

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**ESTUDO DOS
FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR
NA ACROMEGALIA**

Daniela Fedrizzi

Dissertação de mestrado

Orientador: Dr. Mauro Antônio Czepielewski

Porto Alegre, 2008

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**ESTUDO DOS
FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR
NA ACROMEGALIA**

Daniela Fedrizzi

Dissertação de mestrado

Orientador: Dr. Mauro Antônio Czepielewski

Porto Alegre, 2008

Dedicatória

Ao meu tio Paulo Fedrizzi, meu primeiro e maior exemplo de médico, de endocrinologista e de amigo incondicional.

Agradecimentos

Aos meus pais, Geraldo e Rosemari, e à minha irmã, Fernanda: porto seguro, fortaleza, equilíbrio e amor.

Ao meu noivo César, pelo amor, pela infinita paciência, pelo ombro e pelo estímulo reconfortante em todas as horas.

Aos meus colegas da Unidade de Neuroendocrinologia do HCPA, companheiros de trabalho nestes anos: Alessandra Casagrande, Betina Pereira, Fabíola Costenaro, Guilherme Rollin e Saskia de Boer. Agradeço em especial à dra Alessandra Casagrande, que muito me ajudou no desenvolvimento deste trabalho.

Às minhas amigas de todas as horas: Alexandra Zimmer, Cristine Rossi, Daniella Machado, Débora Siqueira, Gabriela Saccaro, Marcia Barcaro, Márcia Schneider, Nicole Golin, Renata Saccaro e Viviani Draghetti.

Aos meus preceptores da Residência de Endocrinologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, pelo incentivo e entusiasmo constantes.

Às bioquímicas Rosana Scalco e Eгна Rossato, pela ajuda no processamento das amostras.

Ao Prof. Dr. Luís Henrique Canani, pela ajuda com as análises estatísticas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mauro Czepielewski, pela confiança depositada no meu trabalho, em todos os momentos.

Sumário

FORMATO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
ABBREVIATIONS LIST.....	10
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	11
INTRODUÇÃO.....	13
OBJETIVOS.....	16
ARTIGO DE REVISÃO.....	17
ARTIGO ORIGINAL.....	56
ORIGINAL ARTICLE.....	93
ANEXO 1.....	129
ANEXO 2.....	130
ANEXO 3.....	133

Formato da Dissertação de Mestrado

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFRGS, sendo apresentada na forma de dois manuscritos sobre o tema da Dissertação:

1. Artigo de revisão geral do tema, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico nacional;
2. Artigo original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional.

O presente trabalho foi realizado com o apoio das seguintes instituições:

1. CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) – através de Bolsa de Mestrado obtida junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, UFRGS;
2. FIPE-HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre) – através da alocação de recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Lista de Abreviaturas

CA: circunferência abdominal

CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol (*cholesterol ester transporting protein*)

ECA: enzima conversora de angiotensina

ECG: eletrocardiograma

GH: hormônio do crescimento (*growth hormone*)

GHRH: hormônio liberador do hormônio de crescimento (*growth hormone releasing hormone*)

GJ: glicemia de jejum

HA: hipertensão arterial

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDL: lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*)

HVE: hipertrofia ventricular esquerda

IGF-1: fator de crescimento insulina-símile 1 (*insulin-like growth factor 1*)

IMC: índice de massa corporal

iMVE: índice de massa ventricular esquerda

LCAT: lecitina-colesterol acil transferase (*lecithin-cholesterol acyl transferase*)

LDL: lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*)

Lp-a: lipoproteína a

LPL: lipase lipoproteica (*lipoprotein lipase*)

MA: microalbuminúria

MVE: massa ventricular esquerda

OMS: Organização Mundial da Saúde

PA: pressão arterial

PCR-US: proteína C-reativa ultra-sensível

QTc: intervalo QT corrigido (no eletrocardiograma)

RAR: relação aldosterona/renina

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*

TTG: teste de tolerância à glicose

VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein*)

ABBREVIATIONS LIST

ACE: angiotensin converting enzyme

ARR: aldosterone-renin ratio

BMI: body mass index

GH: growth hormone

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDL: high density lipoprotein

HOMA: homeostasis model assessment

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

IGF-1: insulin-like growth factor 1

LDL: low density lipoprotein

LVM: left ventricular mass

LVMi: left ventricular mass index

MA: microalbuminuria

OGTT: oral glucose tolerance test

usCRP: ultrasensible C-reactive protein

WHO: World Health Organization

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Artigo original

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados.

Tabela 2 – Principais características da amostra de acordo com a atividade da acromegalia.

Tabela 3 - Número médio de fatores de risco cardiovascular presentes nos pacientes, conforme a atividade da acromegalia.

Tabela 4 - Estratificação de risco cardiovascular dos pacientes acromegálicos de acordo com o Escore de Framingham

Tabela 5 - Médias de parâmetros bioquímicos de atividade da acromegalia conforme a presença ou ausência de hipertrofia ventricular esquerda.

Tabela 6 - Níveis de renina, aldosterona e relação aldosterona-renina em pacientes hipertensos e normotensos.

Tabela 7 – Correlação de Pearson entre IGF-1 e as variáveis microalbuminúria e HOMA em escala logarítmica.

Figura 1 - Correlação de Pearson entre IGF-1 e microalbuminúria.

Figura 2 - Correlação de Pearson entre IGF-1 e índice HOMA.

Original article

Table 1 – Clinical and laboratorial characteristics of the sample.

Table 2 – Main characteristics of the sample according to acromegaly activity.

Table 3 - Medium number of cardiovascular risk factors in the patients, according to acromegaly activity.

Table 4 – Cardiovascular risk stratification of acromegalic patients according to the Framingham Score.

Table 5 – Biochemical parameters of acromegaly activity (medium values) according to the presence or absence of left ventricular hypertrophy.

Table 6 – Renin and aldosterone levels and aldosterone-renin relation in hypertensive and normotensive patients.

Table 7 – Pearson correlation between IGF-1 and microalbuminuria and HOMA in log scale.

Figure 1 – Pearson correlation between IGF-1 and microalbuminuria.

Figure 2 - Pearson correlation between IGF-1 and HOMA index.

INTRODUÇÃO

A acromegalia é conhecida pela desfiguração física que acarreta ao seu portador. As características físicas alteradas resultam do supercrescimento das partes moles, provocado pelo excesso de GH. Na quase totalidade dos casos, esse excesso é causado por um adenoma hipofisário produtor de GH. A doença tem prevalência de 60 casos por milhão e incidência estimada em 3 a 4 casos por milhão de pessoas por ano, afetando igualmente ambos os sexos e com maior freqüência de diagnóstico por volta da 5ª década de vida[1].

Além do prejuízo emocional e social oriundo das alterações físicas, a acromegalia tem outras e ainda mais sérias complicações. Dentre elas, destacam-se as alterações do metabolismo da glicose, dos sistemas cardiovascular e respiratório e o aumento da incidência de neoplasias de cólon. Devido ao seu curso indolente, tanto a acromegalia em si quanto suas repercussões clínicas podem sofrer considerável atraso no seu diagnóstico e tratamento [1].

A acromegalia provoca aumento da mortalidade, a despeito de ser doença originada em tumores quase sempre benignos e de dispor de métodos de tratamento capazes de proporcionar cura. Existem muitos dados na literatura médica que comprovam e mensuram este fato [2,3,4,5,6].

As complicações cardiovasculares da acromegalia são as principais responsáveis pelo aumento de mortalidade provocado pela doença [2-5;7-9]. Na época do diagnóstico, arritmias, hipertensão e doenças valvulares estão presentes em até 60% dos pacientes[10] A coexistência de hipertensão e doença arterial coronariana responde pela maior parte do acometimento

cardiovascular encontrado nos pacientes com acromegalia[10]. Também costuma estar presente uma miocardiopatia específica da doença, mediada pelo excesso de GH e IGF-1[10]. O controle efetivo dos níveis destes hormônios resulta numa melhora global da função cardiovascular.

A hipertensão constitui especial desafio no acompanhamento de pacientes acromegálicos. Apesar de intensa pesquisa sobre o tema, ainda não são conhecidas as causas nem o mecanismo fisiopatológico que desencadeia o aumento dos níveis pressóricos. É de se esperar uma ligação com o excesso de GH e IGF-1, mas surpreendentemente os dados da literatura não demonstram uma relação clara de causa e efeito. Ao contrário de outras doenças endócrinas que cursam com hipertensão arterial de etiologia bem evidente (por exemplo, a hipertensão do hipertireoidismo), na acromegalia esta etiologia permanece obscura. Diversos mecanismos já foram propostos, todos eles plausíveis, mas nenhum com comprovação inequívoca.

Como os acromegálicos morrem sobretudo de doença cardiovascular, torna-se necessário entender melhor a forma como ela se apresenta nestes pacientes. Além disso, dado que a hipertensão freqüentemente é causadora ou co-fator das complicações cardiovasculares, também se faz necessário entender melhor suas origens e implicações. Estes foram os principais marcos teóricos que impulsionaram a realização deste trabalho.

Referências:

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999 Jun; 2 (1): 29-41.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev 2004 Feb; 25 (1): 102-52.

3. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gatzambide S, ET AL. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004 Oct; 151 (4): 439-46.
4. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 Feb; 89 (2) 667-74.
5. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 Jan; 93 (1): 61-7.
6. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 Aug; 83 (8): 2730-4.
7. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003 Jun;24(3):272-7.
8. Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, ET AL. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 Jun;54(6):791-6.
9. Katznelson L. Current thinking on the management of the acromegalic patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007 Aug;14(4):311-6.
10. Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S, Ed. *The Pituitary*. Blackwell Publishing 2002:419-54.

OBJETIVOS

- Avaliar as características clínicas e parâmetros laboratoriais de risco cardiovascular de um grupo de pacientes com acromegalia
- Determinar se as características estudadas se correlacionam com a presença de hipertensão arterial, cardiopatia e atividade da acromegalia.
- Identificar os fatores de risco para hipertensão arterial e cardiopatia em pacientes acromegálicos

ARTIGO DE REVISÃO

DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES NA ACROMEGALIA

Cardiovascular disturbances in acromegaly

Fedrizzi D e Czepielewski MA.

Título Resumido: Distúrbios Cardiovasculares na Acromegalia

Unidade de Neuroendocrinologia, Serviço de Endocrinologia,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Faculdade de Medicina

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para Correspondência:

Daniela Fedrizzi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

R. Ramiro Barcellos, 2350, prédio 12, 4º Andar – Serviço de Endocrinologia

90035-003 – Porto Alegre – RS

E-mail: danifedrizzi@hotmail.com

Fax: (51) 2101-8777

RESUMO

A acromegalia acarreta uma série de distúrbios ao sistema cardiovascular, decorrentes da exposição crônica aos níveis elevados de GH e IGF-1. Estes distúrbios são os principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os acromegálicos. Dentre as várias formas de acometimento cardiovascular, destaca-se a miocardiopatia acromegálica, entidade caracterizada inicialmente por um estado hiperdinâmico, seguido de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e disfunção diastólica por déficit de relaxamento, e culminando com disfunção sistólica e por vezes insuficiência cardíaca franca. Além disso, são também relevantes as arritmias, as valvulopatias, sobretudo mitral e aórtica, a cardiopatia isquêmica, a hipertensão e os distúrbios do metabolismo glicêmico e lipídico. Nesta revisão são abordados os principais aspectos clínicos e prognósticos destas entidades, os efeitos do tratamento da acromegalia sobre as mesmas e as repercussões correspondentes sobre a sobrevida dos pacientes.

DESCRITORES

Acromegalia; miocardiopatia acromegálica; hipertensão secundária; risco cardiovascular.

ABSTRACT

Acromegaly causes a number of disorders in the cardiovascular system, resulting from chronic exposure to high levels of GH and IGF-1. Such disorders are the main responsible for increased mortality rates among acromegalic patients. Among several forms of cardiovascular impairment is acromegalic cardiomyopathy, an entity that is initially characterized by a hyperdynamic state, followed by concentric left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction due to relaxation deficit, culminating in systolic dysfunction and sometimes heart failure. In addition, arrhythmias and heart valve diseases are also relevant, especially mitral and aortic, ischemic heart disease, hypertension, and glucose and lipid metabolism disorders. This review approaches the main clinical and prognostic aspects of these entities, the effects of acromegaly treatment on them, and the respective consequences on patient survival.

KEYWORDS

Acromegaly; acromegalic cardiomyopathy; secondary hypertension; cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

Acromegalia é a doença endócrina resultante do excesso crônico de hormônio do crescimento (GH), devido, na maioria dos casos, a um adenoma hipofisário secretor de GH. Ocorre com prevalência de 60 casos por milhão e incidência estimada em 3 a 4 casos por milhão de pessoas por ano[1]. Homens e mulheres parecem ser igualmente afetados e a idade média de apresentação da doença situa-se entre 40 e 50 anos[1].

A acromegalia pode ser causada por tumores hipofisários ou por doenças extra-hipofisárias [2]. Independentemente da etiologia específica, a doença caracteriza-se por níveis elevados de GH e IGF-1, com conseqüentes sinais e sintomas decorrentes do hipersomatotropismo[2]. Os efeitos do excesso de GH e IGF-1 sobre o crescimento acral e visceral e sobre o metabolismo ocorrem insidiosamente. Os efeitos somáticos mais conhecidos são: aumento de extremidades e de partes moles, desfiguração facial, hiperidrose e artropatias. Além disso, há uma série de efeitos sistêmicos já bem caracterizados, dentre os quais se destacam as alterações do metabolismo da glicose, dos sistemas cardiovascular e respiratório e o aumento da incidência de neoplasias de cólon. Devido ao seu curso indolente, tanto a acromegalia em si quanto suas repercussões clínicas podem sofrer considerável atraso no seu diagnóstico e tratamento [3].

O hipersomatotropismo crônico acarreta importantes alterações estruturais e funcionais sobre o sistema cardiovascular. De fato, as mortes cardiovasculares são as principais contribuintes para o aumento de mortalidade na acromegalia[3-10]. No recente estudo do Registro Espanhol de

Acromegalia, ocorreram 56 mortes em 1219 pacientes, sendo a maioria delas de etiologia cardiovascular[9]. Na época do diagnóstico, arritmias, hipertensão e doenças valvulares estão presentes em até 60% dos pacientes[4]. Com a progressão da doença, pode ocorrer a evolução para hipertrofia miocárdica concêntrica e insuficiência cardíaca diastólica[4]. Cerca de metade dos pacientes com acromegalia ativa são hipertensos, e metade destes tem evidências de disfunção ventricular esquerda[2]. Curiosamente, a hipertrofia ventricular esquerda também é descrita em cerca de metade dos pacientes acromegálicos normotensos[2]. A coexistência de hipertensão e doença arterial coronariana responde pela maior parte do acometimento cardiovascular encontrado nos pacientes com acromegalia. Também costuma estar presente uma miocardiopatia específica da doença, mediada pelo excesso de GH e IGF-1[2]. O controle efetivo dos níveis destes hormônios resulta numa melhora global da função cardiovascular.

Apesar do muito que já se sabe sobre as repercussões da acromegalia no sistema cardiovascular, diversos aspectos continuam suscitando controvérsia. O progresso das modalidades de tratamento da acromegalia se fez acompanhar de redução de sua mortalidade, embora ainda seja elevado o percentual de óbitos e de complicações por problemas cardíacos decorrentes da acromegalia. Aparentemente, a despeito da melhora dos índices de cura e da busca de parâmetros mais rigorosos de controle bioquímico, não parece estar ocorrendo diminuição proporcional dos distúrbios cardiovasculares. Isto sugere que há outros fatores implicados na patogênese destes distúrbios além do aumento do GH e do IGF-1, talvez com igual ou até maior impacto do que os níveis hormonais propriamente ditos. Recente e extensa meta-análise

demonstra que o aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes acromegálicos é um achado consistente em mais de 16 estudos selecionados na literatura[11]. Mesmo entre pacientes tratados com cirurgia transesfenoidal, a mortalidade persiste elevada[11]. Há que se considerar ainda a imensa heterogeneidade que certamente existe entre os pacientes que consideramos “curados”, pois os diversos métodos para dosagem de GH atualmente disponíveis podem levar a interpretações equivocadas, uma vez que a especificidade dos ensaios é muito diferente[12].

Diante do exposto, o objetivo desta revisão é examinar os aspectos mais importantes das complicações cardiovasculares dos pacientes acromegálicos, bem como suas relações com a progressão e o tratamento da doença. São abordados a patogênese, manifestações clínicas e efeitos do tratamento da acromegalia sobre a miocardiopatia acromegálica, as valvulopatias, as arritmias, a cardiopatia isquêmica, a hipertensão e as alterações do metabolismo glicêmico e lipídico. Assim, esta revisão pretende chamar a atenção para o fato de que o manejo do paciente acromegálico deve incluir o controle de suas diversas alterações clínicas e distúrbios associados, além dos clássicos parâmetros hormonais (GH e IGF-1).

1. MIOCARDIOPATIA ACROMEGÁLICA

Atualmente é consenso entre os autores a existência de uma miocardiopatia específica da acromegalia, a qual é parcialmente reversível com a diminuição dos níveis de GH e IGF-1[6]. A fibrose intersticial é o principal achado, similar à miocardite multifocal, porém sem necrose e com aumento da apoptose dos miócitos cardíacos[6]. Cerca de 20% dos acromegálicos jovens (abaixo dos 30 anos) e normotensos têm hipertrofia cardíaca[13]. Em pacientes com menos de 40 anos de idade e com acromegalia ativa por 3 a 7 anos, 54% tinham evidências ecocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda, aumentando para 72% em pacientes entre 41 e 60 anos e com maior duração de doença [14]. Ou seja, a hipertrofia cardíaca sem dilatação ventricular é um achado comum e precoce na acromegalia.

A primeira descrição da miocardiopatia acromegálica como entidade clínica distinta foi de Saccà e cols, que descreveram sua evolução em três estágios: precoce, típico de pacientes jovens e com curta duração de doença, caracterizado por frequência cardíaca elevada e aumento do débito sistólico; intermediário, caracterizado por hipertrofia cardíaca e disfunção diastólica; e tardio, com diminuição da função sistólica - culminando em insuficiência cardíaca, se o excesso hormonal não for tratado adequadamente [14, 15].

A fibrose intersticial constitui-se na principal anormalidade histológica encontrada na miocardiopatia acromegálica[3]. Subseqüentemente, ocorre desarranjo gradual da arquitetura cardíaca através da deposição de colágeno

extracelular, desorganização miofibrilar e áreas de infiltrado linfo-mononuclear, caracterizando padrão de miocardite[3]. Em estudo de biópsias de tecido cardíaco obtidas durante cateterismos feitos em pacientes acromegálicos, detectou-se aumento da apoptose dos miócitos cardíacos e fibroblastos intersticiais, o qual estava inversamente correlacionado ao débito cardíaco[3, 14].

A característica mais importante da chamada miocardiopatia acromegálica é a hipertrofia cardíaca. Embora a hipertrofia de ventrículo esquerdo seja o achado clássico, o ventrículo direito pode estar igualmente envolvido[14]. Mesmo utilizando-se métodos de correção da massa ventricular (altura, superfície corporal), a prevalência de hipertrofia ventricular esquerda em acromegálicos persiste elevada[16]. A idade e o tempo de duração da acromegalia são os principais determinantes do acometimento cardíaco. Dados de autópsias e *in vivo* dão conta de freqüência de hipertrofia cardíaca de mais de 90% em pacientes com doença de longa duração[6]. Em pacientes mais jovens e com menor duração da acromegalia, pode igualmente ocorrer hipertrofia cardíaca, como já foi mencionado anteriormente. Em pacientes com duração estimada da acromegalia de menos de 5 anos, a massa do ventrículo esquerdo era 36% maior do que a dos controles[17]. Outro grupo, estudando pacientes acromegálicos cujo critério de seleção era a idade cronológica (menos de 30 anos), encontrou maiores índices de massa ventricular esquerda e maior incidência de déficit de relaxamento nos pacientes do que em controles pareados pela idade[13]. Tais achados sugerem que a hipertrofia cardíaca é um evento precoce na acromegalia, e que piora proporcionalmente à duração da atividade da doença.

Casini e cols analisaram 40 pacientes acromegálicos, com o objetivo de avaliar os fatores determinantes da hipertrofia ventricular esquerda, concluindo que a presença de hipertensão arterial e os níveis de IGF-1 foram os principais determinantes da hipertrofia[18]. Velasco e cols, estudando alterações cardíacas em acromegálicos através de ecodopplercardiografia, encontraram aumento de massa ventricular esquerda, débito cardíaco e tempo de relaxamento isovolumétrico, independentemente da presença ou ausência de hipertensão arterial[19]. Estes achados corroboram o papel da miocardiopatia acromegálica na patogênese das alterações morfofuncionais cardíacas destes pacientes.

A hipertrofia cardíaca está associada a alterações funcionais, dentre as quais se destaca a diminuição da capacidade de enchimento ventricular[3]. Estudos com ecodopplercardiografia documentaram diminuição da onda de enchimento diastólico e aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico[6, 14]. Esses distúrbios podem permanecer assintomáticos por vários anos. Além disso, na presença de disfunção diastólica, a recuperação incompleta de uma pré-carga adequada pode afetar os parâmetros sistólicos durante esforço físico[6, 14]. Colao e cols estudaram uma coorte de acromegálicos normotensos e sem diabetes, e encontraram associação inversa entre função diastólica e tempo estimado de duração da doença[3]. Isso confirma que a exposição prolongada ao excesso de GH/IGF-1 deteriora o desempenho cardíaco, mesmo na ausência de hipertensão e diabetes[3].

Considerando a miocardiopatia acromegálica como uma complicação da acromegalia, pode-se inferir que o tratamento da doença de base deve reverter ou ao menos minorar as manifestações sobre o miocárdio. Diversos estudos

apontam nesta direção. Dados epidemiológicos mostram que o sucesso do tratamento da acromegalia está associado a redução consistente da mortalidade e morbidade cardiovascular, seja este tratamento feito através de cirurgia, radioterapia, análogos de somatostatina ou associações entre estes métodos. Observam-se mudanças estruturais no coração com a adequada redução dos níveis de GH e a normalização do IGF-1[14]. A maior parte dos estudos que chegaram a esses resultados eram de curta duração (de 2 a 12 meses) e usaram análogos da somatostatina. A adenomectomia melhorou a taxa de mortalidade entre pacientes nos quais se alcançou a remoção completa do tumor ou o controle bioquímico com o tratamento adjuvante pós-cirúrgico[20]. Por outro lado, um grupo de pacientes submetidos à radioterapia mostrou piora das alterações ecográficas e eletrocardiográficas durante o seguimento a longo prazo[21]. Aqui cabe a ressalva de que este grupo foi avaliado na década de 80, quando os critérios de cura da acromegalia eram diferentes, portanto alguns deles poderiam estar ainda com níveis hormonais que hoje seriam considerados doença em atividade. Assim, vários achados sugerem que a melhora dos parâmetros cardiovasculares depende do sucesso do tratamento empregado.

O remodelamento cardíaco nos pacientes tratados parece ocorrer rápida e significativamente. Colao e cols descrevem uma redução de massa ventricular esquerda em pacientes de todas as idades, bem como o retorno a índices de massa ventricular normais em metade dos pacientes estudados[22]. A remoção do adenoma somatotrófico resultou em melhora da massa ventricular e do desempenho diastólico em um grupo de 30 pacientes acromegálicos virgens de tratamento[23]. Numa coorte de 18 pacientes

curados acompanhados por 5 anos, houve significativa melhora da fração de ejeção durante o esforço e da frequência cardíaca em repouso, independente do método de tratamento empregado (cirurgia *versus* cirurgia mais análogo da somatostatina)[22]. A análise cardíaca por ecorrefringência, que é uma medida indireta da fibrose miocárdica, mostrou reversão dos índices a parâmetros normais após a cura da acromegalia[24].

Entretanto, a recuperação da função cardíaca não depende apenas do controle bioquímico estrito da acromegalia, mas também da idade dos pacientes e do tempo de duração do hipersomatotropismo anterior à intervenção. Em um grupo de 22 acromegálicos adequadamente controlados, houve reversão da hipertrofia ventricular esquerda em todos os pacientes do grupo mais jovem e em apenas metade dos pacientes com mais de 40 anos de idade[25]. É importante ressaltar que neste estudo não foram incluídos pacientes hipertensos.

Uma metanálise de estudos com análogos da somatostatina avaliou o impacto desse tratamento sobre uma série de parâmetros cardíacos[26], relacionados direta ou indiretamente à miocardiopatia acromegálica. Encontrou-se redução da frequência cardíaca, do índice de massa ventricular esquerda, da espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, além de aumento da tolerância ao exercício, nos pacientes tratados.

Mais recentemente, o pegvisomanto, um antagonista do receptor de GH, também demonstrou exercer efeitos benéficos sobre a estrutura cardíaca. Em um estudo com 17 pacientes submetidos a tratamento com pegvisomanto, o uso da droga por um período de 18 meses mostrou diminuição do tempo de

relaxamento isovolumétrico e do índice de massa ventricular esquerda, bem como aumento da fração de ejeção, refletindo melhora tanto da função diastólica como sistólica[27].

Em resumo, a miocardiopatia acromegálica é uma complicação freqüente da acromegalia não controlada, tem um espectro variado de manifestações clínicas e pode evoluir para disfunção diastólica e sistólica. O controle agressivo da hipersecreção de GH/IGF-1 – ressecção do adenoma hipofisário, tratamento medicamentoso ou radioterapia, isolados ou associados – pode minimizar ou até mesmo reverter a disfunção cardíaca decorrente desta miocardiopatia.

2. ARRITMIAS

Comparadas às alterações estruturais e funcionais, as alterações do ritmo cardíaco são menos documentadas[14]. Sabe-se que a freqüência e a severidade das arritmias ventriculares são maiores em acromegálicos quando comparados aos controles; especificamente, 48% dos acromegálicos tinham arritmias ventriculares complexas, em um estudo de Kahaly e cols, comparados com somente 12% dos controles[28]. As extrassístoles supraventriculares não parecem ocorrer mais freqüentemente em acromegálicos; ao contrário, extrassístoles ventriculares, fibrilação atrial paroxística, doença do nó sinusal, taquicardia ventricular e bloqueios de ramo são arritmias comuns em acromegálicos, especialmente em picos de esforço físico[28].

Pacientes acromegálicos podem apresentar aumento da duração do intervalo QT, o que é considerado fator de risco estabelecido para arritmias cardíacas potencialmente fatais. Fatti e cols estudaram o impacto do tratamento com análogos da somatostatina sobre a duração do QTc, encontrando redução desse intervalo a níveis comparáveis com os dos controles[29].

Hermann e cols avaliaram a ocorrência de potenciais ventriculares tardios na acromegalia ativa[30]. Os potenciais tardios são ondas de baixa amplitude e alta frequência na porção terminal do complexo QRS no eletrocardiograma, e são consideradas preditores de eventos arrítmicos em pacientes com infarto do miocárdio prévio. Os pesquisadores encontraram potenciais tardios no ECG em 56% dos pacientes com acromegalia ativa, em 6% dos pacientes com acromegalia controlada e em nenhum dos controles[30].

O uso do “holter” pode ser de importância especial na avaliação pré-operatória dos pacientes acromegálicos, já que arritmias graves podem ser causa de morte súbita na acromegalia. Um estudo multicêntrico realizado na Itália relatou a ocorrência de extrassístoles ventriculares em 33% dos pacientes acromegálicos avaliados por “holter” de 24h[31].

3. VALVULOPATIAS

A doença valvular cardíaca é um importante componente da disfunção ventricular, mas as alterações de válvula mitral ou aórtica têm sido

relativamente pouco abordadas na acromegalia[32]. Lie e Grossman encontraram alterações mitrais e aórticas em 19% dos casos em sua série de autópsias[33]. Ohtsuka et al descreveram fragilidade do anel valvar e desarranjo dos folhetos, acompanhados por regurgitação e estenose valvar[34]. Colao e cols avaliaram as válvulas mitral e aórtica em 64 pacientes acromegálicos e 64 controles[32], encontrando uma prevalência mais alta de doença valvular nos pacientes (tanto curados quanto com doença ativa) do que nos controles. Entre os sujeitos que não tinham hipertrofia ventricular esquerda, no mesmo trabalho, apenas os portadores de acromegalia tinham alterações valvares[32].

Pereira e cols investigaram a prevalência de doença valvular em 40 acromegálicos (22 pacientes em remissão e 18 com doença ativa) e 120 controles[35]. Através de ecocardiograma com doppler, foi encontrada regurgitação aórtica em 30% dos pacientes, versus 7% dos controles, e regurgitação mitral em 35% dos pacientes, contra 32% dos controles[35]. Além disso, foi avaliada a contribuição de diversos fatores para a ocorrência de valvulopatia, sendo encontrada significância com a duração da acromegalia, mas não com os outros parâmetros avaliados, a saber: níveis de GH e IGF-1 ao diagnóstico, idade, atividade da doença, uso de octreotida e presença de hipertensão arterial[35]. É interessante observar que nesse trabalho todos os pacientes com alterações valvulares tinham função ventricular esquerda normal e 85% deles tinham dimensões cardíacas também normais. Os autores teorizaram que estes achados poderiam ser devidos à menor duração da doença valvular nestes pacientes. Posteriormente, o mesmo grupo reavaliou os pacientes utilizando ecocardiograma com doppler após um período de

acompanhamento de 1,5 até 3 anos, encontrando aumento significativo da ocorrência de doença valvular com o tempo (presente em 46% dos pacientes no início e em 67% no final do estudo)[36]. Este aumento foi significativo apenas para a doença valvular mitral, e somente o grupo com acromegalia não controlada mostrou aumento significativo da prevalência de valvulopatia. O controle adequado da secreção de GH foi associado com função valvular estável durante o tempo de seguimento do estudo[36]. Entretanto, ainda não se conhece o tempo de controle adequado de doença necessário para prevenir deteriorações posteriores da doença valvular.

As valvulopatias em pacientes acromegálicos podem, em tese, decorrer do tratamento com agonistas dopaminérgicos. Nos últimos anos, surgiram diversos estudos relacionando o uso desses fármacos ao desenvolvimento de fibrose valvular. Histologicamente, as alterações descritas assemelham-se àquelas encontradas na síndrome carcinóide e no uso de derivados do ergot ou de fenfluramina. A maioria dos casos relatados ocorreu em pacientes que usavam pergolida para o tratamento de doença de Parkinson, mas já há descrições de valvulopatia com cabergolina e também com bromocriptina[37, 38]. Até o momento, não há relatos sobre o desenvolvimento de doença valvular em pacientes usando agonistas dopaminérgicos especificamente para o tratamento da hipersecreção de GH, mas não há razão teórica para que isso não ocorra também neste contexto.

Em suma, a doença valvular na acromegalia é um componente significativo da morbidade cardiovascular ocasionada pela doença. Parece estar relacionada predominantemente ao tempo de duração da acromegalia e acomete principalmente a válvula mitral. Os pacientes acromegálicos

necessitam uma avaliação cardíaca adequada, incluindo a realização de exame ecocardiográfico, para estabelecer a presença e extensão do comprometimento valvular e instituir as medidas terapêuticas apropriadas.

5. CARDIOPATIA ISQUÊMICA

A doença coronariana na acromegalia ainda não está totalmente caracterizada, apesar das evidências epidemiológicas apontando a cardiopatia isquêmica como um dos principais fatores de morbimortalidade da doença. Entretanto, os dados mais específicos sobre doença coronariana são oriundos sobretudo de séries de autópsia. O estudo de Lie e Grossman, por exemplo, mostrou que, de 27 pacientes com acromegalia submetidos a autópsia, 11% apresentavam doença arterial coronariana significativa, 15% tinham evidência de infarto do miocárdio antigo e em 24% se observou aterosclerose significativa em aorta abdominal[33].

O endotélio é metabolicamente ativo e tem papel fundamental na homeostase vascular através da liberação parácrina ou autócrina de diversas substâncias[6]. O endotélio saudável modula o tônus da musculatura lisa vascular e regula vários processos aterogênicos, incluindo a adesão e agregação plaquetária, a oxidação das LDL, a síntese de citocinas pró-inflamatórias e a proliferação de músculo liso[6, 39]. A disfunção da célula endotelial é hoje reconhecida como o evento desencadeante do desenvolvimento do processo aterosclerótico[39]. A obesidade e a resistência

insulínica estão associadas com alterações na vasodilatação mediada pelo endotélio, indicando que a obesidade está associada à disfunção endotelial. Esta última poderia, portanto, contribuir para o aumento do risco de aterosclerose em indivíduos obesos e insulino-resistentes, como aqueles portadores de acromegalia[6].

Existem alguns estudos da função endotelial na acromegalia, os quais relatam alterações hemodinâmicas e anormalidades na função cardiovascular. Chanson e cols demonstraram a redução do fluxo na artéria braquial e o aumento da resistência vascular no antebraço em pacientes acromegálicos[40]. Segundo os autores, a dilatação inefetiva da artéria braquial em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo poderia ser responsável pelo aumento da resistência vascular do antebraço e poderia representar disfunção endotelial subjacente. Posteriormente, o mesmo grupo descreveu diminuição da vasodilatação dependente do endotélio, associada a resposta vasoconstritora exagerada, mediada pelo sistema nervoso simpático, em pacientes acromegálicos[41]. Já o grupo de Colao, avaliando o fluxo sanguíneo braquial por ecografia, encontrou diminuição da dilatação mediada por fluxo na artéria braquial de pacientes acromegálicos quando comparada aos controles[42]. Também está descrito menor número, redução de calibre de capilares e maior número de alças tortuosas na microcirculação capilar periférica em acromegálicos[43].

Admitindo-se as alterações endoteliais e vasculares acima descritas, é de se esperar repercussões destas alterações na macrocirculação, com conseqüente surgimento e/ou agravamento da aterosclerose. A espessura da íntima-média da carótida foi avaliada em 45 acromegálicos, curados ou não, e

em 30 controles pareados por idade e sexo, encontrando-se aumento da espessura daquela camada vascular nos pacientes, independente do estado bioquímico da doença[44]. Entretanto, a prevalência de placas ateroscleróticas bem-definidas não foi diferente entre os dois grupos[44]. Estudo semelhante realizado no Japão, com 21 acromegálicos e 42 controles pareados, obteve resultado bem diferente: a média da espessura da íntima-média nos pacientes foi significativamente menor do que nos controles, enquanto 11 dos 21 pacientes acromegálicos não tinham nenhum sinal de aterosclerose (aumento da espessura da íntima-média e/ou placas ateroscleróticas visíveis)[7]. Nesse estudo, os níveis de IGF-1 eram maiores e a prevalência de hipertensão arterial era menor nos pacientes sem alterações ateroscleróticas, sugerindo, segundo os autores, um possível papel protetor do IGF-1 nesses pacientes.

Dados mais recentes continuam apontando para a importância do acometimento coronariano e cerebrovascular na acromegalia. Uma pesquisa finlandesa publicada em 2005, por exemplo, refere como causa mortis a doença arterial coronariana em 13% dos casos e a doença cerebrovascular em 8% dos casos, acima de outras doenças cardíacas, neoplasias e acidentes[45]. Ao mesmo tempo, tem se procurado avaliar mais diretamente a ocorrência da cardiopatia isquêmica nos acromegálicos. Dois estudos recentes avaliaram a aterosclerose em acromegálicos através da presença de calcificações coronarianas à tomografia computadorizada. O primeiro, de 2006, avaliou transversalmente um grupo de 39 pacientes acromegálicos estratificados conforme o escore de Framingham em risco cardíaco baixo, intermediário ou alto, comparando esta classificação com o escore de cálcio coronariano (escore de Agatston) por tomografia[46]. A avaliação conjunta de ambos os

escores mostrou que 41% dos acromegálicos estavam em risco para eventos coronarianos, e que havia calcificações coronárias evidentes em metade deles. O segundo estudo, de 2007, foi uma avaliação prospectiva de desfechos semelhantes – comparação entre o escore de Framingham e o escore de Agatston e registro da ocorrência de eventos coronarianos nos 52 pacientes avaliados durante 5 anos subseqüentes[47]. Nesse estudo, 71% dos pacientes tinham risco cardíaco baixo, 27% tinham risco intermediário e 2% (um paciente) tinham risco cardíaco alto pelo escore de Framingham. Esse risco não se associou à atividade da acromegalia ou à duração da doença. O escore de Agatston também não foi associado a nenhum desses dois parâmetros. Além disso, o escore de cálcio teve papel importante apenas nos pacientes com risco intermediário, como ocorre na população geral. Os autores concluem que os acromegálicos provavelmente estão sujeitos aos mesmos fatores de risco coronarianos que os indivíduos sem acromegalia, seguindo a classificação de Framingham[47].

6. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é considerada um dos mais importantes fatores prognósticos para mortalidade na acromegalia, o que ficou definitivamente estabelecido após o trabalho de Holdaway e cols[10]. Apesar de não ser a única responsável pelo aparecimento da disfunção ventricular e da insuficiência

cardíaca na acromegalia, já que, como vimos, existe uma miocardiopatia própria da doença, a coexistência de hipertensão arterial agrava os efeitos da miocardiopatia acromegálica[19]. A prevalência de hipertensão nos pacientes com acromegalia varia entre 18% e 60% em diferentes séries, e a sua incidência é mais alta que a da população geral. Em estudo com 200 acromegálicos, a prevalência de hipertensão arterial atingiu 46% dos pacientes[48]. Entretanto, a despeito da sua importância, a hipertensão arterial no contexto da acromegalia ainda não tem bem esclarecidos os seus mecanismos fisiopatológicos. Verifica-se queda dos níveis pressóricos subsequente à diminuição dos níveis de GH e IGF-1[3, 6, 49], o que suporta a idéia de que o hipersomatotropismo está implicado no aumento dos níveis tensionais. São diversas as possíveis explicações, incluindo alterações na regulação de sódio e água, a coexistência de alterações da homeostase glicêmica e resistência insulínica, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, distúrbios na resistência vascular periférica e alterações na ação do peptídeo natriurético atrial.

Um dos mecanismos que provavelmente contribui decisivamente para induzir hipertensão arterial na acromegalia é o aumento do volume plasmático[3]. A evidência de um aumento no *pool* total de trocas de sódio tanto em acromegálicos normotensos quanto hipertensos suporta essa idéia, uma vez que existe relação direta entre o *pool* de trocas de sódio e os níveis pressóricos[3]. Supôs-se inicialmente que a volemia e o sódio estivessem submetidos a variações da secreção de aldosterona, mas isso não ficou claramente demonstrado na literatura, tendo sido encontrados níveis normais de aldosterona tanto em acromegálicos normotensos quanto hipertensos[3]. A

atividade plasmática da renina também foi normal na maioria dos estudos realizados e não se pôde encontrar relação entre os níveis de renina e atividade da doença ou níveis de pressão arterial[3]. Entretanto, mais recentemente foi descrita uma associação entre hipertensão arterial e polimorfismos do gene *CYP11B2* em pacientes acromegálicos[49]. O *CYP11B2* é um dos genes responsáveis pela transcrição da enzima aldosterona-sintetase. O polimorfismo C-344T deste gene tem sido associado com presença de hipertensão e alterações na secreção de aldosterona em diferentes populações. Pacientes acromegálicos com esta mutação mostraram um aumento significativo da pressão sistólica[49], o que traz novamente à pauta um provável papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona na patogênese da hipertensão na acromegalia. O mecanismo proposto seria que o citado polimorfismo alteraria a taxa de transcrição da aldosterona e sensibilizaria o sistema à ação estimulatória do GH sobre a adrenal[49].

O peptídeo natriurético atrial também foi investigado como potencial causa de HA na acromegalia. Os níveis de peptídeo natriurético atrial foram inicialmente descritos como normais e não-correlacionados com a atividade da doença[3]. Mais recentemente as atenções se voltaram aos peptídeos natriuréticos tipo B, secretados pelos ventrículos cardíacos em resposta a tensões da parede ventricular. Estes peptídeos vêm sendo considerados como hormônios cardioprotetores que compensam a disfunção cardíaca através da indução da natriurese e da modulação da hipertrofia cardíaca em resposta à expansão de volume e à distensão das paredes ventriculares. Estudo recente encontrou níveis mais baixos de peptídeo natriurético tipo B em acromegálicos, e aumento destes níveis após o controle da doença[50].

Também foi estudado o efeito da rigidez de grandes artérias sobre a hemodinâmica da circulação do paciente acromegálico. As artérias normais são estruturas complacentes, capazes de absorver as mudanças de pressão que ocorrem naturalmente durante o ciclo cardíaco. A energia é absorvida durante a sístole e liberada durante a diástole, resultando em fluxo sanguíneo periférico mais constante e em manutenção da perfusão coronariana diastólica. No entanto, à medida que as artérias se enrijecem, ocorre aumento da pressão sistólica central como reflexo da maior carga imposta à periferia. A elevação da pressão central e a redução da complacência arterial levam ao desenvolvimento subsequente de hipertrofia ventricular esquerda. A partir destes conceitos, foi avaliada a rigidez arterial em acromegálicos, tendo sido encontrado aumento da pressão aórtica central nos pacientes com doença em atividade[51].

A hipertensão arterial depende também do estado do leito vascular periférico, incluindo as arteríolas. Inicialmente pensou-se que na acromegalia a resistência vascular sistêmica estaria diminuída, o que, associado ao aumento do índice e do débito cardíaco, poderia explicar o aumento da pressão arterial. Posteriormente se verificou que a resistência periférica pode estar de fato aumentada, em decorrência de alterações morfofuncionais específicas em alguns leitos vasculares. Chanson e seu grupo mostraram diminuição do fluxo e aumento da resistência vascular na artéria braquial de pacientes acromegálicos, sugerindo distribuição assimétrica do débito cardíaco[40]. Estudo com biópsias de gordura subcutânea mostrou aumento da proporção média/lúmen e aumento da espessura das paredes arteriais em 9 pacientes

acromegálicos, sugerindo uma espécie de remodelamento com hipertrofia; não houve correlação deste achado com níveis de GH[52].

Potenciais alterações do sistema adrenérgico e suas implicações na patogênese da hipertensão acromegálica também foram investigadas, com resultados conflitantes. A adrenalina e a noradrenalina plasmáticas foram descritas como normais ou aumentadas, assim como as catecolaminas urinárias. Del Rio e cols encontraram níveis de noradrenalina mais elevados em pacientes acromegálicos do que em controles, níveis esses que diminuíram durante infusão endovenosa de octreotide[53]. Todos os pacientes desse estudo eram normotensos. Bondanelli e cols encontraram ausência do ritmo circadiano fisiológico das catecolaminas em acromegálicos, e recuperação desse ritmo após cirurgia transesfenoidal curativa[54].

É fundamental considerar o papel das alterações da glicemia e da sensibilidade à insulina no surgimento da hipertensão arterial na acromegalia. A capacidade do GH em antagonizar as ações da insulina é conhecida há bastante tempo, e explica porque a acromegalia é muitas vezes complicada por resistência insulínica e diabetes mellitus franco. O excesso de GH induz um estado de resistência insulínica, manifesto inicialmente como um aumento da concentração de insulina no jejum e uma resposta insulinêmica exagerada à sobrecarga de glicose. Permanecendo não-tratado, o excesso de GH provoca hiperglicemia, perda da resposta insulinêmica à sobrecarga de glicose e diminuição da insulinemia em jejum[3].

Além de seus efeitos deletérios sobre o metabolismo glicídico e lipídico, a hiperinsulinemia pode influenciar diretamente a pressão arterial através da retenção renal de sódio; de fato, estudos com “clamps” euglicêmicos associam

a hiperinsulinemia à hipertensão essencial[55]. Diabéticos tipo 2 com resistência insulínica severa são particularmente sensíveis aos efeitos do IGF-1 no que se refere à formação de edema, o que foi demonstrado em estudos com administração de IGF-1 recombinante[56]. Há também indícios de que, em indivíduos normais, o IGF-1 pode reduzir a capacidade de excreção renal de sódio, podendo induzir edema franco em pessoas com elevada ingestão de sódio ou fluidos[56]. Pacientes acromegálicos com diabetes ou tolerância diminuída aos carboidratos mostram níveis tensionais mais elevados do que os acromegálicos sem estas comorbidades[57]. A pressão arterial também foi mais elevada em pacientes diabéticos do que em euglicêmicos, tanto entre acromegálicos (curados ou não) quanto entre controles[3]. Além disso, as alterações de tolerância à glicose influenciaram independentemente os níveis de pressão arterial de 24 horas, e a ausência de descenso noturno esteve associada à resistência insulínica em pacientes acromegálicos normotensos e hipertensos[3].

Os efeitos do tratamento da acromegalia sobre a hipertensão arterial ainda não estão bem esclarecidos, e os resultados descritos na literatura são conflitantes. Houve redução discreta da pressão arterial sistólica, mas não da diastólica, apenas nos pacientes curados da acromegalia, em um grupo de 33 acromegálicos e 33 controles[58]. Em outro trabalho, houve redução tanto da pressão sistólica quanto da diastólica em acromegálicos com doença controlada, e melhora do perfil circadiano da pressão em alguns desses pacientes[23]. Em pacientes jovens, houve redução da pressão sistólica após 12 meses de tratamento com análogos da somatostatina[25]. Com maior tempo de seguimento (5 anos), verificou-se melhora dos níveis tensionais em repouso

mas não após exercício, e apenas em pacientes com doença controlada[22]. Uma metanálise de 18 estudos avaliando o efeito de análogos da somatostatina sobre o coração não encontrou efeito significativo destes sobre o controle da pressão arterial[26].

7. ALTERAÇÕES METABÓLICAS E RISCO CARDIOVASCULAR

A acromegalia sabidamente está associada a anormalidades do metabolismo lipídico. Há cerca de 3 décadas já se demonstrou que pacientes com acromegalia ativa tinham níveis de colesterol mais baixos e níveis de triglicerídeos mais altos do que os da população normal. Diversos estudos dedicaram-se a avaliar o metabolismo lipídico nos acromegálicos, com resultados às vezes conflitantes[3]. Os níveis de colesterol total foram descritos como normais, aumentados ou até mesmo diminuídos na acromegalia; a lipoproteína a (Lp-a), as LDL pequenas e densas e os triglicerídeos estavam elevados na maioria dos estudos e o HDL foi descrito como inalterado ou diminuído[3]. Outros marcadores metabólicos, como LCAT (lecitina-colesterol acil-transferase) e CETP (proteína transportadora de ésteres de colesterol), apresentaram-se diminuídos em pacientes acromegálicos[3]. Em uma série de 42 pacientes com acromegalia, 57% deles tinham perfil lipídico alterado, contra 51% dos controles, sendo que a Lp-a era o único parâmetro lipídico alterado em 31% dos pacientes e em 7% dos controles[59]. Outra série com 20 pacientes (12 com acromegalia ativa e 8 curados) encontrou níveis mais altos

de Lp-a nos pacientes com doença em atividade, seguidos pelos pacientes curados; mesmo estes últimos ainda tinham níveis de Lp-a mais elevados do que os controles[60]. Esse estudo sugere que o risco cardiovascular pode persistir significativamente elevado apesar do tratamento adequado da acromegalia, uma vez que os níveis de lipoproteínas aterogênicas se mantêm alterados em relação às pessoas normais. Vilar e cols[61] encontraram níveis significativamente mais elevados de colesterol total, LDL, VLDL, triglicerídeos e Lp-a em pacientes acromegálicos do que em controles; quando comparados os acromegálicos com doença ativa e os com doença controlada, os primeiros tinham níveis mais elevados de VLDL, triglicerídeos e Lp-a. Nesse estudo, 56% dos acromegálicos em atividade tinham hipertrigliceridemia, 66% tinham níveis elevados de Lp-a e 80% tinham LDL acima de 100mg/dl[61]. Por sua vez, os pacientes com acromegalia controlada tiveram freqüências menores de hipertrigliceridemia (33%), de elevação da Lp-a (30%), e 83% deles tinham LDL acima de 100mg/dl. Entre os controles, todos estes índices foram mais baixos, embora com significância estatística somente quando comparados aos acromegálicos com doença ativa.

Em geral, as alterações dos lipídeos nos acromegálicos são mais evidentes nos pacientes com alterações concomitantes no metabolismo glicêmico, embora não se possa excluir componentes genéticos, étnico-geográficos e dietéticos[3]. Existem indícios de que o GH regula a síntese de Lp(a), bem como induz, quando em excesso, a redução da atividade da lipase lipoprotéica (LPL)[3]. Além disso, em pacientes acromegálicos também está descrito um aumento da concentração de partículas de LDL pequenas e densas[62], as quais estão sabidamente relacionadas ao aumento de

complicações cardiovasculares em pacientes diabéticos e não-diabéticos. Diversas anormalidades na composição das partículas de HDL em acromegálicos são sugestivas de defeitos na ação da LCAT (lecitina-colesterol acil transferase) e de diminuição da proteína transportadora de fosfolipídeos. Defeitos na esterificação do colesterol e na atividade da proteína transportadora de fosfolipídeos podem impedir o transporte reverso de colesterol, contribuindo para o aumento do risco cardiovascular[3].

O GH contrabalança os efeitos da insulina sobre a glicose, apesar de compartilhar com a insulina alguns efeitos anabólicos sobre o metabolismo protéico. Além disso, o GH modula as respostas teciduais à insulina, sendo que o excesso de GH pode causar resistência insulínica. A tolerância diminuída aos carboidratos e o diabetes mellitus estão freqüentemente associados à acromegalia. Os pacientes acromegálicos são insulino-resistentes tanto no fígado quanto na periferia, apresentando hiperinsulinemia e aumento do *turnover* de glicose nos estados pós-absortivos[3]. A prevalência de diabetes mellitus na acromegalia não está bem estabelecida, mas pode variar entre 19% e 56% conforme a série[63]. Os estados intermediários do metabolismo glicídico (tolerância diminuída aos carboidratos e glicemia de jejum alterada) foram menos investigados até o momento, estimando uma prevalência do primeiro entre 16% e 46%[63]. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus na acromegalia foram os níveis de GH, a idade dos pacientes e o tempo de duração da doença[3] – fatores esses bastante semelhantes aos principais determinantes do aumento da mortalidade na acromegalia. Em estudo que avaliou a freqüência e os fatores de risco para intolerância à glicose na acromegalia, detectaram-se como seus principais

determinantes a história familiar de diabetes e a coexistência de hipertensão arterial, além de uma associação entre diabetes e sexo feminino na população acromegálica estudada[63].

Colao, citando Sonksen et al, apresenta dois estágios no desenvolvimento do diabetes na acromegalia. O primeiro é hiperinsulinêmico, caracterizado por tolerância à glicose normal ou diminuída, com pico de insulina maior e mais rápido após sobrecarga de glicose, mas com descenso mais lento do que nos controles. O segundo caracteriza-se por resposta insulínica à glicose atrasada, com tolerância à glicose normal ou ligeiramente diminuída, alteração provavelmente reversível com o tratamento da acromegalia. Haveria ainda um terceiro estágio, irreversível mesmo com o tratamento da doença, caracterizado por resposta pancreática máxima no jejum sem o aumento esperado nas concentrações de insulina após sobrecarga de glicose[3]. Ou seja, o excesso de GH induz insulinoresistência, que se manifesta inicialmente por aumento da insulina basal e da sua resposta a uma sobrecarga de glicose. Permanecendo não tratado o hipersomatotropismo, essas alterações evoluem para hiperglicemia de jejum e diminuição dos níveis de insulina tanto no jejum quanto, e principalmente, em resposta a aumentos da glicemia.

Os distúrbios do metabolismo glicêmico na acromegalia podem também estar associados a alterações no número de receptores de insulina disponíveis, na sua afinidade pela glicose ou em defeitos pós-receptor. Há trabalhos que demonstram ligação anômala da insulina ao seu receptor - achado este correlacionado com o nível de excesso de GH; também está descrita diminuição da concentração de receptores de insulina por célula[3].

Embora não tão extensamente estudadas quanto as alterações do metabolismo lipídico e glicêmico, também podem ocorrer anormalidades do metabolismo protéico na acromegalia. O GH aumenta a força muscular e a retenção de nitrogênio, direta e indiretamente via produção local e hepática de IGF-1[3]. No entanto, a maior parte das modificações no metabolismo das proteínas ocorre através dos efeitos do GH e do IGF-1 sobre a função renal. A hiperfiltração glomerular é uma característica da acromegalia. A excreção urinária de albumina é mais elevada em pacientes acromegálicos do que em controles, sugerindo influência do eixo somatotrófico sobre a albuminúria[3]. Baldelli e cols avaliaram a albuminúria de 24h em 74 acromegálicos e 50 controles, encontrando microalbuminúria em 55% dos pacientes e em nenhum dos controles; os pacientes hipertensos e os com alterações do metabolismo glicêmico tinham níveis de microalbuminúria mais elevados que os pacientes normotensos ou normoglicêmicos[64]. Dado que a albuminúria pode ser considerada marcadora de disfunção endotelial, esse achado corrobora o aumento do risco cardiovascular a que os acromegálicos estão expostos.

As alterações do metabolismo glicêmico são passíveis de melhora ou reversão com o adequado tratamento da doença. Já na década de 60 verificou-se que a remoção do tumor produtor de GH ocasionava melhora da tolerância à glicose e mesmo “cura” do diabetes. Posteriormente, o advento dos análogos da somatostatina suscitou dúvidas quanto à sua capacidade de restabelecer a normalidade do metabolismo glicêmico nos acromegálicos, uma vez que esses fármacos inibem a secreção pancreática de insulina. No entanto, essa inibição mostrou-se, na prática, menor do que se supunha inicialmente; além disso, a melhora da resistência insulínica induzida pelos análogos da somatostatina

contrabalança o efeito inibitório sobre o pâncreas. O pegvisomanto, antagonista do GH, mostrou ser capaz de melhorar a sensibilidade à insulina e o metabolismo dos carboidratos na acromegalia. Rose e Clemmons demonstraram redução dos níveis basais de insulina e glicose após tratamento com pegvisomanto, sem modificação do peso corporal dos pacientes[65]. Van der Lely e cols encontraram resultados semelhantes, com um número bem maior de pacientes[66].

A maior parte dos estudos que avaliaram as mudanças de perfil lipídico após o tratamento da acromegalia encontrou redução de lipídeos aterogênicos, embora haja resultados negativos. Em geral, o octreotide melhora o perfil lipídico sem, no entanto, modificar as LDL pequenas e densas, que são particularmente aterogênicas. No estudo de Van der Lely[66], não houve modificação significativa de colesterol total ou triglicerídeos após o tratamento com pegvisomanto. No trabalho de Sesmilo e cols[67], após 18 meses de pegvisomanto, houve aumento do colesterol total e dos triglicerídeos, enquanto a Lp-a diminuiu. Nesse mesmo estudo, houve aumento dos níveis de proteína C-reativa ultra-sensível após o tratamento, achado este que também ocorreu no estudo de Vilar e cols[61]. Esse achado poderia representar tanto o efeito direto dos níveis de GH sobre esta proteína quanto o reflexo de uma possível deficiência relativa de GH nos pacientes tratados. Em estudo com 20 acromegálicos, avaliados antes e após pegvisomanto, encontraram-se níveis iniciais reduzidos de colesterol total e LDL, os quais aumentaram após o tratamento[68]. Já a Lp-a, inicialmente elevada na maioria dos pacientes, diminuiu com o tratamento.

Sumarizando, a acromegalia se faz acompanhar de diversas alterações metabólicas, especialmente do metabolismo glicêmico e lipídico, as quais, isoladamente ou associadas, conferem perfil de risco cardiovascular elevado aos pacientes. Essas alterações são passíveis de melhora, ao menos em parte, com o controle bioquímico da doença, embora ainda não haja dados suficientes para saber se isso se reflete em melhora da expectativa de vida dos pacientes a longo prazo.

8. CONCLUSÕES

A acromegalia provoca considerável impacto sobre a mortalidade e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Em diversas coortes de acromegálicos, as taxas de mortalidade são mais elevadas que as da população geral [9-11, 45, 69]. As razões para esse aumento da mortalidade se devem especialmente às complicações decorrentes do excesso crônico de GH e IGF-1. Dentre elas, uma das que mais causam aumento do número de mortes é a doença cardiovascular. O espectro da doença cardiovascular no acromegálico compreende hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e sistólica, fibrose miocárdica, valvulopatias, arritmias, hipertensão arterial, dislipidemia e alteração no metabolismo dos carboidratos. Essas entidades respondem conjuntamente por até 50% das mortes de pacientes acromegálicos, dependendo do estudo [9, 10, 45]. Holdaway aponta como principais determinantes de mortalidade na acromegalia os níveis de GH acima de 2µg/L no último seguimento, a idade do paciente, a presença de hipertensão arterial e a duração estimada da doença antes do tratamento, sendo que o GH foi um preditor independente de mortalidade[10].

Com o desenvolvimento de formas de tratamento mais efetivas, como a cirurgia transesfenoidal, as medicações que atuam sobre o GH e o IGF-1 e as novas modalidades de radioterapia, vêm sendo obtidos melhores índices de remissão da acromegalia. Estes índices poderão se refletir numa diminuição do risco de mortalidade dos pacientes a longo prazo, embora mesmo entre pacientes que obtêm cura bioquímica da doença não ocorre a normalização correspondente das taxas de mortalidade[11]. Uma possível explicação é o fato

de que as alterações provocadas pela longa exposição aos níveis elevados de GH/IGF-1 nem sempre são revertidas com a cura da acromegalia. Isso é particularmente verdadeiro com a doença cardiovascular do paciente acromegálico, em especial com a hipertensão arterial. Ou seja, pacientes curados sob o ponto de vista hormonal podem permanecer ainda com alterações cardiovasculares importantes e sabidamente agregadoras de risco de mortalidade.

A despeito de boa parte da fisiopatologia destas alterações não estar totalmente elucidada, fica evidente que a diminuição da mortalidade e da morbidade cardíaca da acromegalia inclui o adequado controle dos níveis de GH e IGF-1. Provavelmente o maior benefício que se pode oferecer aos pacientes acromegálicos nesse sentido é diagnosticar cada vez mais precocemente a doença, evitando assim a progressão da doença cardiovascular. Já se avançou muito nesta direção, especialmente após o refinamento dos critérios de cura, mas a acromegalia continua sendo uma doença de diagnóstico relativamente tardio.

É importante lembrar aqui o papel do “super-tratamento” da acromegalia no desenvolvimento do perfil cardiovascular anômalo de que tratamos até agora. A conjugação de cirurgia, tratamento medicamentoso (análogos da somatostatina, principalmente) e radioterapia pode provocar a diminuição da secreção de GH além dos limites considerados normais, não raro transformando acromegálicos em pacientes deficientes de GH. Assim, parte do complexo “alterações endoteliais – cardiopatia isquêmica – dislipidemia – hipertensão” pode ter origem não apenas nos efeitos tardios de um excesso prolongado de GH, mas também na deficiência deste hormônio provocada pelo

tratamento da acromegalia. É bem reconhecido o espectro de doença cardiovascular decorrente da deficiência de GH, que se caracteriza principalmente por alterações do perfil lipídico (hipertrigliceridemia, elevado LDL), aterosclerose prematura, resistência insulínica e performance cardíaca reduzida[14].

Por outro lado, a diminuição da morbimortalidade cardiovascular do paciente acromegálico não se resume ao controle bioquímico da doença. Os pacientes tratados nos quais não ocorre a esperada redução dos níveis pressóricos, da hipertrofia cardíaca ou dos lipídeos séricos necessitam de intervenções agressivas nestes fatores de risco e acompanhamento constante. Isso é válido mesmo após obtida a cura da acromegalia, já que fica claro que esta, isoladamente, não é capaz de trazer o paciente de volta aos patamares de risco cardíaco anteriores à doença. Assim, enquanto não é efetivamente possível efetuar uma “intervenção precoce”, torna-se fundamental intervir agressivamente nos fatores cardiovasculares aqui abordados. De maneira análoga ao que se faz atualmente no acompanhamento do diabetes mellitus, tratar agressivamente a hipertensão arterial, seguir a longo prazo a função cardíaca, monitorar e tratar as dislipidemias e as alterações da glicose são estratégias relativamente simples e que podem eventualmente contribuir para reduzir o excesso de mortalidade que os acromegálicos tratados continuam a sofrer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999 Jun;2(1):29-41.
- [2] Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S, ed. *The Pituitary*: Blackwell Publishing 2002:419-54.
- [3] Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004 Feb;25(1):102-52.
- [4] Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
- [5] Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol*. 2004;3(5):309-18.
- [6] Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):272-7.
- [7] Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Jun;54(6):791-6.
- [8] Katznelson L. Current thinking on the management of the acromegalic patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Aug;14(4):311-6.
- [9] Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004 Oct;151(4):439-46.
- [10] Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb;89(2):667-74.
- [11] Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jan;93(1):61-7.
- [12] Casagrande A, Czepielewski MA. Growth hormone (GH) and IGF-I assays: methodological aspects and its implications in acromegaly diagnosis and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Jun;51(4):511-9.
- [13] Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Jul;49(1):101-6.
- [14] Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clinical endocrinology*. 2001 Feb;54(2):137-54.
- [15] Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev*. 1994 Oct;15(5):555-73.
- [16] Vitale G, Galderisi M, Pivonello R, Spinelli L, Ciccarelli A, de Divitiis O, et al. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Mar;60(3):343-9.

- [17] Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jan;85(1):179-82.
- [18] Casini AF, Araujo PB, Fontes R, Xavier SS, Gadelha MR. Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Feb;50(1):82-90.
- [19] Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Apr;82(4):1047-53.
- [20] Swearingen B, Barker FG, 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Oct;83(10):3419-26.
- [21] Baldwin A, Cundy T, Butler J, Timmis AD. Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985 Jan;108(1):26-30.
- [22] Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, et al. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1551-7.
- [23] Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Affricano C, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Sep;55(3):307-13.
- [24] Ciulla MM, Epaminonda P, Paliotti R, Barelli MV, Ronchi C, Cappiello V, et al. Evaluation of cardiac structure by echoreflectivity analysis in acromegaly: effects of treatment. *Eur J Endocrinol*. 2004 Aug;151(2):179-86.
- [25] Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Pivonello R, Bonaduce D, et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Feb;58(2):169-76.
- [26] Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May;92(5):1743-7.
- [27] Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb;92(2):476-82.
- [28] Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J*. 1992 Jan;13(1):51-6.
- [29] Fatti LM, Scacchi M, Lavezzi E, Pecori Giraldi F, De Martin M, Toja P, et al. Effects of treatment with somatostatin analogues on QT interval duration in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Nov;65(5):626-30.
- [30] Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dagues N, Ose C, et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Aug;55(2):201-7.
- [31] Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-

induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest*. 2002 Dec;25(11):971-6.

[32] Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Jul;88(7):3196-201.

[33] Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*. 1980 Jul;100(1):41-52.

[34] Ohtsuka G, Aomi S, Koyanagi H, Tsukui H, Tomizawa Y, Hashimoto A, et al. Heart valve operation in acromegaly. *Ann Thorac Surg*. 1997 Aug;64(2):390-3.

[35] Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jan;89(1):71-5.

[36] van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EP, et al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res*. 2006 Apr;16(2):101-7.

[37] Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007 Jan 4;356(1):39-46.

[38] Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007 Jan 4;356(1):29-38.

[39] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 Jan 14;340(2):115-26.

[40] Chanson P, Megnien JL, del Pino M, Coirault C, Merli I, Houdouin L, et al. Decreased regional blood flow in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Dec;49(6):725-31.

[41] Maison P, Demolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli JF, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Oct;53(4):445-51.

[42] Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jul;87(7):3174-9.

[43] Schiavon F, Maffei P, Martini C, De Carlo E, Fais C, Todesco S, et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Sep;84(9):3151-5.

[44] Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Apr;54(4):515-24.

[45] Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):4081-6.

[46] Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, 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 Oct;91(10):3766-72.

[47] Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, et al. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with

acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4271-7.

[48] Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):470-6.

[49] Mulatero P, Veglio F, Maffei P, Bondanelli M, Bovio S, Daffara F, et al. CYP11B2 -344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Dec;91(12):5008-12.

[50] Andreassen M, Faber J, Vestergaard H, Kistorp C, Kristensen LO. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with growth hormone disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 May;66(5):619-25.

[51] Smith JC, Lane H, Davies N, Evans LM, Cockcroft J, Scanlon MF, et al. The effects of depot long-acting somatostatin analog on central aortic pressure and arterial stiffness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Jun;88(6):2556-61.

[52] Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GE, et al. Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension*. 2004 Mar;43(3):561-5.

[53] Rio GD, Velardo A, Mascadri C, Zalteri G, Papi G, Menozzi R, et al. Baseline and stimulated catecholamine secretion in normotensive patients with active acromegaly: acute effects of continuous octreotide infusion. *Eur J Endocrinol*. 2000 Feb;142(2):179-86.

[54] Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jul;84(7):2458-67.

[55] Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Battista C, Maffei P, Terzolo M, et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Feb;54(2):189-95.

[56] Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocr Rev*. 1996 Oct;17(5):423-80.

[57] Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jan;85(1):193-9.

[58] Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, Orsi E, Donadio F, Baccarelli A, et al. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jan;91(1):121-8.

[59] Maffei P, Siculo N, Plebani M. Lipoprotein(a) in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):537-8.

[60] Maldonado Castro GF, Escobar-Morreale HF, Ortega H, Gomez-Coronado D, Balsa Barro JA, Varela C, et al. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Sep;53(3):313-9.

[61] Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract*. 2007 Jul-Aug;13(4):363-72.

[62] Arosio M, Macchelli S, Rossi CM, Casati G, Biella O, Faglia G. Effects of treatment with octreotide in acromegalic patients--a multicenter Italian study.

- Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Eur J Endocrinol*. 1995 Oct;133(4):430-9.
- [63] Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res*. 2001 Nov;34(11):1429-33.
- [64] Baldelli R, De Marinis L, Bianchi A, Pivonello R, Gasco V, Auriemma R, et al. Microalbuminuria and Insulin Sensitivity in Patients with Gh-Secreting Pituitary Tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec 26.
- [65] Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2002 Dec;12(6):418-24.
- [66] van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001 Nov 24;358(9295):1754-9.
- [67] Sessimo G, Fairfield WP, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Bonert V, 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 Apr;87(4):1692-9.
- [68] Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Mar;56(3):303-11.
- [69] Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Aug;83(8):2730-4.

ARTIGO ORIGINAL

**ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM 44
PACIENTES PORTADORES DE ACROMEGALIA**

Fedrizzi D, Czepielewski MA

Título Resumido: Fatores de risco cardiovascular na acromegalia

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para Correspondência:

Daniela Fedrizzi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

R. Ramiro Barcellos, 2350, prédio 12, 4º Andar – Serviço de Endocrinologia

90035-003 – Porto Alegre – RS

E-mail: danifedrizzi@hotmail.com

Fax: (51) 2101-8777

RESUMO

A acromegalia traz consigo diversas complicações sobre o sistema cardiovascular, com destaque para a hipertensão arterial. **Objetivos:** avaliar as características clínicas e parâmetros laboratoriais de risco cardiovascular de um grupo de pacientes com acromegalia, e determinar se se correlacionam ou não com a presença de hipertensão e a atividade da doença.

Delineamento: estudo transversal não-controlado. **Pacientes e Métodos:** 44 pacientes com acromegalia ativa ou curada, em acompanhamento no ambulatório de Neuroendocrinologia do HCPA, submetidos a exame clínico, avaliação laboratorial (parâmetros bioquímicos de controle da acromegalia, glicose, insulina, índice HOMA, perfil lipídico, renina, aldosterona, microalbuminúria de 24h, proteína C-reativa ultrasensível) e ecocardiograma.

Resultados: as prevalências encontradas na amostra foram: acromegalia ativa, 40,9%; hipertensão, 56,8%; diabetes melito, 18,2%; obesidade, 29,5%. Os pacientes com doença ativa não tinham maior número de fatores de risco cardiovascular, quando comparados aos curados. Não foram encontradas correlações entre atividade da doença e presença de hipertensão, níveis de renina e aldosterona, ou PCRus. Os pacientes com HVE tiveram níveis menores de GH e IGF-1 (p não-significativo). Houve correlação entre atividade da acromegalia e níveis de microalbuminúria e índice HOMA. **Conclusões:** não há maior agregação de fatores de risco cardiovascular na acromegalia ativa; há correlação entre atividade da doença e parâmetros de risco cardiovascular não-clássicos – microalbuminúria e resistência insulínica.

DESCRITORES

Acromegalia; hipertensão arterial ; risco cardiovascular; microalbuminúria.

Introdução

Acromegalia é a doença endócrina resultante das conseqüências sistêmicas do excesso de hormônio de crescimento em indivíduos que já atingiram a estatura final. A característica mais conhecida da doença é a desfiguração facial e somática provocada pelo crescimento de partes moles: aumento de mãos, pés, nariz, lábio inferior e pregas cutâneas. O excesso de GH provoca também manifestações sistêmicas graves, destacando-se os problemas ortopédicos e cardiovasculares, a apnéia do sono e o aumento da freqüência de carcinoma de cólon[1].

O hipersomatotropismo crônico acarreta importantes alterações estruturais e funcionais sobre o sistema cardiovascular. De fato, as mortes cardiovasculares são as principais contribuintes para o aumento de mortalidade na acromegalia[1-8]. Na época do diagnóstico, arritmias, hipertensão arterial (HA) e doenças valvulares estão presentes em até 60% dos pacientes[1]. Com a progressão da doença, pode ocorrer a evolução para hipertrofia miocárdica concêntrica e insuficiência cardíaca diastólica[1]. Cerca de metade dos pacientes com acromegalia ativa são hipertensos, e metade destes tem evidências de disfunção ventricular esquerda[9]. A coexistência de HA e doença arterial coronariana responde pela maior parte do acometimento cardiovascular encontrado nos pacientes com acromegalia. Também costuma estar presente uma miocardiopatia específica da doença, mediada pelo excesso de GH e IGF-1[9]. O controle efetivo dos níveis destes hormônios resulta numa melhora global da função cardiovascular.

Apesar do muito que já se sabe sobre as repercussões da acromegalia no sistema cardiovascular, diversos aspectos continuam suscitando controvérsia. Um dos tópicos mais obscuros quanto à patogênese da doença cardiovascular no acromegálico é o da hipertensão. A HA é considerada um dos mais importantes fatores prognósticos para mortalidade na acromegalia, especialmente após os achados de Holdaway e cols[2]. Apesar de não ser a única responsável pelo aparecimento da disfunção ventricular e da insuficiência cardíaca na acromegalia, a coexistência de HA agrava os efeitos da miocardiopatia acromegálica[10]. A prevalência de HA nos pacientes com acromegalia varia entre 18% e 60% em diferentes séries, e a sua incidência é mais alta que a da população geral. Em estudo com 200 acromegálicos, a prevalência de HA atingiu 46% dos pacientes[11]. Entretanto, a despeito da sua importância, a HA no contexto da acromegalia ainda não tem bem esclarecidos os seus mecanismos fisiopatológicos. Diversos mecanismos já foram arrolados: alterações na regulação de sódio e água, coexistência de alterações da homeostase glicêmica e resistência insulínica, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, distúrbios na resistência vascular periférica e alterações na ação do peptídeo natriurético atrial [4, 12].

Um dos mecanismos que provavelmente contribui de maneira decisiva para induzir HA na acromegalia é o aumento do volume plasmático[4]. Essa hipótese fundamenta-se em evidências de que há aumento no *pool* total de trocas de sódio tanto em acromegálicos normotensos quanto hipertensos, uma vez que existe relação direta entre o *pool* de trocas de sódio e os níveis pressóricos[4]. Supôs-se inicialmente que a volemia e o sódio estivessem submetidos a variações da secreção de aldosterona, mas isso não ficou

claramente demonstrado na literatura, tendo sido encontrados níveis normais de aldosterona tanto em acromegálicos normotensos quanto hipertensos[4]. A atividade plasmática da renina também foi normal na maioria dos estudos realizados e não se pôde encontrar relação entre os níveis de renina e atividade da doença ou níveis de pressão arterial[4]. Entretanto, mais recentemente foi descrita uma associação entre hipertensão arterial e polimorfismos do gene *CYP11B2* em pacientes acromegálicos[13]. O referido gene é um dos responsáveis pela regulação da atividade da enzima aldosterona-sintetase, e polimorfismos deste gene têm sido relacionados à presença de hipertensão e de anormalidades na síntese e secreção de aldosterona. Mulatero e cols constataram significativo aumento de níveis de pressão sistólica em acromegálicos portadores do polimorfismo C-344T do *CYP11B2* [13].

Os pacientes acromegálicos também sofrem com freqüência de aterosclerose e cardiopatia isquêmica. Uma pesquisa finlandesa publicada em 2005, por exemplo, refere como causa mortis a doença arterial coronariana em 13% dos casos e a doença cerebrovascular em 8% dos casos, acima de outras doenças cardíacas, neoplasias e acidentes[14]. Em outro estudo, a espessura da íntima-média da carótida foi avaliada em 45 acromegálicos, curados ou não, e em 30 controles pareados por idade e sexo, encontrando-se aumento da espessura daquela camada vascular nos pacientes, independente do estado bioquímico da doença[15]. Entretanto, a prevalência de placas ateroscleróticas bem-definidas não foi diferente entre os dois grupos[15]. Na verdade, os dados mais específicos sobre doença coronariana em acromegálicos, até o momento, são oriundos sobretudo de séries de autópsia. Dois estudos recentes

investigaram o papel da aterosclerose na acromegalia através da mensuração do escore de cálcio por tomografia computadorizada, sendo um deles prospectivo. Os dados tomográficos foram comparados com o escore de Framingham – classificação amplamente utilizada mas raramente aplicada no contexto da acromegalia. As evidências destes trabalhos sugerem que os acromegálicos provavelmente estão sujeitos aos mesmos fatores de risco coronarianos que os indivíduos sem acromegalia, seguindo a classificação de Framingham[16, 17].

Dada a importância da doença cardiovascular na acromegalia, e a permanência de uma série de pontos ainda mal esclarecidos na sua gênese, faz-se necessário compreender melhor de que maneira ela ocorre, com que frequência, e relacionada a quais fatores em comum entre os pacientes. Com estes objetivos avaliamos os fatores de risco cardíaco em um grupo de pacientes acromegálicos. Além de avaliar a frequência dos principais fatores de risco cardiovascular clássicos – hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, obesidade abdominal, dislipidemia, tabagismo – procuramos estudar outras características relacionadas à doença cardiovascular, como a atividade inflamatória (medida pela proteína C-reativa ultrasensível) e a microalbuminúria. Também procuramos avaliar as relações existentes entre os eixos somatotrófico e renina-aldosterona, na tentativa de compreender melhor as características da HA no acromegálico. Estes dados podem ser úteis no fornecimento de novas hipóteses e novas linhas de pesquisa na doença cardiovascular acromegálica, que ainda é a principal causa de morte dos pacientes.

Objetivos:

- Determinar a frequência dos fatores de risco cardiovascular em um grupo de pacientes com acromegalia.
- Comparar a frequência dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com acromegalia ativa e inativa.
- Correlacionar os fatores de risco cardiovascular com níveis de GH e IGF-1.
- Correlacionar os níveis de aldosterona e renina com os níveis de GH e IGF-1.
- Determinar se as características estudadas se correlacionam ou não com a presença de hipertensão arterial e a atividade da acromegalia.

Delineamento: estudo transversal não-controlado

Fatores em estudo:

- Prevalência de hipertensão arterial na amostra estudada
- Prevalência de fatores de risco cardiovasculares na amostra estudada
- Agregação de fatores de risco cardiovascular conforme atividade da doença
- Avaliação de fatores bioquímicos e hormonais conforme a atividade da doença

População em estudo: foram avaliados 44 pacientes portadores de acromegalia, em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Critérios de inclusão:

- Acromegalia atual ou passada (esta última devidamente documentada pela demonstração de adenoma à cirurgia e em AP, bem como em imuno-histoquímica para GH no adenoma)
- Concordância em participar do estudo

Critérios de exclusão:

- Condições clínicas que impossibilitassem a modificação do regime anti-hipertensivo e/ou suspensão de diuréticos (insuficiência cardíaca grave, hipertensão grave, insuficiência renal)
- Recusa em participar voluntariamente do estudo
- Não-confiabilidade na adesão a protocolos clínicos

Fluxograma, Pacientes e Métodos

Os pacientes foram convidados a participar do estudo durante consulta ambulatorial de rotina no Ambulatório de Neuroendocrinologia do HCPA, sendo informados sobre a natureza do estudo. Os que concordaram assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram incluídos todos os pacientes que concordaram com o estudo e não preenchiam os critérios de exclusão acima expostos. Alguns pacientes tinham acromegalia ativa, outros estavam com a doença curada ou em remissão; dentre estes últimos, um pequeno grupo tinha hipopituitarismo controlado com as reposições hormonais adequadas a cada caso.

A seguir, procedia-se à avaliação clínica, que consistia de anamnese dirigida à acromegalia, aferição de peso e altura, circunferência abdominal (no ponto médio entre a crista ilíaca superior e o rebordo costal inferior), pressão arterial e exame clínico cardíaco de rotina. Os pacientes que estivessem fazendo uso, no momento da consulta, de inibidores da ECA, bloqueadores da angiotensina II ou diuréticos, e cuja condição clínica permitisse, tiveram estas drogas suspensas e substituídas, se necessário, por anti-hipertensivos de outras classes farmacológicas. Este procedimento era necessário para não haver interferência com as dosagens posteriores de renina e aldosterona. A seguir, era marcada uma nova data, com no mínimo um mês de intervalo, para a coleta destes exames. Para os pacientes que não usassem nenhum anti-hipertensivo das classes anteriormente citadas, era programada uma data próxima para a realização das coletas de sangue em jejum. Paralelamente, para todos os pacientes, era solicitado ecocardiograma bidimensional com doppler, executado pelo serviço de Cardiologia do HCPA.

Todos os pacientes foram avaliados quanto à presença de comorbidades: diabetes melito, hipertensão arterial, obesidade, tabagismo. Foram realizadas as seguintes dosagens bioquímicas e hormonais: IGF-1, TTG para GH e glicose, insulina basal, colesterol total, HDL, triglicerídeos, creatinina, potássio, proteína C-reativa ultrasensível, microalbuminúria de 24 horas, renina e aldosterona.

Foram considerados como critérios de cura/remissão da acromegalia: nadir de GH < 1,0ng/ml no TTG, GH basal abaixo de 2,5ng/ml e IGF-1 normal para a idade e o sexo[18]. Assim, foram considerados em atividade pacientes que apresentaram IGF-1 elevada para sexo e idade ou GH basal maior que

2,5ng/ml ou GH após TTG maior que 1,0ng/ml. Foram considerados hipertensos os pacientes que estivessem em uso de drogas anti-hipertensivas ou cujos níveis pressóricos fossem iguais ou superiores a 140mmHg de PA sistólica ou 90mmHg de PA diastólica[19]. Para classificação de obesidade, foi considerado IMC acima de 30kg/m²[20]; como critérios de obesidade abdominal, circunferência abdominal acima de 80cm em mulheres e acima de 94cm em homens[21]. Consideramos tabagistas os pacientes fazendo uso sistemático de cigarros quando a coleta de dados foi feita. Para o diagnóstico de diabetes melito utilizaram-se os critérios convencionais (GJ > 126mg/dl em duas ocasiões ou glicose após TTG > 200mg/dl), ou o uso atual de antidiabéticos orais ou insulina[21, 22]. O cálculo do índice HOMA-IR foi feito pela seguinte fórmula: [glicose(mmol) x 18 x insulina (μUI/mL)] ÷ 22,5.

As ecocardiografias foram realizadas em equipamento com transdutor padrão adulto de 3MHz. Foram mensurados os seguintes parâmetros e medidas ecocardiográficas: fração de ejeção, espessuras parietais, massa do ventrículo esquerdo, contratilidade e características valvulares. Considerou-se como aumento de massa ventricular esquerda um índice de massa ventricular (iMVE) ≥ 110g/m² para mulheres e 135g/m² para homens[23].

Os pacientes foram categorizados quanto à presença de fatores de risco cardiovascular: obesidade, diabetes melitus, tabagismo, HDL baixo, LDL elevado, HA, obesidade abdominal. Para classificação de obesidade, obesidade abdominal, hipertensão arterial e diabetes mellitus, vide descrição acima. Consideramos como índices alterados: colesterol total acima de 200mg/dl, HDL-colesterol igual ou menor do que 40mg/dl, LDL-colesterol acima de 130mg/dl e triglicérides acima de 150mg/dl[21, 24].

As avaliações laboratoriais foram realizadas com os pacientes em jejum e em ortostatismo. As amostras de renina e aldosterona foram coletadas separadamente e imediatamente enviadas para centrifugação e congelamento. Para as dosagens laboratoriais, foram utilizados os seguintes kits diagnósticos:

- IGF1: DSL - Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas, USA. Valores normais: 78 – 258ng/mL (acima de 50 anos) e 101 – 303ng/mL (até 50 anos);
- GH: Euro/DPC – SIEMENS - Llanberis, United Kingdom. Valores de referência: 0,5 – 5,0ng/mL;
- Glicose, colesterol total, HDL colesterol, triglicerídeos, creatinina, sódio, potássio e microalbuminúria: Modular P - Roche Diagnostics, Mannheim, Germany. Valores de referência para microalbuminúria: normoalbuminúria < 30mg/24h; microalbuminúria 31-300mg/24h; macroalbuminúria >300mg/24h;
- Insulina: Modular E - Roche Diagnostics, Mannheim, Germany. Valores de referência: 2,3 a 24,9 µUI/mL;
- Renina: Adaltis - Casalecchio di Reno, Italy. Valores de referência em ortostatismo: 0,98 – 4,18ng/mL/h;
- Aldosterona: DSL - Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas, USA. Valores de referência em ortostatismo: 3,81 – 31,33ng/dL;
- PCR ultrasensível: Nefelômetro - Dade Behring, Marburg, Germany. Valores de referência: < 1,0mg/dL = baixo risco cardiovascular; 1,0 – 3,0mg/dL = risco cardiovascular moderado; > 3,0mg/dL = alto risco cardiovascular.

Análise Estatística

Os dados foram digitados em um banco de dados do Microsoft-Excel e posteriormente transportados para o programa SPSS versão 13.0, onde foram analisados. Para todas as análises, foi utilizado nível de significância de 0,05.

As variáveis categóricas foram descritas pelas suas frequências absolutas e relativas percentuais, e as variáveis quantitativas pela média e desvio-padrão.

Para comparações entre variáveis, utilizou-se o teste de Mann-Whitney, uma vez que as variáveis tinham distribuições assimétricas. Para correlações entre variáveis com distribuição assimétrica, utilizou-se a correlação de Spearman, e para variáveis com distribuição normal, correlação de Pearson.

Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob nº 05-513. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, cujo modelo encontra-se em anexo ao final da dissertação.

Resultados

1. Características da amostra

No presente estudo foram avaliados 44 pacientes com acromegalia, dos quais 18 tinham a doença em atividade e 26 tinham acromegalia inativa. Onze dos 18 pacientes com doença ativa estavam em uso de octreotide LAR, um vinha usando cabergolina, um ainda não havia iniciado tratamento

medicamentoso e cinco pacientes estavam usando simultaneamente octreotida LAR e cabergolina.

Dentre os 44 pacientes avaliados, 24 eram homens e 20 eram mulheres. A idade dos pacientes variou entre 24 e 69 anos, com idade média de 50 anos. O índice de massa corporal (IMC) variou entre 20,4 e 48,9kg/m², com um IMC médio de 28,6kg/m². Dos 44 pacientes, 13 tinham IMC acima de 30kg/m², caracterizando obesidade de acordo com os critérios da OMS. Quanto à presença de obesidade abdominal, definida pela medida da circunferência abdominal, dos 23 homens para os quais este dado estava disponível, 20 tinham circunferência abdominal aumentada (87%). Entre as mulheres, a prevalência de obesidade abdominal foi de 85% (18 casos em 20 mulheres). HA foi observada em 56,8% (25/44), DM em 18,2% (8/44), e 40,9% dos pacientes (18/44) apresentavam acromegalia em atividade no momento da avaliação. Catorze pacientes, dentre os 44, tiveram hipertrofia ventricular esquerda (31,8%). As prevalências de alterações lipídicas foram as seguintes: colesterol total elevado: 47,7% (21/44); HDL baixo: 18,2% (8/44); LDL elevado: 40,9% (18/44); triglicérides elevados: 25% (11/44). Oito dos 44 pacientes (18,2%) tiveram índice HOMA elevado, 5 dos 44 pacientes tiveram níveis de excreção de albumina compatíveis com microalbuminúria (11,4%) e 7 pacientes (15,9%) apresentaram elevação da PCRus. Dentre os pacientes avaliados após o tratamento da doença, 16 apresentavam algum grau de hipopituitarismo, sendo 12 com hipogonadismo, 10 com hipotireoidismo e 1 com hipocortisolismo. Estes pacientes tiveram suas deficiências hormonais controladas com, respectivamente, testosterona, levotiroxina e prednisona. Dois destes pacientes apresentavam hipopituitarismo acompanhado de níveis

de IGF-1 baixos para a idade, caracterizando deficiência de GH associada. Ambos tinham 48 anos de idade. Um deles era mulher e apresentava também obesidade, circunferência abdominal elevada, DM2, hipertrigliceridemia, colesterol total elevado, HVE, PCRus elevada e aumento da atividade plasmática de renina. O outro era homem e apresentava aumento da circunferência abdominal, sem obesidade (avaliada pelo IMC), HAS, colesterol total elevado, LDL elevado e HVE.

As tabelas 1 e 2 apresentam as características clínicas e os achados laboratoriais dos 44 pacientes avaliados e assinalam a presença ou ausência dos fatores de risco cardiovascular em cada paciente.

2. Agregação de fatores de risco cardiovascular

Os pacientes foram avaliados segundo a presença de fatores de risco cardiovasculares clássicos, conforme descrito na seção Pacientes e Métodos, e classificados de acordo com o número de fatores de risco presentes. A tabela 4 apresenta o escore de Framingham de cada paciente. Não observamos correlação entre número de fatores de risco presentes e níveis de GH basal ($r = 0,102$; $p = 0,53$) ou de IGF-1 ($r = - 0,01$; $p = 0,95$). Também não foi encontrada diferença entre o número de fatores de risco cardiovascular presentes e a atividade atual da acromegalia ($p = 0,747$) (Tabela 3).

3. Hipertensão, hipertrofia ventricular e atividade da doença

Não observamos relação entre a presença de HA e atividade da acromegalia e também não encontramos diferença entre as médias de IGF-1 e de GH basal em pacientes normotensos e hipertensos. Normotensos tiveram

média de IGF-1 de 389,1 ng/mL; hipertensos tiveram IGF-1 médio de 382,3 ng/mL ($p = 0,95$). Para o GH basal, as médias foram de 3,6 ng/mL em normotensos e 2,33 ng/mL em hipertensos ($p = 0,41$).

Quanto à hipertrofia ventricular esquerda (HVE), encontramos uma tendência para diferença estatisticamente significativa entre os níveis de IGF-1 (506,0 ng/mL em pacientes sem HVE e 265,9 ng/mL em pacientes com HVE; $p=0,055$ Mann Whitney) e de GH basal (4,28 ng/mL em pacientes sem HVE e 1,44 ng/mL em pacientes com HVE; $p=0,052$ Mann-Whitney), surpreendentemente mais elevados nos pacientes sem HVE. Não houve diferença no que diz respeito ao nadir de GH durante o TTG (tabela 5).

4. Correlações entre níveis hormonais e bioquímicos, atividade da doença e hipertensão arterial

4.1. Eixo renina-aldosterona e atividade da doença

Foi testada, primeiramente, a presença ou não de correlações entre os níveis de renina, aldosterona e relação aldosterona-renina e a atividade de doença e presença ou não de HA na amostra estudada, utilizando o teste de correlação de Spearman. Não se encontrou correlação da renina com IGF-1 ($r = -0,115$; $p = 0,457$), nem com GH basal ($r = -0,114$; $p = 0,462$) ou com nadir do TTG ($r = -0,180$; $p = 0,286$). Tampouco se encontrou correlações significativas entre aldosterona ou relação AR e os mesmos parâmetros de atividade de acromegalia. Para a correlação aldosterona e IGF-1: $r=0,029$; $p=0,855$. Para a correlação aldosterona e GH basal: $r=-0,148$; $p=0,344$. Na correlação aldosterona e nadir do TTG: $r=-0,131$; $p=0,438$. Os resultados das correlações

com a RAR foram os seguintes: com IGF-1, $r=0,09$ e $p=0,571$; com GH basal, $r=0,09$ e $p=0,570$; com o nadir no TTG, $r=0,160$ e $p=0,344$.

4.2. Eixo renina-aldosterona e hipertensão

Não encontramos correlações significativas ou diferença entre os grupos hipertenso e normotenso no que tange aos níveis de aldosterona e da relação aldosterona-renina. Encontramos diferença somente nos níveis médios de atividade de renina entre os pacientes hipertensos (2,31 ng/mL/h) e normotensos (6,08 ng/mL/h), estando a renina mais elevada nestes últimos ($p=0,01$, Mann-Whitney) (Tabela 6).

4.3. Microalbuminúria, HOMA e PCRus *versus* atividade da acromegalia e hipertensão arterial

Não encontramos diferença estatística entre as médias de microalbuminúria e de proteína C-reativa ultrasensível entre pacientes hipertensos e normotensos (MA em normotensos: 2,72 mg/24h; MA em hipertensos: 64,2 mg/24h; $p=0,14$ Mann-Whitney. PCRus em normotensos: 1,74 mg/dl; PCRus em hipertensos: 2,05 mg/dl; $p=0,76$), ou entre pacientes com acromegalia ativa e inativa (MA na doença ativa: 52,2 mg/24h; MA na doença inativa: 28,7 mg/24h; $p=0,821$. PCRus na doença ativa: 1,51 mg/dl; PCRus na doença inativa: 2,23 mg/dl; $p=0,34$). Também não encontramos correlações entre as variáveis supracitadas e a presença ou ausência de hipertensão, usando correlação não-paramétrica.

Uma vez que os valores de microalbuminúria tiveram variação muito extrema, foi feita uma segunda análise, com a variável microalbuminúria em escala logarítmica. Desta maneira, encontramos correlação entre níveis de IGF-1 e microalbuminúria, e também entre IGF-1 e índice HOMA, este também em escala logarítmica devido à amplitude de variação dos valores. Resultados: entre IGF-1 e log MA: $r=0,326$, $p=0,037$; entre IGF-1 e log HOMA: $r=0,419$, $p=0,006$ (Tabela 7 e figuras 2 e 3).

Discussão

O presente estudo teve por objetivo avaliar as principais características, sob o ponto de vista cardiovascular, de um grupo de pacientes acromegálicos. Trata-se de um grupo igualmente distribuído em relação ao sexo, porém com predominância de faixas etárias mais altas (em média 51 anos, com a maioria dos pacientes nas faixas etárias de 40 a 70 anos). Nossa amostra era formada em grande parte por pacientes portadores de obesidade abdominal (mais de 80% dos pacientes de ambos os sexos). A prevalência de obesidade, de acordo com o IMC, também foi alta, quase 30%. Detectamos uma prevalência alta de hipertensão, compatível com a prevalência descrita na literatura (entre 18% e 60%)[8, 11, 25], e uma prevalência de diabetes mellitus relativamente baixa, mas também compatível com as descrições prévias (entre 16% e 46%)[26]. Dos 44 pacientes, 18 (40,9%) apresentavam índices compatíveis com acromegalia em atividade.

A literatura existente demonstra um perfil de risco cardiovascular associável à acromegalia[1, 3-8, 27]. Sabidamente, pacientes acromegálicos desenvolvem miocardiopatia acromegálica, HA e diabetes mellitus, além de outras complicações[6, 28]. Surpreendentemente, não encontramos um número maior de fatores de risco cardiovascular nos pacientes com acromegalia ativa. Na verdade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (acromegalia ativa x inativa). Uma provável explicação para este achado é o fato de nossa amostra conter uma grande proporção de pacientes mais velhos, muitos dos quais com acromegalia curada há vários anos. Ou seja, nestes pacientes, o efeito do excesso de GH não

existiria mais, porém o próprio envelhecimento poderia responder pelo aumento do número de fatores de risco cardiovascular. Além disso, um pequeno número de pacientes com acromegalia curada apresentava valores hormonais sugestivos de deficiência de GH (dois pacientes, conforme descrito na seção *Resultados*). Em casos como estes, a deficiência de GH pode constituir-se em fator de risco cardiovascular adicional, mesmo em pacientes cuja acromegalia já não tenha mais atividade.

Neste estudo dedicamos especial atenção à hipertensão arterial por entendermos ser ela crucial para a elucidação da cardiopatia acromegálica. Apesar de não ser a única responsável pelo acometimento cardíaco na acromegalia, a coexistência de níveis pressóricos elevados agrava os efeitos da miocardiopatia acromegálica[10]. Não encontramos diferença entre os acromegálicos hipertensos e normotensos em relação aos níveis de GH e IGF-1. A literatura descreve aumento da ocorrência de HA em pacientes acromegálicos, variando entre 18% e 60% de acordo com a série[4, 11]. A discordância entre os achados clássicos e os do nosso estudo também poderia ser explicada pela heterogeneidade etária da amostra. Ou seja, estudamos pacientes com acromegalia ativa mais jovens e pacientes com acromegalia inativa mais velhos, o que tenderia a igualar as prevalências de hipertensão entre os dois grupos. Novamente esta hipótese é corroborada pela maior importância do fator idade no desenvolvimento de hipertensão e de hipertrofia ventricular esquerda na nossa amostra. Também não detectamos diferença entre níveis hormonais de pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, diferentemente da literatura[29-32]. No entanto, poder-se-ia admitir

uma tendência à diferença, com níveis de IGF-1 maiores nos pacientes sem HVE ($p=0,055$), e isto também poderia ser explicado pelo fator idade.

Estudos prévios ligam o excesso de GH e IGF-1 ao aumento da atividade do eixo renina-aldosterona na acromegalia, como o recente estudo de Mulatero e cols[4, 13]. O aumento dos níveis e/ou da atividade da renina e da aldosterona poderia ser responsável pelo aparecimento da hipertensão nos acromegálicos. No entanto, não encontramos correlação entre níveis de GH e IGF-1 e níveis de renina e aldosterona. Ao analisarmos os níveis de renina, aldosterona e relação aldosterona-renina em hipertensos e normotensos, encontramos níveis de renina mais altos nos acromegálicos normotensos. Os acromegálicos hipertensos tiveram atividade plasmática de renina média de 2,31ng/mL/h, enquanto os normotensos tiveram atividade plasmática de renina média de 6,08ng/mL/h ($p = 0,01$). É importante ressaltar que dentre os hipertensos foram excluídas as medicações interferentes com o eixo renina-aldosterona pelo menos um mês antes das dosagens hormonais. Níveis mais baixos de renina em pacientes hipertensos comparados com os normotensos poderiam sugerir que naqueles esteja ocorrendo relativa expansão de volume plasmático, decorrente do excesso de GH, com aumento da pressão arterial.

Nos últimos anos têm vindo à tona outros elementos fortemente implicados na ocorrência de doença cardiovascular. Ganhou importância a hipótese da aterosclerose como doença inflamatória[33], e surgiram marcadores alternativos de doença cardiovascular, dos quais o mais difundido na prática é a proteína C-reativa ultrasensível. A microalbuminúria também despontou como um importante marcador de doença cardiovascular[34, 35]. A microalbuminúria já era sabidamente implicada em aumento do risco de

eventos mórbidos cardiovasculares em pacientes diabéticos[36], e nos últimos tempos tem se estabelecido a mesma ligação em pacientes não-diabéticos[34, 37], já existindo inclusive dados que mostram aumento dos níveis de albuminúria na acromegalia[38]. Em nosso trabalho, a análise dos dados referentes à microalbuminúria em escala logarítmica, o que foi feito como tentativa de homogeneização devido à variação encontrada nos resultados, evidenciou a presença de uma correlação fraca ($r = 0,326$) mas estatisticamente significativa entre níveis de IGF-1 e níveis de microalbuminúria. Existem evidências, há algum tempo, de que a acromegalia tem efeito importante sobre o rim, mais exatamente sobre a filtração glomerular e o fluxo plasmático renal[39], e este efeito decorre da ação do IGF-1[40]. Ainda se debate se as ações renais do IGF-1 decorrem do seu efeito direto sobre os receptores de IGF-1 ou da sua ação análoga à insulina[39]. Em 2007, Reddy e cols identificaram a expressão de receptores funcionais de GH em podócitos glomerulares de ratos, sugerindo a ocorrência de efeitos renais ligados diretamente ao GH, não apenas ao IGF-1[41]. Embora nossos achados não se prestem à elaboração de hipóteses etiológicas sobre os efeitos renais do eixo somatotrófico, estão de acordo com achados semelhantes já relatados em outro grupo de acromegálicos[38]. E, considerando as já citadas implicações do aumento da excreção renal de albumina na ocorrência de eventos cardiovasculares, é possível afirmar que a acromegalia aumenta o risco cardiovascular dos pacientes.

Da mesma maneira, ao analisarmos a resistência insulínica de nossos pacientes, medida através do índice HOMA-IR, também encontramos correlação entre este e os níveis de IGF-1 ($r = 0,419$). Resultados semelhantes,

ligando a atividade da acromegalia à presença de resistência insulínica, foram descritos recentemente por diversos grupos [38, 42, 43]. Estes achados também apontam para uma relação entre atividade da acromegalia e aumento do risco cardiovascular. É bem reconhecido o fato de que tolerância diminuída aos carboidratos e diabetes mellitus estão freqüentemente associados à acromegalia. Os pacientes acromegálicos são insulino-resistentes tanto no fígado quanto na periferia, apresentando hiperinsulinemia e aumento do *turnover* de glicose nos estados pós-absortivos[4]. A hiperinsulinemia e a resistência insulínica, por sua vez, são bastante conhecidas por seu papel deletério ao endotélio e ao sistema cardiovascular como um todo.

A maioria dos nossos pacientes apresentou risco cardiovascular baixo, segundo a classificação de Framingham, embora um percentual considerável apresentasse estratificação em faixas de risco maiores (12 pacientes com risco moderado [27,2%] e 2 com risco elevado [4,54%]). Estes pacientes em estratos de risco mais elevado podem ter uma chance aumentada de doença cardiovascular, se considerarmos os efeitos adicionais do excesso de GH/IGF-1. É preciso atentar para o fato de que, em nossos resultados (assim como na literatura), encontramos correlação entre níveis de IGF-1 e de microalbuminúria e índice HOMA, ambos reconhecidos marcadores de risco cardiovascular. Assim, a presença de acromegalia ativa associada a escores de risco cardiovascular moderado pode constituir ambiente favorável ao desenvolvimento de doença cardiovascular. Por esta razão, deve-se avaliar rotineiramente não só o grau de atividade da acromegalia em si, mas também as outras condições clínicas ou marcadores de risco implicados na doença cardíaca. A utilização mais freqüente da classificação de Framingham, por

exemplo, pode ser de grande auxílio na individualização do tratamento dos acromegálicos, buscando a prevenção secundária e a conseqüente redução da mortalidade dos pacientes.

Diante do exposto, nossos achados nos permitem concluir que, em nossa amostra, não há uma maior agregação de fatores de risco cardiovascular em acromegálicos ativos quando comparados aos inativos, bem como não há diferenças ou correlações entre parâmetros bioquímicos de controle da acromegalia (GH e IGF-1) e diversas variáveis relacionadas com a ocorrência de doenças cardiovasculares. Existem, isso sim, correlações fracas mas significativas entre níveis de IGF-1 e níveis de albuminúria e de resistência insulínica, dois reconhecidos marcadores de risco cardiovascular. Sabemos que há diversos fatores que limitam bastante a interpretação destes achados: o pequeno tamanho da amostra, a ausência de grupo controle para permitir comparações mais confiáveis entre grupos e a própria multiplicidade de causas e de inter-relações entre as variáveis estudadas – hipertensão, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda. No entanto, acreditamos que nossos achados podem servir como geradores de hipóteses que merecem melhor esclarecimento em estudos adicionais. A principal hipótese levantada por este estudo, em nosso entender, é a de que possivelmente a doença cardiovascular na acromegalia não tem uma dependência tão estreita do controle bioquímico da doença como se acredita atualmente. Não pretendemos diminuir a importância de se perseguir a normalização da secreção somatotrófica nos nossos pacientes. O que se deseja é chamar a atenção para o fato de que os pacientes acromegálicos devem ser avaliados, tratados e acompanhados de forma mais ampla. Trata-se de uma doença cuja própria epidemiologia faz com

que o perfil dos pacientes acometidos seja predominantemente o de indivíduos plurimetabólicos, e isso por si só já acarreta risco cardiovascular elevado.

Referências Bibliográficas

- [1] Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
- [2] Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):667-74.
- [3] Katznelson L. Current thinking on the management of the acromegalic patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Aug;14(4):311-6.
- [4] Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004 Feb;25(1):102-52.
- [5] Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol*. 2004;3(5):309-18.
- [6] Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):272-7.
- [7] Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clinical endocrinology*. 2001 Jun;54(6):791-6.
- [8] Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004 Oct;151(4):439-46.
- [9] Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S, ed. *The Pituitary*: Blackwell Publishing 2002:419-54.
- [10] Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Apr;82(4):1047-53.
- [11] Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clinical endocrinology*. 2005 Oct;63(4):470-6.
- [12] Andreassen M, Faber J, Vestergaard H, Kistorp C, Kristensen LO. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with growth hormone disturbances. *Clinical endocrinology*. 2007 May;66(5):619-25.
- [13] Mulatero P, Veglio F, Maffei P, Bondanelli M, Bovio S, Daffara F, et al. CYP11B2 -344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):5008-12.
- [14] Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4081-6.
- [15] Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2001 Apr;54(4):515-24.
- [16] Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, et al. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4271-7.

- [17] Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, 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 Oct;91(10):3766-72.
- [18] Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):526-9.
- [19] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., 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 May 21;289(19):2560-72.
- [20] Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S.
- [21] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
- [22] Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3160-7.
- [23] Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension.* 1987 Feb;9(2 Pt 2):II19-26.
- [24] 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) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
- [25] Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R, et al. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical endocrinology.* 1998 Feb;48(2):149-52.
- [26] Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res.* 2001 Nov;34(11):1429-33.
- [27] Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev.* 1994 Oct;15(5):555-73.
- [28] Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J.* 1989 Sep;62(3):185-94.
- [29] Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clinical endocrinology.* 1998 Jul;49(1):101-6.
- [30] Vitale G, Galderisi M, Pivonello R, Spinelli L, Ciccarelli A, de Divitiis O, et al. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass. *Clinical endocrinology.* 2004 Mar;60(3):343-9.
- [31] Casini AF, Araujo PB, Fontes R, Xavier SS, Gadelha MR. [Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Feb;50(1):82-90.

- [32] Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clinical endocrinology*. 2001 Feb;54(2):137-54.
- [33] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
- [34] Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):581-90.
- [35] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama*. 2001 Jul 25;286(4):421-6.
- [36] Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):164-76.
- [37] Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):969-75.
- [38] Baldelli R, De Marinis L, Bianchi A, Pivonello R, Gasco V, Auriemma R, et al. Microalbuminuria and Insulin Sensitivity in Patients with Gh-Secreting Pituitary Tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec 26.
- [39] Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocr Rev*. 1996 Oct;17(5):423-80.
- [40] O'Shea MH, Layish DT. Growth hormone and the kidney: a case presentation and review of the literature. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Aug;3(2):157-61.
- [41] Reddy GR, Pushpanathan MJ, Ransom RF, Holzman LB, Brosius FC, 3rd, Diakonova M, et al. Identification of the glomerular podocyte as a target for growth hormone action. *Endocrinology*. 2007 May;148(5):2045-55.
- [42] Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract*. 2007 Jul-Aug;13(4):363-72.
- [43] Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Moroni C, Esposito V, Ferretti E, Santoro A, et al. Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2003 Feb;148(2):193-201.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais da amostra estudada.

Pt	Sexo	Idade	Fumo	PHip	IMC	CA	HAS	DM	CT↑	HDL↓	TG↑	LDL↑	HOMA	MA	PCRus↑	Ativid	HVE
1	F	24	0	0	42,0	122	0	0	1	0	0	1	3,94	0	0	1	0
2	M	37	0	0	28,7	104	1	0	1	0	0	1	2,23	0	0	0	0
3	M	39	0	0	30,5	.	0	0	1	0	0	1	1,62	0	0	0	0
4	F	40	0	0	35,8	113	1	0	1	0	0	1	3,14	1	0	1	0
5	M	40	1	1	20,5	72	0	0	1	0	0	0	3,71	0	0	1	1
6	F	41	0	0	20,4	77	1	0	0	0	0	0	0,37	0	0	1	0
7	M	42	1	0	25,1	95	0	0	1	0	0	1	0,62	0	0	0	1
8	F	42	0	0	22,0	82	0	0	0	0	0	0	0,92	0	0	0	0
9	F	42	1	0	23,1	85	1	0	1	0	1	1	0,23	0	0	1	0
10	M	43	1	0	28,7	100	1	1	0	0	0	0	20,87	1	1	1	0
11	F	43	0	0	30,8	110	1	1	0	1	1	0	0,31	0	0	1	0
12	F	43	1	0	27,6	87	0	0	0	0	0	0	4,60	0	0	1	0
13	F	44	0	0	24,2	84	0	0	0	0	0	0	0,74	0	0	1	0
14	M	44	0	0	32,0	108	1	1	1	1	1	1	90,88	0	0	1	0
15	M	44	0	0	28,0	93	0	0	1	0	1	1	1,56	0	0	1	0
16	F	45	1	0	26,9	92	0	0	1	0	0	1	0,21	0	0	0	0
17	M	45	0	0	26,2	91	1	0	0	0	0	0	0,29	1	0	0	1
18	F	46	1	0	21,8	80	0	0	0	0	0	0	0,74	0	0	0	0
19	M	47	1	0	28,2	95	0	0	0	1	0	0	0,54	0	0	1	0
20	M	48	0	1	24,2	97	1	0	0	1	0	0	0,14	0	0	0	0
21	F	48	1	0	30,9	90	0	1	1	0	1	0	1,13	0	1	0	1
22	F	49	0	0	27,4	83	1	0	1	0	0	1	0,82	0	0	0	0
23	F	49	0	0	28,7	94	0	0	0	0	0	0	3,95	0	0	0	0
24	F	50	0	0	29,9	97	1	0	1	0	1	1	1,14	0	0	0	0
25	M	50	1	0	25,5	94	0	0	0	1	0	0	0,72	0	0	1	0
26	M	51	1	0	27,2	107	0	0	0	0	0	0	0,98	0	0	0	0
27	M	53	0	0	24,8	99	1	0	0	0	0	0	0,63	0	0	0	1
28	M	54	1	1	32,7	108	1	1	1	1	1	1	1,09	1	1	0	1
29	F	54	0	1	29,4	106	0	1	0	0	0	0	5,23	0	1	1	0
30	M	54	0	0	35,7	106	1	1	0	0	0	0	0,59	0	0	0	0
31	M	55	0	0	48,9	152	1	1	1	1	1	1	.	0	0	1	1
32	M	56	0	0	36,1	118	1	0	0	0	0	0	1,62	0	0	1	0
33	M	57	0	0	29,8	99	1	0	0	1	1	0	1,39	1	0	0	0
34	M	57	1	1	26,0	96	1	0	1	0	0	1	0,84	0	1	0	1
35	F	58	1	0	28,2	98	0	0	0	0	0	0	0,42	0	0	1	1
36	F	58	0	0	26,8	86	1	0	1	0	0	1	1,45	0	0	0	1
37	M	58	1	0	23,9	99	1	0	0	0	0	0	1,38	0	0	0	1
38	M	61	0	0	25,6	96	1	0	1	0	0	1	0,34	0	0	0	0
39	M	64	0	0	26,1	98	0	0	1	0	0	1	1,54	0	0	0	0
40	F	64	0	0	32,8	99	1	0	0	0	0	0	1,56	0	1	0	0
41	M	65	0	0	24,2	91	1	0	0	0	0	0	0,97	0	0	0	1
42	F	66	1	0	31,8	109	1	0	0	0	1	0	0,70	0	0	0	0
43	M	68	1	1	29,5	115	0	0	1	0	1	0	0,53	0	1	1	1
44	F	69	0	0	30,2	93	1	0	1	0	0	1	.	0	0	0	1

F = feminino; M = masculino; PHip = pan-hipopituitarismo; IMC = índice de massa corporal (kg/m²); CA = circunferência abdominal (cm); HOMA = HOMA-IR (homeostase mode assessment, insulin resistance); MA = microalbuminúria; PCRus = proteína C-reativa ultrasensível; ativid = acromegalia ativa, definida conforme critérios descritos na seção *Pacientes e Métodos*; HVE = hipertrofia ventricular esquerda.

1 = presente

0 = ausente

Tabela 2 – Principais características da amostra de acordo com a atividade da acromegalia.

	Ativa	Inativa	p
masc	10	14	
fem	8	11	
idade	46,4 +- 9,4 /mediana 44	52,6 +- 8,9 /mediana 51	0,036
IMC	29,9 +- 7,18 /mediana 28,4	27,3 +- 3,14 /mediana 26,9	0,169
CA	101,5 +- 19,0 /mediana 98,5	95,1 +- 7,7 /mediana 96	0,192
HAS	8/18 (44,4%)	16/25 (64%)	0,208
DM	5/18 (27,7%)	2/25 (8%)	0,087
Tabagismo	8/18 (44,4%)	9/25 (36%)	0,848
CT	192,6 +- 49,4/ mediana 189	196,5 +- 37,9/ mediana 202	0,781
HDL	54,17 +- 20,3 / mediana 48,5	55,1 +- 12,9 / mediana 54	0,863
LDL	108,8 +- 35,8/ mediana 118,5	118,1 +- 34,0/ mediana 118,8	0,397
TG	147,9 +- 119,7/ mediana 102,5	116,3 +- 54,3/ mediana 112	0,305
HOMA	7,95 +- 21,9/ mediana 1,09	1,09 +- 0,79/ mediana 0,95	0,412
MA24h	52,2 +- 187,6/ mediana 0,1	28,7 +- 88,7/mediana 0,1	0,821
PCRus	1,51 +- 2,35/ mediana 0,53	2,23 +- 3,69/ mediana 0,51	0,34
HVE	4/18 (22,2%)	10/25 (40%)	0,337

Tabela 3. Número médio de fatores de risco cardiovascular presentes nos pacientes, conforme a atividade da acromegalia.

	N	Nº médio de FR*
Acro ativa	24	2,45
Acro inativa	16	2,31

- $p = 0,747$

Tabela 4. Estratificação de risco cardiovascular dos pacientes acromegálicos de acordo com o Escore de Framingham.

Paciente	Escore	Risco DAC 10 anos	Classificação Risco
1	-11	1%	Baixo
2	1	4%	Baixo
3	2	4%	Baixo
4	-5	1%	Baixo
5	6	11%	Moderado
6	-4	1%	Baixo
7	-2	1%	Baixo
8	2	4%	Baixo
9	6	6%	Baixo
10	-2	1%	Baixo
11	3	6%	Baixo
12	10	11%	Moderado
13	-2	1%	Baixo
14	6	11%	Moderado
15	1	4%	Baixo
16	3	3%	Baixo
17	1	4%	Baixo
18	-2	1%	Baixo
19	3	6%	Baixo
20	0	3%	Baixo
21	4	4%	Baixo
22	-1	2%	Baixo
23	0	2%	Baixo
24	8	8%	Baixo
25	3	6%	Baixo
26	5	9%	Baixo
27	2	4%	Baixo
28	11	33%	Alto
29	2	4%	Baixo
30	13	17%	Moderado
31	10	27%	Alto
32	6	11%	Moderado
33	6	11%	Moderado
34	7	14%	Moderado
35	5	9%	Baixo
36	10	11%	Moderado
37	4	4%	Baixo
38	8	18%	Moderado
39	4	7%	Baixo
40	6	6%	Baixo
41	2	4%	Baixo
42	14	20%	Moderado
43	7	14%	Moderado
44	10	11%	Moderado

Tabela 5: Médias de parâmetros bioquímicos de atividade da acromegalia conforme a presença ou ausência de hipertrofia ventricular esquerda (teste Mann-Whitney).

	IGF-1(ng/mL)	GH basal(ng/mL)	Nadir TTG(ng/mL)
Com HVE	265,9	1,44	1,04
Sem HVE	506,0	4,28	2,22
p	0,055	0,052	0,167

Tabela 6. Níveis médios de renina, aldosterona e relação aldosterona-renina em pacientes hipertensos e normotensos. Teste de Mann-Whitney.

	n	Renina (ng/mL/h)	Aldosterona (ng/dL)	relação AR
Hipertensos	25	2,31	14,3	25,2
Normotensos	19	6,08	14,6	7,44
p		0,01	0,92	0,11

Tabela 7. Correlação de Pearson entre IGF-1 e as variáveis microalbuminúria e HOMA em escala logarítmica.

	Log microalbuminúria	Log HOMA
IGF-1 (<i>r</i>)	0,326	0,419
<i>p</i>	0,037	0,006

Figura 1 Correlação de Pearson entre IGF-1 e microalbuminúria.

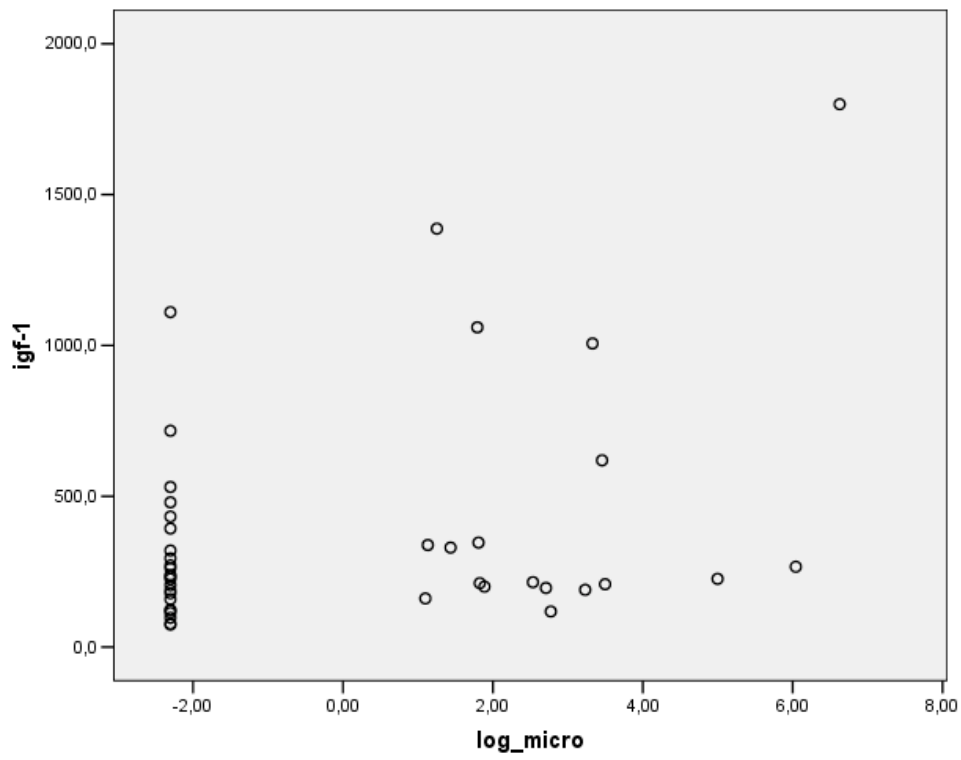
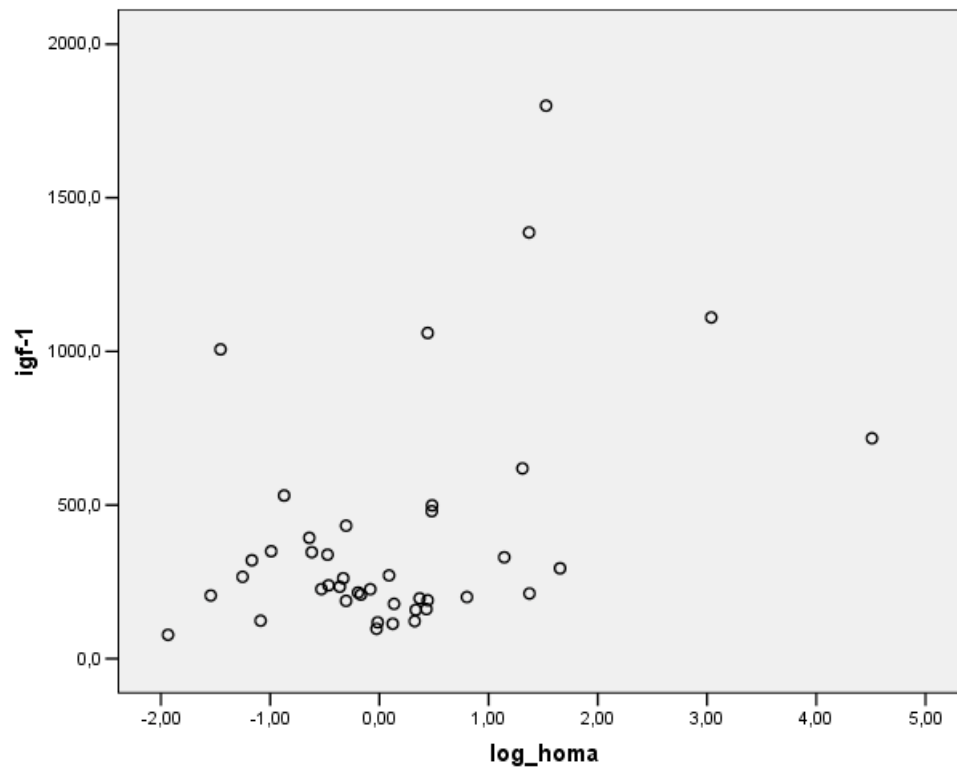


Figura 2 Correlação de Pearson entre IGF-1 e índice HOMA.



ORIGINAL ARTICLE

**ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN A
GROUP OF 44 ACROMEGALIC PATIENTS**

Fedrizzi D, Czepielewski MA

Short title: Cardiovascular risk factors in acromegaly

Neuroendocrinology Unit, Endocrinology Service,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Graduate Program in Medical Sciences: Endocrinology
Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondence:

Daniela Fedrizzi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

R. Ramiro Barcellos, 2350, prédio 12, 4º Andar – Serviço de Endocrinologia

90035-003 – Porto Alegre – RS – Brazil

E-mail: danifedrizzi@hotmail.com

Fax: +55 51 2101-8777

ABSTRACT

Acromegaly has several complications on the cardiovascular system, especially hypertension. **Objectives:** To evaluate clinical characteristics and laboratorial cardiovascular risk markers of a group of patients with acromegaly and to determine whether they are correlated with presence of hypertension and disease activity. **Study design:** Uncontrolled cross-sectional study. **Patients and Methods:** Forty-four patients with active or inactive acromegaly being followed at the Neuroendocrinology Clinic of the HCPA were submitted to clinical assessment, laboratory tests (biochemical parameters for acromegaly control, lipid profile, renin, aldosterone, 24-hour microalbuminuria, ultrasensitive C-reactive protein), and echocardiography. **Results:** The prevalence rates found in the sample were as follows: active acromegaly, 40.9%; hypertension, 56.8%; diabetes mellitus, 18.2%; obesity, 29.5%. Patients with active disease did not have the highest number of cardiovascular risk factors when compared with healed individuals. There were no correlations between disease activity and presence of hypertension, renin and aldosterone levels, or us-CRP. Patients with left ventricular hypertrophy had lower levels of GH and IGF-1 (nonsignificant p). There was correlation between acromegaly activity and microalbuminuria levels and HOMA index. **Conclusions:** There is no greater aggregation of cardiovascular risk factors in active acromegaly; there is correlation between disease activity and non-traditional cardiovascular risk parameters – microalbuminuria and insulin resistance.

KEYWORDS

Acromegaly; hypertension; cardiovascular risk; microalbuminuria.

Introduction

Acromegaly is an endocrine disease resulting from the systemic consequences of growth hormone (GH) excess in individuals that already reached their final height. The most widely known characteristic of the disease is facial and somatic disfigurement caused by growth of soft tissues: enlargement of the hands, feet, jaw, nose, lower lip, and skinfolds. Excess of GH also causes severe systemic manifestations, such as orthopedic and cardiovascular problems, sleep apnea and increased frequency of colon carcinoma.

Chronic hypersomatotropism results in major structural and functional changes in the cardiovascular system. In fact, cardiovascular deaths are the main contributors to increased mortality rates in acromegaly[1-8]. At diagnosis, arrhythmias, hypertension and valve diseases are present in up to 60% of patients[4]. Disease course may lead to concentric myocardial hypertrophy and diastolic heart failure[4]. About half of patients with active acromegaly are hypertensive, and half of these have evidence of left ventricular dysfunction[9]. The coexistence of hypertension and coronary artery disease accounts for most part of cardiovascular impairment found in patients with acromegaly. A disease-specific cardiomyopathy, mediated by excess of GH and IGF-1 is also usually present[9]. The effective control of these hormone levels results in overall improvement in cardiovascular function.

Although much is known about the consequences of acromegaly on the cardiovascular system, many aspects are still controversial. One of the

most obscure issues as to the pathogenesis of the cardiovascular disease in the acromegalic patient is hypertension. Hypertension is considered as one of the most important prognostic factors for mortality in acromegaly, which was definitely established after the study by Holdaway et al.[1]. Despite not being the only responsible for the occurrence of ventricular dysfunction and heart failure in acromegaly, the coexistence of hypertension worsens the effects of acromegalic cardiomyopathy[10]. The prevalence of hypertension in patients with acromegaly ranges between 18-60% in different series, and its incidence is higher than in the general population. In a study of 200 acromegalic patients, prevalence of hypertension reached 46% of patients[11]. However, despite its importance, the physiopathologic mechanisms of hypertension in acromegaly have not been well established. Several mechanisms have been postulated: changes in regulation of sodium and water, coexistence of changes in glycemic homeostasis and insulin resistance, changes in the renin-angiotensin-aldosterone system, disorders in peripheral vascular resistance, and changes in atrial natriuretic peptide[3, 12].

One of the mechanisms that probably contributes decisively to induce hypertension in acromegaly is increased plasma volume[3]. This hypothesis is based on evidence that there is an increase in the total pool of sodium exchanges both in normotensive and in hypertensive acromegalic patients, as there is direct relationship between the pool of sodium exchanges and pressure levels[3]. It has been initially supposed that blood volume and sodium are submitted to variations in aldosterone secretion, but this has not been clearly demonstrated in the literature. Normal levels of aldosterone have been found both in normotensive and in hypertensive acromegalic patients[3].

Renin plasma activity was also normal in most studies, and there was no relationship between renin levels and disease activity or arterial pressure levels[3]. However, more recently an association between hypertension and polymorphisms in the *CYP11B2* gene has been described in acromegalic patients[13]. This gene accounts for the regulation of aldosterone-synthetase enzyme activity, and mutations of this gene have been related to presence of hypertension and abnormalities in the synthesis and secretion of aldosterone. The team of Mulatero et al. conducted a study in which they found a significant increase in systolic pressure levels in acromegalic patients with C-344T *CYP11B2* polymorphism[13].

Acromegalic patients also experience atherosclerosis and ischemic heart disease. A Finnish study published in 2005, for example, reported coronary artery disease as the cause of death in 13% of cases and cerebrovascular disease in 8% of cases, a higher percentage than other heart diseases, neoplasms and accidents[14]. In another study, carotid artery intimal-medial thickness was evaluated in 45 patients with acromegaly, either healed or not, and in 30 controls paired by age and gender; there was increased thickness of this vascular layer in the patients, irrespective of the biochemical status of the disease[15]. However, the prevalence of well defined atherosclerotic plaques did not differ between both groups[15]. In fact, the most specific data on heart disease in acromegalic patients to present time are mainly from autopsy series. Two recent studies have investigated the role of atherosclerosis in acromegaly by measuring the calcium score using computed tomography; one of the studies was prospective. Tomographic findings were compared to Framingham Score – a widely known classification, although rarely

used in the context of acromegaly. The evidence presented in these studies suggests that patients with acromegaly are likely to be subject to the same heart risk factors than individuals without acromegaly, according to Framingham's classification[16, 17].

Given the importance of cardiovascular disease in acromegaly and the permanence of a number of issues that are still not clear in its genesis, it is necessary to have a better understanding of how it occurs, its frequency and of which factors are common between patients. Bearing these objectives in mind, a wide evaluation of heart risk factors in our population of acromegalic patients was performed. In addition to evaluating the frequency of the main traditional cardiovascular risk factors – hypertension, diabetes, obesity, abdominal obesity, dyslipidemia, smoking – other characteristics related to cardiovascular disease were sought, such as inflammatory activity (measured by ultrasensitive C-reactive protein) and microalbuminuria. The relationship between the somatotrophic and the renin-aldosterone axes was also evaluated, with the aim of better understanding the characteristics of hypertension in acromegalic patients. These data may be useful to raise new hypotheses and new lines of research in acromegalic cardiovascular disease, which is still the main cause of death in patients.

Objectives:

- To assess the clinical characteristics, using a cardiovascular focus, of a group of patients with acromegaly being followed at the Neuroendocrinology Clinic of the HCPA.
- To determine whether or not the characteristics are correlated with presence of hypertension and activity of acromegaly.

Study design: Uncontrolled cross-sectional study

Surveyed factors:

- Prevalence of hypertension in the sample
- Prevalence of cardiovascular risk factors in the sample
- Aggregation of cardiovascular risk factors according to disease activity
- Evaluation of biochemical and hormonal factors according to disease activity

Participants: Forty-four patients with acromegaly being followed at the Endocrinology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Inclusion criteria:

- Current or previous acromegaly (inactive acromegaly documented by transoperative presence of adenoma, as well as histological confirmation and GH-positive adenoma on immunohistochemistry)
- Agreement to participate in the study

Exclusion criteria:

- Clinical conditions that prevented changes in anti-hypertensive regimen and/or suspension of diuretics (severe heart failure, severe hypertension, renal failure)
- Refusal to voluntarily participate in the study
- Non-reliability in adherence to clinical protocols

Flowchart

The patients were asked to participate in the study during routine medical visit at the Neuroendocrinology Clinic of the HCPA, after being informed about the nature of the study. All participants signed a consent term. We included all patients who agreed to participate, including patients with active acromegaly and patients with healed or remitted disease. Among these, there was a small group with controlled hypopituitarism, receiving hormonal supplementations appropriated to each case.

The next step was clinical assessment, which consisted of anamnesis focused on acromegaly, weight and height measurement, abdominal circumference, blood pressure, and routine clinical heart examination. Patients who were using ACE inhibitors, angiotensin II blockers or diuretics, and whose clinical condition allowed, had these drugs suspended and replaced, if necessary, by antihypertensive drugs of different pharmacological classes. This procedure was necessary to prevent interference with later dosages of renin

and aldosterone. Next, a new visit was scheduled, with at least a 1-month interval, to collect these exams. For patients who were not using any antihypertensive drug of previously mentioned classes, a close date was scheduled to perform fasting blood collection. Concomitantly, all the patients were requested to perform two-dimensional Doppler echocardiography at the HCPA.

All patients were assessed as to presence of the following comorbidities: diabetes mellitus, hypertension, smoking, and obesity. The following biochemical and hormonal dosages were performed: IGF-1, OGTT for GH and blood glucose, basal insulin, total cholesterol, HDL, triglycerides, creatinine, potassium, ultrasensitive C-reactive protein, 24-hour microalbuminuria, renin, and aldosterone.

Acromegaly healing/remission criteria were GH nadir < 1.0 ng/mL in OGTT, basal GH below 2.5 ng/mL, and normal IGF-1 for age and gender[18]. Patients with elevated IGF-1 for age and gender or basal GH above 2.5ng/mL or GH nadir above 1.0ng/mL were considered with active disease. Patients under use of antihypertensive drugs or whose systolic levels were \geq 140mmHg or diastolic levels \geq 90 mmHg were considered hypertensive[19]. Obesity was considered as BMI over 30 kg/m²[20]; criteria for abdominal obesity were abdominal circumference above 80 cm in women and above 94 cm in men[21]. Patients who consumed nicotine cigarettes on a regular basis during the period of data collection were considered smokers. Conventional criteria were used for the diagnosis of diabetes mellitus (fasting glucose > 126 mg/dL at two measurements or glucose after OGTT > 200mg/dL), or current use of oral

antidiabetics or insulin[21, 22]. HOMA-IR calculation was made by the following:
[glucose(mmol) x 18 x insulin (μ UI/mL)] \div 22,5.

Cardiac ultrasound scans were performed in equipment with adult-type 3MHz transducers. The following parameters and echocardiographic measures were evaluated: ejection fraction, parietal thicknesses, left ventricular mass, contractility, valves. Left ventricular mass index (LVMI) \geq 110g/m² for women and 135g/m² for men was considered as increased left ventricular mass[23].

The patients were classified as to presence of cardiovascular risk factors, which included obesity, diabetes mellitus, smoking, low HDL, high LDL, hypertension, abdominal obesity. Obesity, abdominal obesity, hypertension and diabetes mellitus were classified according to the criteria mentioned above. Altered indexes were total cholesterol above 200 mg/dL, HDL-cholesterol \leq 40 mg/dL, LDL-cholesterol above 130 mg/dL and triglycerides above 150 mg/dL[21, 24].

Laboratory tests were performed in fasting and upright patients; peripheral blood samples were collected at unit 16, where the Neuroendocrinology clinic is located. Renin and aldosterone samples were collected individually and immediately sent for centrifugation and freezing. The following diagnostic kits were used for laboratory dosages:

- IGF1: DSL - Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas,USA. Normal range: 78 – 258ng/mL (above 50yr) and 101 – 303ng/mL (through 50yr);
- GH: Euro/DPC – SIEMENS - Llanberis, United Kingdom. Normal range: 0,5 – 5,0ng/mL;

- Glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, creatinine, sodium, potassium and microalbuminuria: Modular P - Roche Diagnostics, Mannheim, Germany. Normal range for microalbuminuria: normoalbuminuria < 30mg/24h; microalbuminuria 31-300mg/24h; macroalbuminuria >300mg/24h;
- Insulin: Modular E - Roche Diagnostics, Mannheim, Germany. Normal range: 2,3 a 24,9 μ UI/mL;
- Renin: Adaltis - Casalecchio di Reno, Italy. Normal range for orthostatic position: 0,98 – 4,18ng/mL/h;
- Aldosterone: DSL - Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas,USA. Normal range for orthostatic position: 3,81 – 31,33ng/dL;
- Ultrassensitive CRP: Nefelometer - Dade Behring, Marburg, Germany. Normal range: < 1,0mg/dL = low cardiovascular risk; 1,0 – 3,0mg/dL = moderate cardiovascular risk; > 3,0mg/dL = high cardiovascular risk.

Statistical Analysis

Data were entered in an Excel database and further transferred to SPSS version 13.0, where they were analyzed.

Categorical variables were described by their absolute and relative frequencies, and quantitative variables by average and standard deviation.

The Mann-Whitney test was used for comparisons between variables as they had asymmetrical distributions. Spearman's correlation was used for correlations between variables with asymmetrical distributions, and Pearson's correlation for variables with normal distribution.

Ethical Considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of HCPA (No. 05-513). All the patients signed a consent form, whose model is attached at the end of the dissertation.

Results

1. Characteristics of the sample

Of the 44 patients, 24 were men and 20 were women. The patients' age varied from 24 to 69 years old with a mean of 50 years. The body mass index (BMI) ranged between 20.4 and 48.9 kg/m², with mean BMI of 28.6 kg/m². Of the 44 patients, 13 had BMI above 30 kg/m², characterizing obesity according to the World Health Organization (WHO) criteria. Presence of abdominal obesity was defined by measurement of abdominal circumference. Twenty-two men had this information available; of these, 20 had increased abdominal circumference (82.6%). Among women, prevalence of abdominal obesity was 85% (18 cases out of 20 women).

Prevalence of hypertension in the sample was 56.8% (25 patients). The criteria for hypertension are listed in the section Patients and Methods. Prevalence of diabetes mellitus was 18.2%. Prevalence of active acromegaly was 40.9%. Fourteen patients had left ventricular hypertrophy (31,8%). Prevalences of lipid disturbances were as follows: high total cholesterol: 47,7% (21/44); low HDL cholesterol: 18,2% (8/44); high LDL cholesterol: 40,9% (18/44); high

triglycerides: 25% (11/44). Eight of 44 patients had elevated HOMA index (18,2%), 5 of 44 patients had albumin excretion levels indicating microalbuminuria (11,4%) and 7 patients (15,9%) had elevated usCRP. Among the patients who had already been treated, 16 had some degree of hypopituitarism: 12 had hypogonadism, 10 had hypothyroidism and 1 had hypocortisolism. These patients had their hormonal deficiencies controlled with testosterone, levothyroxin and prednisone. Two of these patients had hypopituitarism and low IGF-1 levels, defining GH deficiency. Both were 48-year old. One of them was a woman who had also obesity, elevated abdominal circumference, DM2, high triglyceride levels, high total cholesterol, LVH and elevated usCRP. The other was a man who had elevated abdominal circumference without obesity (defined by BMI), hypertension, high total cholesterol, high LDL cholesterol, LVH and elevated plasma renin activity.

Table 1 and 2 show the main characteristics of the 44 patients and mark the presence or absence of each cardiovascular risk factor for every patient.

2. Aggregation of cardiovascular risk factors

The patients were evaluated according to presence of traditional cardiovascular risk factors, as described in the section Patients and Methods, and classified according to number of risk factors. Table 4 shows the Framingham score for each patient. There was no correlation between number of risk factors and basal GH ($r = 0.102$; $p = 0.53$) or IGF-1 levels ($r = - 0.01$; $p = 0.95$). There was also no difference between number of cardiovascular risk factors and current activity of acromegaly ($p = 0.747$) (Table 3).

3. Hypertension, ventricular hypertrophy and disease activity

Relationship between presence of hypertension and acromegaly activity was investigated. The *t* test did not show difference between IGF-1 and basal GH means in normotensive and hypertensive patients. Normotensive patients had medium IGF-1 389,1ng/mL; hypertensive patients had medium IGF-1 382,3ng/mL ($p = 0,95$). For basal GH, media were 3,6ng/mL in normotensive patients and 2,33ng/mL in hypertensive ones ($p = 0,41$).

There was a trend to a statistically significant difference between IGF-1 (506,0ng/mL in patients without LVH and 265,9ng/mL in patients with LVH; $p=0,055$ Mann-Whitney) and basal GH levels (4,28ng/mL in patients without LVH and 1,44ng/mL in patients with LVH; $p=0,052$ Mann-Whitney), surprisingly higher in patients without left ventricular hypertrophy (LVH). There was no difference regarding nadir GH during OGTT (table 5).

4. Correlations between hormonal and biochemical levels, disease activity and hypertension

4.1. Renin-aldosterone axis and disease activity

Firstly, presence or not of correlations between renin and aldosterone levels, and the relationship between aldosterone-renin and disease activity and presence or not of hypertension in the sample were tested. Spearman's test was used because the variables had asymmetrical variables.

There was no correlation between renin and IGF-1 ($r = -0.115$; $p = 0.457$), basal GH ($r = -0.114$; $p = 0.462$) or nadir OGTT ($r = -0.180$; $p = 0.286$).

There was also no significant correlation between aldosterone or aldosterone-renin ratio and the same parameters of acromegaly activity. For correlation between aldosterone and IGF-1: $r=0,029$; $p=0,855$. For correlation between aldosterone and basal GH: $r= -0,148$; $p=0,344$. For the correlation between aldosterone and OGTT nadir: $r= -0,131$; $p=0,438$. These were the results for the correlations with ARR: for IGF-1, $r=0,09$ and $p=0,571$; for basal GH, $r=0,09$ and $p=0,570$; for OGTT nadir, $r=0,160$ and $p=0,344$.

4.2. Renin-aldosterone axis and hypertension

There were no significant relationships or differences between the hypertensive and normotensive groups regarding aldosterone levels and aldosterone-renin ratio. There was only difference in renin levels between hypertensive patients ($2,31\text{ng/mL/h}$) and normotensive patients ($6,08\text{ng/mL/h}$), with a significant p ($0,01$ Mann-Whitney) (Table 6).

4.3. Microalbuminuria, HOMA and us-CRP vs. acromegaly activity and hypertension

There was no statistical difference between microalbuminuria and ultrasensitive C-reactive protein levels between hypertensive and normotensive patients (MA in normotensive patients= $2,72\text{mg}/24\text{h}$; MA in hypertensive patients= $64,2\text{mg}/24\text{h}$; $p=0,14$ Mann-Whitney. usCRP in normotensive patients= $1,74\text{mg}/\text{dL}$; usCRP in hypertensive patients= $2,05\text{mg}/\text{dL}$; $p=0,76$), or

between patients with active and inactive acromegaly (MA in active disease=52,2mg/24h; MA in inactive disease=28,7mg/24h; $p=0,821$. usCRP in active disease=1,51mg/dL; usCRP in inactive disease=2,23mg/dL; $p=0,34$). There were also no correlations between the aforementioned variables and presence or absence of hypertension using non-parametric correlation (Spearman).

Since the microalbuminuria values had a very extreme variation, a second analysis was performed, using the variable microalbuminuria at a logarithmic scale. There was a correlation between IGF-1 and microalbuminuria levels, and also between IGF-1 and HOMA index (also at a logarithmic scale due to the range of variation in values). Results: between IGF-1 and log MA: $r=0,326$, $p=0,037$; between IGF-1 and log HOMA: $r=0,419$, $p=0,006$ (Table 7 and figures 1 and 2).

Discussion

This study aimed at evaluating the main characteristics, from the cardiovascular perspective, of a group of acromegalic patients. It is an equally distributed group in terms of gender, but there was a prevalence of older age groups (mean 51 years, and most patients were in the age group between 40-70 years). The sample was mostly comprised of patients with abdominal obesity (more than 80% of patients of both genders). Prevalence of obesity, according to the BMI, was also high – nearly 30%. There was a high prevalence of hypertension, compatible with the prevalence described in the literature (between 18-60%)[8, 11, 25], and a relatively low prevalence of diabetes, but also compatible with previous reports (between 16-46%)[26]. Of the 44 patients, 18 (40.9%) had compatible indexes with active acromegaly.

The available literature shows a cardiovascular risk profile associable with acromegaly[2-8, 27]. It is known that acromegalic patients develop acromegalic cardiomyopathy, hypertension and diabetes, in addition to other complications[6, 28]. Surprisingly, patients with active acromegaly did not have a higher number of cardiovascular risk factors. In fact, there was no statistically significant difference between the groups (active vs. inactive acromegaly). A likely explanation for this finding is the fact that our sample has a large proportion of older patients, many of whom have had healed acromegaly for several years. That is, the effect of GH excess is no longer present in these patients, but aging itself could account for increased number of cardiovascular risk factors. In addition, a small number of patients with healed acromegaly had hormonal values suggesting GH deficiency (3/26, or 11,5% of patients with

inactive disease), which may also partly contribute to increased cardiovascular risk.

Special attention was given to hypertension as it is crucial to understand acromegalic heart disease. Despite not being the only responsible for cardiac involvement in acromegaly, the coexistence of high blood pressure levels worsens the effects of acromegalic cardiomyopathy[10]. There were no differences between hypertensive and normotensive acromegalic patients regarding GH and IGF-1 levels. The literature describes increased prevalence of hypertension in acromegalic patients, and prevalence of hypertension in acromegaly ranges between 18-60% according to the series[3, 11]. The disagreement between the classical findings and those found in this study could also be explained by the heterogeneous age group of the sample. Younger patients with active acromegaly and older patients with inactive acromegaly were assessed, which made the prevalence rates of hypertension equivalent between both groups. This hypothesis was corroborated by greater importance of the age factor in the development of hypertension and left ventricular hypertrophy in the sample. There was also no difference between hormonal levels of patients with and without left ventricular hypertrophy, differently from the literature[29-32]. Nevertheless, a trend to such difference could be admitted, with greater IGF-1 levels in patients without LVH ($p=0,055$), and this may also be explained by the age factor.

Previous studies have associated GH and IGF-1 excess with increased activity of the renin-aldosterone axis in acromegaly, such as the recent study by Mulatero et al.[3, 13]. Increased renin and aldosterone levels and/or activity could be responsible for occurrence of hypertension in patients

with acromegaly. However, there was no correlation between GH and IGF-1 levels and renin and aldosterone levels. Analysis of renin, aldosterone and aldosterone-renin ratio in hypertensive and normotensive patients showed higher levels of renin in normotensive acromegalic patients. Hypertensive acromegalic patients had mean renin activity of 2.31ng/mL/h, while normotensive patients had mean renin activity of 6.08ng/mL/h ($p = 0.01$). It is important to stress that all the drugs interfering with the renin-aldosterone axis were excluded from hypertensive patients at least 1 month before hormonal dosages. Lower renin levels in hypertensive patients, compared to normotensive ones, could suggest a relative plasma volume expansion in hypertensive patients, caused from GH excess, with elevated arterial pressure levels.

Over the past years other heavily implied elements in the occurrence of cardiovascular disease have been brought about. The hypothesis of atherosclerosis as inflammatory disease has gained importance[33], and alternative markers of cardiovascular disease have been suggested, of which the most widely used in practice is ultrasensitive C-reactive protein. Microalbuminuria has also stood out as an important marker of cardiovascular disease[34, 35]. Microalbuminuria was known to be implied in increased risk of morbid cardiovascular events in diabetic patients[36], and over the past years the same relationship has been established in non-diabetic patients[34, 37]. There are data showing increased levels of albuminuria in acromegaly[38]. The analysis of data regarding microalbuminuria at a logarithmic scale, aiming at homogenization due to the large variation found in results, showed presence of a weak but statistically significant correlation ($r = 0.326$) between IGF-1 and

microalbuminuria levels. There is evidence that acromegaly has a major effect on the kidney, more exactly on glomerular filtration and renal plasma flow[39], and this effect is a consequence of IGF-1 activity[40]. There is still a debate over whether IGF-1 renal activities result from its direct effect on IGF-1 receptors or from its insulin-like activity[39]. In 2007, Reddy et al. identified the expression of GH functional receptors in glomerular podocytes in rats, suggesting the occurrence of renal effects directly related to GH, not only to IGF-1[41]. Although our findings do not allow etiological hypotheses about the renal effects of the somatotrophic axis, they are in agreement with similar findings in another group of acromegalic patients[38]. Considering the previously mentioned implications of increased renal albumin excretion in the occurrence of cardiovascular events, it is possible to claim that acromegaly increases cardiovascular risk in patients.

Similarly, analysis of insulin resistance in our patients, measured by the HOMA-IR index, also showed correlation between this and the IGF-1 levels ($r = 0.419$). Similar results, associating acromegaly activity with presence of insulin resistance, have been recently described by many research groups[38, 42, 43]. These findings also point to a relationship between acromegaly activity and increased cardiovascular risk. The fact that reduced tolerance to carbohydrates and diabetes mellitus are known to be frequently associated with acromegaly. Acromegalic patients are insulin-resistant both in the liver and in the periphery, showing hyperinsulinemia and increased glucose turnover in postabsorptive states[3]. Hyperinsulinemia and insulin resistance, in turn, are quite known for their deleterious role to the endothelium and to the cardiovascular system as a whole.

Most of our patients had low cardiovascular risk, according to the Framingham classification, although a significant percentage of them had higher risk stratification (12 patients with moderate risk [27,2%] and 2 with high risk [4,54%]). These higher-risk patients may have a higher cardiovascular disease probability, if one considers the additional excess GH/IGF-1 effects. It must be stressed that we found (as well as others had) correlations between IGF-1 levels and microalbuminuria and HOMA index, which are both well-known cardiovascular risk markers. So, active acromegaly together with moderate cardiovascular risk scores may provide a favorable environment to cardiovascular disease. Because of this, one must routinely assess not only acromegaly activity itself, but also the other clinic conditions or risk markers associated with cardiac disease. For instance, a more frequent utilization of the Framingham classification may be highly effective on individualizing acromegaly treatment, searching for secondary prevention and reducing mortality rates of acromegalic patients.

These considerations taken into account, it is possible to say that there is no higher aggregation of cardiovascular risk factors in active acromegalic patients when compared with inactive acromegalic patients; there is also no difference or correlation between biochemical parameters for acromegaly control (GH and IGF-1) and several variables related to occurrence of cardiovascular diseases. On the other hand, there are weak, but significant correlations between IGF-1 and albuminuria levels and insulin resistance, two known markers of cardiovascular risk. We know that there are many factors limiting the interpretation of these findings: small sample size, absence of control group to allow more reliable comparisons between groups, and the

multiplicity of causes and interrelationships between surveyed variables – hypertension, diabetes, left ventricular hypertrophy. However, these findings may serve to generate hypotheses that deserve a better analysis in further studies. The main hypothesis raised by this study is that cardiovascular disease in acromegaly is not likely to have such a close dependence on the biochemical control of the disease, as previously thought. The intention is not to reduce the importance of searching for normalization of somatotrophic secretion in patients. However, attention should be drawn to the fact that acromegalic patients should be assessed, treated and followed in a wider sense. It is a disease whose own epidemiology makes the profile of patients to be predominantly that of plurimetabolic individuals, and this alone would result in high cardiovascular risk.

REFERENCES

- [1] Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):667-74.
- [2] Katznelson L. Current thinking on the management of the acromegalic patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007 Aug;14(4):311-6.
- [3] Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004 Feb;25(1):102-52.
- [4] Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
- [5] Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol.* 2004;3(5):309-18.
- [6] Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev.* 2003 Jun;24(3):272-7.
- [7] Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clinical endocrinology.* 2001 Jun;54(6):791-6.
- [8] Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct;151(4):439-46.
- [9] Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S, ed. *The Pituitary*: Blackwell Publishing 2002:419-54.
- [10] Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Apr;82(4):1047-53.
- [11] Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clinical endocrinology.* 2005 Oct;63(4):470-6.
- [12] Andreassen M, Faber J, Vestergaard H, Kistorp C, Kristensen LO. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with growth hormone disturbances. *Clinical endocrinology.* 2007 May;66(5):619-25.
- [13] Mulatero P, Veglio F, Maffei P, Bondanelli M, Bovio S, Daffara F, et al. CYP11B2 -344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):5008-12.
- [14] Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4081-6.
- [15] Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clinical endocrinology.* 2001 Apr;54(4):515-24.
- [16] Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, et al. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4271-7.

- [17] Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, 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 Oct;91(10):3766-72.
- [18] Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):526-9.
- [19] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., 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 May 21;289(19):2560-72.
- [20] Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S.
- [21] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
- [22] Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3160-7.
- [23] Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension.* 1987 Feb;9(2 Pt 2):II19-26.
- [24] 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) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
- [25] Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R, et al. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical endocrinology.* 1998 Feb;48(2):149-52.
- [26] Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res.* 2001 Nov;34(11):1429-33.
- [27] Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev.* 1994 Oct;15(5):555-73.
- [28] Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J.* 1989 Sep;62(3):185-94.
- [29] Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clinical endocrinology.* 1998 Jul;49(1):101-6.
- [30] Vitale G, Galderisi M, Pivonello R, Spinelli L, Ciccarelli A, de Divitiis O, et al. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass. *Clinical endocrinology.* 2004 Mar;60(3):343-9.
- [31] Casini AF, Araujo PB, Fontes R, Xavier SS, Gadelha MR. [Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Feb;50(1):82-90.

- [32] Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clinical endocrinology*. 2001 Feb;54(2):137-54.
- [33] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
- [34] Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):581-90.
- [35] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama*. 2001 Jul 25;286(4):421-6.
- [36] Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):164-76.
- [37] Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):969-75.
- [38] Baldelli R, De Marinis L, Bianchi A, Pivonello R, Gasco V, Auriemma R, et al. Microalbuminuria and Insulin Sensitivity in Patients with Gh-Secreting Pituitary Tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec 26.
- [39] Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocr Rev*. 1996 Oct;17(5):423-80.
- [40] O'Shea MH, Layish DT. Growth hormone and the kidney: a case presentation and review of the literature. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Aug;3(2):157-61.
- [41] Reddy GR, Pushpanathan MJ, Ransom RF, Holzman LB, Brosius FC, 3rd, Diakonova M, et al. Identification of the glomerular podocyte as a target for growth hormone action. *Endocrinology*. 2007 May;148(5):2045-55.
- [42] Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract*. 2007 Jul-Aug;13(4):363-72.
- [43] Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Moroni C, Esposito V, Ferretti E, Santoro A, et al. Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2003 Feb;148(2):193-201.

Table 1. Clinical and laboratorial characteristics of the sample.

Pt	Sex	Age	Smoke	PHip	BMI	AC	HAS	DM	TC↑	HDL↓	TG↑	LDL↑	HOMA	MA	usCRP↑	Activ	LVH
1	F	24	0	0	42,0	122	0	0	1	0	0	1	3,94	0	0	1	0
2	M	37	0	0	28,7	104	1	0	1	0	0	1	2,23	0	0	0	0
3	M	39	0	0	30,5	.	0	0	1	0	0	1	1,62	0	0	0	0
4	F	40	0	0	35,8	113	1	0	1	0	0	1	3,14	1	0	1	0
5	M	40	1	1	20,5	72	0	0	1	0	0	0	3,71	0	0	1	1
6	F	41	0	0	20,4	77	1	0	0	0	0	0	0,37	0	0	1	0
7	M	42	1	0	25,1	95	0	0	1	0	0	1	0,62	0	0	0	1
8	F	42	0	0	22,0	82	0	0	0	0	0	0	0,92	0	0	0	0
9	F	42	1	0	23,1	85	1	0	1	0	1	1	0,23	0	0	1	0
10	M	43	1	0	28,7	100	1	1	0	0	0	0	20,87	1	1	1	0
11	F	43	0	0	30,8	110	1	1	0	1	1	0	0,31	0	0	1	0
12	F	43	1	0	27,6	87	0	0	0	0	0	0	4,60	0	0	1	0
13	F	44	0	0	24,2	84	0	0	0	0	0	0	0,74	0	0	1	0
14	M	44	0	0	32,0	108	1	1	1	1	1	1	90,88	0	0	1	0
15	M	44	0	0	28,0	93	0	0	1	0	1	1	1,56	0	0	1	0
16	F	45	1	0	26,9	92	0	0	1	0	0	1	0,21	0	0	0	0
17	M	45	0	0	26,2	91	1	0	0	0	0	0	0,29	1	0	0	1
18	F	46	1	0	21,8	80	0	0	0	0	0	0	0,74	0	0	0	0
19	M	47	1	0	28,2	95	0	0	0	1	0	0	0,54	0	0	1	0
20	M	48	0	1	24,2	97	1	0	0	1	0	0	0,14	0	0	0	0
21	F	48	1	0	30,9	90	0	1	1	0	1	0	1,13	0	1	0	1
22	F	49	0	0	27,4	83	1	0	1	0	0	1	0,82	0	0	0	0
23	F	49	0	0	28,7	94	0	0	0	0	0	0	3,95	0	0	0	0
24	F	50	0	0	29,9	97	1	0	1	0	1	1	1,14	0	0	0	0
25	M	50	1	0	25,5	94	0	0	0	1	0	0	0,72	0	0	1	0
26	M	51	1	0	27,2	107	0	0	0	0	0	0	0,98	0	0	0	0
27	M	53	0	0	24,8	99	1	0	0	0	0	0	0,63	0	0	0	1
28	M	54	1	1	32,7	108	1	1	1	1	1	1	1,09	1	1	0	1
29	F	54	0	1	29,4	106	0	1	0	0	0	0	5,23	0	1	1	0
30	M	54	0	0	35,7	106	1	1	0	0	0	0	0,59	0	0	0	0
31	M	55	0	0	48,9	152	1	1	1	1	1	1	.	0	0	1	1
32	M	56	0	0	36,1	118	1	0	0	0	0	0	1,62	0	0	1	0
33	M	57	0	0	29,8	99	1	0	0	1	1	0	1,39	1	0	0	0
34	M	57	1	1	26,0	96	1	0	1	0	0	1	0,84	0	1	0	1
35	F	58	1	0	28,2	98	0	0	0	0	0	0	0,42	0	0	1	1
36	F	58	0	0	26,8	86	1	0	1	0	0	1	1,45	0	0	0	1
37	M	58	1	0	23,9	99	1	0	0	0	0	0	1,38	0	0	0	1
38	M	61	0	0	25,6	96	1	0	1	0	0	1	0,34	0	0	0	0
39	M	64	0	0	26,1	98	0	0	1	0	0	1	1,54	0	0	0	0
40	F	64	0	0	32,8	99	1	0	0	0	0	0	1,56	0	1	0	0
41	M	65	0	0	24,2	91	1	0	0	0	0	0	0,97	0	0	0	1
42	F	66	1	0	31,8	109	1	0	0	0	1	0	0,70	0	0	0	0
43	M	68	1	1	29,5	115	0	0	1	0	1	0	0,53	0	1	1	1
44	F	69	0	0	30,2	93	1	0	1	0	0	1	.	0	0	0	1

F = female; M = male; PHip = panhipopituitarism; BMI= body mass index (kg/m²); AC = abdominal circumference(cm); HOMA = HOMA-IR (homeostase mode assessment, insulin resistance); MA = microalbuminuria; usPCR = ultrasensible C-reactive protein; ativid = active acromegaly, defined according to the criteria described at the section *Patients and Methods*; LVH = left ventricular hypertrophy.

1 = present

0= absent

Table 2 – Main characteristics of the sample according to acromegaly activity.

	active	inactive	p
Male	10	14	
Female	8	11	
Age	46,4 +- 9,4 /median 44	52,6 +- 8,9 /median 51	0,036
BMI	29,9 +- 7,18 /median 28,4	27,3 +- 3,14 /median 26,9	0,169
AC	101,5 +- 19,0 /median 98,5	95,1 +- 7,7 /median 96	0,192
HAS	8/18 (44,4%)	16/25 (64%)	0,208
DM	5/18 (27,7%)	2/25 (8%)	0,087
Smoking	8/18 (44,4%)	9/25 (36%)	0,848
TC	192,6 +- 49,4/ median 189	196,5 +- 37,9/ median 202	0,781
HDL	54,17 +- 20,3 / median 48,5	55,1 +- 12,9 / median 54	0,863
LDL	108,8 +- 35,8/ median 118,5	118,1 +- 34,0/ median 118,8	0,397
TG	147,9 +- 119,7/ median 102,5	116,3 +- 54,3/ median 112	0,305
HOMA	7,95 +- 21,9/ median 1,09	1,09 +- 0,79/ median 0,95	0,412
MA24h	52,2 +- 187,6/ median 0,1	28,7 +- 88,7/median 0,1	0,821
usCRP	1,51 +- 2,35/ median 0,53	2,23 +- 3,69/ median 0,51	0,34
LVH	4/18 (22,2%)	10/25 (40%)	0,337

Table 3. Medium number of cardiovascular risk factors in the patients, according to acromegaly activity.

	n	Medium n° RF*
Active	24	2,45
Inactive	16	2,31

- $p = 0,747$

Table 4. Cardiovascular risk assessment of acromegalic patients according to the Framingham Score.

Patient	Score	10-yr CHD Risk	Risk Classification
1	-11	1%	Low
2	1	4%	Low
3	2	4%	Low
4	-5	1%	Low
5	6	11%	Moderate
6	-4	1%	Low
7	-2	1%	Low
8	2	4%	Low
9	6	6%	Low
10	-2	1%	Low
11	3	6%	Low
12	10	11%	Moderate
13	-2	1%	Low
14	6	11%	Moderate
15	1	4%	Low
16	3	3%	Low
17	1	4%	Low
18	-2	1%	Low
19	3	6%	Low
20	0	3%	Low
21	4	4%	Low
22	-1	2%	Low
23	0	2%	Low
24	8	8%	Low
25	3	6%	Low
26	5	9%	Low
27	2	4%	Low
28	11	33%	High
29	2	4%	Low
30	13	17%	Moderate
31	10	27%	High
32	6	11%	Moderate
33	6	11%	Moderate
34	7	14%	Moderate
35	5	9%	Low
36	10	11%	Moderate
37	4	4%	Low
38	8	18%	Moderate
39	4	7%	Low
40	6	6%	Low
41	2	4%	Low
42	14	20%	Moderate
43	7	14%	Moderate
44	10	11%	Moderate

Table 5: Biochemical parameters of acromegaly activity (medium values) according to the presence or absence of left ventricular hypertrophy (Mann-Whitney test).

	IGF-1(ng/mL)	GH basal(ng/mL)	Nadir GTT(ng/mL)
With HVE	265,9	1,44	1,04
Without HVE	506,0	4,28	2,22
p	0,055	0,052	0,167

Table 6. Renin and aldosterone medium levels and aldosterone-renin relation in hypertensive and normotensive patients. Mann-Whitney test.

	n	Renin(ng/mL/h)	Aldosterone(ng/dL)	ARR
Hypertensive	25	2,31	14,3	25,2
Normotensive	19	6,08	14,6	7,44
P		0,01	0,92	0,11

Table 7. Pearson correlation between IGF-1 and microalbuminuria and HOMA in log scale.

	Log microalbuminuria	Log HOMA
IGF-1 (<i>r</i>)	0,326	0,419
P	0,037	0,006

Figure 1. Pearson correlation between IGF-1 and microalbuminuria.

$r = 0,326$

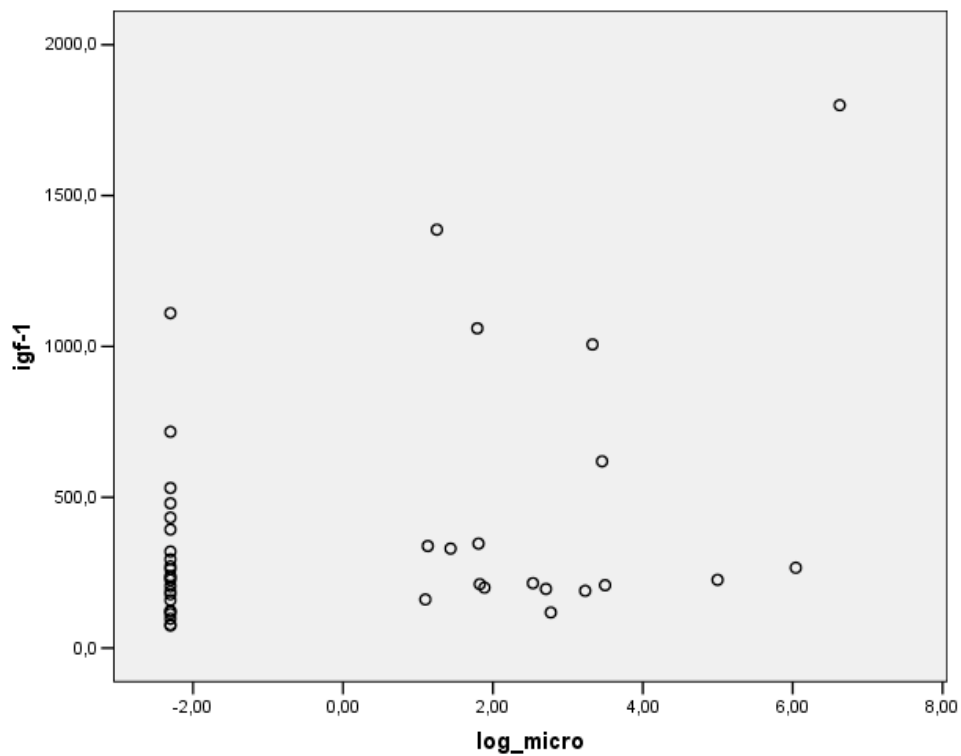
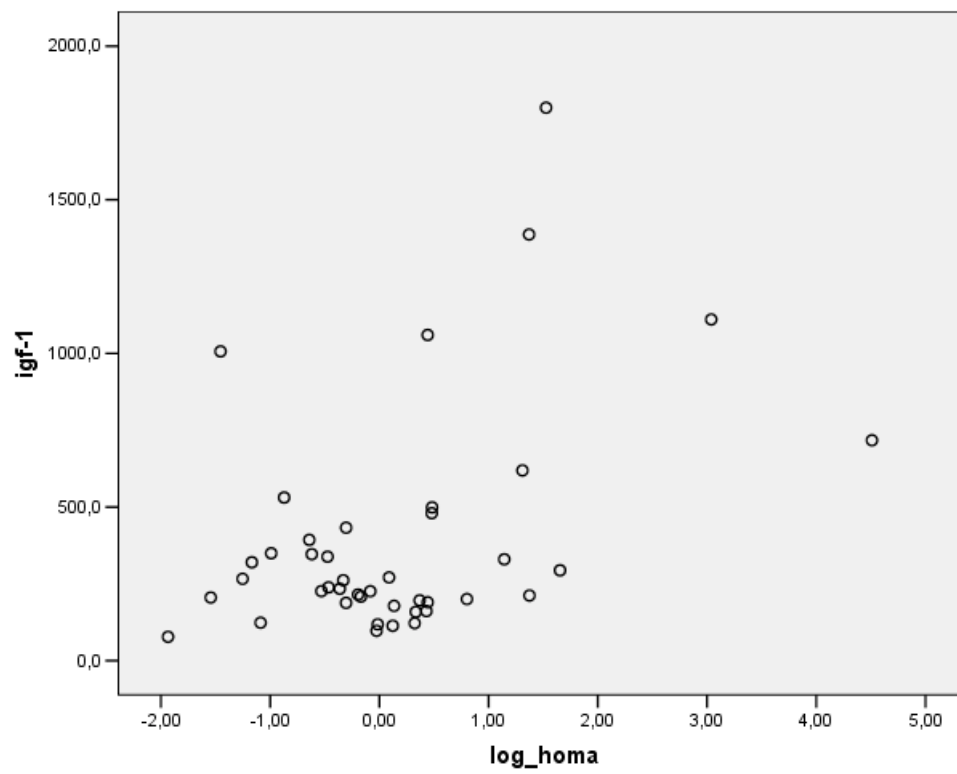


Figure 2. Pearson correlation between IGF-1 and HOMA index.

$r = 0,419$



ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos desenvolvendo um projeto de pesquisa, no Serviço de Endocrinologia, chamado “Associação de Parâmetros Bioquímicos, Hormonais e Componentes da Síndrome Metabólica como Fatores de Risco para Hipertensão Arterial em Pacientes Acromegálicos”. Nesse projeto, pretendemos estudar as características clínicas dos pacientes com acromegalia, como é o seu caso, para determinar se eles têm doenças cardíacas ou hipertensão arterial e o porquê disso. Gostaríamos de convidá-lo a fazer parte desta pesquisa.

Para realizar este estudo, precisamos utilizar informações sobre você e sua doença, e também resultados de diversos exames de sangue e urina que você já fez durante o seu tratamento. Além disso, precisaremos realizar outros exames para verificar como estão sua pressão arterial e seu coração: alguns exames de sangue novos, medidas de pressão de 24 horas (MAPA) e ecografia dos vasos do pescoço.

Para a coleta de sangue, existem alguns riscos: pequeno hematoma no local da punção da veia e dorimento local. A ecografia dos vasos do pescoço e o MAPA são exames não-invasivos e que não têm riscos. Como benefício, se houver alguma complicação da acromegalia sobre o seu coração, esses exames poderão detectá-la precocemente e tratá-la de maneira adequada.

Para podermos fazer isso, precisamos do seu consentimento por escrito. Você é livre para decidir se quer participar ou não. Se não quiser, continuará sendo atendido pela nossa equipe exatamente da mesma maneira como vem sendo até hoje. Se decidir participar, você será informado de todos os resultados e será providenciado acompanhamento médico específico caso seja encontrado algum problema durante a avaliação. Você ficará com uma cópia deste termo.

Eu,,
declaro que fui informado dos objetivos desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre os procedimentos nos quais estarei envolvido e sobre seus riscos e benefícios. A qualquer momento poderei solicitar novos esclarecimentos. Sei também que as informações sobre meu estado de saúde obtidas durante este estudo me serão comunicadas. Tenho também total liberdade para deixar de participar desta pesquisa a qualquer momento, se eu assim o desejar, sem prejuízo à continuidade do meu acompanhamento médico. Poderei entrar em contato com a Dra. Daniela Fedrizzi (9114-0010) a qualquer momento, caso necessite de esclarecimentos adicionais.

Porto Alegre, de.....de 200.....

Paciente

Pesquisador

ANEXO 2 – Ficha de Coleta de Dados

ACROMEGALIA – AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

NOME: _____
REGISTRO: _____ DATA NASC: _____
SEXO: _____ COR: _____ PROC: _____
FONES: _____
ENDEREÇO: _____

DADOS CLÍNICOS:

OBESIDADE: () SIM () NÃO
DIABETE MELITO: () SIM () NÃO
HIPERTENSÃO: () SIM () NÃO

DADOS DE TRATAMENTO:

CIRURGIA:
() SIM – DATA: ____/____/____
LOCAL: () HSJ () OUTRO
TIPO: () TRANSESFENOIDAL () OUTRO
() NÃO

RADIOTERAPIA:

() SIM – DATA/PERÍODO: _____
LOCAL: _____
TIPO: _____
() NÃO

MEDICAÇÃO:

() SIM – DATA/PERÍODO: _____
TIPO: () OCTREOTIDE-LAR
() OCTREOTIDE SC
() BROMOCRIPTINA
() CABERGOLINA
() PEGVISOMANT
() NÃO

RAIO – X DE TÓRAX: ____/____/____

() normal () cardiomegalia (...) aum VE
() aumento diâmetro AP () ectasia de aorta () aum VD
() congestão pulmonar () aum aorta () aum AE
() não fez / não tem () outro () aum AD

ECG DE REPOUSO: ____/____/____

() normal () hipertrofia de VE
() alteração na RV () isquemia
() arritmia atrial () extrassistolia ventricular
() BRE () fibrilação atrial
() BRD () outro
() não fez / não tem

ECOCARDIOGRAMA: ____/____/____

Medidas Ecocardiográficas:

Aorta: _____ cm

AE: _____ cm

Diâmetro diastólico final do VE: _____ cm

Diâmetro sistólico final do VE: _____ cm

Volume diastólico final do VE: _____ ml

Volume sistólico final do VE: _____ ml

FE: _____ %

Encurtamento fracional sistólico: _____ %

Espessura distólica do septo: _____ cm

Espessura diastólica da parede posterior: _____ cm

Massa do VE: _____ g

Achados Ecocardiográficos:

Válvula aórtica: _____

Válvula mitral: _____

Válvula tricúspide: _____

Válvula pulmonar: _____

AE: _____

AD: _____

Septo interatrial: _____

Septo interventricular: _____

VE: _____

VD: _____

Aorta: _____

Artéria pulmonar: _____

Veias cavas: _____

Pericárdio: _____

Conclusões: _____

TESTE ERGOMÉTRICO: ____/____/____

() normal

() inconclusivo

() sugere CI

() não fez / não tem

MEDICAÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA:

() diurético tiazídico

() diurético de alça

() espironolactona

() betabloqueador

() inibidor da ECA

() ARA2

() bloqueador do cálcio

() bloqueador central

() alfabloqueador

() vasodilatador

AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA/HORMONAL

Exame	Data	Resultado
IGF-1		
GH basal		
Nadir TTG		
Glicose		
Insulina		
CT		
HDL		
LDL		
TG		
Creatinina		
Na		
K		
Renina		
Aldosterona		
PCRus		
MA 24h		

Supressão com glicose 75g: / /

	0'	30'	60'	90'	120'
GH					
Glicose					

ANEXO 3 – Tabelas e figuras adicionais

Tabela Anexa 1: Características clínicas principais da amostra.

Característica	n	%	Intervalo	Média
Homens	24	54,5		
Mulheres	20	45,5		
Idade			24 - 69	50
IMC			20,4 – 48,9	28,6
IMC>30	13	29,5		
Circ Abd elevada				
Homens	20 (de 22)	82,6		
Mulheres	18 (de 20)	85,0		
Circ Abd				
Homens			91 – 152	103,5
Mulheres			72 – 122	91,7
Hipertensão	25	56,8		
Diabetes	8	18,2		
Acro em atividade	18	40,9		

Tabela Anexa 2. Médias de IGF-1, de GH basal e do nadir de GH em acromegálicos hipertensos e normotensos.

	n	IGF-1	GHbasal	NadirTTG
Hipertensos	25	382,3	2,33	1,45
Normotensos	19	389,1	3,60	1,85
P		0,95	0,41	0,57

Tabela Anexa 3. Coeficientes de correlação de Spearman entre níveis de renina e parâmetros bioquímicos de atividade da acromegalia.

	IGF-1	GH basal	Nadir TTG
R	-0,115	-0,114	-0,180
P	0,457	0,462	0,286

Tabela Anexa 4. Coeficientes de correlação de Spearman entre níveis de aldosterona e parâmetros bioquímicos de atividade da acromegalia.

	IGF-1	GH basal	Nadir TTG
R	0,029	-0,148	-0,131
P	0,855	0,344	0,438

Tabela Anexa 5. Coeficientes de correlação de Spearman entre relação aldosterona-renina (RAR) e parâmetros bioquímicos de atividade da acromegalia.

	IGF-1	GH basal	Nadir TTG
R	0,090	0,090	0,160
P	0,571	0,570	0,344

Tabela Anexa 6. Valores médios de microalbuminúria de 24h e de proteína C-reativa ultrasensível conforme a atividade da acromegalia. Teste utilizado: Mann-Whitney.

	Acro Ativa	Acro Inativa	p
Microalbuminúria	52,2	28,7	0,821
PCRus	1,51	2,23	0,340

Tabela Anexa 7. Correlações de Spearman entre parâmetros de atividade da acromegalia e níveis de microalbuminúria e de PCRus.

	IGF-1	GH basal	Nadir TTG
MA 24h (<i>p</i>)	0,193 (0,227)	0,105 (0,513)	0,072 (0,674)
PCRus (<i>p</i>)	- 0,259 (0,097)	- 0,188 (0,234)	- 0,130 (0,861)

Tabela Anexa 8. Comparação entre médias de microalbuminúria e de proteína C-reativa ultrasensível em acromegálicos hipertensos e normotensos. Teste de Mann-Whitney.

	MA 24h	PCRus
Hipertensos	64,2	2,05
Normotensos	2,72	1,74
P	0,14	0,76

Figura Anexa 1. Fatores de risco cardiovascular e atividade da acromegalia conforme a faixa etária.

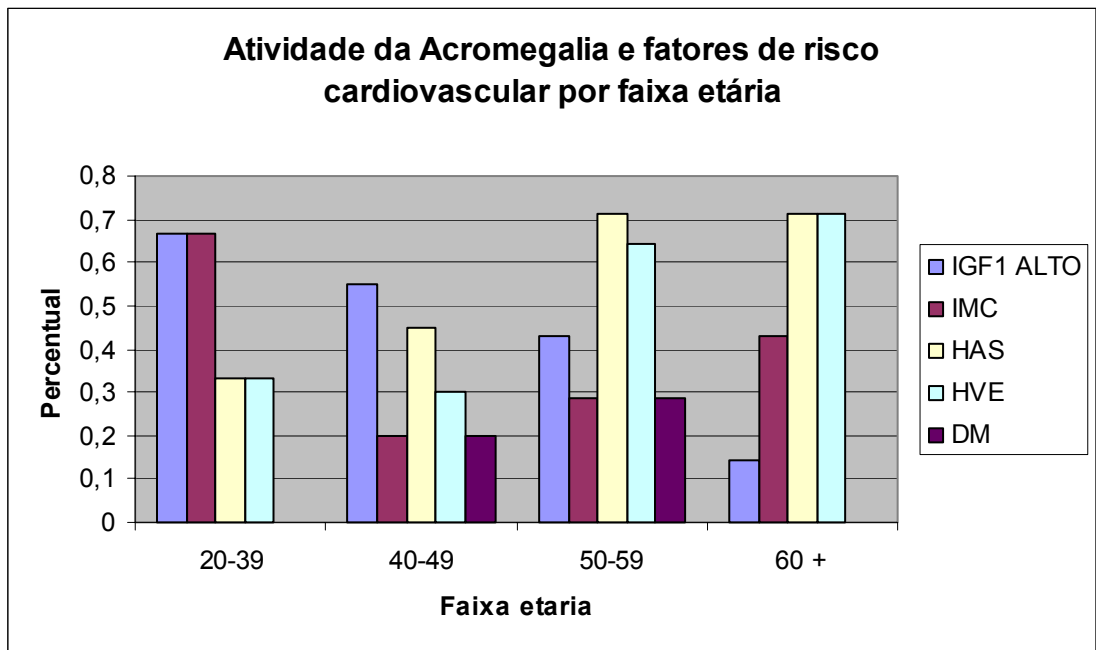


Figura Anexa 2. Médias de IGF-1 em acromegálicos hipertensos e normotensos.

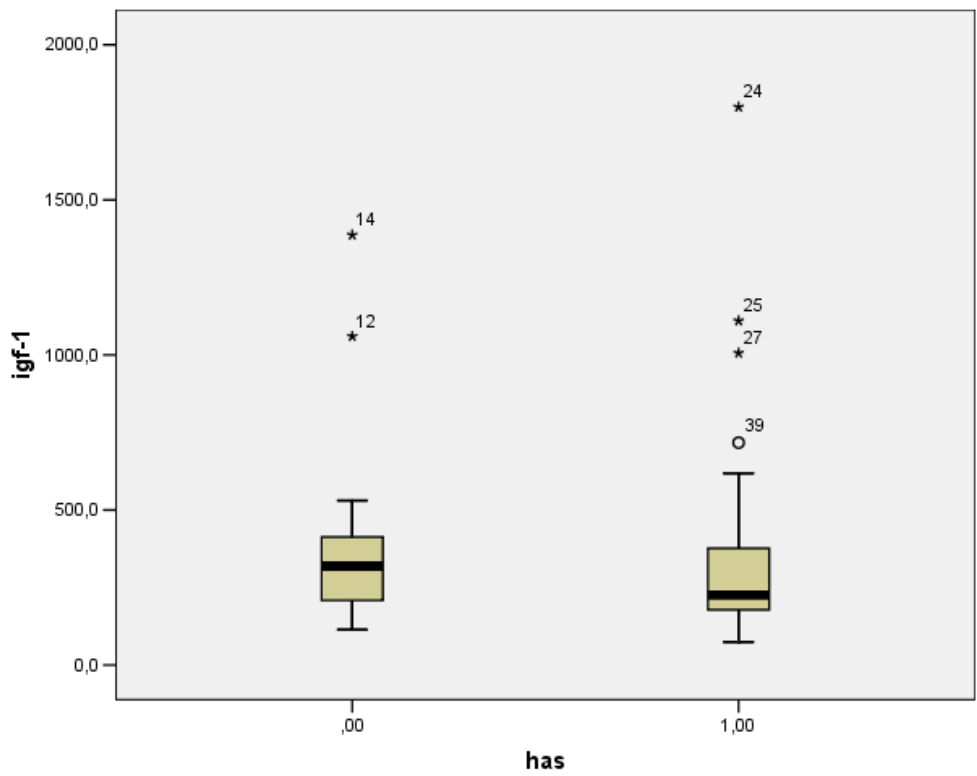


Figura Anexa 3. Médias de GH basal em acromegálicos hipertensos e normotensos

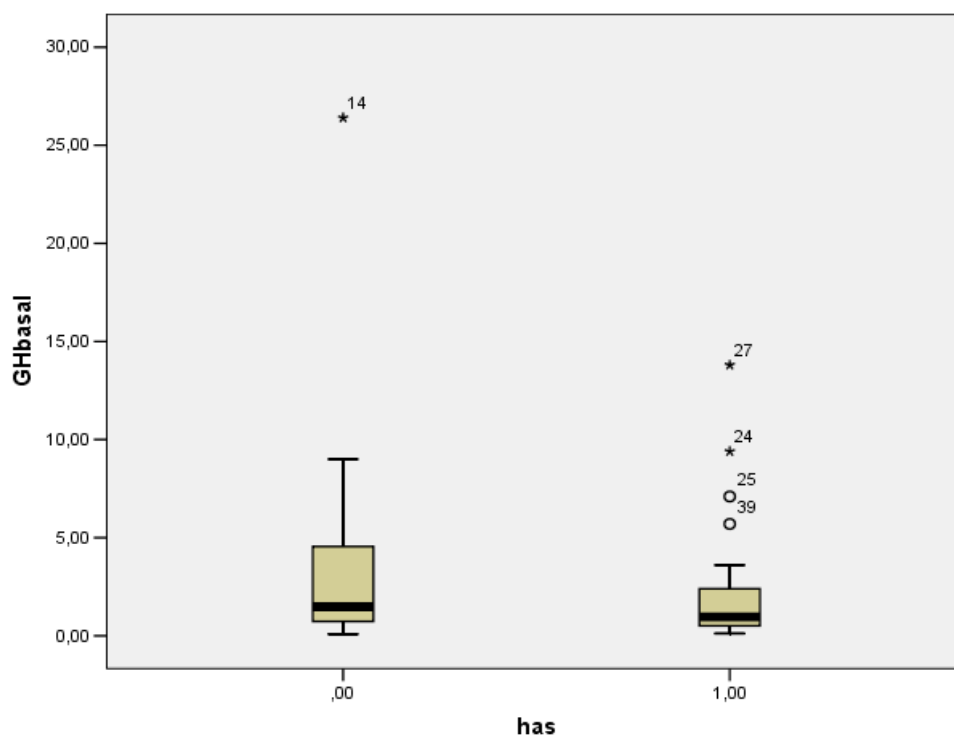


Figura Anexa 4. Médias do nadir do GH no TTG entre acromegálicos hipertensos e normotensos.

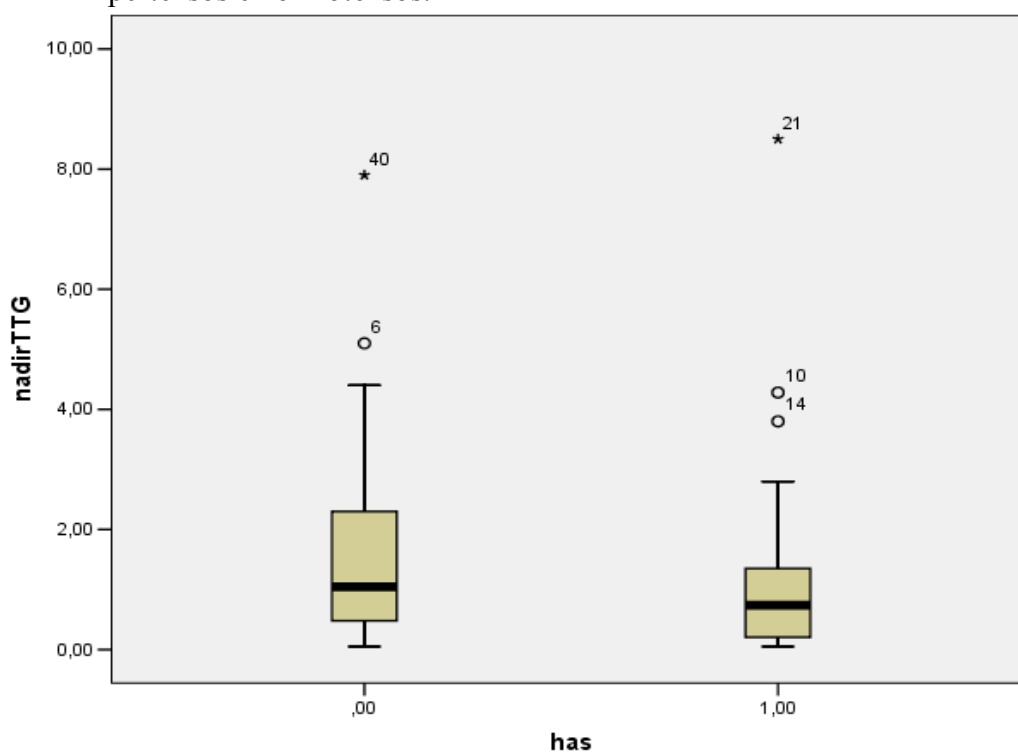


Figura Anexa 5. Médias de GH basal em acromegálicos com e sem HVE.

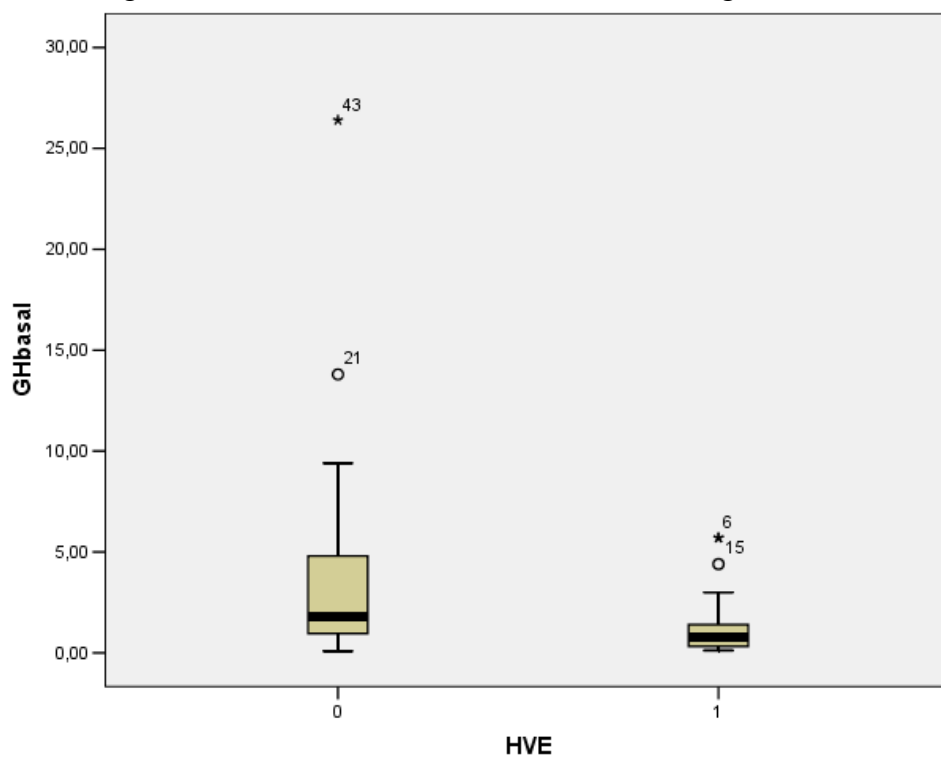


Figura Anexa 6. Médias de IGF-1 em acromegálicos com e sem HVE.

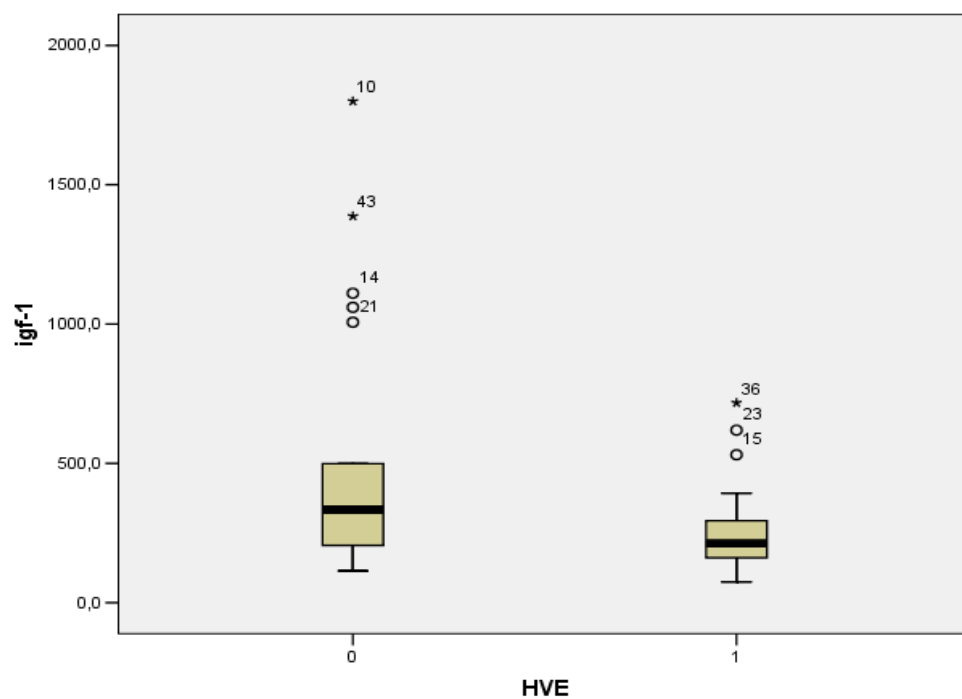


Figura Anexa 7. Correlação de Spearman entre níveis de renina e de GH basal em pacientes acromegálicos.

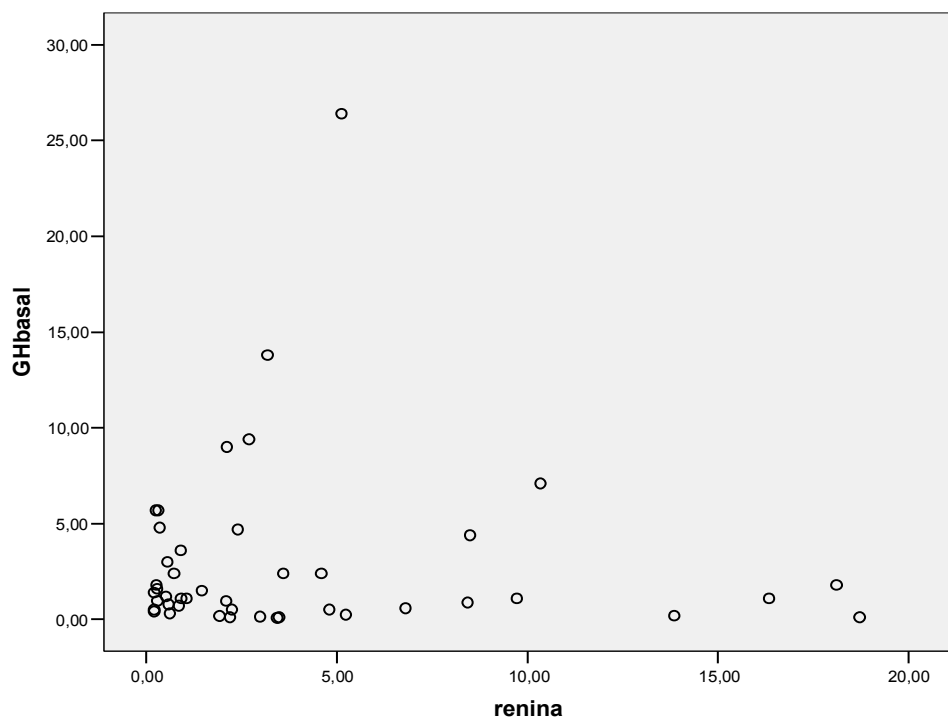


Figura Anexa 8. Correlação de Spearman entre níveis de renina e de IGF-1 em pacientes acromegálicos.

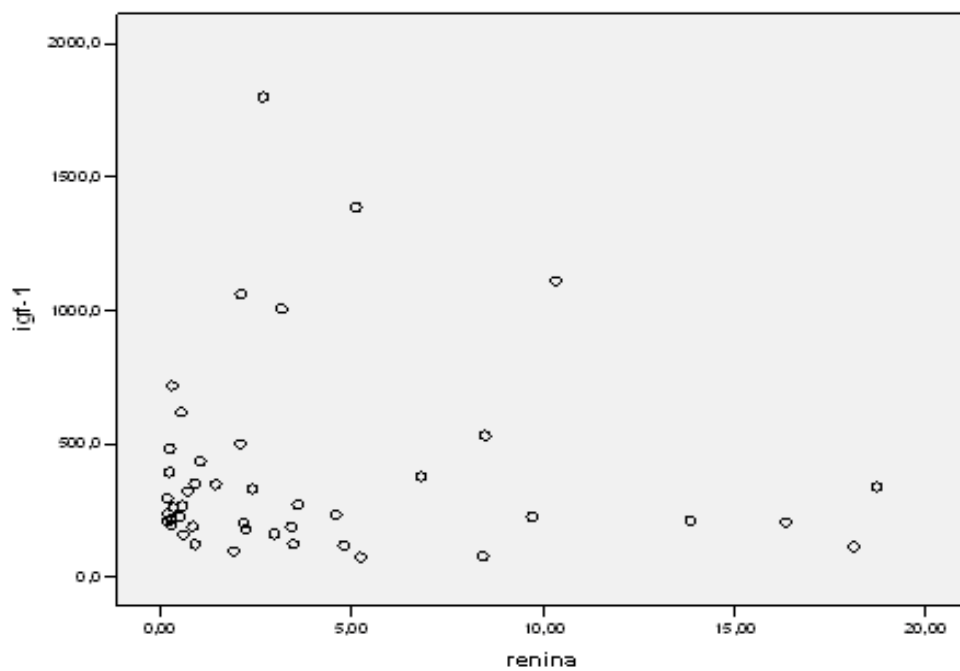


Figura Anexa 9. Correlação de Spearman entre níveis de renina e nadir do TTG em pacientes acromegálicos.

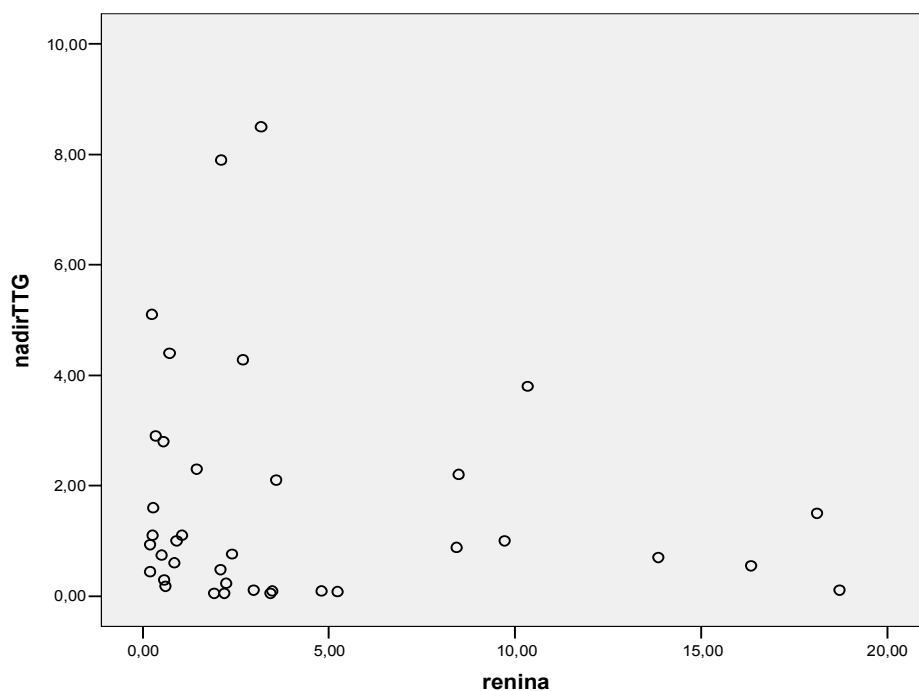


Figura Anexa 10. Níveis de renina em pacientes hipertensos e normotensos.

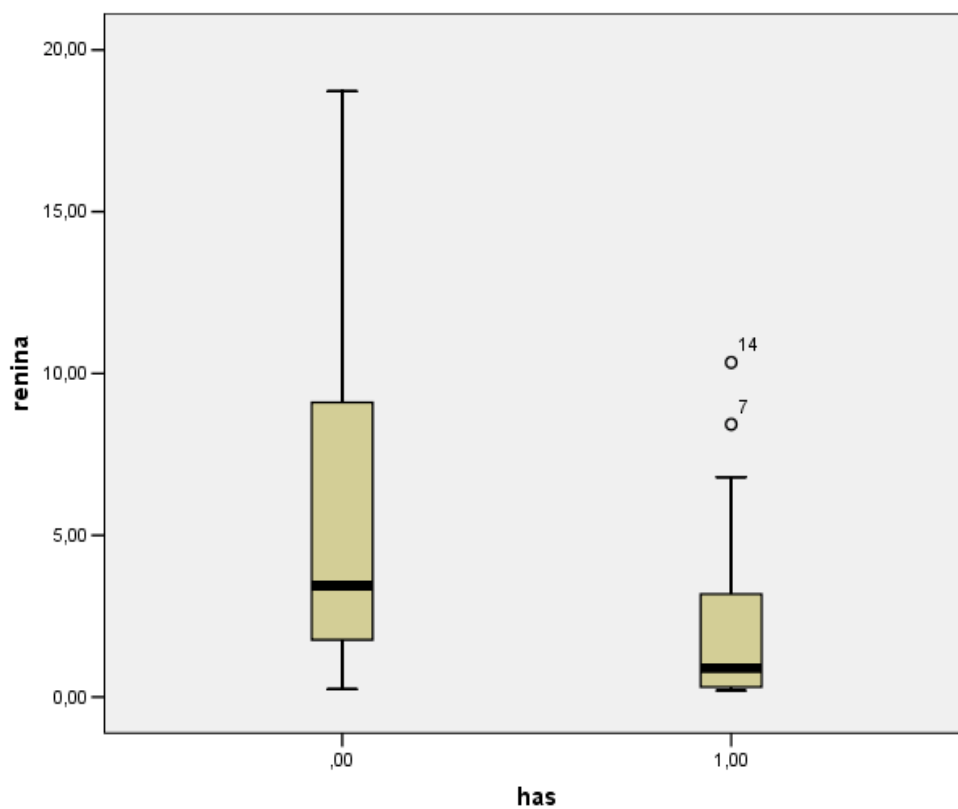


Figura Anexa 11. Níveis de aldosterona em pacientes hipertensos e normotensos.

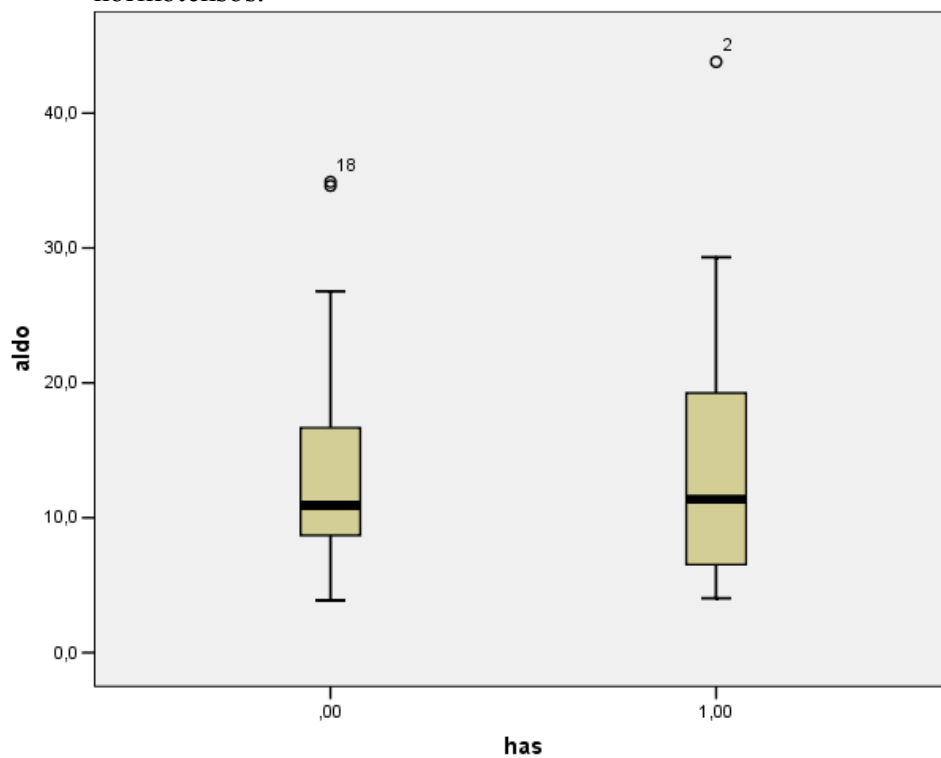
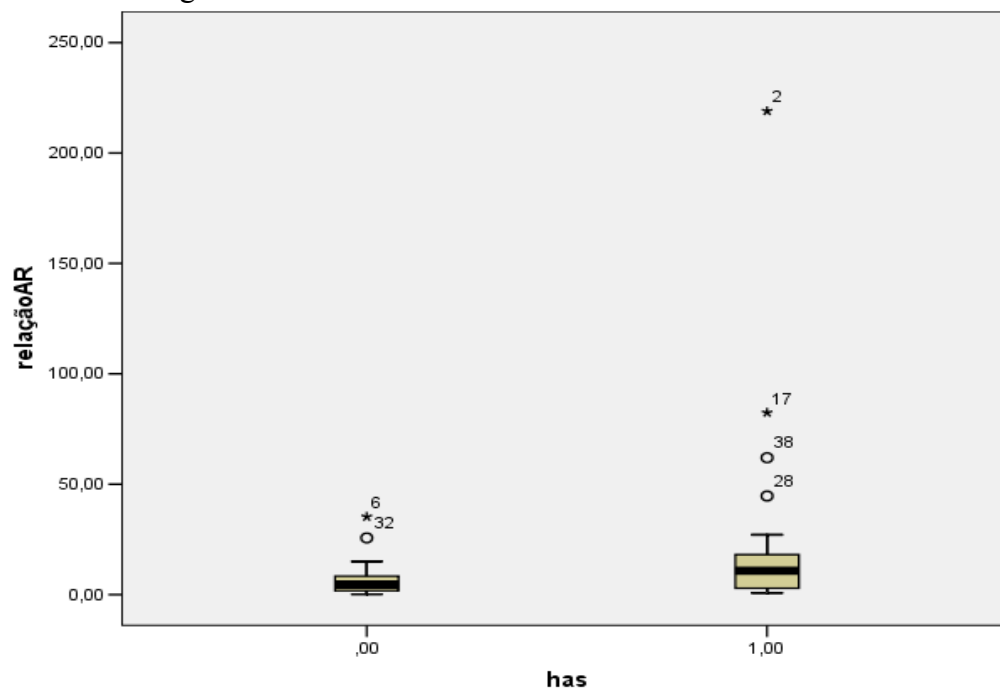


Figura Anexa 12. Relação AR em hipertensos e normotensos acromegálicos.



F294e Fedrizzi, Daniela

**Estudo dos fatores de risco cardiovascular na acromegalia /
Daniela Fedrizzi ; orient. Mauro Antônio Czepielewski. – 2008.**

143 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Acromegalia 2. Complicações 3. Fatores de risco 4. Doenças cardiovasculares 5. Sistema cardiovascular I. Czepielewski, Mauro Antônio II. Título.

NLM: WK 550

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA