

**Lucio Vilar Rabelo Filho**



**FREQÜÊNCIA DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR  
CLÁSSICOS E NÃO-CLÁSSICOS EM PORTADORES DE  
ACROMEGALIA**

Tese apresentada no Curso de Pós Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como  
requisito parcial para a obtenção do título de Doutor

Orientadora

*Profa. Dra. Luciana Anselmi Naves*

**BRASÍLIA  
2007**

# DEDICATÓRIA

À **Ceça**, minha doce e cara metade e maior incentivadora, que enormemente contribuiu para meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus filhos, **Bruno, Felipe e Clarice**; sem eles, nenhuma conquista teria o mesmo valor.

# AGRADECIMENTOS

- À Profa. Dra **Luciana Ansaneli Naves** expresso minhas infinitas gratidão e admiração por seu incansável incentivo e, principalmente, por sua amizade, generosidade, dedicação, paciência e abdicação de seu tempo em prol deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. **Luiz Augusto Casulari**, meus sinceros agradecimentos por sua inestimável colaboração na elaboração e conclusão deste trabalho.
- Aos *médicos residentes* do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE e do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da UNB, pela gentil e competente colaboração no atendimento dos pacientes envolvidos neste estudo.
- Ao **Prof. Carlos Luna**, pela análise estatística dos dados, dedicação e disponibilidade.
- Ao **Laboratório e Instituto Sabin** por gentilmente realizar em Brasília todos os exames bioquímicos e hormonais.
- Às amigas **Márcia e Mércia Virgínio**, pela grandiosa ajuda e presteza na diagramação desta tese.
- A **todas as pessoas** que contribuíram de diversas maneiras na realização deste estudo, meus sinceros agradecimentos.

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>07</b>
<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>08</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>09</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>10</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>13</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2. LITERATURA.....</b>	<b>22</b>
2.1 Etiologia.....	23
2.1.1 Acromegalia familiar.....	23
2.1.2 Síndrome de McCune-Albright.....	24
2.2 Epidemiologia.....	25
2.3 Manifestações clínicas.....	26
2.3.1 Gigantismo.....	28
2.4 Diagnóstico.....	29
2.4.1 Dosagem do GH Basal.....	29
2.4.2 Dosagem do GH durante o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG).....	30
2.4.3 Dosagem do IGF-I.....	31
2.4.4 Dosagem da IGF-BP3.....	32
2.4.5 Dosagem do GHRH.....	32
2.4.6 Exames de Imagem.....	32
2.5 Diagnostico diferencial.....	34
2.5.1 Diferentes Causas de Acromegalia.....	34
2.5.2 Outras Causas de Hipersecreção do GH.....	34
2.5.3 Patologias que Cursam com Manifestações Clínicas Similares.....	35
2.6 Tratamento.....	35
2.6.1 Cirurgia.....	36
2.6.1.1 Eficácia.....	36
2.6.2 Complicações.....	37
2.6.3 Radioterapia.....	37
2.6.3.1 Eficácia clínica.....	37

2.6.3.2 Efeitos adversos.....	38
2.6.4 Tratamento medicamentoso.....	39
2.6.4.1 Análogos da Somatostatina.....	40
2.6.4.2 Análogos da Dopaminérgicos.....	41
2.6.4.3 Antagonistas do Receptor do GH.....	43
2.7 Complicações.....	44
2.7.1 Complicações respiratórias.....	45
2.7.2 Complicações endócrinas.....	46
2.7.3 Complicações metabólicas.....	47
2.7.4 Complicações neoplásicas.....	47
2.7.5 Complicações cardiovasculares.....	48
<b>3. RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....</b>	<b>51</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>54</b>
4.1 Objetivo geral.....	55
4.2 Objetivos específicos.....	55
<b>5. PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>56</b>
5.1 Local do estudo.....	57
5.2 Tipo do estudo.....	57
5.3 Seleção.....	57
5.3.1 Critérios de inclusão.....	58
5.3.2 Critérios de exclusão.....	59
5.4 Procedimentos técnicos.....	59
5.5 Ensaios.....	61
5.6 Procedimento éticos.....	61
5.7 Procedimentos analíticos.....	62
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>63</b>
6.1 Idade, sexo, pressão arterial e índice de massa corpórea.....	64
6.2 Fatores de risco cardiovascular.....	64
6.2.1 Perfil lipídico e níveis de lipoproteína(a).....	67
6.2.2 Tolerância à glicose e sensibilidade insulínica.....	69
6.2.3 Homocisteína.....	72
6.2.4 Proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us).....	73
6.2.5 Marcadores Trombóticos.....	73
6.3. Níveis de GH e IGF-I e Correlação do GH e IGF-I com os parâmetros bioquímicos.....	74
6.4 Influência do tratamento sobre os fatores de risco cardiovascular.....	75

---

<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>79</b>
<b>8. CONCLUSÃO.....</b>	<b>88</b>
<b>9.REFERÊNCIAS.....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>120</b>
ANEXO 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	121
ANEXO 2. Manuscrito Submetido à Publicação no Endocrine Practice .....	124
ANEXO 3. Aceitação do Manuscrito para Publicação no Endocrine Practice.....	142

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AIP	<i>Aryl hydrocarbon receptor interacting protein</i>
CRH	Hormônio liberador da corticotrofina
CT	Colesterol total
DP	Desvio-padrão
GH	Hormônio de crescimento
GHRH	Hormônio liberador do hormônio de crescimento
GnRH	Hormônio liberador das gonadotrofinas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-c	Colesterol HDL
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
IGF-I	Fator de crescimento insulina-símile
IGF-BP3	Proteína de ligação do IGF-I
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Colesterol LDL
NCEP-ATPIII	Programa Nacional de Educação em Colesterol (Painel de Tratamento para Adultos III)
PCR-us	Proteína C reativa ultra-sensível
PTH	Hormônio paratiróideo
TG	Triglicerídeos
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
TRH	Hormônio liberador da tirotrófina
TSH	Hormônio estimulador da tireóide
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VLDL-c	Colesterol VLDL

# LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Manifestações da acromegalia em 100 pacientes.....	26
<b>Quadro 2</b>	Diagnóstico bioquímico da acromegalia.....	30
<b>Quadro 3</b>	Diagnóstico diferencial da acromegalia.....	34
<b>Quadro 4</b>	Opções de tratamento para a acromegalia.....	36
<b>Quadro 5</b>	Complicações da acromegalia.....	44



# LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características gerais dos pacientes com acromegalia e o grupo controle.	62
<b>Tabela 2</b>	Freqüência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos e no grupo controle.....	63
<b>Tabela 3</b>	Freqüência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos segundo o sexo.....	64
<b>Tabela 4</b>	Coeficiente de correlação entre os níveis séricos dos parâmetros bioquímicos e a idade nos pacientes acromegálicos.....	65
<b>Tabela 5</b>	Análise comparativa dos níveis séricos dos parâmetros bioquímicos relacionados ao metabolismo lipídico e nos pacientes acromegálicos e no grupo controle.....	66
<b>Tabela 6</b>	Comparação da freqüência de fatores de risco cardiovascular primariamente relacionados ao metabolismo lipídico nos pacientes acromegálicos e no grupo controle.....	67
<b>Tabela 7</b>	Comparação da freqüência de fatores de risco cardiovascular em pacientes acromegálicos com e sem diabetes melito.....	69
<b>Tabela 8</b>	Comparação da freqüência de fatores de risco cardiovascular em pacientes com acromegalia de acordo com o índice HOMA-IR.....	70
<b>Tabela 9</b>	Análise comparativa dos níveis séricos dos parâmetros bioquímicos primariamente relacionados à trombogênese nos pacientes acromegálicos e no grupo controle.....	71
<b>Tabela 10</b>	Comparação da freqüência de fatores de risco cardiovascular primariamente relacionados à trombogênese nos pacientes acromegálicos e no grupo controle.....	72
<b>Tabela 11</b>	Coeficientes de correlação nos pacientes acromegálicos entre os níveis dos parâmetros bioquímicos e os níveis de GH e IGF-I.....	73
<b>Tabela 12</b>	Freqüência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos de acordo com a realização prévia ou não de tratamento.	74
<b>Tabela 13</b>	Freqüência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos de acordocom o tipo de tratamento realizado (cirurgia ou cirurgia + radioterapia).....	75
<b>Tabela 14</b>	Influência da terapia com octreotida LAR sobre a freqüência de fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos.....	76

# RESUMO

**Contexto:** A acromegalia é uma doença crônica que resulta da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento insulina-símile I (IGF-I). Está associada à redução da expectativa de vida e a elevadas morbidade e mortalidade cardiovasculares cuja patogênese não está plenamente entendida. A acromegalia pode se acompanhar de uma miocardiopatia específica, caracterizada principalmente por hipertrofia do ventrículo esquerdo. Também estão frequentemente presentes outros fatores de risco cardiovasculares, tais como, alteração do perfil lipídico (principalmente, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL e incremento do número de partículas de LDL pequenas e densas) e aumento dos níveis séricos de lipoproteína(a)), diabetes melito e hipertensão. As complicações cardiovasculares respondem por 60% das mortes nos pacientes acromegálicos. Entretanto, o papel da aterosclerose na patogênese das complicações cardiovasculares da acromegalia ainda não está estabelecido. De fato, as alterações nos níveis séricos dos lipídes e lipoproteínas descritas na acromegalia são inconsistentes e discordantes. Além disso, dados sobre os chamados fatores de risco cardiovascular emergentes ou não-clássicos (p.ex., proteína C reativa, homocisteína e fatores homeostáticos) são limitados e conflitantes.

**Objetivo:** O objetivo principal deste estudo é avaliar em portadores de acromegalia a frequência de fatores de risco cardiovascular metabólicos *clássicos* (níveis elevados do colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL e triglicérides, diabetes melito e baixos valores do colesterol HDL) e *não-clássicos* (valores elevados de proteína C reativa ultrasensível, HOMA-IR, homocisteína, lipoproteína(a) e fibrinogênio, além de níveis baixos de antitrombina III, proteína C e proteína S).

**Pacientes e Métodos:** Sessenta e dois pacientes acromegálicos (50 com acromegalia ativa e 12 com acromegalia controlada) e um grupo controle composto por 36 indivíduos

saudáveis foram submetidos à dosagem dos lípides, glicemia de jejum, insulina (para determinação do índice HOMA-IR), lipoproteína(a), proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us), homocisteína e parâmetros primariamente relacionados à trombogênese (fibrinogênio, antitrombina III, proteína C e proteína S), bem como GH e IGF-I.

**Resultados:** Comparados ao grupo controle, os pacientes com acromegalia ativa apresentaram valores significativamente mais elevados de glicemia de jejum ( $129,0 \pm 53,7$  vs.  $88,9 \pm 9,3$ ;  $p = 0,048$ ), colesterol total ( $205,0 \pm 46,5$  vs.  $179,5 \pm 29,4$  mg/dL;  $p = 0,010$ ), colesterol LDL ( $127,1 \pm 38,5$  vs.  $102,8 \pm 27,0$  mg/dL;  $p = 0,004$ ), colesterol VLDL ( $112,8 \pm 22,2$  vs.  $22,5 \pm 8,0$  mg/dL;  $p < 0,001$ ), triglicerídeos ( $223,4 \pm 107,4$  vs.  $110,9 \pm 45,3$  mg/dL;  $p < 0,001$ ), lipoproteína(a) ( $85,1 \pm 56,1$  vs.  $27,6 \pm 32,1$  mg/dL;  $p = 0,023$ ), fibrinogênio ( $434,8 \pm 117,6$  vs.  $314,3 \pm 65,8$  mg/dL;  $p = 0,008$ ) e HOMA-IR ( $3,8 \pm 2,6$  vs.  $1,6 \pm 1,1$ ;  $p = 0,032$ ), bem como níveis mais baixos de colesterol HDL ( $44,6 \pm 9,9$  vs.  $55,6 \pm 10,3$  mg/dL;  $p < 0,001$ ) e proteína S ( $71,9 \pm 24,7$  vs.  $99,6 \pm 12,9\%$ ;  $p = 0,041$ ). Em ambos os grupos, os níveis de homocisteína, antitrombina III, proteína C e PCR-us foram similares. Além disso, pacientes com acromegalia ativa, em comparação àqueles com acromegalia controlada, apresentaram valores significativamente mais elevados de glicemia de jejum ( $129,0 \pm 53,7$  vs.  $93,8 \pm 11,1$  mg/dL;  $p = 0,048$ ), HOMA-IR ( $3,8 \pm 2,6$  vs.  $1,8 \pm 1,0$ ;  $p = 0,032$ ), fibrinogênio ( $434,8 \pm 117,6$  vs.  $316,0 \pm 78,9$  mg/dL;  $p = 0,008$ ), colesterol VLDL ( $112,8 \pm 22,2$  vs.  $44,2 \pm 14,3$  mg/dL;  $p < 0,001$ ) e lipoproteína(a) ( $85,1 \pm 56,1$  vs.  $25,5 \pm 15,8$  mg/dL;  $p = 0,023$ ) porém níveis significativamente mais baixos de colesterol HDL ( $44,6 \pm 9,9$  vs.  $45,3 \pm 14,0$  mg/dL;  $p < 0,001$ ), proteína S ( $71,9 \pm 24,7$  vs.  $78,5 \pm 18,7\%$ ;  $p = 0,041$ ) e PCR-us ( $1,3 \pm 1,6$  vs.  $3,9 \pm 1,7$  mg/L;  $p < 0,001$ ).

Os seguintes fatores de risco foram significativamente mais comuns na acromegalia ativa do que na acromegalia controlada e no grupo controle: níveis baixos de colesterol HDL em homens (40,0% vs. 25,0% e 6,7%;  $p = 0,048$ ) e em mulheres (80,0% vs. 50,0% e 14,3%;  $p$

=0,044), níveis baixos de proteína S (44,0% vs. 18,0% e 0,0%; p =0,031), diabetes melito (16,0% vs. 8,3% e 0,0%; p =0,027), glicemia de jejum alterada (30,0% vs. 8,3% e 11,1%; p = 0,014), HOMA-IR >2,71 (36,0% vs. 16,7% e 11,1%; p =0,014), bem como valores elevados de colesterol VLDL (100,0% vs. 50,0% e 12,9%; p =0,041), triglicerídeos (56,0% vs. 33,3% e 22,2%; p =0,042) e lipoproteína(a) (66,0% vs. 30,0% e 27,7%; p =0,038). Adicionalmente, o risco cardiovascular, avaliado pelo escore de Framingham, foi significativamente maior nos portadores de acromegalia ativa do que naqueles com acromegalia controlada.

**Conclusão:** Em comparação ao grupo controle e aos pacientes com acromegalia controlada, os pacientes com acromegalia ativa apresentaram uma frequência de fatores de risco cardiovascular clássicos e não-clássicos significativamente maior. Esses achados reforçam a importância da normalização dos níveis de GH e IGF-I na redução das complicações cardiovasculares da acromegalia.

# ABSTRACT

**Context:** Acromegaly is a chronic disease that results from growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I) hypersecretion. It is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality whose pathogenesis is not fully understood. Acromegaly is characterized by the association of a specific cardiomyopathy, mainly represented by concentric hypertrophy of the left ventricle. Other cardiovascular risk factors are also often present, such as altered lipid profile (in particular, low high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels, hypertriglyceridemia and high small dense low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels), high levels of lipoprotein(a), diabetes mellitus and hypertension. Cardiovascular complications are responsible for 60% of deaths in acromegalic patients. However, the role of atherosclerosis in the pathogenesis of cardiovascular complications of acromegaly is not yet fully established. In fact, the changes in the concentrations of serum lipids and lipoproteins described in acromegaly have been rather inconsistent and discordant. Moreover, data on the so-called emerging or non-classical cardiovascular risk factors (for example, C-reactive protein, homocysteine and homeostatic factors) are limited and conflicting.

**Objective:** The main objective of this study was to evaluate in patients with acromegaly the prevalence of metabolic cardiovascular risk factors, both the classical ones (high levels of total cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol and triglycerides, diabetes mellitus and low HDL cholesterol levels) and non-classical ones (high values of high sensitivity C-reactive protein, HOMA-IR, homocysteine, lipoprotein(a) and fibrinogen, as well as low levels of antithrombin III, protein C and protein S).

**Patients and Methods:** Sixty-two acromegalic patients (50 with active acromegaly and 12 with controlled acromegaly) and a control group that included 36 healthy subjects were submitted to the measurement of lipids, fasting plasma glucose, insulin (to determine HOMA-IR index), lipoprotein(a), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), homocysteine and parameters primarily related to thrombogenesis (fibrinogen, antithrombin III, protein C and protein S), as well as GH and IGF-I levels.

**Results:** Compared to control group, patients with active acromegaly presented with significantly higher values of fasting plasma glucose ( $129.0 \pm 53.7$  vs.  $88.9 \pm 9.3$ ;  $p = 0.048$ ), total cholesterol ( $205.0 \pm 46.5$  vs.  $179.5 \pm 29.4$  mg/dL;  $p = 0.010$ ), LDL cholesterol ( $127.1 \pm 38.5$  vs.  $102.8 \pm 27.0$  mg/dL;  $p = 0.004$ ), VLDL cholesterol ( $112.8 \pm 22.2$  vs.  $22.5 \pm 8.0$  mg/dL;  $p < 0.001$ ), triglycerides ( $223.4 \pm 107.4$  vs.  $110.9 \pm 45.3$  mg/dL;  $p < 0.001$ ), lipoprotein(a) ( $85.1 \pm 56.1$  vs.  $27.6 \pm 32.1$  mg/dL;  $p = 0.023$ ), fibrinogen ( $434.8 \pm 117.6$  vs.  $314.3 \pm 65.8$  mg/dL;  $p = 0.008$ ) and HOMA-IR ( $3.8 \pm 2.6$  vs.  $1.6 \pm 1.1$ ;  $p = 0.032$ ), as well as lower levels of HDL cholesterol ( $44.6 \pm 9.9$  vs.  $55.6 \pm 10.3$  mg/dL;  $p < 0.001$ ) and protein S ( $71.9 \pm 24.7$  vs.  $99.6 \pm 12.9\%$ ;  $p = 0.041$ ). In both groups, the levels of homocysteine, antithrombin III, protein C and hs-CRP were similar. Moreover, patients with active acromegaly, compared to those with controlled acromegaly, presented with significantly higher values of fasting plasma glucose ( $129.0 \pm 53.7$  vs.  $93.8 \pm 11.1$  mg/dL;  $p = 0.048$ ), HOMA-IR ( $3.8 \pm 2.6$  vs.  $1.8 \pm 1.0$ ;  $p = 0.032$ ), fibrinogen ( $434.8 \pm 117.6$  vs.  $316.0 \pm 78.9$  mg/dL;  $p = 0.008$ ), VLDL cholesterol ( $112.8 \pm 22.2$  vs.  $44.2 \pm 14.3$  mg/dL;  $p < 0.001$ ) and lipoprotein(a) ( $85.1 \pm 56.1$  vs.  $25.5 \pm 15.8$  mg/dL;  $p = 0.023$ ) but with significantly lower levels of HDL cholesterol ( $44.6 \pm 9.9$  vs.  $45.3 \pm 14.0$  mg/dL;  $p < 0.001$ ), protein S ( $71.9 \pm 24.7$  vs.  $78.5 \pm 18.7\%$ ;  $p = 0.041$ ) and hsCRP ( $1.3 \pm 1.6$  vs.  $3.9 \pm 1.7$  mg/L;  $p < 0.001$ ).

The following cardiovascular risk factors were significantly more common in active acromegaly than in controlled acromegaly and in the control group: low levels of HDL

cholesterol in men (40.0% vs. 25.0% and 6.7%;  $p=0.048$ ) and women (80.0% vs. 50.0% and 14.3%;  $p=0.044$ ), low levels of protein S (44.0% vs. 18.0% and 0.0%;  $p=0.031$ ), diabetes mellitus (16.0% vs. 8.3% and 0.0%;  $p=0.027$ ), impaired fasting glycemia (30.0% vs. 8.3% and 11.1%;  $p=0.014$ ), HOMA-IR  $>2.71$  (36.0% vs. 16.7% and 11.1%;  $p=0.014$ ), as well as high levels of VLDL cholesterol (100.0% vs. 50.0% and 12.9%;  $p=0.041$ ), triglycerides (56.0% vs. 33.3% and 22.2%;  $p=0.042$ ) and lipoprotein(a) (66.0% vs. 30.0% and 27.7%;  $p=0.038$ ). Furthermore, the cardiovascular risk, evaluated through the Framingham score, was significantly higher in patients with active acromegaly than in those with controlled acromegaly.

**Conclusion:** Compared to the control group and patients with controlled acromegaly, patients with active acromegaly had a significantly higher frequency of classical and non-classical cardiovascular risk factors. These findings highlight the importance of the normalization of GH and IGF-I levels in order to reduce cardiovascular complications of acromegaly.

# INTRODUÇÃO



A doença cardiovascular aterosclerótica representa a principal causa de morte nos países industrializados (WILSON, 2004) e no Brasil (SANTOS FILHO et al., 2002) Os mecanismos envolvidos na formação da placa ateromatosa são múltiplos e incluem o acúmulo subendotelial de lípidos, distúrbios da ação insulínica, um processo inflamatório crônico e alterações na coagulação e fibrinólise (SCHWARTZ e REAVEN, 2006).

Fatores de risco clássicos ou tradicionais para a doença cardiovascular aterosclerótica são as dislipidemias (particularmente, elevação do colesterol LDL e diminuição do colesterol HDL), hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes melito, obesidade, sedentarismo, história familiar de doença coronariana e sexo masculino (CASTELLI, 1984; LEVY, 1988; EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001; PIEGAS et al., 2003; AVEZUM et al., 2005; SCHWARTZ e REAVEN, 2006). Além disso, pacientes com a síndrome metabólica, cujas principais manifestações são obesidade abdominal, resistência insulínica, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL, hipertensão e intolerância à glicose, comprovadamente, têm risco aumentado para diabetes melito tipo 2 e doença cardiovascular (WILSON et al., 2005; DEMACKER, 2007; LORENZO et al., 2007)

Os fatores de risco clássicos são capazes de predizer menos de 50% dos eventos cardiovasculares (OLIVEIRA, 2005). Assim, nos últimos anos, novos marcadores séricos foram associados ao surgimento da doença cardiovascular aterosclerótica. Eles têm sido denominados de fatores de risco emergentes, não-tradicionais ou não-clássicos e incluem níveis elevados de proteína C reativa, lipoproteína(a), homocisteína, partículas de LDL pequenas e densas, apolipoproteína B e fatores homeostáticos (p.ex., fibrinogênio, fator de von Willebrand e complexos trombina-antitrombina), bem como glicemia de jejum alterada, entre outros (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001; HOMOCYSTEINE STUDIES

COLLABORATION, 2002; WILSON, 2004; O'CALLAGHAN et al., 2005; OLIVEIRA, 2005; ENAS et al., 2006; FARADAY et al., 2006; LEVINE, 2006; MANRESA et al., 2006; MORANGE et al., 2006; WILSON et al., 2006; DE FERRANTI e RIFAI, 2007). Pacientes com glicemia de jejum alterada têm risco elevado para evoluírem para o diabetes melito mas existem dados discordantes se eles estariam mais propensos ou não desenvolverem doença cardiovascular aterosclerótica (BLAKE et al., 2004; HARDING et al., 2006; KIM et al., 2006; LEITER, 2006). Agentes infecciosos (p.ex., citomegalovírus, Chlamydia pneumoniae e Helicobacter pylori), resistência ao ácido acetil-salicílico e deficiência de antioxidantes são outros supostos fatores de risco para aterosclerose (OLIVEIRA, 2005; RAHEL et al., 2005; KOWALSKI et al., 2006).

A acromegalia é uma doença crônica debilitante e desfigurante que resulta da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento insulina-símile I (IGF-I) (MELMED, 2006; MELMED et al., 2006). Está associada à redução da expectativa de vida e a elevadas morbidade e mortalidade cardiovasculares cuja patogênese não está plenamente entendida (WRIGHT et al., 1970; SACCÀ et al., 1994; KAUPPINEN-MAKELIN et al., 2005). As complicações cardiovasculares respondem por 60% das mortes nos pacientes acromegálicos (COLAO et al., 2004; SCACCHI e CAVAGNINI, 2006).

A acromegalia pode se acompanhar de uma miocardiopatia específica, caracterizada principalmente por hipertrofia do ventrículo esquerdo, além de outros distúrbios, como arritmias e diminuição de ambos enchimento diastólico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (COLAO et al., 2001a; DAMJANOVIC et al., 2002; COLAO et al., 2004). Também estão frequentemente presentes outros fatores de risco cardiovasculares, tais como, alteração do perfil lipídico (principalmente, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL e incremento do número de partículas de LDL pequenas e densas) e aumento dos níveis séricos

de lipoproteína(a) (NIKKILA et al., 1975; TAKEDA et al., 1982; TAN et al., 1997; MAFFEI et al., 1999; AROSIO et al., 2000; TAMBURRANO et al., 2002).

As alterações nos níveis séricos dos lípides e lipoproteínas descritas na acromegalia são, contudo, inconsistentes e discordantes. De um modo geral, os níveis de colesterol foram relatados estar elevados (TAKEDA et al., 1982), normais (TAN et al., 1997) ou até mesmo diminuídos na acromegalia (NIKKILA et al., 1975; MALDONADO CASTRO et al., 2000). Na maioria dos estudos, os valores de lipoproteína (a), partículas de LDL pequenas e densas, e triglicérides tenderam a estar elevados (NIKKILA et al., 1975; TAKEDA et al., 1982; WILDBRETT et al., 1997; MAFFEI et al. 1999; AROSIO et al., 2000; NAVES et al., 2003), enquanto os níveis de colesterol HDL mostraram-se baixos ou normais (WILDBRETT et al., 1997; COLAO et al., 2004).

Devido aos efeitos diretos antiinsulínicos do GH, são comuns na acromegalia resistência insulínica, intolerância aos carboidratos e diabetes melito (BIERING et al., 2000; KREZE et al., 2001; COLAO et al., 2004). De fato, conforme mostrado em revisão da literatura, somente 15% dos pacientes acromegálicos têm sensibilidade insulínica normal (TAMBURRANO et al., 2002). O HOMA-IR (do inglês, homeostasis model assessment of insulin resistance) tem sido amplamente utilizado em estudos clínicos para avaliar o grau de resistência insulina, em substituição ao clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. Na acromegalia, apenas dois estudos compararam o HOMA-IR em pacientes acromegálicos e indivíduos saudáveis, evidenciando que nesses últimos o HOMA-IR era significativamente mais baixo (RONCHI et al., 2002; RONCHI et al., 2003). Em diferentes estudos, diabetes melito foi detectado em 15,5% a 56% dos portadores de acromegalia (BIERING et al., 2000; KREZE et al., 2001; COLAO et al., 2004).

No tocante à hipertensão, uma compilação dos dados de 18 séries com 2562 pacientes acromegálicos mostrou uma prevalência variável de 18 a 60% (média de 35%, aproximadamente) (BONDANELLI et al., 2001).

O papel da aterosclerose na patogênese das complicações cardiovasculares da acromegalia ainda não está estabelecido. Em estudo com pacientes acromegálicos, prospectivamente estudados antes e seis meses após o tratamento com lanreotide, a espessura íntima-média da artéria carótida, marcador estrutural de doença arterial, era significativamente maior nos pacientes do que nos controles (COLAO et al., 2002a). Entretanto, esse achado não foi ratificado em estudo mais recente (PAISLEY et al., 2006). Também recentemente foi demonstrado através de avaliação integrada do escore de Framingham e da medida do cálcio coronariano que 41% dos pacientes acromegálicos tinham risco para aterosclerose coronariana e que calcificações coronarianas estavam presentes em 50% deles (CANNAVO et al., 2006). A hemodinâmica da perfusão coronariana não tem sido estudada extensivamente e a prevalência de doença da artéria coronária variou entre 3% e 37% em diferentes séries (COLAO et al., 2001a). Dados sobre perfusão miocárdica com cintilografia são também muito escassos em pacientes com acromegalia (COLAO et al., 2004). Em estudo italiano, doença coronariana estava presente em 20% dos casos (FAZIO et al., 1994).

Vários estudos epidemiológicos mostraram que os níveis plasmáticos da proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us), um biomarcador inespecífico de inflamação, forte e independentemente podem prever risco aumentado para infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e morte cardiovascular entre indivíduos jovens sem doença cardiovascular conhecida (KULLER et al., 1996; RIDKER et al., 2000; RIDKER et al., 2002). Todavia, somente dois estudos avaliaram a PCR-us na acromegalia, revelando que os pacientes acromegálicos tinham níveis de PCR-us menores do que o grupo

controle (SESMILO et al., 2002; ANDREASSEN et al., 2006). Também existem dados limitados e conflitantes sobre o comportamento dos níveis da homocisteína na acromegalia (SESMILO et al., 2002; HEKIMSOY et al., 2005).

A formação de trombos pode desempenhar importante papel na patogênese da angina instável (AL-NOZHA et al., 1994) e de eventos cardiovasculares recorrentes (PELKONEN et al., 2005). Alterações na coagulação e fibrinólise, tais como, aumento da atividade do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), incremento dos níveis do ativador do plasminogênio tissular e hiperfibrinogenemia, foram descritas na acromegalia (LANDIN-WILHELMSSEN et al., 1997; WILDBRETT et al., 1997; COLAO et al., 2002a; COLAO et al., 2004). No entanto, resultados contrastantes foram também relatados na literatura no tocante a essas anormalidades (LANDIN-WILHELMSSEN et al., 1997; WILDBRETT et al., 1997; SARTORIO et al., 2000).

O objetivo principal deste estudo é avaliar a frequência de uma série de marcadores séricos de risco cardiovascular em portadores de acromegalia, tanto fatores de risco *clássicos* (níveis elevados do colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL e triglicérides, diabetes melito e baixos valores do colesterol HDL), quanto fatores de risco *não-clássicos* (valores elevados de PCR-us, HOMA-IR, homocisteína, lipoproteína(a) e fibrinogênio, glicemia de jejum alterada, e níveis baixos de antitrombina III, proteína C e proteína S).

**LITERATURA**

## 2.1. ETIOLOGIA

Acromegalia é uma doença crônica que resulta da hipersecreção de GH e IGF-I. Mais de 95% dos pacientes com acromegalia albergam um adenoma hipofisário secretor de GH ou, em cerca de um terço dos casos, de GH e prolactina (MELMED et al., 2006). Menos comuns são os tumores pluri-hormonais que podem expressar GH com qualquer combinação de prolactina, TSH e ACTH. Setenta a 80% desses adenomas são macroadenomas (> 10 mm) à ocasião do diagnóstico (SCACCHI & CAVAGNINI, 2006; EZZAT & ASA, 2006). Muito raramente, a acromegalia resulta da hipersecreção eutópica ou ectópica de GHRH (SANO et al., 1988; MELMED, 1991; OSELLA et al., 2003). Mais rara ainda é a doença oriunda de secreção ectópica de GH, havendo dois casos relatados na literatura: um tumor pancreático intramesentérico (MELMED et al., 1985) e um linfoma não-Hodgkin (BEUSCHLEIN et al., 2000).

Características acromegálicas podem aparecer durante a terapia de reposição com IGF-I ou GH recombinante, em doses excessivas (KARGES et al., 2004; MELMED et al., 2006).

### 2.1.1 Acromegalia Familiar

A acromegalia usualmente é causada por um adenoma hipofisário de ocorrência esporádica, mas pode ser familiar, sobretudo como parte da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MELMED, 2006). Esta última inclui adenomas de paratiróide, tumores de ilhotas pancreáticas e adenomas hipofisários (presentes em 45% dos casos, com tumores secretores de GH respondendo por cerca de 10%) (THAKKER, 2000; CANADAS et al., 2006). Acromegalia familiar pode vir também associada ao complexo de Carney, que tem herança

autossômica dominante e se caracteriza pela presença de mixomas, manchas cutâneas pigmentadas e tumores supra-renais, testiculares e hipofisários (dos quais até 21% são somatotropinomas) (SANDRINI et al., 2003; STERGIOPOULOS et al., 2004). Essa condição está relacionada, em 50% dos casos, a uma mutação inativadora do gene que codifica a subunidade regulatória da proteino quinase A 1 (PRKAR1A) nos locus 17q24 e 2p16, levando a uma hiperplasia focal de células somatotróficas (PACK et al, 2000).

Muito raramente, a acromegalia familiar pode se manifestar isoladamente, caracterizando os somatotropinomas familiares isolados (GADELHA et al., 1999; SOARES & FROHMAN, 2004; DALY et al., 2006). Um estudo recente avaliou 73 famílias portadoras de adenomas hipofisários familiares isolados, identificou 156 pacientes com adenomas hipofisários e descreveu a presença de 10 diferentes mutações no gene da *Aryl hydrocarbon receptor interacting protein* (AIP) em cerca de 15% das famílias analisadas. Os pacientes portadores dessas mutações apresentaram um maior diâmetro tumoral ao diagnóstico e níveis mais elevados de GH (DALY et al, 2007)

### 2.1.2. Síndrome de McCune-Albright

Acromegalia pode também acontecer em pacientes com a rara síndrome de McCune-Albright, caracterizada pela tríade de displasia fibrosa mono- ou poliostótica, manchas café-com-leite e endocrinopatias hiperfuncionantes. Embora poucos pacientes tenham evidência de um adenoma hipofisário, mutações  $Gs\alpha$  têm sido detectadas nos tecidos endócrinos e não-endócrinos (BHANSALI et al., 2003; GALLAND et al., 2006; PAPADOPOULOU et al., 2006).



## 2.2. EPIDEMIOLOGIA

A acromegalia acomete homens e mulheres com igual frequência e pode acontecer em qualquer idade, porém é mais comum nas quarta e quinta décadas (BENGTSSON et al., 1988). Estudos epidemiológicos na Europa revelaram prevalência de 38-69 casos/milhão e incidência anual de 3-4 casos/milhão (ALEXANDER et al, 1980; ETXABE et al, 1993).

Como não há estudos realizados na população brasileira, pode-se estimar, baseando-se nos trabalhos europeus, que cerca de 650 novos casos de acromegalia sejam diagnosticados anualmente no Brasil (DONANGELO et al., 2003).

Devido à evolução insidiosa da acromegalia, seu diagnóstico é frequentemente feito aproximadamente 8 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas. Tal fato é extremamente relevante, pois pacientes com acromegalia apresentam taxa de mortalidade duas a três vezes maior do que indivíduos da população geral com mesmo sexo e idade, e o diagnóstico mais precoce poderia evitar o surgimento das complicações cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas, principais responsáveis, em ordem decrescente de frequência, pelo aumento de mortalidade na acromegalia (BENGTSSON et al., 1988; COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006; SCACCHI & CAVAGNINI, 2006).

A acromegalia pode também ser diagnosticada ao acaso na investigação laboratorial de um incidentaloma hipofisário (VILAR et al., 2005). Além disso, muitos pacientes são diagnosticados a partir de complicações da doença (COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).

### 2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Acromegalia é um distúrbio insidioso, com progressão gradual dos sinais e sintomas, os quais podem resultar da compressão do tumor sobre as estruturas vizinhas (cefaléia, distúrbios visuais ou hipopituitarismo), da secreção excessiva de GH (aumento das mãos e dos pés, das alterações cutâneas, modificações fisionômicas e manifestações musculoesqueléticas) ou das complicações (cardiovasculares, respiratórias, endócrinas, metabólicas, esqueléticas e neoplásicas) resultantes do excesso de GH (Quadro 1) (MELMED, 2006; MELMED et al., 2006). Em análise de 310 pacientes, observou-se que 40% tiveram seu diagnóstico estabelecido ao acaso, pelo exame físico, odontológico ou radiológico (MOLITCH, 1992).

**QUADRO 1.** MANIFESTAÇÕES DA ACROMEGALIA EM 100 PACIENTES

Manifestação	Frequência (%)
<b>Manifestações do excesso de GH</b>	
Crescimento das extremidades	100
Crescimento excessivo de partes moles	100
Hiperidrose	88
Letargia ou fraqueza	87
Ganho de peso	73
Parestesias	70
Artralgias	60
Acrocórdons	45
Hipertricose	35
Bócio	32
Acantosis nigricans	29
Hipertensão	24
Cardiomegalia	16
Nefrolitíase	11
<b>Distúrbios de outras funções endócrinas</b>	
Hiperinsulinemia	70
Intolerância à glicose	50
Diabetes melito	20
Hiperprolactinemia	30
Menstruações irregulares ou ausentes	60
Diminuição da libido ou disfunção erétil	46
<b>Manifestações locais</b>	
Aumento da sela túrcica	90
Cefaléia	65
Déficit visual	20

Adaptado de MELMED et al., 2006

As modificações fisionômicas na acromegalia se caracterizam por alargamento do nariz, aumento dos lábios, crescimento exagerado da mandíbula com prognatismo, proeminência frontal, separação dos dentes, má-oclusão dentária, macroglossia e aumento dos arcos zigomáticos. Apesar de serem bastante características, devido ao caráter insidioso de seu surgimento, elas são o motivo da consulta inicial em apenas cerca de 10% dos pacientes (MOLITCH, 1992). A análise de fotografias antigas pode revelar que estavam presentes 10 a 15 anos antes do diagnóstico. Ainda como resultado da hipersecreção do GH, podem surgir visceromegalias (língua, tiróide, coração, glândulas salivares, fígado, baço e rins) (MELMED, 1990; MELMED et al., 2006). Hepatoesplenomegalia clinicamente aparente é, contudo, rara. Hipertrofia prostática pode também acontecer (COLAO et al., 1998).

Aumento das extremidades está presente em praticamente 100% dos casos, mas é motivo da consulta inicial em apenas cerca de 10% deles. Artralgia ocorre em 70% dos casos, enquanto artropatia (20%-60% de prevalência) pode resultar em doença degenerativa em articulações sujeitas à sobrecarga de peso (joelhos, quadril e coluna). Hiperidrose e pele oleosa com odor desagradável são sinais precoces comuns, ocorrendo em até 70% dos pacientes. Também frequentes são espessamento da pele e acrocórdons os quais estão presentes em até 45% dos casos e podem ser importantes marcadores para a existência concomitante de pólipos colônicos adenomatosos. O fenômeno de Raynaud pode ser observado em até um terço dos pacientes acromegálicos (MOLITCH, 1992; MELMED et al., 2006).

Não raramente o diagnóstico da acromegalia é estabelecido a partir das complicações da doença, tais como, irregularidades menstruais, diabetes melito, insuficiência cardíaca, apnéia do sono ou síndrome do túnel do carpo. Esta última, presente em 20-64% dos pacientes ao diagnóstico, resulta de compressão do nervo mediano, por aumento de partes moles (COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).

Apoplexia hipofisária pode também, eventualmente, ser a manifestação inicial dos somatotropinomas e outros adenomas hipofisários. Pode ocorrer espontaneamente ou estar relacionada com várias condições, tais como, traumatismo craniano, testes diagnósticos (p.ex., administração de TRH, CRH ou GnRH ou, menos comumente, durante o teste oral de tolerância à glicose), procedimentos invasivos (p.ex., angiografias), uso de bromocriptina ou clomifeno, e gravidez, entre outros (MELMED et al., 2006). Cefaléia intensa e súbita, acompanhada ou não de perda de consciência, paralisia de pares cranianos e perda da visão são as manifestações mais usuais da apoplexia, a qual pode ser, contudo, oligossintomática. Trata-se de uma condição que requer avaliação imediata e, às vezes, cirurgia de emergência, para decompressão das vias ópticas. “Cura” da acromegalia, com normalização do GH e do IGF-I, pode acontecer devido à completa destruição do tumor pela apoplexia (TAMASAWA et al., 1988; MOTTA et al., 1999; LEE et al., 2000; BIOUSSE et al., 2001).

### 2.3.1 Gigantismo

Crescimento linear exagerado e gigantismo acontecem quando a secreção excessiva de GH ocorre antes do fechamento das cartilagens de crescimento. Tal situação é vista em menos de 5% dos pacientes com somatotropinomas. O diagnóstico de gigantismo deve ser considerado em crianças que estejam mais de três desvios-padrão acima da altura média para a idade ou mais de dois desvios-padrão além da altura ajustada para a altura dos pais. O diagnóstico bioquímico é similar ao da acromegalia. Cerca de 20% dos casos estão associados à síndrome de McCune-Albright, com hiperplasia somatotrófica, ou a verdadeiros adenomas hipofisários. Gigantismo surgindo na infância por hiperplasia somatotrófica já foi relatado, sugerindo que, nesses casos, uma hipersecreção precoce de GHRH seria responsável pela produção excessiva de GH (DAUGHADAY, 1992; MELMED et al., 2006).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica da acromegalia é confirmada pela demonstração de níveis circulantes excessivos de GH. Exames adicionais incluem dosagem do IGF-I, tomografia computadorizada e ressonância magnética da hipófise. Nos casos de suspeita de acromegalia extra-hipofisária, são úteis a dosagem do GHRH e a tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdome e tórax.

### 2.4.1 Dosagem do GH Basal

Os níveis basais do GH são  $>10$  ng/mL em cerca de 90% dos pacientes e podem variar de 5 a 500 ng/mL, com média de aproximadamente 50 ng/mL. Entretanto, como a secreção de GH é pulsátil, amostras ao acaso de GH têm pouco valor no diagnóstico da acromegalia. Além disso, amostras seriadas em indivíduos normais revelam que 50%-75% dos valores são indetectáveis, enquanto os níveis séricos circulantes podem espontaneamente atingir picos com valores que excedem em várias vezes o “normal” (até 30 ng/mL). Pacientes com acromegalia ativa podem, por sua vez, ter níveis séricos de GH ao acaso dentro da variação normal (MELMED, 1990; ARON et al, 2004; MELMED et al., 2006). Em contrapartida, níveis séricos elevados de GH podem ser encontrados em patologias outras, além da acromegalia (ver *Diagnóstico Diferencial*).

Devido às limitações do GH basal no diagnóstico da acromegalia, deve-se dar preferência à dosagem do GH durante o teste oral de tolerância à glicose. Por outro lado, no consenso de Cortina ficou estabelecido que um GH ao acaso menor do que  $0,4$   $\mu\text{g/L}$ ,

associado a um IGF-I normal para idade e gênero, exclui o diagnóstico de acromegalia em um paciente que não tenha outras doenças intercorrentes (Quadro 2) (GIUSTINA et al., 2000).

**QUADRO 2. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DA ACROMEGALIA**

<b>Diagnóstico bioquímico da acromegalia</b>	
<b>Critérios de exclusão</b>	GH ao acaso < 0,4 µg/L + IGF-I normal Nadir do GH < 1 µg/L durante TOTG + IGF-I normal
<b>Critérios de confirmação</b>	Nadir do GH > 1 µg/L durante TOTG + IGF-I aumentado

TOTG = teste oral de tolerância à glicose.  
Adaptado de GIUSTINA et al., 2000.

#### 2.4.2 Dosagem do GH durante o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)

Este teste é considerado como o *padrão ouro* para a confirmação do diagnóstico da acromegalia. Consiste na dosagem do GH durante duas horas, a intervalos de 30 minutos, após a administração de 75g de glicose anidra. Nos indivíduos normais, observa-se um nadir do GH <1 ng/mL (GIUSTINA et al., 2000; MELMED et al., 2006). Na acromegalia, tipicamente não ocorre supressão do GH, cujos níveis podem paradoxalmente aumentar, permanecer inalterados ou, em aproximadamente um terço dos casos, diminuir discretamente (MELMED, 1990; MELMED, 2006; MELMED et al., 2006).

Respostas falso-positivas (isto é, falta de supressão normal) podem ocorrer na adolescência e em pacientes com diabetes melito, insuficiência hepática ou renal, anorexia nervosa ou em uso de opióides. Respostas falso-negativas (supressão normal) podem ocorrer, excepcionalmente, na acromegalia. Por isso, a interpretação do teste deve ser feita levando-se

em consideração os níveis do IGF-I e os dados clínicos dos pacientes (MELMED et al., 1998; GIUSTINA et al., 2000; MELMED et al., 2002; MELMED et al., 2006).

#### 2.4.3 Dosagem do IGF-I

Os níveis séricos do IGF-I são GH-dependentes e, dessa forma, quase sempre se encontram elevados em pacientes com acromegalia ativa. Como eles não flutuam tanto quanto os do GH, a dosagem ao acaso do IGF-I pode ser usada como teste de rastreamento para a acromegalia. Além disso, em cerca de 5% dos casos de acromegalia, observamos níveis de GH ao acaso normais e elevação do IGF-I (BROCKMEIER et al., 1992). Entretanto, é preciso estar atento ao fato de que os valores de IGF-I declinam com o envelhecimento normal e precisam ser comparados com controles normais de mesma idade e sexo. Da mesma forma, podem estar diminuídos em pacientes com diabetes melito tipo 1 mal controlado, hipotireoidismo e insuficiência hepática ou renal. Em contraste, níveis de IGF-I estão elevados em grávidas (duas a três vezes maiores) e na puberdade tardia. Assim, fora da gravidez, níveis altos de IGF-I são muito específicos para a acromegalia em adultos (BROCKMEIER et al., 1992; MELMED et al., 1998; FREDI, 2003a; MELMED et al., 2006). Por outro lado, a estrogênioterapia inibe a produção hepática de IGF-I e, eventualmente, níveis normais de IGF-I podem ser encontrados em pacientes em uso de estrogênios (KALAVALLAPALLI et al., 2007).

Na presença de nadir do GH  $> 1$  ng/mL durante o TOTG, níveis elevados de IGF-I confirmam o diagnóstico de acromegalia, (GIUSTINA et al., 2000). A dosagem do IGF-I mostra-se particularmente útil em indivíduos com condições outras que podem resultar em resposta paradoxal (não-supressão) do GH durante o TOTG, sobretudo o diabetes melito.

Níveis seriados de IGF-I são úteis para monitorizar a atividade da doença (MELMED et al., 2006).

#### **2.4.4 Dosagem da IGF-BP3**

Os níveis da IGF-BP3, cuja síntese é estimulada pelo GH, estão usualmente elevados na acromegalia. Entretanto, a dosagem da IGF-BP3 fornece pouca informação diagnóstica adicional (MELMED et al., 2002; MELMED et al., 2006).

#### **2.4.5 Dosagem do GHRH**

Está indicada nos casos de acromegalia com GH e/ou IGF-I elevados, em que a ressonância magnética não mostre nenhum tumor da região hipotalâmico-hipofisária ou sugira aumento ou hiperplasia hipofisários. Níveis elevados de GHRH indicam secreção desse hormônio por tumor ectópico, localizado no abdome ou, mais comumente, no tórax. No caso de tumores hipotalâmicos, os níveis periféricos de GHRH não se encontram elevados, uma vez que o GHRH hipotalâmico não entra na circulação sistêmica (MELMED, 1990; MELMED, 1991; MELMED, 2006; MELMED et al., 2006).

#### **2.4.6 Exames de Imagem**

Como mais de 95% dos acromegálicos têm um adenoma hipofisário secretor de GH, a ressonância magnética com contraste da hipófise deve ser realizada depois que o diagnóstico bioquímico tiver sido estabelecido, para avaliar o tamanho do tumor, a magnitude da eventual



extensão extra-selar e a relação do tumor com o quiasma óptico. No caso de macroadenomas, o exame dos campos visuais se faz necessário, para avaliar se há compressão do nervo óptico (MELMED, 1990; MELMED et al., 2006).

A imagem de sela vazia em acromegálicos é mais comumente vista após uma apoplexia hipofisária. Entretanto, já foi descrita sela vazia primária em pacientes com acromegalia resultante de secreção hipofisária de GH (HEKIMSOY et al., 2004) ou produção ectópica de GHRH (OSELLA e ORLANDI, 2003)

A localização anatômica de tumores extra-hipofisários é conseguida por ressonância magnética e tomografia computadorizada do tórax e abdome. Pequenos tumores ectópicos podem, entretanto, não ser visualizados por esses procedimentos. Nessa situação, o *OctreoScan*® pode ser útil para localização (MELMED et al., 2006).

Na radiografia simples do crânio de pacientes acromegálicos podem ser observadas alterações da sela túrcica (aumento do volume, imagem de duplo assoalho selar, erosão das clinóides, etc.), alargamento dos seios da face e protrusão da mandíbula. Radiografias das mãos mostram caracteristicamente aumento de partes moles, tofos em forma de cabeça de setas nas falanges distais, cartilagens intra-articulares com largura aumentada e alterações císticas nos ossos do carpo. Nas radiografias dos pés, observam-se mudanças similares, com aumento do índice calcâneo (valor normal <22 mm) (ARON et al., 2004; MELMED, 2006; MELMED et al., 2006).

## 2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### 2.5.1 Diferentes Causas de Acromegalia

Clinicamente pode ser impossível diferenciar a acromegalia resultante de um adenoma hipofisário dos raros casos de origem extra-hipofisária. No Quadro 3 estão especificadas as principais diferenças bioquímicas e radiológicas entre essas condições.

QUADRO 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ACROMEGALIA

	TUMOR SECRETOR DE GH		TUMOR SECRETOR DE GHRH	
	HIPOFISÁRIO	PERIFÉRICO	HIPOTALÂMICO	PERIFÉRICO
<i>Níveis basais dos hormônios</i>				
GH	Elevado (95%)	Elevado	Elevado	Elevado
IGF-I	Elevado (95%)	Elevado	Elevado	Elevado
GHRH	Normal	Normal	Normal	Elevado
<i>Testes dinâmicos do GH</i>				
Resposta do GH à glicose	Não-supressão (90%) Aumento (10%)	Não-supressão	Não-supressão	Não-supressão
<i>Exames de imagem</i>				
Hipófise	Adenoma (>95%) Sela vazia (<5%)	Normal	Aumentada	Aumentada
Abdome/tórax	Normal	Massa	Normal	Massa
Frequência relativa	>95%	<1%	<1%	<5%

Adaptado de MELMED et al., 1991, MELMED et al., 2006 e MELMED, 2006.

### 2.5.2 Outras Causas de Hipersecreção do GH

Níveis elevados do GH sérico podem, também, ser observados em indivíduos com produção ou ação deficiente do IGF-I ou de suas proteínas carreadoras: diabetes melito descompensado, cirrose, anorexia nervosa, uremia, doenças agudas, AIDS, desnutrição etc (MELMED, 1990; MELMED et al., 2006).

### 2.5.3 Patologias que Cursam com Manifestações Clínicas Similares

As modificações fisionômicas observadas no hipotireoidismo grave podem lembrar as da acromegalia. No entanto, o principal diagnóstico diferencial, nesse aspecto, é com o acromegaloidismo e a paquidermoperiostose que, clinicamente, se assemelham à acromegalia, mas cursam com níveis normais de GH e IGF-I (MELMED, 1990; MELMED et al., 2006).

## 2.6 TRATAMENTO

O manuseio efetivo da acromegalia visa não somente reverter ou controlar os efeitos locais de massa induzidos pelo tumor, mas também normalizar os níveis de GH e IGF-I, com a finalidade de reduzir a morbimortalidade da doença. Além disso, o funcionamento normal da glândula hipofisária deve ser restaurado ou preservado. De acordo com o consenso de Cortina (GIUSTINA et al., 2000), os critérios de “cura” para acromegalia incluem níveis normais de IGF-I para idade e sexo, além de nadir de GH <1 ng/mL durante o teste oral de tolerância à glicose. As opções terapêuticas para a acromegalia incluem cirurgia, radioterapia e farmacoterapia (Quadro 4) (VILAR et al., 2000; MELMED et al., 2006).

**QUADRO 4.** OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA A ACROMEGALIA

Cirurgia	
<b>Radioterapia (convencional/estereotáxica)</b>	
<b>Drogas</b>	
<i>Agonistas dopaminérgicos</i>	
Cabergolina	Bromocriptina
Quinagolida	Pergolida
<i>Análogos somatostatínicos</i>	
Octreotide	Octreotide LAR
Lanreotide SR	Lanreotide autogel
Pasireotide	
<i>Antagonistas do receptor do GH</i>	
Pegvisomant	

Adaptado de MELMED et al., 2006

## 2.6.1 Cirurgia

### 2.6.1.1 Eficácia

A adenomectomia transesfenoidal representa o tratamento de escolha para os adenomas secretores de GH. Entretanto, quando critérios de cura mais rígidos são utilizados, como valores de GH abaixo de 2,5 ng/mL e normalização dos níveis do IGF-I, a taxa global de sucesso, mesmo com cirurgiões experientes, é inferior a 60% (23-56% para macroadenomas e 40-91% para microadenomas) (BOEVING et al., 2006; MELMED et al., 2006; SCACCHI e CAVAGNINI, 2006). Os piores resultados são observados em casos de macroadenomas invasivos e pacientes com níveis de GH >50 ng/mL (ROSS et al., 1988; FAHLBUSCH et al, 1992; SHEAVES et al., 1996; LAWS e THAPAR, 1999; LAWS et al., 2000; HOLDAWAY, 2004).

## 2.6.2 Complicações

As complicações da cirurgia adenomectomia transesfenoidal incluem rinoliquorréia (<5%), meningite, sinusite, hematoma e paralisia dos nervos cranianos (relatadas em menos de 1%), diabetes insípido transitório (em até 30% dos pacientes) ou permanente (bem menos comum), hipopituitarismo e recidiva tumoral. O hipopituitarismo e o diabetes insípido são dependentes da quantidade de tecido hipofisário removido. Todas essas complicações são significativamente maiores com neurocirurgiões menos experientes, bem como em caso de terapia prévia (cirurgia e/ou radioterapia) (FAHLBUSCH et al, 1992; LAWS e THAPAR, 1999; LAWS et al., 2000; MELMED, 2006; MELMED et al., 2006).

## 2.6.3 Radioterapia

### 2.6.3.1 Eficácia Clínica

A radioterapia convencional externa (45 Gy, divididos em 25 frações diárias de 1,8 Gy) tem como importante limitação o fato de poder requerer vários anos para a obtenção dos resultados terapêuticos desejados. Na maioria dos estudos, foram necessários mais de 10 anos para normalização dos níveis de GH em mais de 60% dos pacientes (BARKAN et al., 1997; JAFFE, 1999; POWELL et al., 2000; MELMED et al., 2006). Em revisão de 13 estudos envolvendo 560 acromegálicos, observou-se que, em média, 36% dos pacientes normalizaram o IGF-I sérico após a radioterapia convencional (BARKAN, 2003).

As limitações da radioterapia convencional estimularam o desenvolvimento da *radiocirurgia estereotáxica* que permite a administração de dose elevada de radiação ionizante, em uma única sessão e com alta precisão, com mínimo efeito nocivo sobre o tecido circunvizinho. A radiocirurgia pode ser empregada através de *gamma knife* ou com o uso de

um acelerador linear. Para se evitar dano visual, a distância entre a margem do tumor e as vias ópticas deve ser, no mínimo, de 0,5 a 1 cm. A eficácia da radiocirurgia tem se mostrado semelhante à da radioterapia convencional. A diferença entre as duas modalidades parece estar na maior rapidez com que se alcançam os resultados terapêuticos. A radioterapia estereotáxica *conformacional* é uma variante da radiocirurgia em que a administração da radiação é feita de forma fracionada, em duas ou mais sessões. Está indicada quando estruturas radiosensíveis, como as vias ópticas, estiverem muito próximas do tumor (JACKSON et al., 1999; ATTANASIO et al., 2003; JEZKOVA et al., 2006; POLLOCK, 2007).

#### 2.6.3.2 *Efeitos Adversos*

O principal inconveniente da radioterapia convencional é o alto risco para o aparecimento de hipopituitarismo. Em um estudo britânico (JENKINS et al., 2000) observou-se deficiência do ACTH em 70%, TSH em 48% e gonadotrofinas em 78%, após 10 anos. Deficiência de GH pode também acontecer (MELMED et al., 2006). Outras raras complicações são distúrbios visuais (inclusive cegueira) por lesão do nervo óptico, isquemia ou necrose cerebral, disfunção neurocognitiva e carcinogênese cerebral secundária (NABARRO, 1987; MELMED et al. 1998; MELMED et al., 2006). Existem, também, evidências de que a radioterapia seria um fator de risco independente para mortalidade, sobretudo devido à doença cerebrovascular (AYUK et al., 2004).

Ainda não está claro se as complicações tardias da radiocirurgia seriam menos comuns do que com a radioterapia convencional. Entretanto, se a técnica for corretamente empregada, o risco de dano ao nervo óptico é pequeno. Além disso, os riscos de neoplasias secundárias, disfunção neurocognitiva e radionecrose são teoricamente minimizados pela menor exposição

do tecido cerebral adjacente à radiação (MELMED, 2006; MELMED et al., 2006; MINNITI et al., 2006).

No passado, a radioterapia era rotineiramente recomendada para pacientes não curados pela cirurgia. Entretanto, devido aos seus potenciais riscos e complicações, em muitos centros, a radioterapia está sendo destinada prioritariamente para pacientes com doença persistente ou recidivante após a cirurgia, quando a terapia medicamentosa se mostrar ineficaz ou não estiver disponível (MELMED et al., 2006).

#### **2.6.4 Tratamento Medicamentoso**

A baixa taxa de sucesso da cirurgia tem levado a um crescente interesse para terapia medicamentosa da acromegalia. Como opções principais, dispomos dos agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina e, mais recentemente, do pegvisomant, um antagonista do receptor do GH. Os análogos da somatostatina têm sido considerados a opção de escolha por sua maior eficácia global, no que se refere ao efeito sobre GH e IGF-I, bem como sobre as dimensões tumorais. A farmacoterapia está prioritariamente indicada para pacientes não curados pela cirurgia. Contudo, pode ser usada como tratamento inicial nas seguintes condições: (1) adenomas invasivos com pequena chance de cura cirúrgica, que não causam comprometimento neurológico ou visual, (2) pacientes com risco cirúrgico elevado devido a co-morbidades clínicas e (3) pacientes que recusem a cirurgia (NEWMAN, 1999; VILAR et al., 2000; PAISLEY e TRAINER, 2003; HOLDAWAY, 2004).

#### 2.6.4.1 Análogos da Somatostatina

Os análogos da somatostatina atuam nos receptores da somatostatina, presentes na hipófise e outros tecidos. Até o momento, foram isolados, clonados e seqüenciados cinco subtipos de receptores da somatostatina. Os subtipos 1, 2, 3 e 5 estão presentes nos tecidos hipofisários normal e tumoral, enquanto os subtipos 2 e 5 são os mais prevalentes nos adenomas secretores de GH. O octreotide se liga a esses dois receptores, mas com uma afinidade 10 vezes maior pelo subtipo 2. O lanreotide, por sua vez, tem afinidade um pouco maior pelo subtipo 5. A afinidade de ligação ao subtipo 2 se correlaciona com a habilidade de inibição da secreção do GH. Os somatotropinomas podem expressar receptores de somatostatina em uma concentração maior que a hipófise normal adjacente. Entretanto, alguns tumores podem não expressar qualquer subtipo de receptores da somatostatina ou expressar receptores mutantes, levando à resistência à terapia com análogos da somatostatina (GUILLERMET-GUIBERT et al., 2005).

A terapia primária ou coadjuvante com análogos da somatostatina possibilita normalização do IGF-I e/ou obtenção de níveis de GH < 2,5 ng/mL em 60-70% dos pacientes (FREDA, 2002; COZZI et al., 2003; ANTONIJOAN et al., 2004; VILAR et al., 2004; BIERMASZ et al., 2005; BURT e HO, 2006) . Como terapia primária, a redução tumoral média é de aproximadamente 50% (COLAO et al., 2006b).

A primeira droga a ser testada foi o *octreotide*, aplicada em três doses diárias, por via subcutânea. Posteriormente, passou-se a dispor de análogos da somatostatina de ação prolongada (*octreotide LAR*, *lanreotide SR* e *lanreotide autogel*), que possibilitam maior comodidade posológica para os pacientes (NEWMAN, 1999; VILAR et al., 2000; PAISLEY e TRAINER, 2003; HOLDAWAY, 2004).

Estudos vêm sendo desenvolvidos para obtenção de análogos da somatostatina com maior afinidade pelos receptores subtipos 2 e 5 do que o octreotide e o lanreotide.



Atualmente, o composto mais promissor parece ser o pasireotida (SOM230) que tem alta afinidade pelos subtipos 1, 2, 3 e 5 (COLAO et al., 2005; BURT e HO, 2006; MELMED, 2006).

As reações adversas mais comuns dos análogos da somatostatina são gastrointestinais e até 50% dos pacientes apresentam diarreia, náusea e/ou desconforto abdominal, geralmente transitórios. Cálculos biliares surgem em cerca de 15% dos pacientes, usualmente dentro do primeiro ano de tratamento. Na maioria das vezes são assintomáticos. Adicionalmente, podem acontecer dor e desconforto (leves a moderados) no local da injeção (FREDA, 2002; MELMED et al., 2006):

#### 2.6.4.2 Agonistas Dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos foram as primeiras drogas utilizadas no tratamento da acromegalia. Eles estimulam a secreção de GH em indivíduos normais, mas em alguns acromegálicos, por um mecanismo ainda não esclarecido, paradoxalmente suprimem a liberação do GH. Têm maior eficácia no caso de tumores co-secretores de GH e prolactina (JAFFE e BARKAN, 1992; VILAR et al., 2000; FREDA, 2003b).

A bromocriptina foi a primeira droga usada no tratamento da acromegalia mas com resultados, geralmente, insatisfatórios, a despeito do uso de doses de até 60 mg/dia. Ainda que melhora clínica (melhora do bem-estar e redução de partes moles, da cefaléia, sudorese e artralgia) tenha sido relatada em 14%-94% dos pacientes, níveis de GH <5 ng/mL foram observados em apenas cerca de 20%, enquanto normalização do IGF-I ocorreu somente em 10%. Além disso, o efeito sobre a redução tumoral mostrou-se bastante modesto e limitou-se a 30% dos pacientes (JAFFE e BARKAN, 1992; VILAR et al., 2000).

Resultados melhores foram relatados com a cabergolina que, em comparação à bromocriptina, tem ação mais prolongada, maior afinidade pelos receptores D2 e melhor perfil de tolerabilidade (VILAR et al., 2000; FRED A, 2003b; GILLAM et al., 2006). Em sete estudos (FERRARI et al., 1988; COLAO et al., 1997; JACKSON et al., 1997; MURATORI et al., 1997; ABS et al., 1998; COZZI et al., 1998; VILAR et al., 2002), a terapia com cabergolina resultou em normalização do GH e do IGF-I em, respectivamente, 37% e 34% dos 112 pacientes. No maior desses estudos (com 64 pacientes tratados por até 40 meses), foram observados níveis de GH < 2 µg/L em 46% dos pacientes e normalização do IGF-I em 39% (ABS et al., 1998). Os melhores resultados aconteceram em indivíduos com adenomas co-secretoras de GH e prolactina, bem como naqueles com níveis basais de IGF-I < 750 ng/mL (GH < 2 µg/L em 56% e IGF-I normal em 50%) (ABS et al., 1998).

Uma outra indicação para o emprego da cabergolina é a terapia combinada com análogos da somatostatina em pacientes pouco responsivos aos análogos da somatostatina, tenham ou não hiperprolactinemia associada (COZZI et al., 2004). A redução tumoral conseguida com a cabergolina geralmente é modesta mas, ocasionalmente, respostas brilhantes podem acontecer em casos de tumores co-secretoras de GH e prolactina (FRED A et al., 2004; VILAR et al., 2007a).

As principais reações adversas dos agonistas dopaminérgicos são tonturas, náuseas, cefaléia, constipação, congestão nasal e distúrbios do humor (JAF FE e BARKAN, 1992). Mostram-se bem menos comuns com a cabergolina do que com a bromocriptina (VILAR et al., 2000; GILLAM et al., 2006).

#### 2.6.4.3 Antagonistas do Receptor do GH

Recentemente foi desenvolvido o pegvisomant, antagonista seletivo do receptor do GH, aplicado por via subcutânea. Trata-se do fármaco mais eficiente em normalizar os níveis de IGF-I, enquanto os do GH tendem a se elevar, provavelmente pela perda do *feedback* negativo (PAISLEY e TRAINER, 2003; MELMED et al., 2006). Em estudo duplo-cego com 12 semanas de duração (TRAINER et al., 2000), pegvisomant (20 mg/dia) levou à normalização do IGF-I em 89% de 112 acromegálicos tratados. Em um segundo estudo (VAN DER LELY et al., 2001), o aumento da dose para 40 mg/dia propiciou normalização do IGF-I em 97% dos casos. Pegvisomant mostrou-se também bem sucedido em acromegálicos resistentes aos análogos da somatostatina (HERMAN-BONERT et al., 2000). Em estudo mais recente, na dose média de 15 mg/dia, normalização do IGF-I ocorreu em 64,4% dos pacientes após 6 meses, em 70,9% após 12 meses e em 76,2% após 24 meses (SCHREIBER et al., 2007).

O pegvisomant pode ser particularmente benéfico para os pacientes com intolerância à glicose ou diabetes melito, uma vez que ele reduz a resistência insulínica e a glicemia, de maneira independente ao peso corporal e ao grau de atividade física (PEREIRA et al., 2005). Trata-se de uma medicação bem tolerada e os efeitos adversos mais comuns são reações eritematosas no local da injeção (7,4%), elevação dos níveis das enzimas hepáticas (5,2%) e cefaléia (1,7%) (SCHREIBER et al., 2007).

Um importante inconveniente do pegvisomant é que ele não reduz o tamanho do adenoma. Na realidade, existe o temor de que o uso do pegvisomant possa ocasionar aumento tumoral. Entretanto, tal situação tem sido notada apenas excepcionalmente (TRAINER et al., 2000; VAN DER LELY et al., 2001; SCHREIBER et al., 2007).

## 2.7. COMPLICAÇÕES

A hipersecreção prolongada de GH causa várias complicações, como doenças vasculares (cardiovascular e cerebrovascular), respiratórias e neoplásicas que respondem, respectivamente, por 60%, 25% e 15% das mortes nos acromegálicos (Quadro 5) (COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006). Também são frequentes alterações metabólicas e hormonais.

**QUADRO 5. COMPLICAÇÕES DA ACROMEGALIA**

### **Cardiovasculares**

- Hipertensão
- Cardiomiopatia
- Hipertrofia ventricular
- Arritmias
- Doença coronariana

### **Respiratórias**

- Obstrução das vias aéreas superiores (apnéia do sono)
- Depressão dos centros respiratórios centrais (narcolepsia; apnéia do sono)
- Defeitos de ventilação-perfusão (hipoxemia)
- Calcificação traqueal
- Artropatia da junta cricoaritenóide
- Pneumomegalia

### **Endócrinas**

- Hiperprolactinemia
- Hipopituitarismo
- Anormalidades menstruais
- Disfunção erétil
- Bócio nodular (tóxico e atóxico)

### **Metabólicas**

- Resistência insulínica
- Tolerância alterada à glicose ou diabetes melito
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia; HDL-c baixo; aumento de partículas de LDL pequenas e densas; excesso de lipoproteína(a) etc.)
- Hipercalcemia, hipercalcúria

### **Neoplásicas benignas**

- Tiróide
- Pólipos (estômago, cólon)

### **Neoplásicas malignas**

- Cólon
- Estômago
- Esôfago
- Tiróide
- Mama

*Adaptado de MELMED et al., 2006*

### 2.7.1. Complicações Respiratórias

As complicações respiratórias são a segunda maior causa de morte na acromegalia, correspondendo a 25% dos óbitos. Prognatismo, lábios grossos, macroglossia e hipertrofia das estruturas nasais podem obstruir as vias aéreas. Hipertrofia da mucosa e da cartilagem laringeas, calcificação traqueal e artropatia da junta cricoaritenóide contribuem para a fixação uni- ou bilateral das cordas vocais ou estenose laríngea, o que pode levar a mudanças no timbre da voz, obstrução de vias aéreas superiores e, até mesmo, à necessidade de traqueostomia. Dificuldade na intubação traqueal pode ocorrer durante a indução anestésica. Pneumomegalia, por aumento do número de alvéolos, pode também acontecer (COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).

Apnéia do sono afeta até 80% dos pacientes acromegálicos, sendo mais comum no sexo masculino. Ela é definida como a presença de 5-10 episódios de apnéia ou hipopnéia com duração de, no mínimo, 10 segundos durante cada hora de sono noturno. O paciente tipicamente apresenta sono interrompido, roncos excessivos e sonolência diurna. Além disso, a apnéia do sono parece favorecer o aparecimento de hipertensão arterial, arritmias cardíacas (desde bradicardia sinusal até taquicardia ventricular e assistolia), doença coronariana e acidente vascular cerebral. Ela é predominantemente obstrutiva porém em cerca de um terço dos casos existe também um componente central. Tais pacientes têm níveis mais elevados de GH e IGF-I. Um defeito ventilação-perfusão com hipoxemia pode também estar presente em acromegálicos (FATTI et al., 2001; COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).

Em um estudo brasileiro recente foram estudados fatores capazes de prever a hipoxemia durante o sono em acromegálicos. Verificou-se que a presença de roncos, o índice de massa corpórea  $28,5 \text{ kg/m}^2$ , uma circunferência do pescoço  $> 44 \text{ cm}$  e o escore  $> 10$  na

escala de sonolência de Epworth tiveram sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 93% e 35%, 71,4% e 60%, 28,6% e 95%, e 43% e 70% (RODRIGUES, 2006).

### 2.7.2 Complicações Endócrinas

Hiperprolactinemia, com ou sem galactorréia, é encontrada em cerca de um terço dos pacientes com acromegalia. Ela resulta de co-secreção de prolactina pelo tumor ou por compressão da haste hipofisária (VILAR et al., 2003). Geralmente, os níveis de prolactina situam-se abaixo de 100 ng/mL (VILAR et al., 2007b), contudo valores tão altos quanto 5250 ng/mL (VILAR et al., 2007a) ou 6.000 ng/mL (FREDA et al, 2004) já foram relatados em casos de co-secreção de GH e prolactina. Galactorréia ocasionalmente é encontrada na ausência de hiperprolactinemia, resultante de um estímulo direto do GH sobre os sítios de ligação da prolactina na mama. Hipopituitarismo pode surgir por compressão do tumor sobre o tecido hipofisário normal adjacente ou sobre a haste. Amenorréia ou disfunção erétil são encontradas em cerca da metade dos casos de acromegalia, enquanto até 20% podem desenvolver insuficiência adrenal ou tireoidiana secundárias. Disfunção gonadal pode resultar em osteopenia (GIUSTINA et al., 2003; COLAO et al., 2004; MELMED, 2006; MELMED et al., 2006).

Enquanto bócio é um fenômeno comum na acromegalia (presente em 25-92% dos casos), a ocorrência de tumores tireoidianos é relativamente rara. Bócio multinodular é detectado em 65% dos casos. O bócio nodular é tóxico em 14% dos pacientes mas, em pacientes não selecionados, a prevalência de hipertireoidismo variou de 3,5% a 26% em diferentes estudos (CHEUNG et al, 1997; GASPERI et al, 2002; COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).

### 2.7.3 Complicações Metabólicas

Devido aos efeitos diretos antiinsulínicos do GH, podem surgir intolerância aos carboidratos e diabetes melito na acromegalia. Foram relatados, respectivamente, em 16-46% e 19-56% dos pacientes, em diferentes séries (BIERING et al., 2000; KREZE et al., 2001; COLAO et al., 2004). Entre 200 pacientes, ao diagnóstico, 13% tinham glicemia de jejum alterada, 25,5% tolerância alterada à glicose e 15,5% diabetes melito (COLAO et al., 2004). Dislipidemia com padrão altamente aterogênico pode surgir na acromegalia e contribuir para um aumento no risco cardiovascular dessa doença. Caracteriza-se por redução do colesterol HDL, hipertrigliceridemia, elevação da lipoproteína(a) e presença de partículas de LDL pequenas e densas (TAKEDA et al., 1982; MAFFEI et al., 1999; AROSIO et al., 2000; NAVES et al., 2003; GIUSTINA et al., 2003; COLAO et al., 2004). Hipercalcemia e hipercalcúria são, também, achados comuns (COLAO et al., 2004).

### 2.7.4 Complicações Neoplásicas

Alguns estudos retrospectivos sugeriram a ocorrência elevada de certas neoplasias benignas e malignas em acromegálicos, envolvendo mama, estômago, cólon, pulmão, tireóide e pele (KLEIN et al., 1982; PINES et al., 1985; NABARRO, 1987; RON et al., 1991; POPOVIC et al., 1998). Entretanto, em um estudo em que foram analisadas 21.470 pessoas-ano de risco, a incidência de câncer foi mais baixa do que na população geral (ORME et al., em 1998). A única exceção foi o câncer de cólon cuja incidência excedeu o esperado, sem, contudo, atingir significância estatística ( $p < 0,06$ ). Nesse estudo, foi também constatado mortalidade aumentada por câncer de cólon ( $p < 0,03$ ). Pólipos colônicos benignos foram

relatados em 45% de 678 pacientes em 12 estudos prospectivos. Observou-se, nessa população, que os pólipos eram maiores, em maior número e mais displásicos (JENKINS e BESSER, 2001). Contudo, um estudo controlado de 161 pacientes não revelou aumento da incidência de pólipos na acromegalia (MELMED, 2001).

Em função da possível maior propensão para transformação maligna dos pólipos em acromegálicos, foi sugerido que todos os pacientes sejam submetidos a uma pancolonoscopia ao diagnóstico, com repetição periódica desse procedimento, de acordo com os fatores de risco individuais (pólipos, história familiar, acrocórdons etc.) (RENEHAN et al., 2004).

Como o câncer é uma doença que incide com maior frequência com o avançar da idade, a melhora na sobrevida dos acromegálicos diante de métodos diagnósticos mais sensíveis e melhores opções terapêuticas irá permitir que estudos prospectivos sejam realizados para esclarecer se na acromegalia há ou não maior incidência de câncer (DONANGELO et al., 2003; MELMED et al., 2006). Entretanto, a acromegalia em atividade parece conferir um maior potencial de crescimento e agressividade em um câncer coexistente, o que pode acarretar aumento da morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer (MELMED et al., 2001).

### **2.7.5 Complicações Cardiovasculares**

A doença cardiovascular inclui hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, doença coronariana, arritmias cardíacas e cardiomegalia. Sua presença à ocasião do diagnóstico implica uma alta taxa de mortalidade, a despeito da melhora da função cardíaca através de um controle efetivo dos níveis de GH e IGF-I (COLAO et al., 2001a; VITALE et al., 2001; GIUSTINA et al., 2003; COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).



A exposição crônica ao excesso de GH e IGF-1 leva ao desenvolvimento de uma cardiomiopatia específica da acromegalia cuja história natural foi inicialmente conceituada por Saccà e cols. (SACCÀ et al., 1994) em três principais fases. A primeira fase é precoce e encontrada em pacientes jovens com curta duração de doença, caracterizando-se por uma síndrome hipercinética, secundária à ação do GH como fator inotrópico positivo, que culmina com o aumento do débito cardíaco e da contratilidade, somados à diminuição da resistência vascular periférica. A segunda fase caracteriza-se por hipertrofia concêntrica biventricular, anormalidades de enchimento diastólico em repouso e diminuição da função sistólica ao exercício físico; está presente no momento do diagnóstico na maioria dos pacientes. A terceira fase é detectada em pacientes com longo tempo de doença, caracterizando-se por diminuição do desempenho cardíaco sistólico e diastólico em repouso, diminuição do débito cardíaco e desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Doença valvar, especialmente mitral e aórtica, também pode estar presente nessa fase (SACCÀ et al., 1994; COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).

Hipertensão e doença cardíaca sintomática são observadas em 20% dos acromegálicos. Na gênese da hipertensão podem estar envolvidas retenção de sódio, expansão do volume extracelular, resistência insulínica e hiperatividade do sistema nervoso simpático. A metade dos acromegálicos hipertensos tem disfunção do ventrículo esquerdo. Praticamente, todos os acromegálicos hipertensos têm alterações ecocardiográficas. Entretanto, hipertrofia ventricular esquerda é demonstrada, à ecocardiografia, em cerca de 80% dos pacientes normotensos. Hipertrofia ventricular esquerda é a anormalidade mais freqüentemente descrita na cardiomiopatia acromegálica (presente em 25% a 100% dos casos, em diferentes séries). Nenhum achado patológico específico é demonstrado à autópsia para definir a cardiomiopatia da acromegalia. Anormalidades eletrocardiográficas, caracterizadas por arritmias, defeitos de condução e alterações da onda T e dos segmentos S-T, são

encontradas em 50% dos acromegálicos. Arritmias ventriculares podem ser causa de morte súbita (SACCÀ et al., 1994; COLAO et al., 2001a; GIUSTINA et al., 2003; COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).

## **RELEVÂNCIA DO ESTUDO**

As complicações da hipersecreção de GH não-controlada de longa duração resultam em taxa de mortalidade duas a três vezes maior, em relação a indivíduos do mesmo sexo e idade na população geral, com 5-10 anos de redução na expectativa de vida (COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006). Existem evidências de que essa excessiva mortalidade, conseqüente sobretudo às complicações cardiovasculares e respiratórias da acromegalia, pode ser revertida pela obtenção de níveis séricos de GH pós-tratamento <2,5 ng/mL (com radioimunoensaio policlonal) (BATES et al., 1993; RAJASOORYA et al., 1994; ORME et al., 1998; KAUPPINEN-MAKELIN et al., 2005) ou <1 ng/mL (com imunoenaios mais sensíveis) (HOLDAWAY et al., 2004), bem como pela normalização dos valores de IGF-I (SWEARING et al., 1998), a despeito da abordagem terapêutica utilizada.

A presença de diabetes melito ou doença cardíaca está associada a um prognóstico significativamente menos favorável em pacientes acromegálicos. Embora a duração dos sintomas antes do diagnóstico, doença cardíaca e hipertensão influenciem o prognóstico, o último valor conhecido do nível do GH é o principal fator preditivo da mortalidade. Assim, o diagnóstico precoce e o controle efetivo da acromegalia são essenciais para reduzir a morbidade e a mortalidade a longo prazo (MELMED, 2001; COLAO et al., 2004; MELMED et al., 2006).

O papel da aterosclerose na patogênese das complicações cardiovasculares da acromegalia precisa ser mais bem definido, uma vez que existem na literatura resultados discordantes quanto à frequência da doença cardiovascular aterosclerótica e seus fatores de risco em portadores de acromegalia. O presente estudo tem como relevância maior o fato de avaliar diversos fatores de risco *clássicos* (níveis elevados do colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL e triglicerídeos, diabetes melito e baixos valores do colesterol HDL) e *não-clássicos* (valores elevados de PCR-us, HOMA-IR, homocisteína, lipoproteína(a) e fibrinogênio, glicemia de jejum alterada, e níveis baixos de antitrombina III, proteína C e

proteína S) relacionados ao processo de aterogênese na acromegalia e contribuir para uma melhor compreensão do assunto. Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo que avaliou todos esses fatores de risco cardiovascular em uma mesma população de portadores de acromegalia.

## **OBJETIVOS**

#### 4.1. Objetivo geral

- ❖ Determinar em portadores de acromegalia (ativa e controlada) a frequência dos seguintes fatores de risco cardiovascular *clássicos* (níveis elevados do colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL e triglicerídeos, diabetes melito e baixos valores do colesterol HDL) e *não-clássicos* (valores elevados de proteína C reativa ultra-sensível, HOMA-IR, homocisteína, lipoproteína(a) e fibrinogênio, bem como níveis baixos de antitrombina III, proteína C e proteína S), comparando-a com a frequência observada no grupo controle.

#### 4.2. Objetivos específicos

- ❖ Correlacionar a frequência dos fatores de risco cardiovascular com a idade e o sexo dos pacientes acromegálicos, os níveis de GH e IGF-I, e o tipo de tratamento realizado;
- ❖ Avaliar o risco cardiovascular, através do escore de Framingham, nos portadores de acromegalia.

## **PACIENTES E MÉTODOS**



### 5.1 Local do estudo

O estudo foi realizado nos ambulatórios dos Serviços de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Hospital Universitário de Brasília. A avaliação dos pacientes foi realizada no período de maio de 2004 a dezembro de 2005.

### 5.2 Tipo de estudo

O estudo é transversal, com um grupo controle.

### 5.3 Seleção

#### ❖ *Grupo da acromegalia*

Sessenta e dois pacientes acromegálicos (31 homens e 31 mulheres), com idade entre 21 e 63 anos (média de  $44,8 \pm 11,3$  anos) foram avaliados. O diagnóstico de acromegalia havia sido previamente confirmado através da demonstração de não supressão dos níveis de GH abaixo de 1 ng/mL durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75g de glicose anidra, associada a valores elevados de IGF-I para idade e sexo (GIUSTINA et al., 2000). O grupo da acromegalia era composto por:

- ❖ 50 pacientes com acromegalia ativa (caracterizada por não supressão dos níveis de GH abaixo de 1 ng/mL durante o TOTG e/ou níveis e IGF-I elevados para idade e sexo) e;
- ❖ 12 com acromegalia controlada (caracterizada por supressão dos níveis de GH abaixo de 1 ng/mL e IGF-I normal para idade e sexo) (GIUSTINA et al., 2000).

À ocasião do diagnóstico inicial, 56 (90,3%) pacientes tinham macroadenomas e seis (9,7%), microadenomas. Ao entrarem no presente estudo, 11 (17,7%) pacientes não tinham tratamento prévio, 20 (32,6%) haviam sido submetidos à cirurgia transesfenoidal e 27 (43,5%) a uma combinação de cirurgia e radioterapia hipofisárias, enquanto 24 (38,7%) estavam usando octreotida LAR como terapia primária (n=4) ou coadjuvante (n=20). Os pacientes que apresentavam hipopituitarismo estavam sendo submetidos a uma adequada reposição hormonal, de acordo com suas necessidades.

### 5.3.1 Critérios de Inclusão

- ❖ Diagnóstico de acromegalia confirmado através da demonstração de não supressão dos níveis de GH abaixo de 1 ng/mL durante o TOTG com 75g de glicose anidra, associada a valores elevados de IGF-I para idade e sexo;
- ❖ Idade superior a 18 anos;
- ❖ Sexo feminino ou masculino;
- ❖ Ausência de doença grave concomitante, tais como insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica ou distúrbios de coagulação;
- ❖ Ausência de uso de anticoagulantes ou medicamentos não correlatos ao tratamento da acromegalia e suas complicações;
- ❖ Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 5.3.2. Critérios de Exclusão

- ❖ Diagnóstico de acromegalia não confirmado através da demonstração de não supressão dos níveis de GH abaixo de 1 ng/mL durante o TOTG com 75g de glicose anidra, associada a valores elevados de IGF-I para idade e sexo;
- ❖ Idade inferior a 18 anos;
- ❖ Presença de doença grave concomitante, tais como insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica ou distúrbios de coagulação;
- ❖ Uso de anticoagulantes ou medicamentos não correlatos ao tratamento da acromegalia e suas complicações;
- ❖ Não concordância ou assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### ❖ *Grupo Controle*

Um total de 36 indivíduos saudáveis (15 homens e 21 mulheres) com idade variável entre 21 e 68 anos (média de  $40,8 \pm 11,6$  anos) foram incluídos no estudo como grupo controle. Eles foram recrutados do laboratório onde foram realizados os exames bioquímicos. Foram excluídos os indivíduos fumantes, bem como aqueles que soubessem ser portadores de doença crônicas como dislipidemia, hipertensão, insuficiência renal ou diabetes melito.

Todos os indivíduos do grupo controle foram informados do interesse do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### 5.4 Procedimentos técnicos

Os parâmetros antropométricos foram avaliados em todos os indivíduos do estudo. Após uma noite de jejum, uma amostra sanguínea venosa foi colhida em todos os

participantes do estudo para a dosagem dos seguintes exames: glicemia, insulina plasmática, perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol VLDL e triglicerídeos), lipoproteína(a), proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us), homocisteína, parâmetros primariamente relatados à trombogênese (fibrinogênio, antitrombina III, proteína C e proteína S), e níveis séricos de GH e IGF-I.

Níveis de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL e aqueles  $\geq 126$  mg/dL, em duas ocasiões, foram classificados como glicemia de jejum alterada e diabetes melito, respectivamente (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 2003). O grau de resistência insulínica foi determinado usando-se o HOMA-IR, calculado através da seguinte fórmula:  $\text{HOMA-IR} = \text{insulina (mU/L)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)} / 22,5$  (MATTHEWS et al., 1985). Um valor  $> 2,71$  foi considerado indicativo de resistência insulínica (GELONEZE et al., 2006). De acordo com as recomendações do NCEP-ATPIII, os seguintes pontos de corte foram adotados para caracterizar os níveis lipídicos como indesejáveis: colesterol total  $\geq 200$  mg/dL, colesterol LDL  $\geq 100$  mg/dL, colesterol HDL  $< 40$  mg/dL (para homens) e  $< 50$  mg/dL (para mulheres), e triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). Para a PCR-us utilizamos o ponto de corte de 2 mg/L, conforme sugerido pelo estudo PROVE-IT (RIDKER et al., 2005; MEGA et al., 2006). No tocante aos outros parâmetros, níveis acima do limite superior da normalidade foram considerados como indesejáveis: lipoproteína(a)  $\geq 30$  mg/dL, colesterol VLDL  $\geq 30$  mg/dL, homocisteína  $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$  e fibrinogênio  $\geq 400$  mg/dL. Níveis baixos de antitrombina III ( $< 80\%$ ), proteína C ( $< 70\%$ ) e proteína S ( $< 65\%$ ) também foram considerados como fatores de risco cardiovascular, uma vez que eles podem favorecer um estado de hipercoagulabilidade e, por isso, têm sido classificados com marcadores trombóticos (PELKONEN et al., 2005; TOUSOULIS et al., 2006).

No cálculo do risco cardiovascular pelo escore de Framingham foram considerados os seguintes parâmetros: a idade, o sexo, os valores do colesterol total, HDL e LDL, os níveis tensionais, o uso de medicações hipotensoras e o fato do paciente fumar ou não (D'AGOSTINO et al., 2001).

### 5.5 Ensaios

Os níveis de IGF-I foram dosados por um kit de radioimunoensaio comercial (Diagnostic System Laboratories) após extração do soro com ácido fórmico e acetona. O GH e a insulina séricos foram dosados por um kit comercial de quimioluminescência (Diagnostic Products Corporation, Immulite 2000). A glicemia e as concentrações séricas de lipoproteína(a), PCR-us, colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL-c) e triglicerídeos (TG) foram determinadas através de métodos imunoturbidimétricos, usando-se kits comerciais (Selectra Merck). Os valores do colesterol LDL (LDL-c) foram obtidos pela equação de Friedewald:  $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$ . Os níveis plasmáticos de fibrinogênio, proteína C, proteína S e antitrombina III foram medidos através de um método coagulométrico (STA Compact-Bayer).

Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório e Instituto Sabin, como cortesia, através do Núcleo de Apoio à Pesquisa, em Brasília.

### 5.6 Procedimentos éticos

O estudo foi realizado de acordo com a declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

### 5.7 Procedimentos analíticos

Para análise comparativa das variáveis quantitativas foi aplicado o teste T de Student ou o teste de Análise de Variância (ANOVA). Neste último, para testar os contrastes, foi aplicado o teste de Levene para verificar a suposição de homogeneidade das variâncias; assim, quando essa homogeneidade foi verificada, utilizou-se o teste de Tukey e quando não, o teste de Tamhane. Para análise das variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Correlações foram avaliadas pelo teste de correlação de Pearson. Os resultados estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão (DP). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

## **RESULTADOS**

### 6.1 IDADE, SEXO, PRESSÃO ARTERIAL E ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes acromegálicos e o grupo controle no que concerne ao sexo, à idade ( $44,8 \pm 11,3$  vs.  $40,8 \pm 11,6$ ,  $p=0,092$ ) e ao índice de massa corpórea ( $24,3 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $25,1 \pm 3,2$ ,  $p=0,672$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes com acromegalia e o grupo controle

Características gerais	Grupos						p
	Acromegalia			Controle			
	n	%	Média ± DP	n	%	Média ± DP	
<b>Sexo</b>							
Masculino	31	50,0	-	15	41,7	-	0,443
Feminino	31	50,0	-	21	58,3	-	0,425
<b>Idade (anos)</b>	-		44,8 ± 11,3	-		40,8 ± 11,6	0,092
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-		24,3 ± 5,8	-		25,1 ± 3,2	0,672

IMC = índice de massa corpórea; DP = desvio-padrão

Obs: Valores de  $p$ , calculados através do teste T de Student e o Teste Qui-Quadrado, foram considerados estatisticamente significantes quando  $< 0,05$ .

A hipertensão arterial, definida como níveis de pressão arterial maiores ou iguais a 140/90 mmHg (CHOBANIAN et al., 2003), foi encontrada em 3 pacientes com acromegalia controlada (25%) e em 18 (36%) daqueles com doença ativa ( $p < 0,046$ ).

### 6.2 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Entre os portadores de acromegalia, níveis de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL, colesterol LDL  $\geq 100$  mg/dL, colesterol VLDL  $\geq 200$  mg/dL, triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL, lipoproteína(a)  $\geq 30$  mg/dL, bem como valores baixos do colesterol HDL, foram encontrados em, respectivamente, 51,6%, 82,2%, 43,5%, 61,2%, 62,9% e 53,3% dos casos. Resistência insulínica, avaliada pela frequência de índice HOMA-IR  $> 2,71$ , foi observada em 32,2% dos



pacientes enquanto diabetes melito (glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL) mostrou-se menos comum que a glicemia de jejum alterada (glicemia de jejum  $\geq 100$  e  $< 126$  mg/dL): 14,5% vs. 25,8% ( $p < 0,033$ ). Valores elevados de PCR-us ( $\geq 2$  mg/L) e fibrinogênio ( $\geq 400$  mg/dL), assim como níveis baixos de proteína S ( $< 65\%$ ), estavam presentes, respectivamente, em 25,8%, 35,5% e 33,9% dos pacientes acromegálicos. Hiper-homocisteinemia (homocisteína  $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$ ) acometeu 6,4% dos pacientes, ao passo que níveis baixos de proteína C ( $< 70\%$ ) e antitrombina III ( $< 80\%$ ) foram evidenciados em 9,7% e 6,4%, respectivamente. Todos estes fatores de risco, com exceção dos três últimos mencionados, foram significativamente mais freqüentes nos casos de acromegalia do que no grupo controle (Tabela 2).

**Tabela 2.** Freqüência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos e no grupo controle

Fatores de risco cardiovascular	Grupos		p
	Acromegalia (n=62) %	Controle (n=36) %	
<b>CLÁSSICOS</b>			
Colesterol total $\geq 200$ mg/dL	51,6	19,4	<b>0,003</b>
Colesterol LDL $\geq 100$ mg/dL	82,2	44,4	<b>0,001</b>
Colesterol HDL baixo*	53,3	11,1	<b>0,001</b>
Colesterol VLDL $\geq 30$ mg/dL	43,5	13,9	<b>0,022</b>
Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dL	61,2	22,2	<b>0,002</b>
Diabetes melito**	14,5	0,0	<b>0,034</b>
<b>NÃO-CLÁSSICOS</b>			
Glicemia de jejum alterada***	25,8	11,1	<b>0,025</b>
HOMA-IR $> 2,71$	32,2	11,1	<b>0,014</b>
Lipoproteína(a) $\geq 30$ mg/dL	62,9	27,7	<b>0,035</b>
Homocisteína $\geq 15$ $\mu\text{mol/L}$	6,4	8,3	0,842
PCR-us $\geq 2$ mg/L	25,8	8,3	<b>&lt;0,001</b>
Fibrinogênio $\geq 400$ mg/dL	35,5	8,3	<b>0,018</b>
Antitrombina III $< 80\%$	6,4	8,3	0,765
Proteína C $< 70\%$	9,7	5,5	0,532
Proteína S $< 65\%$	33,9	0,0	<b>0,002</b>

\*  $< 40$  mg/dL em homens e  $< 50$  mg/dL em mulheres

\*\* glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL

\*\*\* glicemia de jejum  $\geq 100$  e  $< 126$  mg/dL

PCR-us = proteína C reativa ultra-sensível

Obs: O p-valor, calculado através do teste Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, foi considerado estatisticamente significante quando  $< 0,05$ .

A frequência dos fatores de risco cardiovascular não diferiu significativamente em ambos os sexos. No entanto, níveis elevados de homocisteína ( $>15 \mu\text{mol/L}$ ) foram observados em 4 (13,8%) homens mas em nenhuma das mulheres ( $p=0,052$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Frequência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos segundo o sexo.

Fatores de risco cardiovascular	Sexo		p
	Masculino (n=31) %	Feminino (n=31) %	
<b>CLÁSSICOS</b>			
Colesterol total $\geq 200 \text{ mg/dL}$	45,2	58,1	0,309
Colesterol LDL $\geq 100 \text{ mg/dL}$	83,9	80,6	0,739
Colesterol HDL baixo*	41,9	64,5	0,430
Colesterol VLDL $\geq 30 \text{ mg/dL}$	35,5	51,6	0,180
Triglicédeos $\geq 150 \text{ mg/dL}$	38,7	51,6	0,307
Diabetes melito**	16,1	12,9	0,674
<b>NÃO-CLÁSSICOS</b>			
Glicemia de jejum alterada***	19,3	22,6	0,739
HOMA-IR $> 2,71$	34,2	28,1	0,788
Lipoproteína(a) $\geq 30 \text{ mg/dL}$	67,7	58,0	0,507
Homocisteína $\geq 15 \mu\text{mol/L}$	13,8	0,0	0,052
PCR-us $\geq 2 \text{ mg/L}$	29,2	22,5	0,206
Fibrinogênio $\geq 400 \text{ mg/dL}$	35,5	32,3	0,788
Antitrombina III $< 80\%$	3,2	9,7	0,612
Proteína C $< 70\%$	12,9	6,5	0,657
Proteína S $< 65\%$	32,2	35,5	0,861

\*  $<40 \text{ mg/dL}$  em homens e  $<50 \text{ mg/dL}$  em mulheres

\*\* glicemia de jejum  $\geq 126 \text{ mg/dL}$

\*\*\* glicemia de jejum  $\geq 100$  e  $<126 \text{ mg/dL}$

PCR-us = proteína C reativa ultra-sensível

Obs: Valores de  $p$ , calculados através do testes Qui-quadrado ou exato de Fisher, foram considerados estatisticamente significantes quando  $< 0,05$ .

A Tabela 4 apresenta o coeficiente de correlação, nos pacientes acromegálicos, entre a idade e os parâmetros bioquímicos avaliados. Uma associação positiva significativa foi observada para o fibrinogênio ( $r = +0,348$ ;  $p=0,006$ ), ou seja, quanto mais avançada era a idade, mais elevados se mostraram os níveis de fibrinogênio. Não houve associação significativa da idade com os demais parâmetros bioquímicos.

**Tabela 4.** Coeficiente de correlação entre os níveis séricos dos parâmetros bioquímicos e a idade nos pacientes acromegálicos

Parâmetros bioquímicos	Correlação	<i>p</i>
Colesterol total	0,0243	0,851
Colesterol LDL	0,0004	0,998
Colesterol HDL	0,0764	0,555
Colesterol VLDL	0,0505	0,697
Triglicerídeos	0,0496	0,702
Lipoproteína(a)	0,1552	0,258
Glicemia	-0,0438	0,735
HOMA-IR	-0,0103	0,936
Homocisteína	0,2374	0,070
Proteína C reativa ultra-sensível	0,1027	0,439
Fibrinogênio	0,3482	<b>0,006</b>
Antitrombina III	-0,1126	0,388
Proteína C	-0,0951	0,498
Proteína S	0,0942	0,478

Obs: Valores de *p*, calculados através do teste de correlação de Pearson, foram considerados estatisticamente significantes quando < 0,05.

### 6.2.1 PERFIL LIPÍDICO E NÍVEIS DE LIPOPROTEÍNA(A)

Conforme mostrado na Tabela 5, comparados ao grupo controle, os pacientes com acromegalia ativa apresentaram níveis significativamente mais elevados de colesterol total ( $p = 0,010$ ), colesterol LDL ( $p = 0,004$ ), colesterol VLDL ( $p < 0,001$ ), triglicerídeos ( $p < 0,001$ ) e lipoproteína(a) ( $p = 0,023$ ), bem como concentrações significativamente mais baixas de colesterol HDL ( $p < 0,001$ ). Os níveis de colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL foram similares em pacientes com acromegalia ativa ou controlada, enquanto aqueles de colesterol VLDL, triglicerídeos e lipoproteína(a) foram significativamente mais baixos na acromegalia controlada ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 5.** Análise comparativa dos níveis séricos dos parâmetros bioquímicos relacionados ao metabolismo lipídico nos pacientes acromegálicos e no grupo controle

Variáveis	Grupos			p
	Acromegalia		Controle	
	Ativa (n=50)	Controlada (n=12)	(n = 36)	
	média ± DP (variação)	média ± DP (variação)	média ± DP (variação)	
Colesterol total (mg/dL)	205,0 ± 46,5 (117-358)	204,0 ± 22,1 (170-250)	179,5 ± 29,4 (127-257)	<b>0,010<sup>1,3</sup></b>
Colesterol LDL (mg/dL)	127,1 ± 38,5 (56,4-244,2)	112,8 ± 22,2 (63-136)	102,8 ± 27,0 (56,2-166,2)	<b>0,004<sup>1</sup></b>
Colesterol HDL (mg/dL)	44,6 ± 9,9 (29-72)	45,3 ± 14,0 (30-84)	55,6 ± 10,3 (34-85)	<b>&lt; 0,001<sup>1,3</sup></b>
Colesterol VLDL (mg/dL)	112,8 ± 22,2 (63-136)	44,2 ± 14,3 (10,8-75)	22,5 ± 8,0 (11,6-51,6)	<b>&lt;0,001<sup>2,3</sup></b>
Triglicerídeos (mg/dL)	223,4 ± 107,4 (70-313)	153,1 ± 64,5 (70-313)	110,9 ± 45,3 (127-257)	<b>&lt;0,001<sup>2,3</sup></b>
Lipoproteína (a) (mg/dL)	85,1 ± 56,1 (9,6-251,3)	25,5 ± 15,8 (10-56)	27,6 ± 32,1 (2,5-106,6)	<b>0,023<sup>2</sup></b>

<sup>1</sup>Acromegalia ativa *versus* (vs.) grupo controle

<sup>2</sup>Acromegalia ativa vs. acromegalia controlada e grupo controle

<sup>3</sup>Acromegalia controlada vs. grupo controle

DP= desvio-padrão

Obs: Valores de p, calculados através do teste de Análise de Variância (ANOVA), foram considerados estatisticamente significantes quando < 0,05.

Além disso, como especificado na Tabela 6, a frequência de pacientes com níveis indesejáveis de lipídios e lipoproteína(a) foi significativamente superior em pacientes com acromegalia ativa do que no grupo controle: colesterol total  $\geq 200$  mg/dL em 58,0% vs. 19,4% (p = 0,004), colesterol LDL  $\geq 100$  mg/dL em 80,0% vs. 44,4% (p = 0,001), colesterol VLDL  $\geq 30$  mg/dL em 40,0% vs. 13,9% (p = 0,041), colesterol HDL  $< 40$  mg/dL em homens (40% vs. 6,7%, p = 0,048), colesterol HDL  $< 50$  mg/dL em mulheres (80% vs. 14,3%, p = 0,041), triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL em 46,0% vs. 22,2% (p = 0,042), e lipoproteína(a)  $\geq 30$  mg/dL em 66,0% vs. 27,7% (p = 0,038). Adicionalmente, em comparação à acromegalia controlada, um percentual maior de portadores de acromegalia ativa se apresentou com níveis baixos de colesterol HDL e concentrações elevadas de colesterol VLDL, triglicerídeos e lipoproteína(a).

**Tabela 6.** Comparação da frequência de fatores de risco cardiovascular relacionados ao metabolismo lipídico nos pacientes acromegálicos e no grupo controle

Fatores de risco cardiovascular	Grupos			p
	Acromegalia		Controle	
	Ativa (n=50) %	Controlada (n=12) %	(n=36) %	
Colesterol total $\geq$ 200 mg/dL	58,0	50,0	19,4	0,004 <sup>1,3</sup>
Colesterol LDL $\geq$ 100 mg/dL	80,0	83,3	44,4	0,001 <sup>1,3</sup>
Colesterol HDL $<$ 40 mg/dL (em homens)	40,0	25,0	6,7	0,048 <sup>2,3</sup>
Colesterol HDL $<$ 50 mg/dL (em mulheres)	80,0	50,0	14,3	0,044 <sup>2,3</sup>
Colesterol VLDL $\geq$ 30 mg/dL	100,0	50,0	13,9	0,041 <sup>2,3</sup>
Triglicérides $\geq$ 150 mg/dL	56,0	33,3	22,2	0,042 <sup>2</sup>
Lipoproteína(a) $\geq$ 30 mg/dL	66,0	33,3	27,7	0,038 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acromegalia ativa *versus* (vs.) grupo controle

<sup>2</sup> Acromegalia ativa vs. acromegalia controlada e grupo controle

<sup>3</sup> Acromegalia controlada vs. grupo controle

Obs: Valores de p, calculados através do teste Qui-quadrado, foram considerados estatisticamente significantes quando  $<$  0,05.

O cálculo do risco cardiovascular pelo escore de Framingham mostrou que, em comparação à acromegalia controlada, os pacientes com acromegalia ativa apresentaram uma percentagem maior de risco em 10 anos de 10-20% (26,0% vs. 16,6%,  $p = 0,045$ ) e risco em 10 anos  $>$ 20% (20,0% vs. 8,3%,  $p = 0,003$ ). Em contrapartida, a frequência de pacientes com risco baixo ( $<$ 10%) foi maior na acromegalia controlada (75,1% vs. 54%,  $p = 0,038$ ).

### 6.2.2 TOLERÂNCIA À GLICOSE E SENSIBILIDADE INSULÍNICA

Os níveis de glicemia de jejum foram significativamente mais elevados ( $p = 0,048$ ) na acromegalia ativa ( $129,0 \pm 53,7$  mg/dL; variação: 70-414 mg/dL) do que na acromegalia controlada ( $93,8 \pm 11,1$  mg/dL; variação: 86-177 mg/dL) e no grupo controle ( $88,9 \pm 9,3$  mg/dL; variação: 72-112 mg/dL). Diabetes melito foi observado em 16,0% dos casos de acromegalia ativa, em 8,3% dos pacientes com acromegalia controlada mas em nenhum dos

indivíduos do grupo controle ( $p = 0,027$ ). Glicemia de jejum alterada também se revelou mais freqüente na acromegalia ativa (30,0%) do que acromegalia controlada (8,3%) e no grupo controle (11,1%) ( $p = 0,014$ ).

Os valores do HOMA-IR foram significativamente mais elevados ( $p = 0,032$ ) na acromegalia ativa ( $3,8 \pm 2,6$ ; variação: 0,4-12,5) do que na acromegalia controlada ( $1,8 \pm 1,0$ ; variação: 0,6 - 4,2) e no grupo controle ( $1,6 \pm 1,1$ ; variação: 0,4-4,8). Da mesma forma, valores de HOMA-IR  $>2,71$  mostraram-se significativamente mais freqüentes ( $p = 0,014$ ) em casos de acromegalia ativa (36,0%) do que na acromegalia controlada (16,7%) e no grupo controle (11,1%).

Também foi avaliada a freqüência de fatores de risco cardiovascular nos pacientes com ou sem diabetes melito, constatando-se que apenas valores de HOMA-IR  $>2,71$  foram significativamente mais prevalentes no grupo com diabetes melito (Tabela 7).

**Tabela 7.** Comparação da frequência de fatores de risco cardiovascular em pacientes acromegálicos com e sem diabetes melito

Fatores de risco cardiovascular	Diabetes melito		p
	Com (n=9) %	Sem (n=53) %	
<b>CLÁSSICOS</b>			
Colesterol total $\geq 200$ mg/dL	66,6	50,9	0,732
Colesterol LDL $\geq 100$ mg/dL	77,7	81,1	0,846
Colesterol HDL baixo*	66,6	56,6	0,064
Colesterol VLDL $\geq 30$ mg/dL	77,7	47,2	0,407
Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dL	66,6	39,6	0,464
<b>NÃO-CLÁSSICOS</b>			
Lipoproteína(a) $\geq 30$ mg/dL	66,6	58,4	0,567
HOMA-IR $> 2,71$	77,7	26,4	<b>0,001</b>
Homocisteína $\geq 15\mu\text{mol/L}$	11,1	5,7	0,784
PCR-us $\geq 2$ mg/L	22,2	26,4	0,907
Fibrinogênio $\geq 400$ mg/dL	33,3	33,9	0,907
Antitrombina III $< 80\%$	11,1	15,1	$>0,999$
Proteína C $< 70\%$	22,2	15,1	0,466
Proteína S $< 65\%$	33,3	20,7	0,754

\*  $<40$  mg/dL em homens e  $<50$  mg/dL em mulheres

PCR-us = proteína C reativa ultra-sensível

Obs: Valores de P, calculados através do teste Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, foram considerados estatisticamente significantes quando  $< 0,05$ .

Foi também observado que o diabetes melito esteve mais frequentemente associado com um índice HOMA-IR  $>2,71$  (7 pacientes) do que  $\leq 2,71$  (2 pacientes) ( $p = 0,024$ ). A frequência dos outros fatores de risco cardiovascular não diferiu significativamente nos pacientes com ou sem HOMA-IR  $> 2,71$  (Tabela 8).

**Tabela 8.** Comparação da frequência de fatores de risco cardiovascular em pacientes com acromegalia de acordo com o índice HOMA-IR

Fatores de risco cardiovascular	HOMA-IR		p
	até 2,71 (n=42) %	> 2,71 (n=20) %	
<b>CLÁSSICOS</b>			
Colesterol total $\geq$ 200 mg/dL	48,8	60,0	0,511
Colesterol LDL $\geq$ 100 mg/dL	85,7	70,0	0,288
Colesterol HDL baixo*	54,7	65,0	0,243
Colesterol VLDL $\geq$ 30 mg/dL	45,2	65,0	0,609
Triglicerídeos $\geq$ 150 mg/dL	40,4	50,0	0,816
Diabetes melito**	4,7	35,0	<b>0,024</b>
<b>NÃO-CLÁSSICOS</b>			
Lipoproteína(a) $\geq$ 30 mg/dL	61,9	55,0	0,567
Homocisteína $\geq$ 15 $\mu$ mol/L	7,1	10,0	0,893
PCR-us $\geq$ 2 mg/L	28,5	20,0	0,511
Fibrinogênio $\geq$ 400 mg/dL	30,0	40,0	0,801
Antitrombina III < 80%	7,1	5,0	>0,999
Proteína C < 70%	9,5	10,0	0,651
Proteína S < 65%	33,3	40,0	0,657

\* <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres

\*\* glicemia de jejum  $\geq$  126 mg/dL

PCR-us = proteína C reativa ultra-sensível

Obs: Valores de P, calculados através do teste de teste Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, foram considerados estatisticamente significantes quando < 0,05.

### 6.2.3 HOMOCISTEÍNA

As concentrações séricas de homocisteína foram similares ( $p = 0,898$ ) na acromegalia ativa ( $9,0 \pm 4,1 \mu\text{mol/L}$ ; variação, 3,6-21,6  $\mu\text{mol/L}$ ), na acromegalia controlada ( $9,0 \pm 8,2 \mu\text{mol/L}$ ; variação, 4,6-21,6  $\mu\text{mol/L}$ ) e no grupo controle ( $9,4 \pm 3,2 \mu\text{mol/L}$ ; variação, 3,2-16,0  $\mu\text{mol/L}$ ). Da mesma forma, não houve diferença significativa ( $p = 0,842$ ) na frequência de pacientes com hiper-homocisteinemia (níveis  $>15 \mu\text{mol/L}$ ) nos três grupos: 6,0% na acromegalia ativa, 9,1% na acromegalia controlada e 8,3% no grupo controle.



#### 6.2.4 PROTEÍNA C REATIVA ULTRA-SENSÍVEL (PCR-US)

Os níveis médios de PCR-us foram significativamente mais elevados na acromegalia controlada ( $3,9 \pm 1,7$  mg/L) do que na acromegalia ativa ( $1,3 \pm 1,6$  mg/L,  $p < 0,001$ ), e no grupo controle ( $1,2 \pm 1,0$  mg/L,  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, valores de PCR-us  $>2$  mg/L foram encontrados em 8 pacientes (16,0%) com acromegalia ativa e em 8 (66,7%) com acromegalia controlada ( $p < 0,001$ ).

#### 6.2.5 MARCADORES TROMBÓTICOS

Como mostrado na Tabela 9, em comparação ao grupo controle e à acromegalia controlada, os portadores de acromegalia ativa apresentaram níveis de fibrinogênio significativamente mais elevados e valores menores de proteína S. No entanto, as concentrações séricas de antitrombina III e proteína C foram similares nos três grupos.

**Tabela 9.** Análise comparativa dos níveis séricos dos parâmetros bioquímicos primariamente relacionados à trombogênese nos pacientes acromegálicos e no grupo controle

Variáveis	Grupos			p
	Acromegalia		Controle	
	Ativa (n=50)	Controlada (n=12)	(n = 36)	
	média ± DP (variação)	média ± DP (variação)	média ± DP (variação)	
Fibrinogênio (mg/dL)	434,8 ± 117,6 (89-679)	316,0 ± 78,9 (281-603)	314,3 ± 65,8 (183-472)	<b>0,008<sup>2</sup></b>
Antitrombina III (%)	101,6 ± 17,6 (51-136)	88,1 ± 15,7 (55-109)	100,3 ± 6,2 (27,1-271,0)	0,221
Proteína C (%)	102,5 ± 26,0 (28-150)	101,7 ± 13,1 (83-125)	100,3 ± 6,2 (83-120)	0,886
Proteína S (%)	71,9 ± 24,7 (17-125)	78,5 ± 18,7 (53-113)	99,6 ± 12,9 (77-134)	<b>0,041<sup>2,3</sup></b>

<sup>2</sup>Acromegalia ativa vs. acromegalia controlada e grupo controle

<sup>3</sup>Acromegalia controlada vs. grupo controle

DP= desvio-padrão

Obs: Valores de p, calculados através do teste de Análise de Variância (ANOVA), foram considerados estatisticamente significantes quando  $< 0,05$ .

Hiperfibrinogenemia foi igualmente freqüente nos pacientes com acromegalia ativa e controlada porém menos observada no grupo controle. Em contrapartida, níveis baixos de proteína S foram significativamente mais comuns na acromegalia ativa do que no grupo controle e nos pacientes com acromegalia controlada (Tabela 10).

**Tabela 10.** Comparação da freqüência de fatores de risco cardiovascular primariamente relacionados à trombogênese nos pacientes acromegálicos e no grupo controle

Fatores de risco cardiovascular	Grupos			p
	Acromegalia		Controle	
	Ativa (n=50)	Controlada (n=12)	(n=36)	
	%	%	%	
Fibrinogênio $\geq$ 400 mg/dL	34,0	33,3	8,3	<b>0,018<sup>1,3</sup></b>
Antitrombina III < 80%	8,0	16,7	8,3	0,635
Proteína C < 70%	12,0	8,3	5,5	0,771
Proteína S < 65%	44,0	16,7	0,0	<b>0,031<sup>2</sup></b>

<sup>1</sup> Acromegalia ativa *versus* (vs.) grupo controle

<sup>2</sup> Acromegalia ativa vs. acromegalia controlada e grupo controle

<sup>3</sup> Acromegalia controlada vs. grupo controle

Obs: Valores de P, calculados através do teste Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, foram considerados estatisticamente significantes quando < 0,05.

### 6.3 NÍVEIS DE GH E IGF-I E CORRELAÇÃO DO GH E IGF-I COM OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Os níveis de IGF-I mostraram-se elevados em todos os pacientes com acromegalia ativa e normais no grupo controle. Entre os 12 pacientes com acromegalia controlada, 8 (66,6%) tinham IGF-I normal e 4 (33,4%), IGF-I baixo. Esses 4 pacientes tinham sido tratados com cirurgia e radioterapia. Um nadir do GH < 1 ng/mL durante o teste oral de tolerância à glicose foi observado em todos pacientes com acromegalia controlada mas em nenhum caso de acromegalia ativa.

Avaliando o coeficiente de correlação entre os níveis de IGF-I e os níveis dos parâmetros bioquímicos, verificamos uma correlação negativa do IGF-I com colesterol VLDL ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,015$ ), triglicerídeos ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,015$ ) e PCR-us ( $r = -0,446$ ;  $p < 0,001$ ), bem como uma correlação positiva com os níveis de antitrombina III ( $r = +0,333$ ;  $p = 0,009$ ).

Nenhuma correlação foi observada entre o IGF-I e os outros parâmetros (Tabela 11). Concernente aos níveis de GH, houve uma correlação positiva com lipoproteína(a) ( $r=+0,480$ ;  $p = 0,003$ ), fibrinogênio ( $r = 0,310$ ;  $p = 0,041$ ) e antitrombina III ( $r = +0,329$ ;  $p = 0,010$ ), e uma associação negativa com PCR-us ( $r=-0,324$ ;  $p = 0,039$ ); contudo, não aconteceu uma correlação significativa entre GH e os demais parâmetros (Tabela 11).

**Tabela 11.** Coeficientes de correlação nos pacientes acromegálicos entre os níveis dos parâmetros bioquímicos e os níveis de GH e IGF-I

Parâmetros bioquímicos	Correlação			
	IGF-I	p	GH	p
Colesterol total	-0,099	0,446	-0,044	0,777
Colesterol LDL	0,056	0,668	0,012	0,936
Colesterol HDL	-0,100	0,442	-0,048	0,758
Colesterol VLDL	-0,309	<b>0,015</b>	-0,114	0,462
Triglicerídeos	-0,307	<b>0,015</b>	-0,113	0,465
Lipoproteína(a)	0,187	0,172	0,480	<b>0,003</b>
Glicemia de jejum	0,056	0,668	0,134	0,387
HOMA-IR	0,118	0,361	0,144	0,351
Homocisteína	-0,017	0,900	-0,224	0,158
Proteína C reativa ultra-sensível	-0,446	<b>&lt;0,001</b>	-0,324	<b>0,039</b>
Fibrinogênio	-0,212	0,098	0,310	<b>0,041</b>
Antitrombina III	0,333	<b>0,009</b>	0,329	<b>0,010</b>
Proteína C	0,032	0,823	0,043	0,761
Proteína S	-0,230	0,080	-0,172	0,192

Obs: Valores de  $p$ , calculados através do teste de correlação de Pearson, foram considerados estatisticamente significantes quando  $< 0,05$ .

#### 6.4 INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO SOBRE OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Ao compararmos o comportamento dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos tratados e nos não tratados, observamos que a frequência de um escore de HOMA-IR  $>2,71$  foi significativamente menor entre os primeiros (21,6% vs. 72,7%,

p=0,002). Os demais fatores de risco cardiovascular tiveram ocorrência similar nos dois grupos (Tabela 12).

**Tabela 12 .** Frequência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos de acordo com a realização prévia ou não de tratamento

Fatores de risco cardiovascular	Tratamento prévio		p
	Com (n=51) %	Sem (n=11) %	
<b>CLÁSSICOS</b>			
Colesterol total $\geq$ 200 mg/dL	52,0	54,5	>0,999
Colesterol LDL $\geq$ 100 mg/dL	78,4	72,7	0,856
Colesterol HDL baixo*	51,6	45,4	0,753
Colesterol VLDL $\geq$ 30 mg/dL	41,1	36,3	>0,999
Triglicerídeos $\geq$ 150 mg/dL	45,1	45,5	>0,999
Diabetes melito**	21,6	27,3	0,612
<b>NÃO-CLÁSSICOS</b>			
Glicemia de jejum alterada***	31,4	36,7	0,743
HOMA-IR > 2,71	21,6	72,7	<b>0,002</b>
Lipoproteína(a) $\geq$ 30 mg/dL	54,9	63,6	0,731
Homocisteína $\geq$ 15 $\mu$ mol/L	7,8	9,1	>0,999
PCR-us $\geq$ 2 mg/L	45,4	27,2	0,684
Fibrinogênio $\geq$ 400 mg/dL	35,3	27,2	0,735
Antitrombina III < 80%	9,8	18,2	0,082
Proteína C < 70%	9,8	18,2	0,753
Proteína S < 65%	33,3	45,4	0,061

\*<40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres

\*\* glicemia de jejum  $\geq$ 126 mg/dL

\*\*\* glicemia de jejum  $\geq$ 100 e <126 mg/dL

PCR-us = proteína C reativa ultra-sensível

Obs: Valores de p, calculados através do teste Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, foram considerados estatisticamente significantes quando < 0,05.

Da mesma forma, a frequência de fatores de risco cardiovascular não diferiu entre os pacientes submetidos à cirurgia e aqueles tratados com cirurgia e radioterapia (Tabela 13). Em contrapartida, níveis baixos de IGF-I foram detectados em 4 dos 27 pacientes (14,8%) submetidos à cirurgia e radioterapia mas em nenhum dos 20 tratados apenas com cirurgia (p = 0,043)

**Tabela 13.** Frequência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos de acordo com o tipo de tratamento realizado (cirurgia ou cirurgia + radioterapia)

Fatores de risco cardiovascular	Cirurgia (n=20) %	Cirurgia + radioterapia (n=27) %	p
<b>CLÁSSICOS</b>			
Colesterol total $\geq$ 200 mg/dL	40,0	22,2	0,418
Colesterol LDL $\geq$ 100 mg/dL	85,0	70,4	0,656
Colesterol HDL baixo*	80,0	59,3	0,302
Colesterol VLDL $\geq$ 30 mg/dL	48,0	44,4	>0,999
Triglicérides $\geq$ 150 mg/dL	45,0	40,7	>0,999
Diabetes melito**	10,0	3,7	0,529
<b>NÃO-CLÁSSICOS</b>			
HOMA-IR > 2,71	30,0	44,4	0,667
Lipoproteína(a) $\geq$ 30 mg/dL	85,0	62,9	0,731
Homocisteína $\geq$ 15 $\mu$ mol/L	6,0	11,1	0,843
PCR-us $\geq$ 2 mg/L	25,0	37,1	0,684
Fibrinogênio $\geq$ 400 mg/dL	30,0	33,3	>0,999
Antitrombina III < 80%	10,0	22,2	0,602
Proteína C < 70%	5,0	11,1	0,853
Proteína S < 65%	30,0	33,3	>0,999

\* <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres

\*\* glicemia de jejum  $\geq$ 126 mg/dL

PCR-us = proteína C reativa ultra-sensível

Obs: Valores de *p*, calculados através do teste Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, foram considerados estatisticamente significantes quando < 0,05.

Entre os pacientes tratados com octreotide LAR, seja como terapia primária ou coadjuvante, baixos níveis de colesterol HDL e HOMA-IR >2,71 foram significativamente menos prevalentes, em comparação aos indivíduos que não usaram essa droga. A frequência dos outros fatores de risco cardiovascular não foi influenciada pela terapia com octreotide LAR (Tabela 14).

**Tabela 14.** Influência da terapia com octreotida LAR (primária ou coadjuvante) sobre a frequência de fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos

Fatores de risco cardiovascular	Octreotida LAR		p
	Com (n=24) %	Sem (n=27) %	
<b>CLÁSSICOS</b>			
Colesterol total $\geq$ 200 mg/dL	52,0	54,5	>0,999
Colesterol LDL $\geq$ 100 mg/dL	78,4	72,7	0,856
Colesterol HDL baixo*	20,8	48,1	<b>0,043</b>
Colesterol VLDL $\geq$ 30 mg/dL	41,1	36,3	>0,999
Triglicérides $\geq$ 150 mg/dL	45,1	45,5	>0,999
Diabetes Melito**	21,6	27,3	0,612
<b>NÃO-CLÁSSICOS</b>			
Glicemia de jejum alterada***	31,4	36,7	0,743
HOMA-IR > 2,71	21,6	72,7	<b>0,002</b>
Lipoproteína(a) $\geq$ 30 mg/dL	54,9	63,6	0,731
Homocisteína $\geq$ 15 $\mu$ mol/L	7,8	9,1	>0,999
PCR-us $\geq$ 2 mg/L	45,4	27,2	0,684
Fibrinogênio $\geq$ 400 mg/dL	35,3	27,2	0,735
Antitrombina III < 80%	9,8	18,2	0,082
Proteína C < 70%	9,8	18,2	0,753
Proteína S < 65%	33,3	45,4	0,061

\* <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres

\*\* glicemia de jejum  $\geq$ 126 mg/dL

\*\*\* glicemia de jejum  $\geq$ 100 e <126 mg/dL

PCR-us = proteína C reativa ultra-sensível

Obs: Valores de p, calculados através do teste Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, foram considerados estatisticamente significantes quando < 0,05.

**DISCUSSÃO**

No presente estudo, observou-se que, em comparação ao grupo controle, os portadores de acromegalia ativa se apresentaram com níveis médios do colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL e triglicérides significativamente mais elevados e valores de colesterol HDL significativamente mais baixos. Da mesma forma, o percentual de pacientes com níveis indesejáveis de lipídios foi significativamente maior na acromegalia ativa do que na acromegalia controlada e no grupo controle. A hipertrigliceridemia, alteração mais frequente do metabolismo lipídico na acromegalia (NIKKILA e PELKONEN, 1975; TAKEDA et al., 1982), foi evidenciada em 56,0% dos pacientes com doença ativa e em 22,2% dos indivíduos do grupo controle ( $p = 0,041$ ). Em uma revisão da literatura, 19-44% dos acromegálicos tinham hipertrigliceridemia (TAMBURRANO et al., 2002). As mudanças no perfil lipídico vistas em nossos pacientes com acromegalia poderiam contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose e progressão de placas de ateroma.

Em concordância com nossos resultados, Colao et al. (COLAO et al., 2001b) mostraram que, entre 45 pacientes com acromegalia e 30 indivíduos sadios pareados para sexo e idade, os níveis de glicemia de jejum, insulina, colesterol LDL e triglicérides mostraram-se significativamente mais elevados em pacientes com acromegalia ativa e naqueles curados da doença do que nos controles ( $p < 0,001$ ). Além disso, os níveis de colesterol HDL eram significativamente mais elevados no grupo controle ( $p < 0,001$ ). Em contraste, no estudo de Sesmilo et al., em 2002, não houve diferença significativa nos níveis de triglicérides, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, lipoproteína(a) e fibrinogênio quando os casos de acromegalia e o grupo controle foram comparados. Outros autores igualmente evidenciaram ausência de modificação significativa nos níveis lipídicos em pacientes acromegálicos (MAFFEI et al., 1999; MALDONADO CASTRO et al., 2000). Foi também descrito na acromegalia aumento no número de partículas de LDL pequenas e



densas (AROSIO et al., 2000) que têm sido implicadas na patogênese das placas de ateromas (RIZZO et al., 2006).

Níveis elevados da lipoproteína(a) são considerados como um fator de risco independente para doença coronariana e acidente vascular cerebral (ENAS et al., 2006; OHIRA et al., 2006). Neste estudo, os níveis médios de lipoproteína(a) foram significativamente mais elevados nos pacientes com acromegalia ativa do que nos indivíduos com acromegalia controlada ( $p = 0,023$ ) ou naqueles do grupo controle ( $p = 0,023$ ). Além disso, valores elevados de lipoproteína(a) ( $>30$  mg/dL) foram mais comuns na acromegalia ativa (66,0%) do que na acromegalia controlada (33,3%) e no grupo controle (27,7%). Esses resultados confirmam aqueles de estudos prévios que mostraram que a acromegalia ativa está associada com valores elevados de lipoproteína(a), os quais podem ser normalizados ou significativamente reduzidos após tratamento bem sucedido da doença (LAM et al., 1993; OSCARSSON et al., 1994; WILDBRETT et al et al.,1997; MAFFEI et al., 1999; NAVES et al., 2003). Entre 20 pacientes acromegálicos, os maiores níveis de lipoproteína(a) foram observados nos pacientes com acromegalia ativa, seguidos daqueles com acromegalia controlada e os indivíduos do grupo controle (MAFFEI et al., 1999). Em um estudo brasileiro, os valores de lipoproteína(a) excederam 30 mg/dL em 68% dos pacientes com acromegalia ativa e em apenas 6,6% dos pacientes considerados curados (NAVES et al., 2003). Foi observado também, no presente estudo, uma correlação positiva entre os níveis de lipoproteína(a) e os de GH ( $p = 0,026$ ) mas não com os de IGF-I ( $p = 0,172$ ), em concordância com o demonstrado por outros dois grupos (WILDBRETT et al.,1997; MALDONADO CASTRO et al., 2000). Além disso, o tratamento a longo prazo com GH aumenta os níveis de lipoproteína(a) enquanto a terapia com IGF-I os reduz (LARON et al., 1997).

Neste estudo foram significativamente mais freqüentes em pacientes com acromegalia ativa do que no grupo controle, tanto glicemia de jejum alterada (30,0% vs. 11,1%,  $p = 0,014$ ) quanto diabetes melito (16,0% vs. 8,3%,  $p = 0,027$ ) Além disso, um índice HOMA-IR  $>2,71$  foi observado em 36% dos casos de acromegalia ativa e em 11,1% dos controles. Nos pacientes com acromegalia controlada, a freqüência desses parâmetros foi similar à dos indivíduos do grupo controle. Nossos resultados estão em concordância com os de outros autores que mostraram na acromegalia uma prevalência de diabetes melito de 19 a 56% (SONKSEN et al. 1967; HAINER et al., 1985; BIERING et al., 2000; KREZE et al., 2001; COLAO et al., 2004), enquanto a de tolerância alterada à glicose situou-se entre 16% e 46% (HAINER et al., 1985; BIERING et al., 2000; KREZE et al., 2001). Ronchi et al., em 2003, também relataram que o índice HOMA-IR foi mais elevado nos pacientes acromegálicos do que nos controles ( $p < 0,05$ ). De acordo com uma revisão da literatura, somente 15% dos acromegálicos têm sensibilidade insulínica normal, ao passo que 15-35% se apresentam com resistência insulínica moderada e aproximadamente 50% têm resistência insulínica franca (TAMBURRANO et al., 2000). Esses dados são muito importantes, considerando-se que insulina resistência insulínica e diabetes são fatores de risco bem estabelecidos para aterotrombose (MEERARANI et al., 2006). Além disso, a presença de diabetes melito em pacientes acromegálicos resulta em morbidade e mortalidade cardiovasculares mais elevadas em comparação aos pacientes não-diabéticos (COLAO et al., 2004).

Foi demonstrado que a inflamação é uma etapa importante na gênese da aterosclerose e que ela está envolvida no desenvolvimento de placas ateromatosas instáveis (ROSS, 1999; WILSON et al., 2006). Estudos epidemiológicos mostraram que níveis séricos elevados da proteína C reativa ultra-sensível, um biomarcador inespecífico de inflamação, predizem risco elevado para eventos cardiovasculares. Além disso, evidências recentes sugerem um efeito direto da PCR-us na aterogênese (WILSON et al., 2006; DE FERRANTI e RIFAI, 2007).

Neste estudo, os valores médios de PCR-us na acromegalia ativa e no grupo controle foram similares. No entanto, em outros dois estudos (SESMILO et al., 2002; ANDREASSEN et al., 2006), foram descritas concentrações mais baixas de PCR-us nos casos de acromegalia do que nos controles. Esses achados sugerem que o processo inflamatório envolvido no desenvolvimento da aterosclerose, medido pelos níveis de PCR-us, não seria tão intenso na acromegalia. Por outro lado, nós também constatamos que os níveis de PCR-us eram significativamente maiores nos casos de acromegalia controlada. Adicionalmente, valores de PCR-us >2 mg/L foram encontrados em 66,7% dos pacientes com acromegalia controlada mas somente em 16,0% daqueles com acromegalia ativa e em 8,3% dos indivíduos do grupo controle. Considerando que pacientes com PCR-us >2 mg/L tendem a cursar com taxas maiores de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares do que os indivíduos com níveis mais baixos de PCR-us (RIDKER et al., 2005; MEGA et al., 2006), nossos resultados poderiam sugerir um efeito desfavorável do tratamento da acromegalia sobre o processo inflamatório associado com aterosclerose. No entanto, níveis mais elevados de PCR-us poderiam refletir a presença de deficiência de GH nesses pacientes. De fato, 50% dos pacientes com acromegalia controlada e níveis de PCR-us >2 mg/L tinham valores baixos de IGF-I. Essa hipótese tem o apoio de estudos prévios que mostraram que os valores de PCR-us estão aumentados em casos de deficiência de GH (SESMILO et al., 2001; BOLLERSLEV et al., 2006; COLAO et al., 2006c) e diminuem após a terapia de reposição com GH (SESMILO et al., 2001; BOLLERSLEV et al., 2006). Deficiência de GH em pacientes curados da acromegalia, sobretudo naqueles submetidos à radioterapia, foi também relatada por outros autores (CONCEIÇÃO et al., 2003; VAN DER KLAUW et al., 2006).

Neste estudo, os níveis médios de homocisteína e a frequência de hiperhomocisteinemia não diferiram na acromegalia e no grupo controle. Resultados similares foram relatados por Sesmilo et al., em 2002. Esses dados sugerem que os níveis de

homocisteína não desempenhariam um papel importante para aterogênese na acromegalia. Contudo, em outro estudo, a homocisteína plasmática foi significativamente mais elevada nos pacientes com GH >2,5 ng/mL após um teste oral de tolerância à glicose, em comparação aos indivíduos com GH <2,5 ng/mL (HEKIMSOY et al., 2005).

No que se refere aos fatores de risco cardiovascular primariamente relacionados com a trombogênese, observou-se que os níveis médios de fibrinogênio foram mais elevados na acromegalia ativa ( $p = 0,008$ ) enquanto que a frequência de hiperfibrinogenemia foi maior na acromegalia (ativa e controlada) do que no grupo controle ( $p = 0,018$ ). Nossos resultados estão em consonância com os relatados em quatro estudos prévios que demonstraram que os níveis de fibrinogênio foram significativamente mais elevados nos casos de acromegalia ativa do que no grupo controle (LANDIN-WILHELMSSEN et al. 1997; SARTORIO et al, 2000; COLAO et al., 2002a; COLAO et al., 2002b). Antitrombina III é uma proteína plasmática que inibe fatores de coagulação das vias intrínseca e comum. Proteína C é um zimogênio plasmático homólogo aos fatores II, VII, IX e X, enquanto a proteína S é um cofator da proteína C. Níveis baixos de proteína C e antitrombina III parecem estar associados com elevado risco de eventos cardiovasculares recorrentes (TRIPODI e MANNUCCI, 2001; JOHNSON et al., 2005; DIXIT et al., 2006)

Os resultados do presente estudo mostraram valores similares de proteína C e antitrombina III em acromegálicos e controles, porém níveis mais baixos de proteína S na acromegalia ativa do que na acromegalia controlada e no grupo controle. Houve uma correlação positiva significativa entre os níveis de IGF-I e os de antitrombina III, bem como correlação negativa significativa entre os valores de GH e os de fibrinogênio, proteína C e proteína S. Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo que avaliou todos esses marcadores trombóticos em pacientes acromegálicos. O papel de níveis baixos de proteína S como fator

de risco para tromboembolismo na acromegalia precisa ser mais bem determinado em estudos futuros.

O tratamento cirúrgico bem sucedido da acromegalia pode melhorar ou reverter as anormalidades no metabolismo da glicose, lípidos e lipoproteínas (OSCARSSON et al., 1999; COLAO et al., 2004). Jaffrain-Rea et al. observaram que a cirurgia bem sucedida resultou em melhora da sensibilidade insulínica e normalização da tolerância à glicose (JAFFRAIN-REA et al., 2003). Resultados similares foram reportados por um outro grupo no que se refere à sensibilidade insulínica (WIESLI et al., 2005). Com relação ao tratamento medicamentoso, foi demonstrado que a terapia com análogos da somatostatina induz mudanças favoráveis no perfil lipídico e reduz os níveis séricos de lipoproteína(a), insulina e fibrinogênio (WILDBRETT et al., 1997; AROSIO et al., 2000; COLAO et al., 2002a; NAVES et al., 2003; COLAO et al., 2006b). Melhora da resistência insulínica com o uso de análogos da somatostatina foi relatada em um estudo italiano (RONCHI et al., 2003). Nesse estudo, o HOMA-IR diminuiu significativamente e tornou-se similar aos valores dos indivíduos normais e dos pacientes acromegálicos submetidos à cirurgia. Também foi mostrado que a terapia com pegvisomant, antagonista do receptor do GH, pode diminuir significativamente a relação colesterol total/ colesterol HDL, a glicemia, os níveis de insulina e o valor do HOMA-IR (COLAO et al., 2006a). Em contrapartida, um aumento significativo nos níveis da PCR-us foi observado durante a terapia com pegvisomant e em alguns pacientes o valor da PCR-us excedeu 15 mg/L (SESMILO et al., 2002). A significância fisiopatológica de elevação da PCR-us induzida pelo pegvisomant ainda é desconhecida (SESMILO et al., 2002). Melhora do perfil lipídico aterogênico na acromegalia foi recentemente demonstrada com o tratamento com atorvastatina (MISHRA et al., 2005).

No presente estudo não foi avaliada a frequência de fatores de risco cardiovascular antes e após o tratamento da acromegalia. Entretanto, ao compararmos os pacientes tratados e

os não tratados, constatamos que entre os primeiros havia uma frequência de índices HOMA-IR  $>2,71$  significativamente menor (21,6% vs. 72,7%,  $p = 0,002$ ). A prevalência dos outros fatores de risco cardiovascular foi similar nos dois grupos. Também foi observado que não houve diferença significativa na frequência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes tratados com cirurgia ou cirurgia e radioterapia. No entanto, níveis baixos de IGF-I, indicativos de deficiência de GH, apenas foram encontrados no segundo grupo. Por outro lado, evidenciamos que pacientes tratados com octreotide LAR apresentavam-se com HOMA-IR mais baixo e níveis de HDL-c mais elevados, em concordância com o relatado em um estudo italiano (RONCHI et al., 2003). Esse achado refletiria uma redução na resistência insulínica induzida pelo octreotide LAR.

Comparando os portadores de acromegalia ativa ou controlada, pudemos observar que nos primeiros foram significativamente mais elevados os valores médios dos seguintes parâmetros bioquímicos: VLDL-c ( $p < 0,001$ ), triglicerídeos ( $p < 0,001$ ), lipoproteína(a) ( $p = 0,023$ ), HOMA-IR ( $p = 0,032$ ) e glicemia de jejum ( $p = 0,048$ ). Da mesma forma, foram significativamente mais frequentes na acromegalia ativa a maioria dos fatores de risco cardiovascular avaliados: níveis baixos de colesterol HDL e proteína S, diabetes melito, glicemia de jejum alterada, HOMA-IR  $>2,71$ , bem como valores elevados de colesterol VLDL, triglicerídeos e lipoproteína(a). Adicionalmente, o risco cardiovascular, avaliado pelo escore de Framingham, foi significativamente maior nos portadores de acromegalia ativa do que naqueles com acromegalia controlada.

Os distúrbios metabólicos detectados em nossos pacientes com acromegalia ativa parecem ser muito importantes, levando-se em consideração que: (1) poderiam contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose e progressão de placas de ateroma nesses pacientes; (2) a acromegalia está associada com a uma taxa de mortalidade duas a três vezes maior do que a

da população geral, devido sobretudo a complicações cardiovasculares (BATES et al., 1993; RAJASOORYA et al., 1994; ORME et al., 1998).

**CONCLUSÃO**



Pode-se concluir que:

- ❖ Fatores de risco cardiovascular *clássicos* e *não-clássicos* foram mais comuns nos portadores de acromegalia do que no grupo controle. Em comparação ao grupo controle e à acromegalia controlada, os pacientes com acromegalia ativa apresentaram um pior perfil lipídico, valores mais elevados de glicemia de jejum, HOMA-IR, fibrinogênio e lipoproteína(a), além de níveis mais baixos de proteína S. Além disso, na acromegalia ativa foram mais freqüentes a maioria dos fatores de risco *clássicos* (diabetes melito, níveis baixos de colesterol HDL, hipertrigliceridemia e níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL e colesterol VLDL) e *não-clássicos* (HOMA-IR>2,71, glicemia de jejum alterada, níveis elevados de lipoproteína(a) e valores baixos de proteína S);
- ❖ Não foi observada diferença significativa entre os sexos com relação à freqüência dos fatores de risco cardiovascular *clássicos* e *não-clássicos* nos portadores de acromegalia. Uma correlação significativa entre a idade dos pacientes acromegálicos e os níveis séricos dos parâmetros bioquímicos avaliados apenas ocorreu com o fibrinogênio. Também foi verificada correlação negativa do IGF-I com níveis do colesterol VLDL, triglicérides e PCR-us, bem como uma correlação positiva com os valores de antitrombina III. Concernente aos níveis de GH, houve uma correlação positiva com lipoproteína(a), fibrinogênio e antitrombina III, além de uma associação negativa com PCR-us. A freqüência de fatores de risco cardiovascular não diferiu nos pacientes submetidos à cirurgia ou cirurgia e radioterapia, enquanto que naqueles tratados com octreotida foram menos comumente observados níveis baixos de colesterol HDL e valores de HOMA-IR >2,71;

- ❖ O risco cardiovascular, avaliado pelo escore de Framingham, foi significativamente maior na acromegalia ativa do que na acromegalia controlada.

## **REFERÊNCIAS**

1. ABS, R.; VERHELST, J.; MAITER, A.D.; VAN ACKER, K.; NOBELS, F.; COOLENS, J.L.; MAHLER C.L.; BECKERS, A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study of 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:374-378.
2. AHMED, S.; ELSHEIKH, M.; STRATTON, I.M.; PAGE, R.C.; ADAMS, C.B.; WASS, J.A. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:561-567.
3. ALEXANDER, L.; APPLETON, D.; HALL, R.; ROSS, W.M.; WILKINSON, R. Epidemiology of acromegaly in Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:71-79.
4. AL-NOZHA, M.; GADER, A.M.; AL-MOMEN, A.K.; NOAH, M.S.; JAWAID, M.; ARAFA, M. Haemostatic variables in patients with unstable angina. *Int J Cardiol* 1994;43:269-277.
5. ANDREASSEN, M.; JOHANSEN, J.S.; KISTORP, C.; VESTERGAARD, H.; FABER, J.O.; KRISTENSEN, L.O. Inflammatory markers, CRP and YKL-40, and the natriuretic peptide NT-ProBNP in acromegaly before and after treatment (Abstract). The Endocrine Society's 88<sup>th</sup> Annual Meeting, Boston, 2006 (P1-674).
6. ANTONIJOAN, R.M.; BARBANO, M.J.; CORDERO, J.A.; PERAIRE, C.; OBACH, R.; VALLES, J.; CHERIF-CHEIKH, R.; TORRES, M.L.; BISMUTH, F.; MONTES, M. Pharmacokinetics of a new Autogel formulation of the somatostatin analogue lanreotide after a single subcutaneous dose in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56:471-476.
7. ARON, D.C.; FINDLING, J.W.; TYRELL, J.B. Hypothalamus and pituitary gland. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds). *Basic and Clinical Endocrinology*. (7Ed). McGraw-Hill Companies: New York. 2004: 106-175.

8. AROSIO, M; SARTORE, G; ROSSI C.M.; 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;151:551–557.
9. 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; 88:3105-3112.
10. AVEZUM, A.; PIEGAS, L.S.; PEREIRA, J.C. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84: 206-213.
11. AYUK, J.; CLAYTON, R.N.; HOLDER, G.; SHEPPARD, M. C.; STEWART, P. M.; BATES, A. S. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1613-1617.
12. BARKAN, A.L. Radiotherapy in acromegaly: The argument against. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:132-135.
13. BARKAN, A.L.; HALASZ, I.; DORNFELD, K.J.; JAFFE, C.A.; FRIBERG, R.D., CHANDLER, W.F.; SANDLER, H.M. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3187-3191.
14. BATES, A.S.; VANT'HOFF, W.; JONES, J.M.; CLAYTON, R. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Quarter J Med* 1993;86:293-299.

15. BHANSALI, A.; SHARMA, B.S.; SREENIVASULU, P.; SINGH, P.; VASHISTH, R.K.; DASH, R.J. Acromegaly with fibrous dysplasia: McCune-Albright Syndrome -- clinical studies in 3 cases and brief review of literature. *Endocr J* 2003; 50:793-799.
16. BENGTTSSON, B-A; EDÉN, S.; ERNEST, I.; ODEN, A.; SJOGREN, B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223:327-335.
17. BEUSCHLEIN, F.; STRASBURGER, C.J.; SIEGERSTETTER, V.; MORADPOUR, D.; LICHTER, P.; BIDLINGMAIER, M.; BLUM, H.E.; REINCKE, M. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 342:1871-1876.
18. BIERING, H.; KNAPPE, G.; GERL, H.; LOCHS, H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca* 2000;27:27-31.
19. BIERMASZ, N.R.; ROMIJN, J.A.; PEREIRA, A.M.; ROELFSEMA, F. Current pharmacotherapy for acromegaly: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2393-2405.
20. BIOUSSE, V.; NEWMAN, N.J.; OYESIKU, N.M. Precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:542-545.
21. BLAKE, D.R.; MEIGS, J.B.; MULLER, D.C.;NAJJAR, S.S.;ANDRES, R.; NATHAN, D.M. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004;53:2095-2100.
22. BOEVING, A.; BORBA, L.A.; RODRIGUES, A.M.; ORICHOWSKI, E.B.; PAZ FILHO, G.J.; SANTOS, CM.; BOGUSZEWSKI, C.L. Outcome of surgical treatment for acromegaly performed by a single neurosurgeon and cumulative meta-analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:884-92.

23. BOLLERSLEV, J.; UELAND, T.; JORGENSEN, A.P.; FOURGNER, K.J.; WERGELAND, R.; SCHREINER, T.; BURMAN, P. Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2006;154:537-543.
24. BONDANELLI, M.; AMBROSIO, M.R.; UBERTI, E.C. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:239-249.
25. BROCKMEIER, S.J.; BUCHFELDER, M.; ADAMS, E.F.; SCHOTT, W.; FAHLBUSCH, R. Acromegaly with “normal” serum growth hormone levels: clinical features, diagnosis and results of transsphenoidal microsurgery. *Horm Metab Res* 1992; 24:392-296.
26. BURT, M.G.; HO, K.K. Newer options in the management of acromegaly. *Intern Med J* 2006;36:437-444
27. CANADAS, V.; VILAR, L; MOURA, E.; CASTELLAR, E. Neoplasias endócrinas múltiplas. In: In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti, N, Lyra, R, Moura, E, Teixeira, L, Leal, L, Santos, V, Campos, R, Gusmão, A, Castellar, E (editores). *Endocrinologia Clínica (3ª Edição)*. Rio de Janeiro: Medsi-Guanabara Koogan, 2006:891-904.
28. CANNAVO, S.; ALMOTO, B.; CAVALLI, G., SQUADRITO, S; ROMANELLO, G.; VIGO, M.T.; FIUMARA, F.; BENVENGA, S.; TRIMARCHI, F. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3766-3772.
29. CASTELLI, W. P. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1984;27:4-12.

30. CHEUNG, N.W.; BOYAGES, S.C. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:545-549.
31. CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, J.L. JR.; Jones, D.W.; Materson, B.J.; Oparil, S.; Wright, J.T. Jr.; Roccella, E.J.; STICCHI, D.; PEDON, L.; ZANCHETTA, M.; PESSINA, A.; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE; NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
32. COLAO, A.; FERONE, D.; MARZULLO, P.; DI SARNO, A.; CERBONE, G.; SARNACCHIARO, F.; CIRILLO, S.; MEROLA, B.; LOMBARDI, G. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:518-523.
33. COLAO, A.; FERONE, D.; MARZULLO, P.; LOMBARDI, G. Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102-152.
34. COLAO, A.; MARZULLO, P.; DI SOMMA, C.; LOMBARDI, G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001a;54:137-154.
35. COLAO, A.; MARZULLO, P.; FERONE, D.; SPIEZIA, S.; CERBONE, G.; MARINO, V.; CIRILLO, S.; MEROLA, B.; LOMBARDI, G. Prostatic hyperplasia: an unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:775-779.



36. 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* 2002a;146:303-309.
37. COLAO, A.; PIVONELLO, R.; AURIEMMA, R.S.; GALDIERO, M.; GUERRA, E.; MILONE, F.; DE LEO, M.; LOMBARDI, G. New perspectives in the medical treatment of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11 Suppl):58-66
38. COLAO, A.; PIVONELLO, R.; AURIEMMA, R.S.; DE MARTINO, M.C.; BIDLINGMAIER, M.; BRIGANTI, F.; TORTORA, F.; BURMAN, P.; KOURIDES, I.A.; STRASBURGER, C.J.; LOMBARDI, G. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006a;154:467-477.
39. COLAO, A.; PIVONELLO, R.; ROSATO, F.; TITA, P.; DE MENIS, E.; BARRECA, A.; FERRARA, R.; MAININI, F.; AROSIO, M.; LOMBARDI, G. First-line octreotide-LAR therapy induces tumour shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006b;64:342-351
40. COLAO, A.; SOMMA, C.D.; SAVANELLI, M.C.; LEO, M.D.; LOMBARDI, G. Beginning to end: Cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. *Growth Horm IGF Res* 2006c;16 Suppl:41-48.
41. COLAO, A.; SPIEZIA, S.; CERBONE, G.; PIVONELLO, R.; MARZULLO, P.; FERONE, D.; DI SOMMA, C.; ASSANTI, A.P.; LOMBARDI, G. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001b; 54:515-524.

42. COLAO, A.; SPINELLI, L.; CUOCOLO, A.; SPIEZIA, S.; PIVONELLO, R.; DI SOMMA, C.; BONADUCE, D.; SALVATORE, M.; LOMBARDI, G. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2002b;87:3097-3104.
43. CONCEIÇÃO, F.L.; FISHER, S.; ANDERSEN, M.; KAAL, A.; JORGENSEN, J.O.; VAISMAN, M.; CHRISTIANSEN, J.S. Evaluation of growth hormone stimulation tests in cured acromegalic patients. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:347-52.
44. COZZI, R.; ATTANASIO, R.; BARAUSSE, M.; DALLABONZANA, D.; ORLANDI, P.; DA RE, N.; BRANCA, V.; OPPIZZI, G.; GELLI, D. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur J Endocrinol* 1998; 139:516-521.
45. COZZI, R.; ATTANASIO, R.; LODRINI, S.; LASIO, G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:209-215.
46. COZZI, R.; ATTANASIO, R.; MONTINI, M.; PAGANI, G.; LASIO, G.; LODRINI, S.; BARAUSSE, M.; ALBIZZI, M.; DALLABONZANA, D.; PEDRONCELLI, A.M. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 3090-3098.
47. D'AGOSTINO, R.B. SR.; GRUNDY, S, SULLIVAN, L.M.; WILSON, P.; CHD RISK PREDICTION GROUP. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-187.
48. DALY, A.F.; JAFFRAIN-REA, M.L.; CICCARELLI, A.; VALDES-SOCIN, H.; ROHMER, V.; TAMBURRANO, G; BORSON-CHAZOT, C.; ESTOUR, B.; CICCARELLI, E.; BRUE, T.; FEROLLA, P.; EMY, P.; COLAO, A.; DE MENIS, E.; LECOMTE, P.; PENFORNIS, F.; DELEMER, B.; BERTHERAT, J.; WEMEAU, J.L.;

- DE HERDER, W.; ARCHAMBEAUD, F.; STEVENAERT, A.; CALENDER, A.; MURAT, A.; CAVAGNINI, F.; BECKERS, A. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3316-3323.
49. DALY, A.F.; VANBELLINGHEN, J.-F.; KHOO, S.K.; JAFFRAIN-REA, M.-L.; NAVES, L.A.; GUITELMAN, M.A.; MURAT, A.; EMY, P.; GIMENEZ-ROQUEPLO, A.P.; TAMBURRANO, G.; RAVEROT, G.; BARLIER, A.; DE HERDER, W.; PENFORNIS, A.; CICCARELLI, E.; ESTOUR, B.; LECOMTE, P.; GATTA, B.; CHABRE, O.; SABATE, M.I.; BERTAGNA, X.; GARCIA BASAVILBASO, N.; STALLDECKER, G.; COLAO, A.; FEROLLA, P.; WEMEAU, J.L.; CARON P.; SADOUL, J.L.; ONETO, A.; ARCHAMBEAUD, F.; CALENDER, A.; SINILNIKOVA, O.; MONTANANA, C.F.; CAVAGNINI, F.; HANA, V.; SOLANO, A.; DELETTIERES, D.; LUCCIO-CAMELO, D.C.; BASSO, A.; ROHMER, V.; BRUE, T.; BOURS, V.; TEH, B.T.; BECKERS, A. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: Analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, e-pub january, 23 as doi:10.1210/jc.2006-2513
50. DAMJANOVIC, S.S.; NESKOVIC, A.N.; PETAKOV, M.S.; POPOVIC, V.; VUJISIC, B.; PETROVIC, M.; NIKOLIC-DJUROVIC M, SIMIC M, PEKIC S, MARINKOVIC J. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med* 2002;112:610-616.
51. DAUGHADAY, W.H. Pituitary gigantism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 3:633-647.
52. DAVIS, D.H.; LAWS, E.R. JR.; ILSTRUP, D.M.; SPEED, J.K.; CARUSO, M.; SHAW, E.G. Results of surgical treatment of growth hormone secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg* 1993; 79:70-75.

53. DE FERRANTI, S.D.; RIFAI, N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol* 2007;16:14-21.
54. DEMACKER, P.N. The metabolic syndrome: definition, pathogenesis and therapy. *Eur J Clin Invest* 2007;37:85-9
55. DIXIT, A.; KANNAN, M.; MAHAPATRA, M.; CHOUDHRY, V.P.; SAXENA, R. Roles of protein C, protein S, and antithrombin III in acute leukemia. *Am J Hematol.* 2006;81:171-174.
56. DONANGELO, I.; UNE, K.; GADELHA, M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2003;47:331-346.
57. ENAS, E.A.; CHACKO, V.; SENTHILKUMAR, A.; PUTHUMANA, N.; MOHAN, V. Elevated lipoprotein(a)--a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review.. *Dis Mon* 2006;52:5-50.
58. ETXABE, J.; GAZTAMBIDE, P.; LATORRE, P.; VASQUEZ, J.A. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993; 16:181-187.
59. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
60. EZZAT, S.; ASA, S.L. Mechanisms of disease: The pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:220-230.
61. FAHLBUSCH, R.; HONEGGER, J.; BUCHFELDER R. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:669-692.
62. FARADAY, N.;BECKER, D.M.; YANEK, L.R.; HERRERA-GALEANO, J.E.; SEGAL, J.B.; MOY, T.F.; BRAY, P.F.; BECKER, L.C. Relation between

- atherosclerosis risk factors and aspirin resistance in a primary prevention population. *Am J Cardiol* 2006;98:774-779.
63. FATTI, L.M.; SCACCHI, M.; PINCELLI, A.I.; LAVEZZI, E.; CAVAGNINI, F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary* 2001; 4:259-262.
64. FAZIO, S.; CITTADINI, A.; CUOCOLO, A.; MEROLA, B.; SABATINI, D.; COLAO, A.; BIONDI, B.; LOMBARDI, G.; SACCÀ, L. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:441-446.
65. FERRARI, C.; PARACCHI, A.; ROMANO, C.; GEREVINI, G.; BOGHEN, M.; BARRECA, A.; FORTINI, P.; DUBINI, A. Long-lasting lowering of serum growth hormone and prolactin by single and repetitive cabergoline administration in dopamine responsive acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29:467-476.
66. FREDA, P.U. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-3018.
67. FREDA, P.U. Pitfalls in the biochemical assessment of acromegaly. *Pituitary* 2003a; 6:135-140.
68. FREDA, P.U. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res* 2003b; 13 Suppl A:S144-151.
69. FREDA, P.U.; REYES, C.M.; NURUZZAMAN, A.T.; SUNDEEN, R.E.; KHANDJI, A.G.; POST, K.D. Cabergoline therapy of growth hormone and growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2004;7:21-30.
70. GADELHA, M.R.; PREZANT, T.R.; UNE, K.N.; GLICK, R.P.; MOSKAL, S.F.; VAISMAN, M.; MELMED S, KINEMAN RD, FROHMAN LA. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of

- mutations of the multiple endocrine neoplasia type I gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:249-56.
71. GALLAND, F.; KAMENICKY, P.; AFFRES, H.; REZNIK, Y.; PONTVERT, D.; LEBOUC, Y.; YOUNG, J.; CHANSON, P. McCune-Albright syndrome and acromegaly: Effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4957 - 4961
72. GASPERI, M.; MARTINO, E.; MANETTI, L.; AROSIO, M.; PORRETTI, S.; FAGLIA, G.; et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:240-245.
73. GELONEZE, B.; REPETTO, E.M.; GELONEZE, S.R.; TAMBASCIA, M.A.; ERMETICE, M.N. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:219-220.
74. GILLAM, M.P.; MOLITCH, M.E.; LOMBARDI, G.; COLAO, A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534.
75. GIUSTINA, A.; BARKAN, A.; CASANUEVA, F.F.; CAVAGNINI, F.; FROHMAN, L.; HO, K.; VELDHUIS, J.; WASS, J.; VON WERDER, K.; MELMED, S. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:526-529.
76. GIUSTINA, A.; CASANUEVA, F.F.; CAVAGNINI, F.; CHANSON, P.; CLEMMONS, D.; FROHMAN, L.A.; GAILLARD, R.; HO, K.; JAQUET, P.; KLEINBERG, D.L.; LAMBERTS, S.W.; LOMBARDI, G.; SHEPPARD, M.; STRASBURGER, C.J.; VANCE, M.L.; WASS, J.A.; MELMED, S.; The pituitary society and the european neuroendocrine association. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1242-1247

77. GUILLERMET-GUIBERT, J.; LAHLOU, H.; CORDELIER, P.; BOUSQUET, C.; PYRONNET, S.; SUSINI, C. Physiology of somatostatin receptors. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11 Suppl):5-9
78. HARDING, S.A.; ANSCOMBE, R.; WEATHERALL, M.; PRASAD, S.; LEVER, N.; KREBS, J. Abnormal glucose metabolism and features of the metabolic syndrome are common in presenting for elective cardiac catheterization. *Intern Med J* 2006;36:759-64.
79. HAINER, V.; ZAK, A.; SINDELKOVA, E.; WERNISCHOVA, V.; BELIKOVOVA, H.; SKOREPA, J. Elevation of high density lipoproteins in acromegalics after lisuride treatment. *Horm Metab Res* 1985;17:220–221.
80. HEKIMSOY, Z.; YUNTEN, N.; SIVRIOGLU, S. Coexisting acromegaly and primary empty sella syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25:307-309
81. HEKIMSOY, Z.; OZMEN, B.; ULUSOY, S. Homocysteine levels in acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:811-814.
82. HERMAN-BONERT, V.S.; ZIB, K.; SCARLETT, J.A.; MELMED, S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2958-2961.
83. HOLDAWAY, I.M. Treatment of acromegaly. *Horm Res* 2004; 62 Suppl 3:79-92.
84. HOLDAWAY, I.M.; RAJASOORYA, R.C.; GAMBLE, G.D. Factors influencing mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2667-2674.
85. HOMOCYSTEINE STUDIES COLLABORATION. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
86. JACKSON, I.M.D.; NORÉN, G. Role of gamma knife management of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999;28:133-142.

87. JACKSON, S.N.J.; FOWLER, J.; HOWLETT, T.A. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:745-749.
88. JAFFE, C.A. Reevaluation of conventional pituitary irradiation in the therapy of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2:55-62.
89. JAFFE, C.A.; BARKAN, A.L. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:713-725.
90. JAFFRAIN-REA, M.L.; MINNITI, G; MORONI, C; ESPOSITO, V.; FERRETTI, E.; SANTORO, A.; INFUSINO, T.; TAMBURRANO, G.; CANTORE, G.; CASSONE, R. Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2003;148:193-201.
91. JAKUBOWSKI, H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *J Nutr* 2006;136:1741S-1749S.
92. JENKINS, P.J.; BESSER, M. Acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2935-2941.
93. JENKINS, P.J.; ELLIOT, E.L.; CARSON, M.N.; BATES, P.R.; on behalf of The UK National Acromegaly Register Study Group. Proc 82<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society, Toronto, Canada, 2000 (Abstract P1-2163).
94. JENKINS, D.; O'BRIEN, I.; JOHNSON, A.; SHAKESPEAR, R.; SHEPPARD, M.C.; STEWART, P.M. et al. The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:517-522.
95. JEZKOVA, J.; MAREK, J.; HANA, V.; KRSEK, M.; WEISS, V.; VLADYKA, V.; LISAK, R.; VYMAZAL, J.; PECEN, L. Gamma knife radiosurgery for acromegaly--long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:588-595
96. JOHNSON, C.M.; MUREEBE, L.; SILVER, D. Hypercoagulable states: A review. *Vasc Endovasc Surg* 2005;39:123-133.



97. KARGES, B.; PFAFFLE, R.; BOEHM, B.O.; KARGES, W. Acromegaly Induced by Growth Hormone Replacement Therapy. *Horm Res* 2004;61:165-169.
98. KALAVALAPALLI, S.; REID, H.; KANE, J.; BUCKLER, H.; TRAINER, P.; HEALD, A.H. Silent growth hormone secreting pituitary adenomas: IGF-1 is not sufficient to exclude growth hormone excesss. *Ann Clin Biochem* 2007;44:89-93.
99. KAUPPINEN-MAKELIN, R.; SANE, T.; REUNANEN ,A.; VALIMAKI,M.J; NISKANEN, L.; MARKKANEN, H,; LOYTTYNIEMI E, EBELING T, JAATINEN P, LAINE H, NUUTILA P, SALMELA P, SALMI J, STENMAN UH, VIKARI J, VOUTILAINEN E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4081-4086.
100. KIM, S.H.; CHUNAWALA, L.; LINDE, R.; REAVEN, G.M. Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart in a community-based medical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:293-7.
101. KLEIN, I.; PARVEEN, G.; GAVALER, J.S.; VANTHIEL, D.H. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1982; 97:27–30.
102. KOWALSKI, M.; PAWLIK, M.; KONTUREK, J.W.; KONTUREK, S.J. Helicobacter pylori infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 3:101-111.
103. KREZE, A.; KREZE-SPIROVA, E.; MIKULECKY,M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34:1429-1433.

104. KULLER, L.H.; TRACY, R.P.; SHATEN, J.; MEILAHN, E.N. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the mrfit nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996;144:537-547.
105. LAM, K.S.; PANG, R.W.; JANUS, E.D.; KUNG, A.W.; WANG, C.C. Serum apolipoprotein (a) correlates with growth hormone levels in chinese patients with acromegaly. *Atherosclerosis* 1993;104:183-188.
106. LANDIN-WILHELMSSEN, K.; TENGBORN, L.; WILHELMSSEN, L.; BENGTSSON, B.A. Elevated fibrinogen levels decrease following treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:69-74.
107. LARON, Z.; WANG, X.L.; KLINGER, B.; SILBERGELD, A.; WILCKEN, D.E. Growth hormone increases and insulin-like growth factor-I decreases circulating lipoprotein(a). *Eur J Endocrinol* 1997;136:377-381.
108. LAWS, E.R. JR; THAPAR, K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:119-131.
109. LAWS, E.R.; VANCE, M.L.; THAPAR, K. Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Horm Res* 2000; 53 (Suppl 3):71-75.
110. LEE, D.H.; CHUNG, M.Y.; CHUNG, D.J.; KIM, J.M.; LEE, T.H.; NAM, J.H.; PARK, C.S. Apoplexy of pituitary macroadenoma after combined test of anterior pituitary function. *Endocr J* 2000; 47:329-333.
111. LEITER, L.A. From hyperglycemia to the risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7 Suppl 2:S3-9.
112. LEVINE, J.H. Managing multiple cardiovascular risk factors: State of the science. *J Clin Hypertension* 2006;10 suppl 3:12-22.
113. LEVY, D. Cardiovascular risks: new insights from Framingham. *Am Heart J* 1988;116:266-272.

114. LORENZO, C.; WILLIAMS, K.; HUNT, K.J.; HAFFNER, S.M. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:8-13.
115. MAFFEI, P.; SICOLO, N.; PLEBANI, M. Lipoprotein(a) in acromegaly. *Ann Intern Med* 1999;130:24:537-538.
116. MALDONADO CASTRO, G.F.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; ORTEGA, H.; GOMEZ-CORONADO, D.; Balsa Barro, J.A.; VARELA, C.; LASUNCION, M.A. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:313–319.
117. MANRESA, J.M.; ZAMORA, A.; TOMAS, M.; SENTI, M.; FITO, M.; COVAS, M.I.; ALCANTARA, M.; LATORRE, G.; ESCURRIOL, V.; DOMINGUES, S.; MARRUGAT, J. Relationship of classical and non-classical risk factors with genetic variants relevant to coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:738-744
118. MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
119. MEERARANI, P.; BADIMON, J.J.; ZIAS, E.; FUSTER, V.; MORENO, P.R. Metabolic syndrome and diabetic atherothrombosis: implications in vascular complications. *Curr Mol Med* 2006;6:501-514.
120. MEGA, J.L.; MORROW, D.A.; CANNON, C.P.; MURPHY, S.; CAIRNS, R.; RIDKER, P.M.; BRAUNWALD, E. Cholesterol, C-reactive protein, and

- cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:71-76
121. MELMED, S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966-977.
  122. MELMED, S. Extrapituitary acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:507-518.
  123. MELMED, S.; JACKSON, I.; KLEINBERG, D.; KLIBANSKI, A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2646-2652.
  124. MELMED, S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2929-2934.
  125. MELMED, S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-2573.
  126. MELMED, S.; CASANUEVA, F.F.; CAVAGNINI, F.; CHANSON, P.; FROHMAN, L.; GROSSMAN, A.; HO K, KLEINBERG D, LAMBERTS S, LAWS E, LOMBARDI G, VANCE ML, WERDER KV, WASS J, GIUSTINA A; ACROMEGALY TREATMENT CONSENSUS WORKSHOP PARTICIPANTS. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4954-4958.
  127. MELMED, S.; EZRIN, K.; KOVACS, K.; GOODMAN, R.S.; FROHMAN, L.A. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985; 312:9-17.
  128. MELMED, S.; HERMAN-BONERT, V.S.; VILAR, L. Diagnóstico e Tratamento da Acromegalia. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti, N, Lyra, R, Moura, E, Teixeira, L, Leal, L, Santos, V, Campos, R, Gusmão, A, Castellar, E (editores). *Endocrinologia Clínica (3ª Edição)*. Rio de Janeiro: Medsi-Guanabara Koogan, 2006:51-72.

129. MINNITI, G; TRAISH, D; ASHLE, S.; GONSALVES, A.; BRADA, M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:542-548.
130. MISHRA, M.; DURRINGTON, P; MACKNESS, M.; SIDDALS, K.W.; KAUSHAL, K.; DAVIES, R.; GIBSON M; RAY, D.W. The effect of atorvastatin on serum lipoproteins in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:650-655.
131. MOLITCH, M.E. Clinical manifestations of acromegaly. *Clin Endocrinol Metab* 1992; 21:597-614
132. MORANGE, P.E.; BICKEL C.; NICAUD, V.; SCHNABEL, R.; RUPPRECHT, H.J; PEETZ, D.; LACKNER, K.J.; CAMBIEN, F.; BLANKENBERG, S.; TIRET, L.; ATHEROGENE INVESTIGATORS. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2793-2799.
133. MOTTA, L.A.C.R.; MELLO, P.A.; LACERDA, C.M.; PEREIRA NETO, A.; MOTTA, L.D.C.; FARAGE FILHO, M. Pituitary apoplexy: clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. *J Neurosurg Sci* 1999;43:25-36
134. MULLER, A.F.; KOPCHICK JJ.; FLYVBJERG, A.; VAN DER LELY, A.J. Clinical review 166: Growth hormone receptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1503-1511.
135. MURATORI, M.; AROSIO, M.; GAMBINO, G.G.; ROMANO, C.; BIELLA, O.; FAGLIA, G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:537-546.
136. NABARRO, J.D. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26:481-512.
137. NAVES, L.A.; MELLO, P.A.; PEREIRA NETO, A.; CARDOSO, F.F.; DOMINGUES, L.; CASULARI, L.A. Acromegaly treatment is associated with lower lipoprotein(a) and

- higher apolipoprotein A1 and low-density lipoprotein-cholesterol serum levels. *J Applied Res Clin Exp Ther* 2003; 3:85-88.
138. NEWMAN, C.B. Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:171-190.
139. NIKKILA, E.A.; PELKONEN, R. Serum lipids in acromegaly. *Metabolism* 1975; 24:829-838.
140. O'CALLAGHAN, P.A.; FITZGERALD, A; FOGARTY, J.;GAFFNEY P; HANBIDGE, M.; BORAN, G; ENRIGHT, H; MURPHY, J.; MCCARTHY, B.; GRAHAM, I.M. New and old cardiovascular risk factors: C-reactive protein, homocysteine, cysteine and von Willebrand factor increase risk, especially in smokers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:542-547.
141. OHIRA, T.;SCHREINER .P.J; MORRISETT, J.D.; CHAMBLESS, L.E; ROSAMOND, W.D.;FOLSOM, A.R. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2006;37:1407-1412.
142. OLIVEIRA, G.H. Novel serologic markers of of cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7:148-154.
143. ORME, S.M.; MNALLY, R.J.;CARTWRIGHT, R.A.; BELCHETZ, P.E. Morality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kindom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2730-2734.
144. OSCARSSON, J.; WIKLUND, O.; JAKOBSSON, K.E.; PETRUSON, B.; BENGTTSSON, B.A. Serum lipoproteins in acromegaly before and 6-15 months after transsphenoidal adenomectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:603-608.
145. OSELLA, G.; ORLANDI, F.; CARACI P, DEANDREIS,D; PAPOTTI, M; BONGIOVANNI, M; BONGIOVANNI, M.; ANGELI, A.; TERZOLO, M.

- Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial carcinoid in a patient with empty sella. *J Endocrinol Invest* 2003 ;26:163-169.
146. PACK, S.D.; KISCHNER, L.S.;CARNEY, J.A.; STRATAKIS, C.A. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3860-3865.
147. PAISLEY, A.N.; LAWRENCE, J.A.L;MURRAY, R.D; SHALET, S.M.; TRAINER, P.J. Carotid intima-media thickness (IMT), a marker of atherosclerosis, is not increased in patients with Acromegaly (Abstract). The Endocrine Society's 88<sup>th</sup> Annual Meeting, Boston,2006 (P1-677).
148. PAISLEY, A.N.; TRAINER, P.J. Medical treatment in acromegaly. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3:672-677.
149. PAPADOPOULOU, M.; DOULA, S.; KITSIOS, K.; KALTSAS, T.; KOSTA, K. A boy with McCune-Albright syndrome associated with GH secreting pituitary microadenoma. Clinical findings and response to treatment. *Hormones (Athens)* 2006;5:205-209.
150. PELKONEN, K.M.; WARTIOVAARA-KAUTTO, U; NIEMINEN, M.S.; AHONEN, K.; SINISALO, J. Low normal level of protein C or of antithrombin increases risk for recurrent cardiovascular events. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:275-280.
151. PEREIRA, A.M.; BIERMASZ, N.R.; ROELFSEMA, F.; ROMIJN, J.A. Pharmacologic therapies for acromegaly: a review of their effects on glucose metabolism and insulin resistance. *Treat Endocrinol* 2005; 4:43-53.
152. PIEGAS, L.S.; AVEZUM, A.; PEREIRA, J.C.; NETO, J.M.; HOEPFNER, C.; FARRAN, J.A.; RAMOS, R.F.; TIMERMAN, A.; ESTEVES, J.P.; AFIRMAR STUDY INVESTIGATORS. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J* 2003; 146: 331-338.

153. PINES, A.; ROZEN, P.; RON, E.; GILAT, T. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:266–269.
154. POLLOCK, B.E. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Prog Neurol Surg* 2007;20:164-171.
155. POPOVIC, V.; DAMJANOVIC, S.; MICIC, D.; NESOVIC, M.; DJUROVIC, M.; PETAKOV, M.; OBRADOVIC, S.; ZORIC, S.; SIMIC, M.; PENEZIC, Z.; MARINKOVIC, J. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:441–445.
156. POST, K.D.; BILLER, B.J.; ADELMAN, L.S.; MOLITCH, M.E.; WOLPERT, S.M.; REICHLIN, S. Selective transsphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea-amenorrhea. *JAMA* 1979; 242:158-162.
157. POWELL, J.S.; WARDLAW, S.L.; POST, K.D.; FREDA, P.U. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2068-2071.
158. RAHEL, B.M.; VISSEREN, F.L.; SUTTORP, M.J.; PLOKKER, T.H.; KELDER, J.C.; DE JONGH, B.M.; DIEPERSLOOT, R.J.; VERKOOYEN, R.P.; BOUTER, K.P. Cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae as predictors for adverse events and angina pectoris after percutaneous coronary intervention. *Am Heart* 2004;148:670-675.
159. RAJASOORYA, C.; HOLDAWAY, I.M.; WRIGHTSON, P.; SCOTT, D.J.; IBBERTSON, H.K. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:95-102
160. RENEHAN, A.G.; O'CONNELL, J.; O'HALLORAN, D.; SHANAHAN, F.; POTTEN, C.S.; O'DWYER, S.T.; SHALET, S.M. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res* 2004; 36:70-71.



161. RIDKER, P.M.; RIDKER, P.M.; HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E.; RIFAI, N. C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
162. RIDKER, P.M.; RIFAI, N.; ROSE, L.; BURING, J.E.; COOK, N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
163. RIDKER, P.M.; MORROW, D.A.; ROSE, L.M.; RIFAI, N.; CANNON, C.P.; BRAUNWALD, E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l. An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1644-1648.
164. RIZZO, M.; BERNEIS, K.; CORRADO, E.; NOVO, S. The significance of low-density-lipoproteins size in vascular diseases. *Int Angiol* 2006;25:4-9.
165. RODRIGUES, M.P. Alterações da estrutura e função respiratórias durante a vigília e o sono na acromegalia [Tese de Doutorado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2006. 71 p.
166. RONCHI, C.; EPAMINONDA P.; CAPPIELLO, V.; BECK-PECCOZ, P.; AROSIO, M. Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2002;25:505-507.
167. RON, E.; GRIDLEY, G.; HRUBEC, Z.; PAGE, W.; ARORA, S.; FRAUMENI, J.F. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991;68: 1673–1677.
168. RONCHI CL, ORSI E, GIAVOLI C, CAPPIELLO V, EPAMINONDA P, BECK-PECCOZ P, AROSIO M. Evaluation of insulin resistance in acromegalic patients before and after treatment with somatostatin analogues *J Endocrinol Invest* 2003;26:533-538.

169. ROSS, D.A.; WILSON, C.B. Results of transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988; 68: 854-867.
170. ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
171. ROSSI, G.P.; MAIOLINO, G.; SECCIA, T.M.; BURLINA, A.; ZAVATTIERO, S.; CESARI, M.; STICCHI, D.; PEDON, L.; ZANCHETTA, M.; PESSINA, A.C. Hyperhomocysteinemia predicts total and cardiovascular mortality in high-risk women. *Hypertens* 2006;24:851-859.
172. SACCA, L.; CITTADINI, A.; FAZIO, S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994;15:555-573.
173. SANDRINI, F.; STRATAKIS, C. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Mol Genet Metab* 2003;78:83-92.
174. SANO, T.; ASA, S.L.; KOVACS, K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical and morphological manifestations. *Endocr Rev* 1988; 9:357-373.
175. SANTOS FILHO, R.D.; MARTINEZ, T.L.R. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas ! *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46:212-214.
176. SARTORIO, A.; CATTANEO, M.; BUCCIARELLI, P.; BOTASSO, B.; PORRETTI, S.; EPAMINONDA, P.; FAGLIA, G.; AROSIO, M. Alterations of haemostatic and fibrinolytic markers in adult patients with growth hormone deficiency and with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:486-492.
177. SCACCHI, M.; CAVAGNINI, F. Acromegaly. *Pituitary* 2006;9:297-303.
178. SCHREIBER, I.; BUCHFELDER, M.; DROSTE, M.; FORSSMANN, K.; MANN, K.; SALLER, B.; STRASBURGER, C.J. Treatment of acromegaly with the GH receptor

- antagonist pegvisomant in clinical practice: Safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:75-82
179. SCHWARTZ, E.A.; REAVEN, P.D. Molecular and signaling mechanisms of atherosclerosis in insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:525-549.
180. SESMILO, G.; FAIRFIELD, W.P.; KATZNELSON, L.; PULASKI, K.; FREDI, P.U.; BONERT, V.; DIMARAKI, E.; STAVROU, S.; VANCE, M.L.; HAYDEN, D.; KLIBANSKI, A. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1692-1699.
181. SESMILO, G.; MILLER, K.K.; HAYDEN, D.; KLIBANSKI, A. Inflammatory cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5774-5781.
182. SHEAVES, R.; JENKINS, P.; BLACKBURN, P.; HUNEIDI, A.H.; AFSHAR, F.; MEDBAK, S.; GROSSMAN, A.B.; BESSER, G.M.; WASS, J.A. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cures. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 407-414.
183. SOARES, B.S.; FROHMAN, L.A. Isolated familial somatotropinoma. *Pituitary* 2004;7:95-101.
184. SONKSEN, P.H.; GREENWOOD, F.C.; ELLIS, J.P.; LOWY, C.; RUTHERFORD, A.; NABARRO, J.D. Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:1418-1430.
185. STERGIOPOULOS, S.G.; ABU-ASAB, M.S.; TSOKOS, M.; STRATAKIS, C.A. Pituitary pathology in Carney complex patients. *Pituitary* 2004;7:73-82.

186. SWEARING, B.; BARKER, F.G.; KATZNELSON, L.; BILLER, B.M.; GRINSPOON, S.; KLIBANSKI, A.; MOAYERI, N.; BLACK, P.M.; ZERVAS, M.T. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-3426.
187. TAMASAWA, N.; KURAHASHI, K.; BABA, T.; HISHITA, R.; MURABAYASHI, S.; KASHIWAMURA, H.; TAKEBE, K. Spontaneous remission of acromegaly after pituitary apoplexy following head trauma. *J Endocrinol Invest* 1988; 11:429-432.
188. TAMBURRANO, G.; DURANTE, C.; BALDELLI, R. Therapy of diabetes and dyslipidemia in Acromegaly. *Pituitary* 2002;5:27-31.
189. 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;100:358-362.
190. TAN, K.C.B.; SHIU, S.W.M.; JANUS, E.D.; LAM, K.S. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis* 1997;139:59-65.
191. THAKKER, R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 541-567.
192. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
193. TOUSOULIS, D.; ANTONIADES, C.; BOSINAKOU, E.; KOTSOPOULOU, M.; TSOUFIS, C.; MARINOU, K.; CHARAKIDA, M.; STEFANADI, E.; VAVURANAKIS, M.; LATSIOS, G.; STEFANADIS, C. Differences in inflammatory and thrombotic markers between unstable angina and acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007; 2007;115:203-207.

194. TRAINER, P.J.; DRAKE, W.M.; KATZNELSON, L.; FREDA, P.U.; HERMAN-BONERT, V.; VAN DER LELY, A.J. ET AL. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171-1177.
195. TRIPODI, A; MANNUCCI, P.M. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem* 2001;47:1597-1606.
196. VAN DER KLAUW, A.A.; PEREIRA, A.M.; VAN THIEL, S.W.; SMIT, J.W.; CORSSMIT, E.P.; BIERMASZ, N.R.; FROLICH, M.; IRANMANESH, A.; VELDHUIS, J.D.; ROELFSEMA, F.; ROMIJN, J.A. GH deficiency in patients irradiated for acromegaly: significance of GH stimulatory tests in relation to the 24 h GH secretion. *Eur J Endocrinol* 2006;154:851-858.
197. VAN DER LELY, A.J.; HUTSON, K.R.; TRAINER, P.J.; BESSER, G.M.; BARKAN, A.L.; KATZNELSON, L., KLIBANSKI, A.; HERMAN-BONERT, V.; MELMED, S.; VANCE, M.L.; FREDA, P.U.; STEWART, P.M; FRIEND, K.E.; CLEMMONS, D.R. JOHANNSSON, G.; STAVROU, S.; COOK, D.M.; PHILLIPS, L.S.; STRASBURGER, C.J.; HACKETT, S.; ZIB, K.A.; DAVIS, R.J.; SCARLETT, J.A.; THORNER, M.O. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358:1754-1759.
198. VILAR, L.; AZEVEDO, M.F.; BARISIC, G.; NAVES, L.A. Incidentalomas hipofisários. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2005; 49:651-656.
199. VILAR, L.; CZEPIELEWSKI, M.A.; NAVES, L.; ROLLIN, G.A.F.S.; CASULARI, L.A.; COELHO, C.E. Marked shrinkage of cosecreting GH/prolactin adenomas with cabergoline. *Endocr Pract* 2007a (*in press*)
200. VILAR, L.; MOURA, E.; CANADAS, V.; GUSMÃO, A.; CAMPOS, R.; TEIXEIRA, L.; SANTOS, V.; GOMES, B.; LIMA, M.; PAIVA, R.; ALBUQUERQUE, J.L.;

- EGITO, C.S.; BOTELHO, C.A.; AZEVEDO, M.; CASULARI, L.A.; NAVES, L.A. Prevalência da macroprolactinemia entre 115 pacientes com hiperprolactinemia. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2007b;51:86-91.
201. VILAR, L.; GUSMÃO, A.; MOURA, E.; CAMPOS, R.; CANADAS, V.; TEIXEIRA, L.; CASTELLAR, E. Eficácia do octreotide LAR sobre níveis de GH e IGF-I na acromegalia. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2004;48 (Supl. 2):S475.
202. VILAR, L.; NAVES, L.; FREITAS, M.C.; OLIVEIRA, S.; LEITE, V.; CANADAS, V. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários - Parte I: prolactinoma e adenomas secretores de GH. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2000;44:367-381.
203. VILAR, L.; NAVES, L.; GADELHA, M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2003;47:347-357.
204. VILAR, L.; NAVES, L.; OLIVEIRA, S.; LYRA, R. Eficácia da cabergolina no tratamento da acromegalia. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2002;46:269-274.
205. VITALE, G.; PIVONELLO, R.; GALDERSI, M.; D'ERRICO, A.; SPINELLI, L.; LUPOLI, G. Cardiovascular complications in acromegaly: methods of assessment. *Pituitary* 2001;4:251-257.
206. WIESLI, P.; BERNAYS, R.; BRANDLE, M.; ZWIMPFER, C.; SEILER, H.; ZAPF, J.; SPINAS, G.; SCHMID, C. Effect of pituitary surgery in patients with acromegaly on adiponectin serum concentrations and alanine aminotransferase activity. *Clin Chim Acta* 2005;352:175-181.
207. WRIGHT, A.D.; HILL, D.M.; LOWY, C.; FRASER, T.R. Mortality in acromegaly. *Quarter J Med* 1970;39:1-16.
208. WILDBRETT, J.; HANEFELD, M.; FUCKER, K.; PINZER, T.; BERGMANN, S.; SIEGERT, G.; BREIDERT, M. Anomalies of lipoprotein pattern and fibrinolysis in

- acromegalic patients: relation to growth hormone levels and insulin-like growth factor I. *Exp Endocrinol Diabetes* 1997;105:331-335.
209. WILSON, P.W. Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clin Cardiol* 2004;27(6 Suppl 3):III7-11
210. WILSON, P.W.; D'AGOSTINO, R.B.; PARISE, H.; SULLIVAN, L.; MEIGS, J.B. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066-3072.
211. WILSON, A.M.; RYAN, M.C.; BOYLE, A.J. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol* 2006;106:291-297.

**ANEXOS**



## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### PROJETO DE PESQUISA: FREQUÊNCIA DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR CLÁSSICOS E NÃO-CLÁSSICOS EM PACIENTES PORTADORES DE ACROMEGALIA

Nome da Instituição: **UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA E UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

Endereço: **Campus Universitário Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina-Hospital Universitário de Brasília- Área de Endocrinologia**

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_

Número de REGISTRO do paciente na Instituição: \_\_\_\_\_

Você foi convidado (a) a participar de um estudo clínico. Este documento apresenta uma descrição do estudo e tem como objetivo ajudá-lo a decidir se você deseja ou não participar dele. Solicite que um membro da equipe e/ou o médico do estudo esclareça qualquer dúvida sobre qualquer ponto que não estiver claro neste documento. Não assine este documento a menos que você esteja satisfeito com as respostas às suas perguntas e que tenha decidido participar deste estudo.

#### Contatos para obtenção de informações

Os membros da equipe e/ou médico do estudo esclarecerão todas as suas dúvidas sobre esse estudo ou sobre a sua participação no mesmo. Você poderá fazer perguntas em qualquer momento durante a realização do estudo. Entre em contato com a equipe e/ou médico do estudo se você tiver qualquer dúvida durante o estudo. Entre em contato imediatamente se você apresentar alguma lesão, doença ou efeito colateral.

- Médico responsável pelo estudo em Brasília: **Dra. LUCIANA ANSANELI NAVES**
- Número do telefone: **(61) 9961-3027** Após o horário comercial: **(61) 3368-3735**
  
- Médico responsável pelo estudo em Recife: **Dr LUCIO VILAR RABELO FILHO**
- Número do telefone: **(81) 9975-7932** Após o horário comercial: **(81) 9975-7932**

#### Informações sobre o estudo

Este estudo destina-se a pacientes portadores de Acromegalia ativa que iniciarão ou já realizaram tratamento clínico ou cirúrgico para a doença. O objetivo deste estudo será apenas o de analisar diferentes fatores de risco que possam estar associados a problemas do coração em pacientes Acromegálicos.

**Objetivo do estudo**

Avaliar se esses fatores de risco, diagnosticados através do exame de sangue estão aumentados em pessoas que possuem essa doença, independente do tipo de tratamento que tenha recebido.

**Quem pode Participar?**

Pacientes portadores de Acromegalia submetidos ou não a tratamento

**Exames do Estudo, Riscos e Desconfortos**

- Aproximadamente 60 pacientes participarão deste estudo em centros brasileiros de referência no tratamento da acromegalia. Você e os outros pacientes do estudo, serão submetidos a exames de sangue para avaliar o controle da Acromegalia e para determinar os valores de colesterol e frações, triglicerídeos, glicemia, insulina, HOMA-IR, PCR-us, homocisteína, lipoproteína(a), fibrinogênio, antitrombina III, proteína S e proteína C.

**Benefícios**

Os exames aos quais você irá se submeter no estudo, poderão ajudar no controle da sua função cardíaca, e com isso aumentar a segurança deste controle.. É possível que você não obtenha benefício adicional com a sua participação neste estudo.

**Confidencialidade dos Registros**

A menos que seja exigido por lei, apenas o médico do paciente, o médico do estudo, a equipe do estudo.A assinatura deste termo autoriza o acesso de seus dados aos profissionais citados acima, que manterão o sigilo e a confidencialidade de seus dados.

**Custos da participação**

Não se espera que você (e/ou seu convênio médico) pague por nenhum dos procedimentos, medicamentos em estudo ou exames que são exigidos como parte deste estudo.

**TERMO DE PARTICIPAÇÃO E ASSINATURAS**

Eu li as informações acima deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu entendi os propósitos do estudo, bem com os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de forma satisfatória. Eu entendo que a participação neste estudo é voluntária, que posso recusá-lo ou deixá-lo a qualquer momento, sem que este fato possa afetar meus futuros cuidados médicos.Ao assinar este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo.

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para o paciente acima citado.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura da pessoa aplicando o termo

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do paciente ou representante legal

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO 2

### MANUSCRITO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO NO ENDOCRINE PRACTICE

## CLASSICAL AND NON-CLASSICAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ARE INCREASED IN ACROMEGALY

*Lucio Vilar, MD,<sup>1</sup> Luciana Anselmi Naves, MD, PhD,<sup>2</sup> Sandra Soares Costa, BS,<sup>3</sup> Lídia Freire Abdalla, BS,<sup>3</sup> Carlos E. Coelho, MD, FACE<sup>4</sup> and Luiz Augusto Casulari, MD, PhD<sup>2</sup>*

Division of Endocrinology, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil <sup>1</sup>; Division of Endocrinology, Division of Endocrinology, Hospital Universitário de Brasília, Brazilia, Brazil <sup>2</sup>; Sabin Laboratory, Brazilia, Brazil <sup>3</sup>; University of Miami School of Medicine<sup>4</sup>.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate classical and non-classical cardiovascular risk factors in acromegaly.

**Methods:** Sixty-two acromegalic patients (50 with active and 12 with controlled acromegaly) and 36 healthy individuals were submitted to the measurement of lipids, fasting plasma glucose [FPG], HOMA-IR index, lipoprotein(a) [Lp(a)], high sensitivity C-reactive protein [hsCRP], homocysteine and parameters primarily related to thrombogenesis (fibrinogen, antithrombin III, protein C and protein S).

**Results:** Compared to controls, patients with active acromegaly had significantly higher values of FPG, total cholesterol, LDL cholesterol (LDL-c), VLDL cholesterol (VLDL-c), triglycerides, Lp(a), HOMA-IR and fibrinogen, as well as lower levels of HDL cholesterol (HDL-c) and protein S. In both groups homocysteine, antithrombin III, protein C and hsCRP levels were similar. Moreover, patients with active acromegaly, in comparison to those with controlled acromegaly, presented with significantly higher values of FPG, HOMA-IR, triglycerides, VLDL-c, Lp(a) and fibrinogen while hsCRP and protein S were significantly lower. Finally, low levels of HDL-c and protein S, as well as elevated values of VLDL-c, triglycerides, Lp(a), HOMA-IR and FPG were more prevalent in active acromegaly than in the other groups.

**Conclusion:** Our findings demonstrate that, compared to controls and controlled acromegalic subjects, patients with active acromegaly had a higher frequency of classical and non-classical cardiovascular risk factors. These findings seem to be very important considering that acromegaly is associated with a two to three-fold increase in the mortality rate, predominantly related to cardiovascular disease

**Key Words:** Dyslipidemia; hyperglycemia; acromegaly

## INTRODUCTION

Acromegaly is a chronic disease of hypersecretion of growth hormone associated with increased cardiovascular morbidity and mortality whose pathogenesis is not fully understood. This disease is characterized by the association of a specific cardiomyopathy, mainly represented by concentric hypertrophy of the left ventricle, with many other cardiovascular disturbances, such as arrhythmias and decrease of both diastolic filling and left ventricular ejection fraction (1,2). Other cardiovascular risk factors, such as altered lipid profile, in particular low high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, high small dense low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels, hypertriglyceridemia and high lipoprotein (a) levels are also often present. In addition, abnormalities of glucose metabolism (insulin resistance, impaired glucose tolerance and overt diabetes) along with hypertension are frequently present in these patients (3-10). However, the changes in the concentrations of serum lipids and lipoproteins described in acromegaly have been rather inconsistent and discordant. Overall, total cholesterol levels have been reported to be increased (4), normal (5), or even decreased in acromegaly (6, 11). Lipoprotein (a) [Lp (a)], small dense LDL, and triglycerides were most likely to be increased (4,6,10,12-14), whereas HDL-cholesterol levels were unchanged or low (8,12).

The role of atherosclerosis in the pathogenesis of cardiovascular complications of acromegaly is not yet established. In a series of acromegalic patients, prospectively studied before and after 6 months of treatment with lanreotide, carotid intima-media thickness was significantly higher in patients than in controls (15). However, this finding was not confirmed in a more recent study (16). Also recently it was shown through the integrated evaluation of the Framingham score and coronary artery calcium that 41% of acromegalic patients are at risk for coronary atherosclerosis and that coronary calcifications were evident in about half of them (17). Hemodynamics of the coronary perfusion has not been studied extensively, and the prevalence of coronary artery disease in acromegaly varied between 3% and 37% in different series (9). Data on myocardial perfusion scintigraphy in acromegalic patients are very scarce as well. In an Italian study (18), coronary artery disease was observed in 20% of cases.

Laboratory and experimental evidence indicate that atherosclerosis, in addition to being a disease of lipid accumulation, also represents a chronic inflammatory process (19,20). Several large-scale prospective epidemiological studies have shown that plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), a non-specific biomarker of inflammation, are a strong independent predictor of risk of future myocardial infarction, stroke, peripheral arterial disease, and vascular death among individuals without known cardiovascular disease (21-23). However, very few studies evaluated hsCRP levels in acromegaly. In two of them it was observed that acromegalic patients had significantly lower hsCRP levels than controls (24,25).

Thrombus formation may have an important role in the pathogenesis of unstable angina (26) and recurrent cardiovascular events (27). Changes in coagulation and fibrinolysis, such as increased plasminogen activator inhibitor activity (PAI-1), increased tissue-type plasminogen activator (t-PA) concentrations and high levels of fibrinogen, were described in patients with

acromegaly (8,12,15,28). However, again, contrasting results have been reported in the literature concerning those abnormalities (12,28,29).

The atheroma plaque formation involves sub-endothelial accumulation of lipids, disorders of insulin action, a chronic inflammatory process and changes in coagulation and fibrinolysis (30). The aim of this study was therefore to evaluate the prevalence of metabolic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly, both the classical ones (high levels of total cholesterol, LDLc, triglycerides and glucose, as well low HDL-c levels) and non-classical ones (high values of high sensitivity C-reactive protein, HOMA-IR, homocysteine, Lp(a) and fibrinogen, as well as low levels of antithrombin III, protein C and protein S). To our knowledge, all these risk factors have never been evaluated in the same population of acromegalic patients.

## **Patients and methods**

### *Patients*

Sixty-two acromegalic patients (31 males and 31 females; aged  $47.5 \pm 11.6$  years, range 21-63) were included in this transversal, case-control study. Patients were selected from outpatients of the Endocrinology Divisions of Brasilia University and Pernambuco Federal University, Brazil. Patients' evaluations were carried out from May 2004 to December 2005.

Acromegaly was previously confirmed by a failure of GH levels to suppress below  $1 \mu\text{g/L}$  during a standard (75g) oral glucose tolerance test (OGTT) associated with increased IGF-I values for age and sex. The patients were classified in two groups: 50 patients with active acromegaly - failure of serum GH to suppress below  $1 \mu\text{g/L}$  during OGTT and/or high serum IGF-I for sex and age; 12 patients with controlled acromegaly - suppression of serum GH below  $1 \mu\text{g/L}$  during OGTT and normal or low serum IGF-I for sex and age (31).

At the time of initial diagnosis, 56 patients (90.3%) had macroadenomas and six (9.7%) microadenomas. When entering the present study, 11 patients (17.7%) were untreated, 17 (27.4%) have been treated with transsphenoidal surgery, 9 (14.5%) with a combination of surgery and pituitary radiotherapy and 14 (22.5%) were using octreotide LAR as primary ( $n=4$ ) or adjunctive therapy ( $n=10$ ). The patients who had hypopituitarism were on adequate replacement therapy as needed.

### *Control group*

A total of 36 healthy individuals body mass index (BMI), sex- and age-matched (15 male and 21 female, aged  $44 \pm 11.3$  years, range 21-68) were included in this study as a control group. They were recruited from the laboratory where biochemical tests were carried out. The two main exclusion criteria for the control group were: (1) the presence of a known chronic disease, such as diabetes mellitus or dyslipidemia and (2) the presence of high IGF-I and GH basal levels.

### *Study Protocol*

Anthropometric parameters (BMI, waist-to-hip ratio) were measured in all subjects. After an overnight fast, a peripheral venous blood sample was drawn from all subjects for the

measurement of the following biochemical tests: plasma glucose and insulin levels, lipid profile (total cholesterol, HDL cholesterol, VLDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides), lipoprotein(a), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), homocysteine, and parameters primarily related to thrombogenesis (fibrinogen, antithrombin III, protein C and protein S), as well as GH and IGF-I levels.

Neither the acromegaly patients nor the subjects of control group was using lipids-agents or glucose-lowering drugs when they underwent biochemical tests. Fasting plasma glucose levels between 100 and 125 mg/dL and those  $\geq 126$  mg/dL were classified as impaired fasting glucose and diabetes mellitus, respectively (32). Insulin resistance degree was determined using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) as previously described (33). A value  $>2.71$  was considered indicative of insulin resistance (34). According to the recommendations of the NCEP-ATPIII (35), the following cut-off values for undesirable lipid levels were adopted: total-cholesterol  $\geq 200$  mg/dL, LDLc  $\geq 100$  mg/dL, HDLc  $<40$  mg/dL for males and  $<50$  mg/dL for females, and triglycerides  $\geq 150$  mg/dL. For hsCRP we used the cut-off value of 2 mg/L, as suggested by PROVE-IT trial (36,37). For other parameters, levels beyond the upper normal range were considered as undesirable: lipoprotein(a)  $\geq 30$  mg/dL, VLDL-c  $\geq 30$  mg/dL, homocysteine  $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$  and fibrinogen  $\geq 400$  mg/dL. Low levels of antithrombin III ( $<80\%$ ), protein C ( $<70\%$ ) and protein S ( $<65\%$ ) were also considered as cardiovascular risk factors because they may favor a hypercoagulable state and have been classified as thrombotic markers (27,38).

The study was carried out in accordance with the declaration of Helsinki, was approved by the local ethical committee and all subjects provided their informed consent before participation.

#### *Assays*

Serum IGF-I levels were determined by a commercial radioimmunoassay kit (Diagnostic System Laboratories) after extraction from serum with formic acid and acetone. GH serum levels were measured by a commercial chemoluminescent kit (Diagnostic Products Corporation, Immulite, 2000). Serum lipoprotein(a), high sensitivity CRP, total cholesterol, triglycerides, and plasma glucose were measured by immunoturbidimetric methods using commercial kits (Selectra Merck). LDL-c levels were determined through the Friedewald equation for triglycerides(TG) lower than 400 mg/dL:  $\text{LDL-c} = \text{TC} - \text{HDL-c} - \text{TG}/5$ . The plasma levels of fibrinogen, protein S, protein C and antithrombin III were determined by a coagulometric method ( STA Compact-Bayer ).

#### *Statistical analysis*

In the analysis of qualitative variables, the chi-square test or the Fisher's exact test (when necessary) were used. Analysis of variance (ANOVA) was performed for the comparative analysis of quantitative variables. Correlations were evaluated by Pearson's correlation test. Results are presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD). All statistical tests were considered statistically significant whenever  $P < 0.05$ .

## Results

### *Age, sex, blood pressure and BMI*

There were no significant differences between the age of acromegalic patients and that of controls ( $44.8 \pm 11.3$  vs.  $40.8 \pm 11.3$ ,  $P=0.092$ ). The mean BMI of the acromegalic group was  $24.3 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup> (range 22.8-31.4) and that of the control group was  $25.1 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> (range 20.4-33.2). No statistically significant difference was found between the two groups ( $P=0.672$ ).

Concerning the influence of age on the frequency of cardiovascular risk factors, a significant correlation was only observed with fibrinogen levels ( $r = +0,348$ ;  $P=0,006$ ). The prevalence of cardiovascular risk factors was similar in men and women. The only exception were high levels ( $>15$   $\mu\text{mol/L}$ ) of homocysteine, observed in 4 men (13.8%) but in none of women ( $P=0.052$ ).

Hypertension, defined as a blood pressure of 140/90 mmHg or greater (39), was found in 3 of patients with controlled acromegaly (25%) and in 18 (36%) of those with active disease ( $P < 0.041$ ).

### *Lipid profile and Lp(a) levels*

As shown in Table 1, compared to control group, patients with active acromegaly had significantly higher mean levels of total cholesterol ( $P =0.010$ ), LDL-c ( $P =0.004$ ), VLDL-c ( $P <0.001$ ), triglycerides ( $P <0.001$ ), and lipoprotein(a) ( $P =0.023$ ) as well as significantly lower mean HDL-c levels ( $P <0.001$ ). The levels of total cholesterol, LDL-c and HDL-c were similar in patients with active or controlled acromegaly, while those of VLDL-c, triglycerides and lipoprotein(a) were significantly lower in controlled acromegaly ( $P <0.001$ ).

As shown in Table 2, the rate of patients with undesirable lipids and lipoprotein(a) levels was significantly higher in patients with active disease than in controls: total-cholesterol  $\geq 200$  mg/dL in 58.3% vs 19.4% ( $P=0.004$ ), LDL-c  $\geq 100$  mg/dL in 80.0% vs 40.4% ( $P=0.001$ ), VLDL-c  $\geq 30$  mg/dL in 40.0% vs 13.9% ( $P=0.041$ ), triglycerides  $\geq 150$  mg/dL in 46.6% vs 22.2% ( $P=0.042$ ), and lipoprotein(a)  $\geq 30$  mg/dL in 66.6% vs 27.2% ( $P=0.038$ ). Moreover, compared to controlled acromegaly, a greater percentage of patients with active acromegaly presented with low levels of HDL-c and high levels of VLDL-c, triglycerides and Lp(a).

The risk for coronary heart disease (CHD) in acromegalic patients was calculated through the Framingham score. Compared to controlled acromegaly, patients with active acromegaly had a higher percentage of both 10-year risk 10-20% (26.0% vs.16.6%,  $P=0.045$ ) and 10-year risk  $> 20\%$  (20.0% vs 8.3%,  $P=0.003$ ), while the frequency of patients with a 10-year risk  $<10\%$  was higher in controlled acromegaly (25% vs.12%,  $P=0.038$ ).

### *Glucose tolerance and insulin sensitivity*

Impaired fasting glucose (IFG) was observed in 30.0% of patients with active acromegaly and in 11.1% of control group ( $P=0.014$ ). Diabetes mellitus was present in 16.0% of cases of active acromegaly but in none of controls ( $P=0.027$ ). The frequency of IFG or diabetes was similar in the control group and patients with controlled acromegaly (Table 2). There was no



significant difference in the prevalence of cardiovascular risk factors in patients with or without diabetes. As shown in Table 1, mean glucose levels and mean HOMA-IR values were significantly higher in patients with active acromegaly than in those with controlled acromegaly and in controls. HOMA-IR values  $>2.71$  were also significantly more prevalent in cases of active acromegaly (Table 2). It was also observed that fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dL was more frequently associated with HOMA-IR  $>2.71$  (5 patients) than HOMA-IR  $<2.71$  (2 patients) ( $P=0.024$ ). The frequency of other cardiovascular risk factors did not significantly differ in patients with or without HOMA-IR  $> 2.71$ .

#### *Homocysteine*

There was no significant difference in mean homocysteine levels between acromegalic patients and control group ( $P=0.898$ ) (Table 1). The rate of patients with hyperhomocysteinemia (levels  $>15$   $\mu\text{mol/L}$ ) was similar in both groups ( $P= 0.691$ ) (Table 2).

#### *High sensitivity C- reactive protein (hsCRP)*

Mean hsCRP levels were significantly higher in controlled acromegaly ( $3.9 \pm 1.7$  mg/L) than in active acromegaly ( $1.3 \pm 1.6$  mg/L,  $P<0.001$ ) and also than in the control group ( $1.2 \pm 1.0$  mg/L,  $P<0.001$ ). Moreover, hsCRP levels  $>2$  mg/L were found in 8 patients (16.0%) with active acromegaly and in 8 subjects (66.7%) with controlled acromegaly ( $P<0.001$ ) (Table 2).

#### *Thrombotic markers*

As shown in Table 1, in comparison to controls, patients with active acromegaly had significantly higher fibrinogen levels ( $P=0.008$ ) and lower protein S levels ( $P=0.041$ ). Fibrinogen levels were also higher in active acromegaly than in controlled acromegaly. However no significant difference was observed concerning antithrombin III and protein C concentrations in all groups. In contrast, hyperfibrinogenemia and low levels of protein S were significantly more prevalent in active acromegaly than in the control group (Table 2).

#### *GH and IGF-I*

IGF-I levels were found to be normal in the control group and in controlled acromegaly; in contrast, they were high in all patients with active acromegaly. Of the 12 patients with controlled acromegaly, 8 had normal IGF-I levels and 4 low IGF-I levels. The latter had been treated by surgery and radiotherapy. None of the patients with active acromegaly and all subjects with controlled acromegaly present with a GH nadir  $< 1$  ng/mL during an OGTT.

Assessing correlation coefficients between IGF-I levels and cardiovascular risk factors, we observed a negative correlation of IGF-I levels with VLDL-c ( $r = -0.31$ ;  $P=0.015$ ), triglycerides ( $r = -0.31$ ;  $P=0.015$ ), and hsCRP ( $r = -0.446$ ;  $P<0.001$ ), as well as a positive correlation with antithrombin III levels ( $r = +0.333$ ;  $P=0.009$ ) (Table 3). No correlation was found among IGF-I and other parameters (Table 3). Regarding GH levels, there was a positive correlation with lipoprotein(a) ( $r= +0.480$ ;  $P=0.003$ ), fibrinogen ( $r = 0.310$ ;  $P=0.041$ ) and antithrombin III ( $r = +0.329$ ;  $P=0.010$ ), and a negative association with hsCRP ( $r = -0.324$ ;

$P=0.039$ ), but no significant correlation was found between GH and other parameters (Table 3). Low IGF-I levels were present in 4 of the 8 patients with controlled acromegaly and high levels of hsCRP.

#### *Influence of treatment on cardiovascular risk factors*

Comparing the behavior of cardiovascular risk factors in treated and untreated acromegalic patients, we observed that the frequency of HOMA-IR score  $>2.71$  was significantly lower in the former (21.6% vs. 72.7%,  $P=0.002$ ). Among untreated patients, 3 (27.3%) had HOMA-IR  $<2.71$  and 8 (72.7%) presented with HOMA-IR  $>2.71$  ( $P=0.032$ ). The rate of the remaining cardiovascular risk factors was similar in untreated and treated patients. Likewise, the frequency of cardiovascular risk factors was similar in patients submitted to surgery and in those that underwent surgery and radiotherapy.

Among patients treated with octreotide LAR, either as primary or adjunctive therapy, low HDL cholesterol levels and HOMA-IR  $>2.71$  were significantly less prevalent in comparison to individuals that did not use that drug. The prevalence of other cardiovascular risks factors was not influenced by octreotide therapy.

## **DISCUSSION**

In the present study, we observed that mean levels of total cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, triglycerides were significantly higher in patients with active acromegaly than in controls. Likewise, the rate of patients with undesirable lipid levels was significantly greater in active acromegaly than in controls. Hypertriglyceridemia, the most frequent modification of lipid metabolism observed in acromegaly (4,6), was found in 56% of our patients with active disease and in 22.2% of controls ( $P=0.041$ ). In a literature review, 19-44% of patients had hypertriglyceridemia (7). The changes in the lipid profile seen in our acromegalic patients might contribute to the development of atherosclerosis and to progression of atheroma plaques.

In agreement with our results, Colao et al. (40) showed that, among 45 patients with acromegaly and 30 sex- and age-matched healthy subjects, the levels of fasting blood glucose, insulin, LDL-cholesterol and triglycerides were significantly higher both in patients with active disease and in those cured from the disease than in controls ( $P<0.001$ ). Moreover, HDL-cholesterol levels were significantly lower both in patients with active disease and in those cured from the disease than in controls ( $P<0.001$ ). In contrast, in the study of Sesmilo et al. (24), the levels of triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, lipoprotein(a) [Lp(a)] and fibrinogen were not significantly different between controls and acromegalic patients. Other authors also reported no significant changes in lipid levels of acromegalic patients (10,11). It was also described that in acromegaly there is an increase in the number of small, dense LDL particles (14) that admittedly are highly atherogenic (41).

Elevated Lp(a) has been established as an independent risk factor for coronary heart disease and stroke (42,43). In our study, mean Lp(a) levels were significantly higher in patients with active acromegaly than in those with controlled acromegaly ( $P=0.023$ ) or in controls

( $P=0.023$ ). Furthermore, high Lp(a) levels ( $>30$  mg/dL) were more frequent in active acromegaly (66%) than in controlled acromegaly (33.3%) and in the control group (27.7%). These results confirm those of previous studies that demonstrated that active acromegaly is associated with high serum levels of Lp(a) which may significantly reduce or normalize following an appropriate treatment of the disease (10,12,13,44,45). In the study of Naves et al. (13), lipoprotein(a) levels were higher than 30 mg/dL in 68% of patients with active acromegaly and only in 6.6% of patients considered cured. We also observed a positive correlation between Lp(a) levels and GH levels ( $P=0,026$ ) but not with IGF-I levels ( $P=0,172$ ), in agreement with that shown by Maldonado et al. (11) and Wildbrett et al. (12). In fact, it has been shown that long-term GH treatment increases and IGF-I decreases circulating levels of Lp(a) (46).

In our study, both impaired fasting glucose and diabetes mellitus were significantly more frequent in patients with active acromegaly than in controls. Moreover, a HOMA-IR score  $>2.71$  (indicative of insulin resistance) was observed in 36% of cases of active acromegaly and only in 11.1% of controls. In patients with controlled acromegaly the frequency of these parameters was similar to that of controls. Our results are in agreement with those of other authors that have shown that in acromegaly the prevalence of diabetes mellitus ranged from 19% to 56% (47-50), while that of impaired glucose tolerance ranged from 16% to 46% (48-50). Ronchi et al. (51) also reported that HOMA-IR was higher in acromegalic patients than in healthy controls ( $P<0.05$ ). According to a literature review, only 15% of acromegalic patients have a normal insulin sensitivity while 15-35% present with a mild insulin resistance and about 50% show a clear condition of insulin resistance (7). These data are quite important because insulin resistance and diabetes mellitus are very well established risk factors for atherothrombosis (52). Moreover, the prevalence of diabetes in acromegalic patients results in higher cardiovascular morbidity and mortality in comparison to non-diabetic patients (8).

In the present study, mean hsCRP levels in active acromegaly and in control groups were similar, but two other groups described lower levels of hsCRP in acromegalic patients than in controls (24,25). These data suggest that the inflammatory process involved in the development of atherosclerosis, measured by hsCRP levels, would not be so intense in acromegaly. On the other hand, we also observed that hsCRP levels were significantly higher in controlled acromegaly. Moreover, hsCRP levels  $>2$  mg/L were found in 66.7% of patients with controlled acromegaly, but only in 16% of those with active acromegaly and in 10% of controls. Considering that patients with hsCRP  $>2$  mg/L tend to have higher cardiovascular and cerebrovascular event rates when compared to those with lower levels (36,37), our results could suggest an unfavorable effect of acromegaly treatment on the inflammatory process associated with atherosclerosis. However, the higher levels of hsCRP could rather reflect the presence of GH deficiency (GHD) in these patients. In fact, 50% of patients with controlled acromegaly and hsCRP levels  $>2$  mg/L had low IGF-I values. That hypothesis is supported by previous studies that have shown that hsCRP levels are increased in cases of GHD (53-55) and decrease after GH replacement therapy (54,55).

Hyperhomocysteinemia has also been recognized as a risk factor for ischaemic heart disease, stroke, deep vein thrombosis and pulmonary embolism (56-58). In our study, mean homocysteine levels and the rate of hyperhomocysteinemia did not differ in acromegaly and the control group. Similar results were reported by Sesmilo et al. (24). These data suggest that homocysteine levels would not play an important role in atherogenesis in acromegaly. Nevertheless, in another study (59), plasma homocysteine was significantly higher in patients with GH >2.5 ng/mL after an oral glucose tolerance test (OGTT) compared to those with GH <2.5 ng/mL.

Concerning cardiovascular risk factors primarily related to thrombogenesis, we observed that high levels of fibrinogen were significantly more frequent in patients with acromegaly (active or controlled) than in controls ( $P=0.018$ ). Our results are in agreement with those reported in four previous studies that demonstrated that serum fibrinogen levels were significantly higher in patients with active acromegaly than in controls ( $P<0.001$ ) (15,28,29,60). Antithrombin III is a plasma protein that inhibits coagulation factors of the intrinsic and common pathways. Protein C is a plasma zymogen that is homologous to II, VII, IX, and X factors, while protein S is a protein C cofactor. Lower protein C and antithrombin III levels seem to be associated with elevated risk for recurrent cardiovascular events and shorter event-free time in acute coronary syndrome patients (61-63). Our data demonstrated similar levels of antithrombin III and protein C in acromegalics and controls, but lower concentrations of protein S in patients with active acromegaly when compared to the control group and controlled acromegaly. There were a significant positive correlation between IGF-I and antithrombin III levels, as well as a significant negative correlation between GH levels and those of fibrinogen, protein C and protein S. To all knowledge, this is the first study that evaluated all this thrombotic markers in acromegalic patients. The role of low protein S levels as a risk factor for thromboembolism in patients with active acromegaly should be determined in future studies.

Successful surgical treatment of acromegaly may improve or reverse abnormalities of glucose metabolism, lipids and lipoproteins (8). In the series of Oscarson et al. (44), the levels of triglycerides levels and Lp(a) levels decreased post-operatively. Two other groups reported that successful surgery resulted in marked improvement of insulin sensitivity (64,65) and normalization of glucose tolerance (64). Concerning medical treatment, somatostatin analogs therapy was shown to improve insulin resistance, to induce favorable changes in lipid profile and to reduce levels of lipoprotein(a), insulin and fibrinogen (12-15,51,53). It was also shown that therapy with the GH receptor antagonist pegvisomant may significantly reduce the total/HDL cholesterol ratio, glucose levels, insulin levels and HOMA-IR index (66). On the other hand, a significant increase of hsCRP levels was shown during pegvisomant therapy and in some patients there was at least one value of hsCRP over 15 mg/liter (24). The pathophysiological significance of elevated hsCRP levels with pegvisomant treatment is still unknown (24). Improvement of the atherogenic lipid profile in acromegaly was recently demonstrated after the treatment with atorvastatin (67).

In our study, we did not evaluate cardiovascular risk factors before and after treatment of acromegaly. However, compared to untreated patients, treatment significantly lowered the

frequency of HOMA-IR score  $>2.71$  (21.6% vs. 72.7%,  $P=0.002$ ). The prevalence of other cardiovascular risk factor was comparable in both groups. Comparing patients with active disease or controlled acromegaly, we could observe that in active acromegaly mean values of the following biochemical parameters were significantly higher: VLDL-c ( $P<0.001$ ), triglycerides ( $P<0.001$ ), lipoprotein(a) ( $P=0.023$ ), plasma fasting glucose ( $P=0.048$ ), HOMA-IR ( $P=0.032$ ), protein S ( $P=0.041$ ) and fibrinogen ( $P=0.008$ ). Similarly, in active acromegaly a greater percentage of patients with low levels of HDL-c and protein S, as well as high values of VLDL-c, triglycerides, Lp(a) and HOMA-IR were found. Moreover, it was also found that the 10-year risk for coronary heart disease (CHD), evaluated by the Framingham score, was significantly higher in patients with active acromegaly. Finally, we could also observe that patients treated with Octreotide LAR had lower HOMA-IR index and higher HDL-c levels, in accordance with that shown by Ronchi et al.(51). This finding could reflect a reduction in insulin resistance induced by the drug.

## CONCLUSION

Our findings demonstrate that, compared to the control group and patients with controlled acromegaly, subjects with active acromegaly had worse lipid profiles and higher values of fasting plasma glucose, HOMA-IR, fibrinogen and Lp(a). Therefore, in these patients the frequency of most metabolic classical and non-classical cardiovascular risk factors was significantly higher, which could result in a greater risk for CHD. These findings seem to be very important considering that acromegaly is associated with a two to three-fold increase in mortality rate predominantly due to cardiovascular disease (68-70).

## REFERENCES

1. **Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al.** High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med.* 2002;112:610-616.
2. **Clayton RN.** Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev.* 2003;24:272-277.
3. **Isgaard J.** Cardiovascular disease and risk factors: the role of growth hormone. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 4:31-38.
4. **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;100:358-362.
5. **Tan KCB, Shiu SWM, Janus ED, Lam KS.** LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis.* 1997;139:59-65.
6. **Nikkila EA, Pelkonen R.** Serum lipids in acromegaly. *Metabolism.* 1975; 24:829-838.
7. **Tamburrano G, Durante C, Baldelli R.** Therapy of diabetes and dyslipidemia in Acromegaly. *Pituitary.* 2002;5:27-31.
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102-152.

9. **Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G.** Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:137–154.
10. **Maffei P, Siculo N, Plebani M.** Lipoprotein(a) in acromegaly. *Ann Int Med.*1999;130:24:537-538.
11. **Maldonado Castro GF, Escobar-Morreale HF, Ortega H, et al.** Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:313–319
12. **Wildbrett J, Hanefeld M, Fucker K, et al.** Anomalies of lipoprotein pattern and fibrinolysis in acromegalic patients: relation to growth hormone levels and insulin-like growth factor I. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997;105:331-533.
13. **Naves LA, Mello PA, Pereira Neto A, Cardoso FF, Domingues L, Casulari LA.** Acromegaly treatment is associated with lower lipoprotein(a) and higher apolipoprotein A1 and low-density lipoprotein-cholesterol serum levels. *J Applied Res Clin Exp Ther* 2003; 3:85-88.
14. **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;151:551–557.
15. **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;146:303-309.
16. **Paisley AN, Lawrance JAL, Murray RD, Shalet SM, Trainer PJ.** Carotid intima-media thickness (IMT), a marker of atherosclerosis, is not increased in patients with Acromegaly (Abstract). The Endocrine Society's 88<sup>th</sup> Annual Meeting, Boston,2006 (P1-677).
17. **Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, et al.** Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jul 11; [Epub ahead of print].
18. **Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, et al.** Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:441–446
19. **Ross R.** Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
20. **Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ.** The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol*. 2006;106:291-297.
21. **Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al, for the MRFIT Research Group.** Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537–547.
22. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al.** C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–843.

23. **Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR.** Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-1565.
24. **Sesnilo G, Fairfield WP, Katznelson L, et al.** Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1692-1699
25. **Andreassen M, Johansen JS, Kistorp C, Vestergaard H, Faber JO, Kristensen LO.** Inflammatory markers, CRP and YKL-40, and the natriuretic peptide NT-ProBNP in acromegaly before and after treatment (Abstract). The Endocrine Society's 88<sup>th</sup> Annual Meeting, Boston, 2006 (P1-674).
26. **al-Nozha M, Gader AM, al-Momen AK, Noah MS, Jawaid M, Arafa M.** Haemostatic variables in patients with unstable angina. *Int J Cardiol.* 1994;43:269-277.
27. **Pelkonen KM, Wartiovaara-Kautto U, Nieminen MS, Ahonen K, Sinisalo J.** Low normal level of protein C or of antithrombin increases risk for recurrent cardiovascular events. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16:275-280
28. **Landin-Wilhelmsen K, Tengborn L, Wilhelmsen L, Bengtsson BA.** Elevated fibrinogen levels decrease following treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:69-74.
29. **Sartorio A, Cattaneo M, Bucciarelli P, et al.** Alterations of haemostatic and fibrinolytic markers in adult patients with growth hormone deficiency and with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108:486-492.
30. **Schwartz EA, Reaven PD.** Molecular and signaling mechanisms of atherosclerosis in insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:525-549.
31. **Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al.** Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:526-529.
32. **The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
33. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.
34. **Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN.** The threshold value for insulin resistance (HOMAIR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:219-220.
35. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497. **Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E.** Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual

- goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l. An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1644-1648.
37. **Mega JL, Morrow DA, Cannon CP, et al.** Cholesterol, C-reactive protein, and cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22:71-76
38. **Tousoulis D, Antoniadis C, Bosinakou E, et al.** Differences in inflammatory and thrombotic markers between unstable angina and acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006; [Epub ahead of print]
39. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.** The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
40. **Colao A, Spiezia S, Cerbone G, et al.** Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54:515-254.
41. **Rizzo M, Berneis K, Corrado E, Novo S.** The significance of low-density-lipoproteins size in vascular diseases. *Int Angiol*. 2006;25:4-9.
42. **Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR.** Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2006;37:1407-1412.
43. **Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A, Puthumana N, Mohan V.** Elevated lipoprotein(a)--a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon*. 2006;52:5-50.
44. **Lam KS, Pang RW, Janus ED, Kung AW, Wang CC.** Serum apolipoprotein (a) correlates with growth hormone levels in Chinese patients with acromegaly. *Atherosclerosis* 1993;104:183-188.
45. **Oscarsson J, Wiklund O, Jakobsson KE, Petruson B, Bengtsson BA.** Serum lipoproteins in acromegaly before and 6-15 months after transsphenoidal adenomectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:603-608.
46. **Laron Z, Wang XL, Klinger B, Silbergeld A, Wilcken DE.** Growth hormone increases and insulin-like growth factor-I decreases circulating lipoprotein(a). *Eur J Endocrinol*. 1997;136:377-381.
47. **Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JP, Lowy C, Rutherford A, Nabarro JD.** Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1967;27:1418-1430.
48. **Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M.** Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:1429-1433
49. **Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H.** Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca*. 2000;27:27-31.
50. **Hainer V, Zak A, Sindelkova E, Wernischova V, Belikovova H, Skorepa J.** Elevation of high density lipoproteins in acromegalics after lisuride treatment. *Horm Metab Res*. 1985;17:220-221.



51. **Ronchi CL, Orsi E, Giavoli C, et al.** Evaluation of insulin resistance in acromegalic patients before and after treatment with somatostatin analogues *J Endocrinol Invest.* 2003;26:533-538.
52. **Meerarani P, Badimon JJ, Zias E, Fuster V, Moreno PR.** Metabolic syndrome and diabetic atherothrombosis: implications in vascular complications. *Curr Mol Med.* 2006;6:501-514.
53. **Colao A, Somma CD, Savanelli MC, Leo MD, Lombardi G.** Beginning to end: Cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16 Suppl:41-48.
54. **Bollerslev J, Ueland T, Jorgensen AP, Fourgner KJ, Wergeland R, Schreiner T, Burman P.** Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2006;154:537-543.
55. **Sesnilo G, Miller KK, Hayden D, Klibanski A.** Inflammatory cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5774-5781.
56. **Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM, et al.** Hyperhomocysteinemia predicts total and cardiovascular mortality in high-risk women. *Hypertens.* 2006;24:851-859.
57. **Jakubowski H.** Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *J Nutr.* 2006;136:1741S-1749S.
58. **Homocysteine Studies Collaboration.** Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2015-2022.
59. **Hekimsoy Z, Ozmen B, Ulusoy S.** Homocysteine levels in acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26:811-814.
60. **Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, et al.** Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3097-3104.
61. **Dixit A, Kannan M, Mahapatra M, Choudhry VP, Saxena R.** Roles of protein C, protein S, and antithrombin III in acute leukemia. *Am J Hematol.* 2006;81:171-174
62. **Tripodi A, Mannucci PM.** Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem.* 2001;47:1597-1606.
63. **Johnson CM, Mureebe L, Silver D.** **Hypercoagulable states: A review.** *Vasc Endovasc Surg.* 2005;39:123-133.
64. **Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Moroni C, et al.** Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:193-201
65. **Wiesli P, Bernays R, Brandle M, et al.** Effect of pituitary surgery in patients with acromegaly on adiponectin serum concentrations and alanine aminotransferase activity. *Clin Chim Acta.* 2005;352(1-2):175-181.
66. **Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al.** Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:467-477.

67. **Mishra M, Durrington P, Mackness M, et al.** The effect of atorvastatin on serum lipoproteins in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:650-655.
68. **Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN.** An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med*. 1993;86:293–299.
69. **Holdaway IM, Rajasoorya C, Gamble GD.** Factors influencing mortality in **Acromegaly**. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:667-674.
70. **Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE.** Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2730-2734.

**Table 1** – Comparative analysis for cardiovascular risk factors in acromegalic patients and controls

Variables	Acromegaly			P
	Active (n = 50) Mean±SD (range)	Controlled (n = 12) Mean±SD (range)	Controls (N = 36) Mean ±SD (range)	
Total cholesterol (mg/dL)	205.0±46.5 (117-358)	204.0±22.1 (170-250)	179.5±29.4 (127-257)	0.010 <sup>1</sup>
Triglycerides (mg/dL)	223.4±107.4 (70-313)	153.1±64.5 (70-313)	110.9±45.3 (127-257)	<0.001 <sup>2,3</sup>
LDL cholesterol (mg/dL)	127.1±38.5 (56.4-244.2)	112.8±22.2 (63-136)	102.8±27.0 (56.2-166.2)	0.004 <sup>1</sup>
HDL cholesterol (mg/dL)	44.6±9.9 (29-72)	45.3±14.0 (30-84)	55.6±10.3 (34-85)	< 0.001 <sup>1,3</sup>
VLDL cholesterol (mg/dL)	112.8±22.2 (63-136)	44.2±14.3 (10.8-75)	22.5±8.0 (11.6-51.6)	< 0,001 <sup>2,3</sup>
Lipoprotein (a) (mg/dL)	85.1±56.1 (9.6-251.3)	25.5±15.8 (10-56)	27.6±32.1 (2.5-106.6)	0.023 <sup>2</sup>
Fasting plasma glucose (mg/dL)	129.0±53.7 (70-414)	93.8±11.1 (86-127)	88.9±9.3 (72-112)	0.048 <sup>2,3</sup>
HOMA-IR	3.8±2.6 (0.4-12.5)	1.8±1.0 (0.6-4.2)	1.6±1.1 (0.4-4.8)	0.032 <sup>2,3</sup>
C-Reactive protein (mg/L)	1.3±1.6 (0.1-6,7)	3.9±1.7 (0.3-9.3)	1.2±1.0 (0.03-5.8)	< 0.001 <sup>3,4</sup>
Fibrinogen (mg/dL)	434.8±117.6 (89-679)	316.0±78.9 (281-603)	314.3±65.8 (183-472)	0.008 <sup>2</sup>
Homocysteine (µmol/L)	9.0±4.1 (3,6-21,6)	9.0±8.2 (4,5-33,7)	9.4±3.2 (3,2-16,0)	0.898
Antithrombin III (%)	101.6±17.6 (51-136)	88.1±15.7 (55-109)	100.3±6.2 (27.1-271.0)	0.221
Protein C (%)	102.5±26.0 (28-150)	101.7±13.1 (83-125)	100.3±6.2 (83-120)	0.886
Protein S (%)	71.9±24.7 (17-125)	78.5±18.7 (53-113)	99.6±12.9 (77-134)	0.041 <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> active acromegaly vs. controls; <sup>2</sup> active acromegaly vs. controls and controlled acromegaly; <sup>3</sup> controlled acromegaly vs. controls; <sup>4</sup> controlled acromegaly vs. active acromegaly.

**Table 2.** – Comparative frequency of cardiovascular risk factors in acromegalic patients and controls

<b>Cardiovascular risk factors</b>	<b>Active acromegaly (n=50)</b>	<b>Controlled acromegaly (n=12)</b>	<b>Controls (n=36)</b>	<b>P</b>
Total cholesterol $\geq$ 200 mg/dL	58.0%	50.0%	19.4%	0.004 <sup>1,3</sup>
LDL-c $\geq$ 100 mg/dl	80.0%	83.3%	44.4%	0.001 <sup>1,3</sup>
HDL-c $<$ 40 mg/dL (men)	40.0%	25.0%	6.7%	0.048 <sup>2,3</sup>
HDL-c $<$ 50 mg/dL (women)	80.0%	50.0%	14.3%	0.041 <sup>2,3</sup>
VLDL-c $\geq$ 30 mg/dL	100.0%	50.0%	13.9%	0.041 <sup>2,3</sup>
Lipoprotein(a) $\geq$ 30 mg/dL	66.0%	33.3%	27.7%	0.038 <sup>2</sup>
Homocystein $\geq$ 15 $\mu$ mol/L	6.1%	9.1%	8.3%	0,872
Fibrinogen $\geq$ 400 mg/dL	34.0%	33.3%	8.3%	0.018 <sup>1,3</sup>
Triglycerides $\geq$ 150 mg/dL	56.0%	33.3%	22.2%	0.042 <sup>2</sup>
C-reactive protein $\geq$ 2mg/L	16.0%	66.7%	8.3%	$<$ 0.001 <sup>4</sup>
Fasting plasma glucose (FPG) $\geq$ 126 mg/dL	16.0%	8.3%	0.0%	0.027 <sup>2</sup>
FPG $\geq$ 100 e $<$ 126 mg/dL	30.0%	8.3%	11.1%	0.014 <sup>2</sup>
HOMAR-IR $>$ 2.71	36.0%	16.7%	11.1%	0.014 <sup>2</sup>
Antithrombin III $<$ 80%	8.0%	16.7%	8.3%	0.673
Protein C $<$ 70%	11.6%	8.3%	5.5%	0.745
Protein S $<$ 65%	40.4%	16.7%	0.0%	0.031 <sup>2</sup>

LDL-c = LDL cholesterol; HDL-c = HDL cholesterol; VLDL-c = VLDL cholesterol

<sup>1</sup> active acromegaly vs. controls;

<sup>2</sup> active acromegaly vs. controls and controlled acromegaly,

<sup>3</sup> controlled acromegaly vs. controls;

<sup>4</sup> controlled acromegaly vs. active acromegaly.

**Table 3** – Coefficients of correlation in acromegalic patients between biochemical parameters and age, as well as biochemical parameters and levels of both GH and IGF-I

<b>Cardiovascular risk factors</b>	<b>Age correlation</b>	<b>P</b>	<b>IGF-I correlation</b>	<b>P</b>	<b>GH correlation</b>	<b>P</b>
Total cholesterol	0,024	0,851	-0,099	0,446	-0,044	0,777
LDL cholesterol	0,001	0,998	0,056	0,668	0,012	0,936
HDL cholesterol	0,076	0,555	-0,100	0,442	-0,048	0,758
VLDL cholesterol	0,051	0,697	-0,309	<b>0,015</b>	-0,114	0,462
Triglycerides	0,050	0,702	-0,307	<b>0,015</b>	-0,113	0,465
Lipoprotein(a)	0,155	0,258	0,187	0,172	0,480	<b>0,003</b>
Homocysteine	0,237	0,070	-0,017	0,900	-0,224	0,158
C-reactive protein	0,104	0,435	-0,446	<b>&lt;0,001</b>	-0,324	<b>0,039</b>
Fasting plasma glucose	-0,044	0,735	0,056	0,668	0,134	0,387
HOMA-IR	-0,010	0,936	0,118	0,361	0,144	0,351
Fibrinogen	0,348	<b>0,006</b>	-0,212	0,098	-0,310	<b>0,041</b>
Antithrombin III	-0,113	0,388	0,333	<b>0,009</b>	0,329	<b>0,010</b>
Protein C	-0,095	0,498	0,032	0,823	0,043	0,761
Protein S	0,094	0,478	-0,230	0,080	-0,172	0,192

## ANEXO 3

### Aceitação do Manuscrito para PUBLICAÇÃO NO ENDOCRINE PRACTICE

**De:** [kristins@bu.edu](mailto:kristins@bu.edu)

**Data:** 01/10/07 13:46:08

**Para:** [lvilar@gmail.com](mailto:lvilar@gmail.com)

**Assunto:** Endocrine Practice Decision for Manuscript #EP06185.ORR

Dear Dr. Vilar,

We are delighted to accept the manuscript #EP06185.ORR ("*Classical and non-classical cardiovascular risk factors are increased in acromegaly*") for publication in an upcoming issue of Endocrine Practice. We will likely make some minor changes in wording, but otherwise we plan to publish the revised manuscript as submitted.

Your manuscript will be scheduled for publication. Publications Assistant, Sandra Law, will contact you with a specific publication date.

Again, congratulations on this good work and many thanks for submitting this manuscript to the journal!

Best Regards,

Lewis E. Braverman, MD

Editor-in-Chief

Endocrine Practice

**De:** [kristins@bu.edu](mailto:kristins@bu.edu)

**Data:** 01/16/07 18:01:03

**Para:** [lvilar@gmail.com](mailto:lvilar@gmail.com)

**Assunto:** manuscript EP06185.ORR

Dear Dr. Vilar,

Your manuscript EP06185.ORR ("*Classical and non-classical cardiovascular risk factors are increased in acromegaly*") is tentatively scheduled for the September/October issue of Endocrine Practice. Lisa Gergen ([lgergen@aace.com](mailto:lgergen@aace.com)) will contact you with the proofs in August when she works on that issue.

Thank you,

Sandra Law

Editorial Coordinator for Endocrine Practice