

11213

70



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

RESISTENCIA A LA INSULINA EN
PACIENTES ACROMEGALICOS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

P R E S E N T A :

DR. JOSE EDWIN SOTO PEREZ



IMSS

MEXICO, D. F.,

MAYO DE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Vo Bn

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

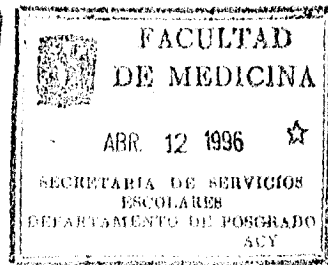
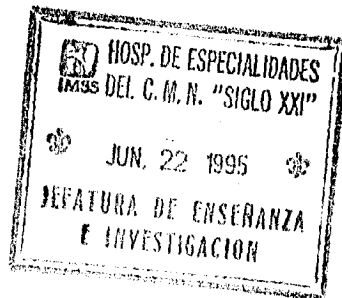
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. NIELS H. WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS

DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. MOISES MERCADO ATRRI
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. GUILLERMO RUIZ VELASCO Y ARANZOLO
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO A LA CLINICA DE NEURO
ENDOCRINOLOGIA DEL SERVICIO DE ENDO -
CRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Wacher

DR. NIELS H. WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS

Zarate

DR. ARTURO ZARATE TREVINO
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Mercado

DR. MOISES MERCADO ATRRI
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Ruiz Velasco

DR. GUILLERMO RUIZ VELASCO Y ARANZOLO
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO A LA CLINICA DE NEURO
ENDOCRINOLOGIA DEL SERVICIO DE ENDO -
CRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSP. DE ESPECIALIDADES
IMSS DEL C. M. N. "SIGLO XXI"
JUN. 22 1995
DIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

FACULTAD
DE MEDICINA
ABR. 12 1996
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
ACU

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por darme fuerzas en los momentos de flaqueza.

A mi madre:

Renalia +

Por su amor eterno y entrega infinita.

A mi padre:

José

Por contribuir solidamente en mi formación integral.

A mi esposa:

Teresa

Por su apoyo incondicional.

A mi hijo:

Giuseppe

Por ser la fuente de mis inspiraciones y alegrías.

A mis hermanos:

Nelva, Janeth y John

Por brindarme su cariño y apoyo permanente

A todas las personas que de alguna forma han contribuido en mi formación especializada.

Agradecimiento especial al Dr. Saul Salinas por su ayuda en la elaboración de esta tesis.

INDICE

	Pág.
ANTECEDENTES.....	1
OBJETIVOS.....	12
MATERIALES Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	17
CONCLUSIONES.....	20
TABLAS.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	24

ANTECEDENTES:

Definición.- La acromegalia fue descrita en la antigüedad, reconocida como típico síndrome clínico por Marie en 1886. El origen hipofisario del trastorno fue confirmado en 1909 por Cushing; quién postuló que la secreción excesiva de hormona promotora del crecimiento era dada por la glándula hipofisaria hiperfuncionante¹. La acromegalia hipofisaria es generalmente causada por secreción excesiva de hormona de crecimiento por un adenoma hipofisario² y es el segundo tipo más común de síndrome de hipersecreción hipofisaria³.

Presentación Clínica:

La acromegalia ocurre con una frecuencia similar en ambos sexos; la edad media al diagnóstico es de aproximadamente 40 años en el hombre y 45 años en la mujer. En los Estados Unidos de América la incidencia anual del trastorno se ha estimado en 3.3 casos por millón de habitantes y la prevalencia en la población es de aproximadamente 66 casos por millón⁴. En Europa la incidencia anual varía entre 1.2 a 3.1 casos por millón y la prevalencia también fluctúa entre 38 a 69 casos por millón⁵.

Las características clínicas de la acromegalia son debidas a los efectos locales de una masa hipofisaria en expansión, así como a los efectos directos e indirectos del exceso de secreción de hormona de crecimiento, incluyendo crecimiento celular somático desordenado y resistencia a la insulina. El engrosamiento de las características faciales, proliferación ósea y la tumefacción de tejidos blandos se desarrollan insidiosamente¹. Otros signos y síntomas de la hipersecreción de hormona de crecimiento incluyen: hiperhidrosis, macroglosia, cefalea, alteraciones visuales, amenorrea, impotencia, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, acrocordones, hipertensión arterial y enfermedad cardiaca, bocio, osteoartritis, neuropatia, síndrome de tunel del carpo y apnea del sueño^{1,5}.

La acromegalia está caracterizada por resistencia a la insulina, debido a los efectos contrarreguladores del exceso de hormona de crecimiento presente en esta condición; esto generalmente lleva a hiperinsulinemia compensatoria. En muchos sujetos, ocurre una compensación casi completa y la tolerancia a la glucosa permanece normal; en algunos la compensación es inadecuada y se desarrolla intolerancia a los carbohidratos, en otros (aproximadamente el 25%) la hiperglucemia clínica ocurre y la disfunción del islote se hace evidente con diabetes mellitus consiguiente⁶. Existe una importante

historia familiar de diabetes en aquellos que desarrollan descompensación franca, sugiriendo que la variabilidad de la compensación pueda tener una base genética. Sin embargo también es posible que la variación en los grados de hipersecreción de hormona de crecimiento y las variaciones en la resistencia a la insulina con respecto al exceso de hormona de crecimiento puedan contribuir a la presencia de intolerancia a los carbohidratos⁶.

Morbi Mortalidad en Acromegalia:

En pacientes acromegálicos la enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte encontrándose en un 24%, la prevalencia de hipertensión arterial es de 45% y se puede encontrar diabetes mellitus hasta en un 25%, asociada con 2.5 veces el riesgo esperado de muerte^{7*}.

La hormona de crecimiento ejerce un efecto antiinsulina; tanto en la utilización de glucosa en los tejidos periféricos (músculo) como sobre la utilización de glucosa esplácica, por lo que un aumento fisiológico o fisiopatológico en los valores plasmáticos de hormona de crecimiento produce intolerancia a la glucosa debido a resistencia a la insulina. La hormona de crecimiento aumenta la lipólisis y esto también se puede agregar al efecto disminuido de la insulina sobre el hígado y los músculos; el mecanismo celular responsable para el efecto de la hormona de crecimiento sobre la acción de la insulina es desconocido, pero el receptor de la

insulina parece no estar involucrado⁹. Los valores de hormona de crecimiento en el plasma pueden estar aumentados en pacientes con diabetes mellitus tipo I⁷ especialmente en aquellos con pobre control metabólico ; en los no diabéticos los niveles de hormona de crecimiento están aumentados durante el estrés⁸; en ambas situaciones esta hormona puede tener un papel clínicamente importante. La acromegalia por hipersecreción de hormona de crecimiento es un estado clinicoraro, estos pacientes sufren de severa resistencia a la insulina y por esta razón frecuentemente presentan diabetes mellitus franca⁹.

En forma relativamente reciente se ha descrito la importancia de una alteración metabólica denominada resistencia a la insulina; entidad caracterizada por un defecto en la sensibilidad tisular a la acción de la insulina, hiperinsulinemia y una relación anormal entre la glucosa y la insulina^{10,11}. En la cual se ha encontrado lo siguiente:

- Hiperinsulinemia
- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa o Diabetes mellitus
- Dislipidemia: aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LBD) y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (LAD).
- Enfermedad vascular arteroesclerótica: enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular periférica .

insulina parece no estar involucrado⁹. Los valores de hormona de crecimiento en el plasma pueden estar aumentados en pacientes con diabetes mellitus tipo I' especialmente en aquellos con pobre control metabólico ; en los no diabéticos los niveles de hormona de crecimiento están aumentados durante el estrés⁹; en ambas situaciones esta hormona puede tener un papel clínicamente importante. La acromegalia por hipersecreción de hormona de crecimiento es un estado clínicoraro, estos pacientes sufren de severa resistencia a la insulina y por esta razón frecuentemente presentan diabetes mellitus franca⁹.

En forma relativamente reciente se ha descrito la importancia de una alteración metabólica denominada resistencia a la insulina; entidad caracterizada por un defecto en la sensibilidad tisular a la acción de la insulina, hiperinsulinemia y una relación anormal entre la glucosa y la insulina^{10,18}. En la cual se ha encontrado lo siguiente:

- Hiperinsulinemia
- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa o Diabetes mellitus
- Dislipidemia: aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LBD) y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (LAD).
- Enfermedad vascular arteroesclerótica: enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular periférica .

Mecanismos de desarrollo de resistencia a la insulina:

En la génesis de la resistencia tisular a la acción de la insulina, se han propuesto numerosos mecanismos que a nivel del receptor y postreceptor impiden una acción eficaz de la insulina. Muchos ya han sido demostrados e incluyen defectos primarios y secundarios: De los primeros se conocen hasta 21 mutaciones en el gen del receptor y existen síndromes genéticos bien diferenciados como el tipo A clásico y otras variantes como el síndrome de Rabson-Medenhall, enanismo congénito, lipodistrofias y pseudoacromegalia, y el síndrome tipo B en el que además existen anticuerpos contra el receptor de insulina^{12,13}. Sin embargo en otras situaciones clínicas más comunes como: obesidad, diabetes mellitus no insulino dependiente, endocrinopatías con secreción hormonal excesiva como en acromegalia, o bien, durante el uso de medicamentos que interfieren con la acción biológica de la insulina, se han invocado otros mecanismos que secundariamente producen resistencia a la insulina^{14,15}.

La demostración de una relación estadística entre resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertensión arterial esencial llevó a investigadores en el área a proponer diversos mecanismos que explicaron la elevación en la presión sanguínea provocada por la acción misma de la hiperinsulinemia crónica, independientemente de su origen. Entre ellos se mencionan los siguientes:

- Elevación en la concentración de las catecolaminas circulantes con aumento de la actividad simpática y por lo tanto, del tono arteriolar^{16,17}.
- Incremento en la resorción tubular renal de sodio con aumento en el volumen plásmatico total^{15,18}.
- Alteraciones en el transporte de cationes por disminución en la actividad de la enzima sodio-potasio ATPasa que condiciona el almacenamiento intracelular excesivo de sodio, así como el aumento de la actividad de la bomba que regula el intercambio de sodio y calcio, aumentando así la sensibilidad del músculo liso vascular de las arteriolas al efecto presor de las catecolaminas, angiotensina II y las cargas de cloruro de sodio¹⁵.
- Proliferación de células musculares lisas vasculares; mediada por factores de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), que condiciona disminución en el lumen de los vasos de resistencia periférica^{15,18}.
- En pacientes acromegálicos; la presencia en la circulación de un factor semejante a la digital, puede afectar el tono arteriolar del músculo liso y ser la única base para explicar la hipertensión arterial¹⁹.

La disfunción cardíaca y la posterior falla del corazón; son comunmente asociadas con la acromegalia y viene a ser la mayor causa de mortalidad de esta enfermedad. La hipertrofia septal asimétrica ocurre en la acromegalia y sugiere el papel directo de la hormona de crecimiento o del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1) para estimular el crecimiento del miocito^{18,19}.

Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes en la acromegalia son: hipertensión arterial, disfunción o hipertrofia del ventrículo izquierdo, síntomas de enfermedad arterial coronaria (angina), y cambios electrocardiográficos que al parecer mejoran con la baja o la normalización de los niveles séricos de hormona de crecimiento producidos por la cirugía, radiación, terapia con drogas o después de apoplejía hipofisiaria espontánea^{20,21}.

Varios autores han reconocido la presencia de esta alteración metabólica en pacientes acromegálicos, así Sónksen y colaboradores en 1967 revisan cambios en la tolerancia a los carbohidratos en pacientes acromegálicos, encontrando hiperinsulinemia de ayuno en 7 de 16 pacientes estudiados (30 μ U/ml), de las cuales solo dos presentaron diabetes mellitus y 6 más tuvieron bajos valores de desaparición de la glucosa plasmática en la prueba de tolerancia a la carga de glucosa intravenosa, lo que sugiere una alteración del

metabolismo de los carbohidratos. En 5 pacientes fue observada una buena respuesta a la cirugía hipofisaria y en otro más la mejoría de la tolerancia a los carbohidratos después de la cirugía fue asociada con retorno a la normalidad de la respuesta de la insulina plasmática²¹.

En 1969 Elkeles y colaboradores en un estudio de 43 pacientes con acromegalia en quienes se realizó curva de tolerancia a la carga de glucosa oral (CTGO), encontraron tolerancia normal en 38 sujetos y diabetes mellitus en 5 pacientes. Al comparar los valores de insulina con 45 controles sanos, se encontró que los valores medios de insulina fueron mayores en los acromegálicos no diabéticos que en los controles, pero sólo en 10 de ellos los valores estuvieron claramente arriba del rango normal²². Ellos reportaron en 6 acromegálicos no diabéticos niveles medios iniciales altos de insulina sérica antes del tratamiento tanto en ayuno (34.5 ± 1.19) como durante la CTGO ($129.3 \pm 1.11 \mu\text{U/ml}$) los cuales disminuyeron después del tratamiento a 17.6 ± 1.11 (ayuno) y a 81.6 ± 1.51 (CTGO).

Diez años más tarde Maneschi F y colaboradores en 1979 en un estudio de 9 pacientes con acromegalia a quienes se practicó una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa y en quienes se midió la tasa de degradación, de distribución de volumen y de descarga

posthepática de insulina encontraron tolerancia normal a la glucosa en 4 pacientes, diabetes mellitus en 5 y compararon los resultados con 7 controles normales. Los acromegálicos mostraron una distribución de volumen de insulina mayor que los normales, así como una mayor tasa de depuración metabólica. Sin embargo, los acromegálicos con diabetes mellitus presentaron tasas de volumen aún mayores y concluyeron que aún encontrando en todos los acromegálicos los siguientes datos: mayor distribución inicial de volumen de insulina, aumento en la tasa de depuración metabólica y mayor tasa de secreción el deterioro en la fase inicial de secreción de insulina y un factor adicional de resistencia periférica independiente de hormona de crecimiento. Sin embargo encontraron solo en diabéticos, por lo tanto se relacionaron más con la diabetes mellitus que con la acromegalia²⁴.

Trimble ER y colaboradores en 1980, en un estudio en 16 pacientes con acromegalia en quienes se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral e infusión de arginina para medir la concentración de glucagón e insulina plasmática en ayuno, encontraron que existió una tendencia de las concentraciones de insulina plasmática en los grupos acromegálicos a ser mayores que en los controles, pero el incremento medido no alcanzó significancia estadística. Sin embargo en los acromegálicos no diabéticos, esta elevación fué significativamente mayor que en los controles a los 15, 30, 60, 90 y 120

minutos; en acromegálicos diabéticos los valores de insulina fueron menores, además los niveles de insulina plasmática en ayuno demostraron una correlación positiva con los niveles de hormona de crecimiento en ayuno y encontraron la presencia de resistencia a la acción de la insulina²⁹.

En 1985 Roelfsema y Frölich estudiaron 23 pacientes acromegálicos en quienes se practicó una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) con medición de insulina plasmática antes y después de la cirugía transesfenoidal y compararon con un grupo control similar en edad y sexo. Encontraron niveles de insulina plasmática preoperatoria significativamente mayores que en el grupo control que disminuyen luego de la cirugía y niveles basales que se normalizaron en todos los pacientes, pero dos años mas tarde 8 pacientes aún mostraron anomalías en la secreción de insulina como la suma integrada y el incremento básico de los niveles de insulina en la CTGO, a pesar de niveles normales de hormona de crecimiento, lo que sugiere que a pesar de la normalización de los niveles de hormona de crecimiento aún existe aumento en la secreción de insulina después de la ingestión de la glucosa oral y esto puede ser el resultado de un aumento en la masa de células beta pancreáticas ó anomalía persistente del estado acromegálico, aunque no puede excluirse totalmente la resistencia periférica a la insulina³⁰.

En 1991 Foss M y colaboradores mostraron en un estudio en 10 pacientes acromegálicos no diabéticos (5 de ellos con tolerancia a la glucosa normal) con técnica de antebrazo combinado con calorimetría indirecta, la presencia de alteraciones en la captación de glucosa por el músculo y en el metabolismo no oxidativo de la glucosa antes de llegar a la intolerancia a la glucosa²⁷.

En 1992 Möller N y colaboradores realizaron un estudio similar por medio de una pinza euglucémica hiperinsulinémica y métodos para medir el gasto de glucosa como calorimetría indirecta y la técnica del antebrazo, evaluaron el metabolismo intermedio con medición de insulina basal y estimulada por sustrato en 6 pacientes con acromegalia, un mes antes y dos meses después de la cirugía y se comparó con 7 sujetos controles. Al compararlos se encontró aumento en las concentraciones de hormona de crecimiento, insulina y péptido C ($p < 0.05$), así como de glucosa plasmática, del gasto de glucosa y una disminución en la captación de glucosa en el antebrazo, además de un aumento del 20% en el gasto de energía, elevación al 50% en las tasas de oxidación de lípidos y del 130% en el gasto o intercambio no oxidativo de la glucosa. Durante la pinza euglucémica se encontró en los pacientes con acromegalia activa una resistencia substancial a la acción de la insulina en el metabolismo de glucosa y de lípidos.

Luego de la cirugía hipofisaria todas las anomalías metabólicas desaparecieron²⁸.

Objetivos:

Con los antecedentes previos y tomando en cuenta el número relativamente alto de pacientes con acromegalia que son tratados en nuestro hospital y en quienes se diagnostica frecuentemente alteración en la tolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia y otras alteraciones metabólicas; se planteó la posibilidad de valorar la presencia de resistencia a la acción de la insulina e intolerancia a los carbohidratos en estos pacientes.

Para realizar esto se estudiaron las concentraciones basales de glucosa e insulina así como la respuesta de las mismas al estímulo de 75 grs. de glucosa oral, antes y después del tratamiento quirúrgico curativo en 27 pacientes.

Materiales y Métodos:

El diseño del estudio fue prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental.

Se estudiaron 27 pacientes de ambos sexos de 25 a 69 años de edad captados en la Clínica de Neuroendocrinología del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social; de agosto de 1992 a agosto de 1993, portadores de acromegalia diagnosticada con los siguientes criterios:

- Falta de supresión de hormona de crecimiento a 75 qrs.de glucosa oral a los 120 minutos a menos de 2 ng/ml.
- Presencia de datos de crecimiento acral.

A estos pacientes se les realizó historia clínica, exploración física y estudios generales de laboratorio (química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina y perfil de lípidos). Además de tomografía axial computada de cráneo y demostración de tumor hipofisario.

Luego de un ayuno de 12 hrs. se administraron 75 grs. de glucosa por via oral y se tomaron muestras de sangre del antebrazo a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. Se midió glucosa inmediatamente y se recolectó suero para medición posterior de hormona de crecimiento e insulina. Este procedimiento fue realizado antes del tratamiento quirúrgico (adenomectomia transesfenoidal) y 3 meses posterior a este.

La glucosa fue cuantificada por el método de glucosa oxidasa y reportada en miligramos/decilitro (valores normales de 60-110). La hormona de crecimiento e insulina se midieron por radioinmunoanálisis con valores normales en ayuno de GH=1.5-7 ng/ml y de insulina=4-25 μ U/ml.

La relación glucosa/insulina (RGI) fue utilizada como índice de sensibilidad a la insulina y se calculó como glucosa en ayuno en mg/dl dividido entre insulina en ayuno en μ U/ml., un valor menor de 6 es indicativo de resistencia a la insulina⁹.

Resultados:

El grupo total de pacientes incluyó 27 sujetos con edad promedio de 43.85 ± 11.19 (25-69 años), 17 mujeres (63%) y 10 hombres (37 %) con el diagnóstico de acromegalia por cuadro clínico y falta de supresión de hormona de crecimiento durante la CTGO. De estos 19 presentaron tolerancia normal a la glucosa (70.3%), 6 con intolerancia a carbohidratos (22.2%) y 2 con DM (7.4%). Los pacientes diabéticos fueron excluidos de todos los análisis subsecuentes; por lo que el grupo total se clasificó I (normales) y II (intolerantes).

Los niveles basales de hormona de crecimiento preoperatorios para el grupo total (n=25) fueron en promedio de 14.50 ± 9.34 ng/dl y postoperatorios de 3.81 ± 4.97 ng/dl; encontrándose diferencia significativa ($p=0.0000002$). En los valores de insulina basal pre y postoperatorio se encontró la misma diferencia significativa (37.20 ± 17.45 vs 16.24 ± 6.25 μ U/ml; $p=0.0000001$), así como en los niveles de glucosa (112.44 ± 14.93 vs 100.12 ± 12.59 mg/dl; $P=0.00001$).

En la tabla 1 y 2 se muestran los valores promedio y DE de hormona de crecimiento, glucosa e insulina basales y RGI de ayuno en los grupos I y II en el pre y postoperatorio.

Dado que la sensibilidad y secreción de insulina ya se encuentran alteradas en el sujeto portador de intolerancia a los carbohidratos y la dificultad para utilizar el índice RGI en estos individuos, realizamos un análisis de t de student para comparar los valores pre y postoperatorios solo en el grupo con tolerancia normal a la glucosa. Se encontraron diferencias significativas se encontraron entre los niveles de glucosa, insulina, hormona de crecimiento y el índice RGI (tabla 3).

Los 27 sujetos que fueron intervenidos quirúrgicamente (resección transesfenoidal) y estudiados nuevamente 3 meses después. De acuerdo al criterio de curación aceptado como la supresión de hormona de crecimiento a las 2 horas a niveles < de 2 ng/ml, hubo curación en 22 pacientes (81.48%), 3 (11.1%) no se curaron y 2 (7.4%) se encuentran aún en estudio.

Discusión:

La acromegalia en nuestro medio es un padecimiento raro, sin embargo es un trastorno progresivamente mortal debido a las alteraciones metabólicas y cardiovasculares que produce. Su número en centros de referencia es importante de ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento oportunos para evitar o controlar las repercusiones de orden metabólico que provoca y de esta forma disminuir la morbimortalidad a que esta asociada.

La resistencia a la insulina es una alteración común en estos pacientes y suele acompañarse de hipertensión arterial (63%) en nuestra serie, intolerancia a la glucosa (29.6%), obesidad (promedio de IMC= 28.24 ± 3.88), dislipidemia y una mayor mortalidad cardiovascular (no considerados en este estudio). La sensibilidad a la insulina puede ser evaluada por varios métodos como la pinza euglucémica a la insulina, la técnica del modelo mínimo, etc. ²⁰, pero en nuestro medio la utilización del índice RGI resulta mucho más accesible²¹, un valor < de 6 indica resistencia a la acción de esta hormona pero debe utilizarse solo en individuos con tolerancia normal a la glucosa.

Este estudio tuvo como objetivo valorar la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa en sujetos portadores de acromegalia. Al observar los niveles de hormona de crecimiento en ayuno tanto en el grupo normal como en los individuos con intolerancia a la glucosa y compararlos con los valores en el postoperatorio se encontraron diferencias significativas ($p=0.0000002$) que corroboran la hipersecreción no supresible de hormona de crecimiento en estos pacientes antes de recibir tratamiento y que se acompañó característicamente de elevaciones paralelas en glucosa e insulina ($p= 0.00001$, $p= 0.0000001$ respectivamente). Este estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia seguramente condicionado por el exceso de hormona de crecimiento pudo ser evaluado por la RGI < de 6 en el grupo con tolerancia normal a la glucosa (\bar{x} , DE preoperatorio de 3.57 ± 1.61), y que mejoró en la evaluación postoperatoria (\bar{x} , DE de 6.76 ± 2.96) ($p= 0.00002$), sin utilizar ninguna otra maniobra terapéutica. Esto refuerza el concepto del exceso de hormona de crecimiento como promotor de resistencia a la insulina.

La glucosa presentó una reducción también significativa en sus valores basales. En relación a la tolerancia a la glucosa en sujetos intolerantes se observó que en la CTGO a los 3 meses 4 mejoraron y 2 siguieron con intolerancia.

Aún cuando no todos los pacientes mostraron curación de acuerdo a criterios bioquímicos de supresión de hormona de crecimiento todos mostraron reducción en los niveles basales de esta hormona lo que explicaría la reducción concomitante en los niveles de glucosa y de insulina.

En conclusión la acromegalia condiciona un mayor riesgo cardiovascular, los mecanismos implicados indudablemente son múltiples, desde la influencia misma de la hormona de crecimiento y de los factores de crecimiento insulinoideos sobre el desarrollo de hipertensión y una aterosclerosis acelerada hasta como hemos visto en este estudio la presencia de otras alteraciones metabólicas asociadas, en particular la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y todos los trastornos en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y factores que intervienen en la trombogénesis que les han sido atribuidos.

Conclusiones:

- 1.- La acromegalia en nuestro medio se acompaña en un alto porcentaje de hipertensión arterial (63 %), intolerancia a carbohidratos (29.6%) y obesidad,(nuestro grupo presentó un IMC de 28.24 ± 3.38 , \bar{x} y DE).
- 2.- Como resultado de nuestro estudio la resistencia a la insulina se presentó en el 94.7% de los individuos con tolerancia normal a la glucosa (94.7 % Vs 36.8% post quirúrgico).
- 3.- La resección quirúrgica del adenoma secretor de hormona de crecimiento abate los niveles elevados de esta hormona y esto se acompaña de mejoría en la sensibilidad a la insulina y en la tolerancia a la glucosa.
- 4.- Finalmente, la resistencia a la insulina puede ser otro mecanismo por el cual la hipersecreción de hormona de crecimiento condiciona mayor morbimortalidad metabólica y cardiovascular en estos pacientes.

Tabla 1. Evaluación Preoperatoria:

	Grupo I		Grupo II	
Hormona de crecimiento	14.932	9.764	13.167	8.539
Glucosa	111.05	13.665	116.83	19.167
Insulina	36.816	17.435	38.617	19.302
RG/I	3.579	1.611		
	(*) \bar{x}	DE	\bar{x}	DE

Tabla 2.Evaluación Postoperatoria:

	Grupo I		Grupo II	
Hormona de Crecimiento	3.863	5.574	3.650	2.649
Glucosa	99.950	12.186	100.67	15.055
Insulina	16.800	6.270	14.483	6.445
RG/I	6.763	2.963		

(*) \bar{x} DE \bar{x} DE

Tabla 3. Evaluación pre y post operatoria en el Gr.1 (*)

	Pre Operatorio		Post Operatorio		
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Hormona de Crecimiento	14.932	9.764	3.863	5.574	p=0.000001
Glucosa	111.05	13.665	99.950	12.186	p=0.000005
Insulina	36.816	17.435	16.800	6.270	p=0.000002
RGI	3.579	1.611	6.763	2.963	p=0.00002

(*) t student

BIBLIOGRAFIA:

1. Melmed S. Acromegaly. N Eng J Med 1990; 5:966-975.
2. Melmed S. Etiology of pituitary acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 539-555.
3. Frohman LA. Therapeutic options in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1990; 72 (# 6): 1175-1180.
4. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: An epidemiological study. J Endocrinol Invest 1993; 16: 181-187.
5. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21 (#3): 597- 614.
6. Walum BJ, Kahn SE, Macculloch DK, Porte Jr.D. Insulin secretion in the normal and diabetic human. En: Int Textbook of Diabetes Mellitus 1992.Ed John Wiley and Sons; 295.
7. Ezzat SH, Melmed S. Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia ?. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72 (# 2): 245-249.

8. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser FR. Mortality in acromegaly. Q J Med 1970; 39: 1-16.
9. Bec-Nielsen H. Clinical disorders of insulin resistance. In: Int Textbook of Diabetes Mellitus 1992. Ed John Wiley and Sons; 533-534.
10. Karam J. Type II diabetes and syndrome x. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21 (# 2): 309-350.
11. Reaven GM, Hofman BB. A role for insulin in etiology and course of hypertension. Lancet 1987; 11: 435-436.
12. Flier JS. Insulin receptors and insulin resistance. Ann Rev Med 1983; 34: 145-160.
13. Möller DE, Flier JB. Insulin resistance: mechanisms, syndromes and implications. N Eng J Med 1991; 325: 13.
14. Reaven GM, Banting. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.

15. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: A multifacetal syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic heart disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
16. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Lansberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal men. *Diabetes* 1981; 30: 219-225.
17. Shade DS, Argoud GM. Clinical insulin resistance. En: *Int textbook of Diabetes Mellitus 1992*. Ed John Wiley and Sons; 1073-1084.
18. Reaven GM. Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14 (# 4): 33-38.
19. Deray G, Rieu M, Devynck MA, et al. Evidence of an endogenous digitalis-like factor in the plasma of patients with acromegaly. *N Eng J Med* 1987; 316: 375-380.
20. Jones EA, Aloia JF, Lane FJ. Evidence of clinical heart muscle dysfunction in acromegaly. *Chest* 1975; 67: 190-194.
21. Klein I, Ojamaa K. Cardiovascular manifestations of endocrine disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 339-342.

22. Sönksen PH, Greenwood FC, Ellis JP, Lowy C, Rutherford A, Nabarro DN. Chances of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1418-1430.
23. Elkeles RS, Wright AD, Lowy C, Fraser TR. Serum insulin in acromegaly. *Lancet* 1969; 20: 615-618.
24. Maneschi F, Pilo A, Navalesi R. A kinetic analysis of plasma insulin disappearance and glucose induced insulin delivery rate in diabetic and nondiabetic acromegalics. *Metabolism* 1979; 28: 1011-1022.
25. Trimble ER, Atkinson AB, Buchanan KD, Hadden DR. Plasma glucagon and insulin concentrations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 626-631.
26. Roelfsema F, Frölich M. Glucose tolerance and plasma immunoreactive insulin levels in acromegalics before and after selective transsphenoidal surgery. *Clinical Endocrinology* 1985; 22: 531-537.

27. Foss MC, Saad MJA, Paccola GMGF, Paula FJA, Piccinato CE, Moreira AC. Pheripheral glucose metabolism in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 1048-1053.
28. Möller N, Shmitz O, Jörgensen JOL, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, Alberti KGMM, Weeke J. Basal and insulin stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenemectomy. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1012-1019.
29. Caro JF. Insulin resistance in obese and non obese men. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691-695.
30. Vazquez CC, Salinas OS, Brito ZOR, Rosso JM. Síndrome de resistencia a la insulina e hipertensión arterial sistémica. Revista de Endocrinología y Nutrición 1993; 1(1): 2-7.