguya 75 gr glukoz yüklemesinden sonra bakılan büyüme hormonu düzeyi 1. saatte 0,4 ng/mL olarak saptandı. 1 mg deksametazon supresyon sonrası bazal kortizolü 1,4 mcq/dL olarak saptandı. Olgunun HOMA (homeostatic model assessment) değeri 8,5 olarak hesaplandı. Prolaktin de-

Tablo 1: Olgunun biyokimyasal parametreleri

Açlık glukozu (mg/dL)	124
Kreatinin (mg/dL)	0,7
AST (IU/L)	24
ALT (IU/L)	17
T. kolesterol (mg/dL)	225
LDL kolesterol (mg/dL)	157
Trigliserid (mg/dL)	109
HDL kolesterol (mg/dL)	46
TSH (mIU/mL)	1,4
Bazal kortizol (ug/dL)	21
İnsülin (mIU/mL)	28
HbA1c	6,6
HOMA	8,5

Tablo 2: Olgunun 75 gr glukoz sonrası büyüme hormon düzeyi (ng/mL)

0. dakika	2,1
30. dakika	0,98
60. dakika	0,4
90. dakika	1,2
120. dakika	1,64
HOMA	8,5

ğeri 56 ng/mL saptandığından hipofiz MRG çekilmiş ve normal olarak saptanmıştı. Olgunun prolaktin yüksekliği idiopatik hiperprolaktinemi olarak değerlendirildi ve takibe alındı. Olgunun özgeçmiş sorgulamasında benzer testlerin daha önce de benzer şekilde tekrarlandığı öğrenildi (**Tablo 2**) (**Resim 2**).

Tartışma

İnsülin ve IGF-1 birbirlerinin reseptörleriyle etkileşime girebilen iki önemli polipeptid yapılarıdır. Fakat her iki hormon da kendi reseptörleriyle diğer reseptöre göre 100-1000 kat daha fazla sıkı etkileşime girer. İnsülin direnci olan hastalarda gelişen akromegalik görünümün IGF-1 reseptörü ve insülin reseptörleri arasındaki benzerlikten kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Yapılmış bir çalışmada insülin bağlanmasının, insülin uyarılmış glukoz ve timidin alınımının ve insülinle uyarılmış otofosforilasyonun bu hastalarda azaldığı, IGF-1 bağlanmasının ve etkisinin paralel olarak azaldığı saptanmıştır ve akromegaloid özelliklerin gelişmesinde başka mekanizmaların rol oynadığı düşünülmüştür⁹. Bir başka çalışmada artmış hiperinsülinemiye karşın hem insülinin hem de IGF-1'in fibroblastlara ve kan hücrelerine bağlanmasının normal düzeyde olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda ne IGF-1 ne de insülin fibroblast hücre kültürlerinde 2-deoksi D-glukoz alınımını artırmamıştır¹⁰. Bu hücrelerde insülinle sağlanan glukoz alınımının artmış GLUT-1 reseptörlerine karşın defektif olduğu gösterilmiştir¹¹. Buna karşın bu hücrelerde aminoasit alınımının ve DNA'ya timidin eklenmesinin bozulmadığı bu farklı etkilerin insülin reseptörünün veya GLUT-4 glukoz taşıyıcısı yapısındaki farklılardan kaynaklanmadığı gösterilmiştir¹⁰.

Bizim olgumuzda hiperprolaktineminin olması olguda hem prolaktin hem de büyüme hormonu sekresyonu yapabilecek somatotrof adenom olabileceğini düşündürmüştür fakat hem OGGT'de baskılı büyüme hormonu düzeylerinin olması hem de normal IGF-1 düzeyleriyle bu durum dışlanmıştır. Bizim olgumuzda prolaktin yüksekliği açısından makroprolaktineminin

ekarte edilmesi gerekiyordu ancak makroprolaktin bakılmasının teknik olarak imkanı yoktu. İnsülin direnci ve hiperinsülinizmi olan hastalarda akromegalik fenotip belirtilerinin görülmesi enderdir. Literatürde benzer şekilde insülin direnci ile ilişkili akromegalik fenotipin görüldüğü az sayıda vaka sunumu vardır¹². Olgumuzda insülin düzeyleri ve insülin direnci diğer vakalardan farklı olarak daha düşük düzeydeydi. Ancak literatürdeki vakalardaki bulguların derecesiyle karşılaştırma yapabilmemiz olanaklı değildir.

Sonuç olarak; akromegalik fenotipe sahip olan hasta, hiperinsülineminin anabolik ve mitojenik etkilerinin bir göstergesi olarak karşımıza gelebilir ve insülinin bu etkilerinin açıklanması için detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 2004;25:102-152.
- Melmed S. Medical progress: acromegaly. *New England Journal of Medicine* 2006;355:2558-2573.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:526-529.
- Frank SJ, Messina JL. Growth hormone receptor. In: Oppenheim JJ, Feldman M, eds. *Cytokine reference on-line*. London: Academic Press, Harcourt 2002.
- Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell* 1993;74:237-244.
- Ihle JN. The Janus protein tyrosine kinase family and its role in cytokine signaling. *Advances in Immunology* 1995;60:1-35.
- Carter Su C, Schwartz J, Smit LS. Molecular mechanism of growth hormone action. *Annual Review of Physiology* 1996;58:187-207.
- Waxman DJ, Frank SJ. Growth hormone action: signaling via a JAK/STAT-coupled receptor. In: Conn PM, Means A, eds. *Principles of molecular regulation*. Totowa, NJ: Humana Press; 2000;55-83.
- Low L, Chernausk SD, Sperling MA. Acromegaloid patients with type A insulin resistance: parallel defects in insulin and insulin-like growth factor-I receptors and biological responses in cultured fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:329-337.
- JS Flier, DE Moller, AC Moses, et al. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1533-1541.
- Kausch C; Bergemann C; Hamann A; Matthaei S. Insulin-mediated pseudoacromegaly in a patient with severe insulin resistance: association of defective insulin-stimulated glucose transport with impaired phosphatidylinositol 3-kinase activity in fibroblasts. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association* 1999;107:148-154.
- Yaqup A, Yaqup B. Insulin-mediated pseudoacromegaly: a case report and review of the literature. *W V Medical Journal* 2008;104:12-5.