UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

TESIS DOCTORAL

TRATAMIENTO CRÓNICO CON OCTREOTIDE EN ACROMEGALIA

PEDRO LUIS DE PABLOS VELASCO

Las Palmas de Gran Canaria, 1993

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6-1993/94

BIBLIOTECA GENERAL

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
UNIDAD DE TERCER CICLO Y POSTGRADO

Reunido el día de la fecha,el Tribunal nombrado por el Excmo.Sr.Rector Magfco. de esta Universidad, el aspirante expuso esta TESIS DOCTORAL.

Terminada la lectura y contestadas por el Doctorando las objeciones formuladas por los señores jueces del Tribunal,éste calificó dicho trabajo con la nota de APTO CUM LAUDE

Las Palmas de G. C.,a 5 de Noviembre de 1993.

El Presidente: Dr. D. Manuel Sosa Henríquez,

El Secretario: Dr. D. José Cabrera Galván,

El Vocal: Dr. D. José Sancho Rof,

El Vocal: Dr. D. Rafael García Robles,

El Vocal: Dr. D. Mario Armas Portela,

El Doctorando: D. Pedro-Luis de Pablos Velasco,

NEGOCIADO DE TERCER CICLO Y POSTGRADO

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
LAS PALMAS DE G. CANARIA
N.º Documento 341.673
N.º Copia 341.689

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS

PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA

TRATAMIENTO CRONICO CON OCTREOTIDE EN ACROMEGALIA

Tesis Doctoral presentada por D. Pedro Luis de Pablos Velasco.

Dirigida por el Dr. D. Pedro Betancor León.

El Director

El Doctorando

En Las Palmas de Gran Canaria a 1 de Septiembre de 1993

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

A Fatima
A Mis Dos Hijos
A Mis Padres

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

AGRADECIMIENTOS

A mi director D. Pedro Betancor León, Catedratico de Patologia Médica de la Universidad de Las Palmas Gran Canaria por orientarme y animarme durante la elaboración de esta memoria.

Una deuda de gratitud me une con los miembros del Servicio de Endocrinología del Hospital "Ramon y Cajal" de Madrid, que contribuyeron de forma fundamental durante mi formación MIR (4ª promoción) desde 1981 a 1984. A los Dres. Jose Sancho Rof, Rafael García Robles, Alejandro Hurtado, Francisco Sanchez Franco, Hermenegildo Calle, Cesar Varela, Pilar Zurita, Rosa Santirso, Julia Tovar y Lucinda Cacicedo.

A mis compañeros de la Sección de Endocrinología del Hospital "Nuestra Señora del Pino" de Las Palmas de Gran Canaria las Dras. Concepción Santana Acosta y Victoria Sanchez Moro, al personal de enfermería, auxiliares clínicos y administrativos en especial a la Sta Mabel García.

A todos los pacientes que generosamente confiaron en mí, sin ellos no hubiera sido posible esta investigación.

Por último, deseo agradecer la trayectoria que llegué a tomar como postgraduado al Departamento de Patología Médica así como a mis profesores de Medicina Interna D. Angel Marañon Cabello y D. Agustín Caro-Paton de la Universidad de Valladolid. Todos ellos me incitaron a conocer la endocrinología.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

INDICE

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

I. INTRODUCCION 1

I.1. ESTRUCTURA DE LA GH 3

I.2. GEN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO 4

I.3. CONTROL DE LA SECRECION DE HORMONA DE CRECIMIENTO 4

a) GHRH 5

1. Síntesis y secreción 7

2. Efecto de los neurotransmisores 8

3. Efecto de las hormonas 11

b) SOMATOSTATINA 16

I.4. SECRECION DE HORMONA DE CRECIMIENTO 18

I.4. SOMATOMEDINAS 22

I.5.1. Síntesis 23

I.5.2. Transporte plasmático 25

I.5.3. Control hormonal 25

I.6. ACROMEGALIA 26

I.6.1. Historia 26

I.6.2. Etiología 26

I.6.3. Patogenia 28

I.6.4. Epidemiología 33

I.6.5. Clínica 34

a) Morbimortalidad 34

b) Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular 35

c) Sistema cardiovascular 35

d) Metabolismo de hidratos de carbono 37

e) Metabolismo lípidico 38

f) Acromegalia y Cancer 39

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

I.5.6. Tratamiento 40

a) Objetivos 40

b) Tratamiento quirúrgico 42

c) Tratamiento radioterápico 44

d) Tratamiento médico 46

1) Bromocriptina 46

2) Octreotide 48

II. OBJETIVOS **57**

III. MATERIAL Y MÉTODOS **61**

III.1 PACIENTES 63

III.2 PROTOCOLO DE ESTUDIO 64

III.3 ESTUDIOS PRACTICADOS EN CADA FASE 65

III.4 TEST FUNCIONALES 67

a) Sobrecarga oral de glucosa prolongada 67

b) Test de TRH 68

c) Test de LRH 68

III.5 ANALISIS DEL LABORATORIO 68

a) Cuantificaciones bioquimicas 68

b) Cuantificaciones hormonales 69

1. Insulina plasmatica 69

2. Somatomedina C 70

3. Hormona de crecimiento 70

4. Prolactina 71

5. Tirotropina 71

6. Hormona foliculoestimulante 72

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

7. Hormona luteinizante 72

8. Hormonas tiroideas 73

III.6 MEDICION DEL TUMOR HIPOFISARIO 73

III.7 ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO 74

III.8 ESTUDIO ESTADISTICO 74

IV. RESULTADOS 77

IV.1 RESPUESTA DEL METABOLISMO LIPIDICO AL TRATAMIENTO CRONICO CON OCTREOTIDE..... . . . . 79.

IV.2 RESPUESTA DE LA SECRECION DE GH DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATAMIENTO CRÓNICO CON OCTREOTIDE 80

IV.3 RESPUESTA DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATAMIENTO CRONICO CON OCTREOTIDE 82

IV.-4 RESPUESTA DEL EJE HIPOTALAMO-HIFOFISO-TIROIDEO Y DEL RESTO DE LA FUNCION ADENOHIPOFISARIA EN PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE. 84

IV.-5 RESPUESTA DEL TAMAÑO HIFOFISARIO AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE. 84

IV.-6 RESULTADOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO. 85

V. DISCUSION..... 125

V.1 RESPUESTA DEL METABOLISMO LIPIDICO DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATAMIENTO CRONICO CON OCTREOTIDE127

V.2 RESPUESTA DE LA SECRECION DE GH DE LOS PACIENTES

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ACROMEGALICOS AL TRATAMIENTO CRONICO CON OCTREOTIDE133.

V.3 RESPUESTA DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATAMIENTO CRÓNICO CON OCTREOTIDE 137

V.-4 RESPUESTA DEL EJE HIPOTALAMO-HIFOFISO-TIROIDEO Y DEL RESTO DE LA FUNCION ADENOHIPOFISARIA EN PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE. . . . 139

V.-5 RESPUESTA DEL TAMAÑO HIFOFISARIO AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE. 141

V.-6 DISCUSION DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO. 143

VI. RESUMEN Y CONCLUSIONES 147

VII. BIBLIOGRAFIA 154

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

INTRODUCCIÓN

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

I.1. ESTRUCTURA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO.

La hormona de crecimiento humana (hGH) es una molécula peptídica constituida por 191 aminoácidos, con dos puentes disulfuro dentro de la molécula.

La mayor parte de la hGH hipofisaria tiene un peso molecular de 22 KDa, sin embargo hay un 10% que tiene un peso molecular de 20 KDa. Esta variante más pequeña de hGH carece de los aminoácidos 32 a 46[1] y deriva del proceso aberran te del ARN mensajero de la hGH. Se ha descrito otro tipo de molécula de hGH en que hay un interrupción entre los aminoácidos 139 y 140. En algunos ensayos estas moléculas han demostrado un incremento en la actividad promotora del crecimiento y un menor efecto diabetógeno comparado con la molécula de hGH intacta. Hoy en día se desconoce el significado fisiológico de estas moléculas.

La hGH esta relacionada estructuralmente con la hormona somatotropa placentaria, un péptido secretado por la placenta. La hormona somatotropa placentaria humana al igual que la hGH contiene 191 aminoácidos de los que 161 están en una posición idéntica a los de hGH. La posición de los puentes disulfuro intramoléculares son comparables a los de la hormona de crecimiento. A pesar de estas similitudes estructurales la actividad promotora del crecimiento que tiene la somatotropa placentaria es mucho menor (0.001 de la potencia de la hGH), que la de hGH.

La prolactina es un miembro más lejano de la familia de la hormona de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

crecimiento, tiene 199 aminoácidos y tres puentes disulfuro y sólo el 16% de sus aminoácidos están en una posición idéntica a los de hGH.

I.2. GEN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Los cinco genes que codifican la hGH y la hormona somatotropa placentaria están localizadas en el cromosoma 17[2]. Entre estos cinco genes relacionados 2 codifican las isohormonas de hGH, otros dos codifican el lactógeno placentario (LP) y el quinto puede codificar una proteína relacionada con el LP cuya función es desconocida. De los dos genes que codifican hGH uno se llama hGH- N, codifica la molécula de GH intacta, y otro hGH-V, que codifica una variante más pequeña de la hGH, la cual carece de 13 aminoácidos. Este gen se expresa en la placenta humana. El gen de la prolactina esta situado en el cromosoma 6.

I.3. CONTROL DE LA SECRECION DE GH

La secreción de GH esta bajo el control del hipotálamo[3]. La hormona liberadora de GH (GHRH) estimula la secreción y síntesis de GH e induce la transcripción el gen de GH[4]. La somatostatina suprime la secreción de GH sin alterar los niveles de RNAm de GH[5].

Estos dos polipéptidos hipotalámicos se secretan en el sistema portal hipotálamo-hipofisario y se unen a receptores específicos de la hipófisis anterior. El patrón de secreción pulsátil de la GH es debido a las fluctuaciones de secreción de GHRH y de somatostatina, el ritmo secretor de esta última es el principal

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

responsable del incremento en la secreción de GH que se produce durante el sueño[6].

Además intervienen en la regulación otros neuropéptidos, diversos neu rotransmisores, señales metabólicas y señales hormonales de origen periférico. Todos ellos ejercen sus efectos bien actuando directamente sobre la hipófisis y/o sobre el hipotálamo a través de la regulación de la síntesis y liberación de GHRH y somatostatina.

Los estrógenos, las hormonas tiroideas, y la somatomedina C también contribuyen al control de la secreción de GH[4]. El hipotiroidismo en las ratas produce una deplección completa de la GH hipofisaria y plasmática. El grado de deplección en la hipófisis humana en la situación de hipotiroidismo se desconoce pero hay una disminución en la respuesta a los test de estímulo de la secreción de GH. Además de las hormonas tiroideas, los glucocorticoides estimulan sinergicamente la expresión del gen de GH.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

I.3.a. La hormona liberadora de GH (GRH)

La existencia de un factor hipotalámico de acción estimulatoria sobre la secreción de GH fue propuesta por Reichlin en 1960[7], que demostró que lesiones bilaterales en el hipotálamo de la rata producían alteraciones en el crecimiento. Durante los años siguientes surgieron numerosos trabajos que confirmaban la existencia de este factor, pero no fue caracterizado hasta 1982, en que dos grupos de investigación lograron aislar y secuenciar de forma paralela GHRH extraído a

partir de tumores pancreáticos de tipo carcinoide[8,9].

Guillemin et al encontraron tres formas de GHRH en el tumor: GHRH 1-44 (NH_2); GHRH 1-40 (OH), y GHRH 1-37 (NH_2). Vale et al descubrieron una sola forma: GHRH 1-40 (OH). Poco tiempo después Spiess et al[10] demostraron la existencia de dos formas de GHRH en el hipotálamo humano: GHRH 1-44 (NH_2) Y GHRH 1-40 (OH). Ling et al[11] confirmaron estos resultados. Existe un alto grado de conservación entre las secuencias de GHRH de las distintas especies. En la rata, sin embargo, existe un 30% de diferencia con la GHRH humana; trece de los cuarenta y tres aminoácidos son diferentes.

Los sitios de mayor producción de GHRH incluyen los núcleos hipotalámicos arcuato y ventromedial[12]. Las fibras nerviosas que se originan en estos núcleos se proyectan primariamente hacia la eminencia media y terminan en los capilares del plexo primario del sistema vascular portal hipotálamo-hipofisario[13]. Además, algunas se proyectan a la región paraventricular, en particular, al núcleo paraventricular. Así mismo se encuentra presente en el hipotálamo anterior y núcleos ventromedial y dorsomedial y en menor cantidad en la corteza cerebral.

Se han observado bajos niveles de expresión del gen de GHRH en seg mentos del tracto intestinal de la rata (duodeno) y en la placenta de rata[14,15] y testículo. Por último, el GHRH ha sido identificado tanto en los gránulos secretorios como en los núcleos de la célula somatotropa.

La GHRH se sintetiza como un polipétido precursor de aproximadamente

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

13.000 daltons. Su estructura se estableció mediante la clonación y secuenciación de un ADNc que codificaba al ARNm de la preproGHRH humana[16,17].

Existen dos formas del precursor: la preproGHRH-107 y la preproGHRH-108. La única diferencia entre ellas es la falta en la preproGHRH-107 del aminoácido serina-103. Estas dos formas son el resultado de un procesamiento alternativo del ARN procedente de la transcripción de un solo gen.

Ambas formas constan de un péptido señal de aproximadamente 20 aminoácidos situado en el extremo aminoterminal; un péptido críptico de 9 aminoácidos; la secuencia de la GHRH 1-44 rodeada de pares de aminoácidos básicos por donde se va a producir el corte enzimático, y otro péptido críptico de 31 aminoácidos. Se considera que estas tres formas son consecuencia de un procesamiento diferencial del precursor, pero este hecho todavía no se ha comprobado experimentalmente. Parece ser que la región activa del péptido reside en los primeros 29 aminoácidos de la región aminoterminal de la molécula (GHRH 1-29).

Se ha observado que el gen que codifica la GHRH se encuentra en el hombre en el cromosoma 20[18]. Este gen tiene cinco exones separados por cuatro intrones y comprende 10 kilobases de ADN genómico, es un gen de una sola copia. Los cuatro intrones comienzan y terminan con las secuencias consenso G-T y A-G, respectivamente.

I.3.a.1. Síntesis y secreción de GHRH.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Se puede medir contenido y secreción de GHRH inmunorreactiva a través del uso de hipotálamos incubados o cultivos de neuronas hipotalámicas; sin embargo, hay pocos datos concernientes a los efectos de neurotransmisores u hormonas sobre GHRH. Las razones de este hecho no están claras, pero podría ser debido a la ausencia "in vitro" de factores importantes así como a la falta de integridad morfológica del hipotálamo o la falta de posibles sustancias mediadoras todavía desconocidas. Como consecuencia, la mayoría de la información acerca de la regulación de GHRH procede de métodos indirectos, como puede ser la inmuniza ción pasiva.

La secreción de GHRH es un proceso que depende del calcio mediado por la despolarización de la membrana celular[19]. Mediante el empleo de una activador de la adenilatociclasa, la forskolina, y ésteres del forbol (en concreto PMA, Phorbol 12 myristate 13 acetate), que activan a su vez a la proteinquinasa C, se ha demostra do además que los segundos mensajeros AMPc y proteinquinasa C activan su liberación .

I.3.a.2. Efecto de los neurotransmisores.

Catecolaminas.

Existen datos concluyentes acerca del importante papel desempeñado por las catecolaminas en la regulación de la secreción de GHRH. Hay pruebas que demuestran un efecto estimulatorio directo de la noradrenalina sobre la secreción de GHRH en fragmentos hipotalámicos in vitro de rata adulta a través de receptores

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

alfa-1[20] y alfa-2-adrenérgicos[21]. Así mismo, se ha observado que la estimulación de los receptores alfa-2-adrenérgicos con clonidina (fármaco agonista de los mismos), produce liberación de GH en todas las especies hasta ahora estudia das[22], pero la liberación era inhibida en ratas tratadas con anticuerpos anti-GHRH[23] y lo mismo ocurría in vivo en ratas con lesiones hipotalámicas, lo cual pondría de manifiesto que es a través de la estimulación de GHRH como la clonidina aumenta la secreción de GH en la rata. En el ser humano, se sabe que el efecto liberador de GH producido por la clonidina, es también mediado por la estimulación de los receptores alfa-2[24], pero se desconoce si esta estimulación se produce, como ocurre en la rata, a través de un aumento en la liberación de GHRH[25].

En cuanto al papel que desempeña el sistema dopaminérgico, algunos trabajos han demostrado un efecto estimulador de la dopamina sobre la secreción de GHRH, pero a su vez la dopamina también estimula la secreción de somatosta tina, de modo que si el efecto inhibitorio ejercido por la somatostatina sobre la secreción de GHRH no es eliminado, el efecto estimulatorio de la dopamina sobre la liberación de GHRH permanece enmascarado.

Acetilcolina.

La administración de antagonistas de los receptores colinérgicos bloquea la respuesta de GH a varios estímulos, incluyendo GHRH. Por el contrario, el aumento del tono colinérgico potencia esta respuesta. Sin embargo, no existen por el momento evidencias que atribuyan un papel a este neurotransmisor en la regulación de GHRH.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Aminoácidos excitotóxicos.

El glutamato y el aspartato son los neurotransmisores pertenecientes a esta familia más abundantes en el sistema nervioso central. Existen trabajos que demuestran que altas dosis de glutamato "in vivo" inducen alteraciones hipotála mo-hipofisarias, siendo la más importante la reducción de GH, que está mediada por la destrucción selectiva de las neuronas GRFérgicas del núcleo arcuato[26], que es una zona especialmente sensible a la neurotoxicidad del glutamato. Así mismo, existen datos que corroboran "in vitro" el efecto adverso de los neurotransmisores excitotóxicos sobre las neuronas GRFérgicas "in vivo".

Serotonina.

Aunque no se dispone de datos obtenidos "in vitro" al respecto, numerosos trabajos han sugerido una acción estimulatoria de la serotonina sobre la secreción de GHRH en la rata. La inmunización pasiva con suero antiGHRH inhibe la respuesta de GH a la administración intracerebroventricular de serotonina[27].

GABA.

Se ha comprobado un efecto inhibitorio del GABA sobre la secreción del GHRH en células hipotalámicas en cultivo. Esto se contradice con estudios "in vivo" en los que el tratamiento con antisuero anti-GHRH abolía la secreción de GH inducida por la inyección intraventricular de GABA en ratas conscientes[28].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

I.3.a.3. Efecto de la hormonas.

Hormonas tiroideas.

Dado que el déficit de hormonas tiroideas va asociada a una marcada disminución en la síntesis y secreción de GH, el estudio del efecto de las hormonas tiroideas sobre la síntesis y secreción de GHRH por el hipotálamo ha sido objeto de numerosos estudios. Sin embargo, los resultados no son concluyentes. De acuerdo con algunos autores, los niveles de GHRH hipotalámicos están disminuidos en ratas hipotiroideas, mientras que otros no han encontrado efecto alguno. Recientemente se ha descrito que el efecto de las hormonas tiroideas se ejerce sobre los núcleos de la parte central de hipotálamo, donde se observó un aumento en los niveles de ARNm de GHRH pero una disminución en el contenido del péptido en ratas hipotiroideas[29], aunque este dato no ha sido confirmado por otros autores.

GH.

Aunque en general se acepta que los niveles de GHRH hipotalámicos están influenciados por la GH circulante, el efecto feedback de esta hormona sobre sus neuropéptidos reguladores aún no está aclarado por completo.

Se ha observado que una hipofisectomía prolongada sorprendentemente disminuye el contenido hipotalámico de GHRH, mientras que la administración de GH restablece, aunque de forma parcial, los niveles de GHRH[30]. El descenso en el contenido hipotalámico de GHRH después de la hipofisectomía puede interpretarse

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

como un descenso de la síntesis de GHRH o como un aumento en su secreción. A través de la medición de niveles de ARNm se ha advertido[31] que la GH ejerce un mecanismo feedback negativo en la síntesis de GHRH en el hipotálamo.

Por tanto, estos datos que muestran que se produce un incremento en el ARNm de GHRH en hipotálamos de ratas hipofisectomizadas, que hay una reducción del mismo después del restablecimiento de los niveles de GH y que existe una disminución en los niveles de ARNm de GHRH en hipotálamos de ratas intactas tratadas con GH, representan un ejemplo de regulación de la expresión génica de un neuropético en el sistema nervioso central por una hormona pituitaria circulante.

IGF-1.

Existen datos contradictorios acerca del posible efecto que el IGF-1 podría tener sobre la secreción de GHRH a nivel hipotalámico. Algunos autores han encontrado un claro efecto inhibidor del IGF-1 sobre la secreción de este neuropétido en fragmentos hipotalámicos cultivados[32] que, sin embargo, no se observa en experimentos con cultivos de neuronas hipotalámicas[33], esto podría suponer que la participación del IGF-1 en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario se llevase a cabo a través de la estimulación de la secreción de somatostatina, observada en experimentos in vitro por varios autores[34].

Glucocorticoides.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

El déficit de glucocorticoides produce una marcada disminución en la secreción in vivo de GH en humanos, la elevación crónica de glucocorticoides en humanos produce una marcada disminución en la respuesta de GH a todos los estímulos estudiados. "In vitro" los corticoides tienen un efecto estimulador sobre la secreción de GH.

Esteroides sexuales.

La importancia de las hormonas gonadales sobre la secreción de GH está avalada por la existencia de un patrón sexual dimórfico de secreción de GH.

Las ratas macho presentan unos pulsos secretores muy regulares cada 3 ó 3,5 horas con picos de gran amplitud y niveles interpulso de GH muy bajos. Las ratas hembras, por el contrario, tienen una secreción de GH más continua, con pulsos más bajos y niveles entre los pulsos más elevados que los machos. Este patrón de secreción de GH relacionado con el sexo, depende de la exposición por el hipotálamo a hormonas gonadales tanto en la etapa neonatal como en la vida adulta. Sin embargo el papel ejercido por éstas sobre los neuropétidos hipotalámicos, sobre todo GHRH, todavía no se conoce con exactitud. Mientras algunos trabajos han observado niveles similares de GHRH en el hipotálamo de ratas hembras y machos, otros han distinguido unos niveles mayores en la eminencia media de ratas macho adultas comparadas con ratas hembra en diestro o proestro. Después de la cuantificación de niveles hipotalámicos de ARNm por Northernblot y GHRH por RIA no se han encontrado diferencias en su contenido en ratas normales y gonadectomizadas. Por otra parte, mediante hibridación "in situ",

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

aunque no se observaron diferencias en ratas de 25 a 35 días de edad, los niveles de ARNm de GHRH fueron mayores en ratas macho a los 10 y 75 días que en ratas hembra de la misma edad. Corroborando esta última observación, que sugiere un efecto estimulador de los andrógenos sobre la expresión del gen de GHRH,la administración de testosterona a ratas macho se advirtió que incrementaba los niveles hipotalámicos de ARNm de GHRH sin afectarlos en la corteza.

En relación a los estrógenos, aunque su administración no parece afectar los niveles de GHRH en ratas ovariectomizadas se ha observado que reduce los niveles del péptido y de ARNm en ratas macho[35]. En conjunto, estos datos sugieren que la expresión del gen de GHRH en el hipotálamo está influenciada por hormonas gonadales, donde los andrógenos desempeñan un papel estimulador y los estrógenos inhibidor.

Acido retinoico.

Datos recientes que se obtuvieron "in vitro" indican que el ácido retinoico ejerce un marcado efecto estimulador sobre la expresión del gen de GH. Por otra parte, datos obtenidos "in vivo" sugieren la existencia así mismo de un efecto en el hipotálamo ya que ratas sometidas a dieta deficiente en ácido retinoico exhiben una marcada alteración en la pulsatilidad de GH. Sin embargo, su mecanismo de acción a este nivel todavía no se ha esclarecido porque este cambio en la pulsatilidad de GH no estaba asociado a cambios detectables en el contenido del péptido o niveles de ARNm de somatostatina y GHRH.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Otros reguladores.

Acidos grasos libres (FFA).

El incremento agudo de la concentración de ácidos grasos libres provoca una disminución tanto de la secreción basal de GH como de la estimulada por diversas sustancias, entre las que se incluye el GHRH. Este efecto inhibidor "in vivo" de los ácidos grasos libres es posible que sea ejercido de forma directa en la hipófisis puesto que se ha observado tanto "in vitro" como "in vivo" en ratas con la hipófisis trasplantada bajo la cápsula renal. Los ácidos grasos libres pueden actuar en el hipotálamo, como lo demuestra el hecho de que éstos incrementen la secreción de GHRH por neuronas fetales hipotalámicas en cultivo[36]. Aunque la significación fisiológica de este hallazgo no se conoce, puede estar relacionada con el importante papel desempeñado por éstas sustancias en el desarrollo del sistema nervioso central.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Glucosa.

En el ser humano, la elevación aguda de la glucemia plasmática inhibe la secreción de GH basal y estimulada, mientras que la hipoglucemia estimula su liberación. En la rata, al contrario que en los primates, la hiperglucemia no modifica los niveles de GH, todo lo cual sugiere la existencia de importantes diferencias interespecie. Se desconocen el mecanismo a través del cual cambios en la glucemia regulan la secreción de GH. En relación a esto se ha visto que la glucosa ejerce un marcado efecto estimulador sobre la liberación tanto de GHRH como de somatosta

tina por hipotálamos de rata.

I.3.b. SOMATOSTATINA.

El conocimiento de la existencia de un factor hipotalámico que ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de hormona de crecimiento (GH) derivó de los trabajos de Krulich et al[37]. Posteriomente Hellman y Lernmarck introdujeron el concepto de la acción supresora de las células D de los islotes de Langerhans sobre la secrecion de insulina y glucagon. En 1973 Guillemin aisló y caracterizó, a partir de hipotálamos bovinos, un tetradecapéptico capaz de inhibir la secreción de GH en cultivos de células adenohipofisarias[38]. Este péptido fue denominado hormona inhibidora de la liberación de GH (GH-RIH), factor inhibidor de la secreción de somatotrofina (SRIF) o somatostatina.

Además del péptido de 14 aminoácidos originalmente descrito (somatosta tina 14), se han aislado varias formas moleculares con la misma acción. La más importante de ellas es la somatotatina 28, un péptido que engloba la somatosta tina 14 extendida por otros 14 aminoácidos en su extremo N-terminal, carácter zado a partir de hipotálamo[39] e intestino[40] porcinos.

El polipéptido precursor de somatostatina es[41] una molécula de 116 aminoácidos a partir de la cual se genera somatostatina 28 y somatostatina 14.

Se ha demostrado somatostatina en el hipotálamo y en amplias zonas del sistema nervioso central y periférico. Asimismo se evidencian altas concentraciones

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de somatostatina en los islotes de Langerhans y en el tracto digestivo. También se han detectado niveles significativos de somatostatina en otros órganos como retina, riñón, glándulas salivales, tiroides y piel, aunque el significado en estas localizaciones no está suficientemente aclarado.

Las neuronas hipotalámicas productoras de somatostatina se localizan fundamentalmente en los núcleos periventriculares anteriores, en la proximidad de la línea ependimal. De aquí, proyectan sus axones a la eminencia media para terminar en íntimo contacto con la red capilar primaria del plexo portal hipotálamo-hipofisario. Desde esta región, la somatostatina regula la secreción hipofisaria de GH y hormona tirotropa (TSH).

La somatostatina es un potente inhibidor de la secreción de GH "in vitro" e "in vivo", en animales y en humanos. Su administración bloquea la respuesta de GH a todos los estímulos conocidos. El efecto inhibitorio lo produce disminuyendo la permeabilidad de la membrana para el calcio y potasio, la secreción de TSH también es inhibida por la somatostatina, tanto a nivel basal como tras estimulación con TRH, durante su elevación fisiológica nocturna o en situaciones de hiperse creción como el hipotiroidismo primario[42,43].

La secreción de las gonadotrofinas no está influenciada por la somatostatina. El efecto inhibidor de la liberación de prolactina, observado "in vitro", no se corrobora "in vivo". Tampoco la somatostatina afecta la secreción adrenocortico tropa, excepto cuando está ausente el "feed-back" del cortisol, como en el síndrome de Nelson o en la enfermedad de Addison tratada insuficientemente,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

situaciones en las que los niveles elevados de ACTH pueden ser inhibidos por la somatostatina[44,45].

Además de las acciones sobre el eje hipotálamo-hipofisario, la somatostatina ejerce su influencia en el sistema gastroentero-pancreático. En el páncreas endocrino, las células D productoras de somatostatina representan entre el 5 y 10% de la población celular del islote, se sitúan periféricamente y se relacionan mediante puentes intercelulares con las células alfa y beta. La administración de somatostatina suprime la secreción de insulina y glucagón. El papel fisiológico modulador de la célula D sobre la secreción alfa y beta no está aclarado. Tampoco tenemos datos concluyentes sobre la contribución de la somatostatina en la patogenia de la diabetes mellitus aunque es significativo que en el trastorno metabólico, bien por la insulinopenia, bien por el relativo exceso de glucagón, o quizás por ambos factores, se ponga de manifiesto una hiperplasia de las células productoras de somatostatina[46].

A nivel gastrointestinal, la somatostatina inhibe la secreción de todas las hormonas digestivas: gastrina, secretina, colecistoquinina-pancreozimina, péptido intestinal vasoactivo, etc. Además de esta acción inhibidora endocrina, la somatostatina suprime la secreción exocrina gastroenteropancreática, disminuyendo el flujo vascular esplácnico, reduciendo la actividad eléctrica del plexo mioentérico y limitando la capacidad de absorción de los nutrientes[47,48,49,50].

I.4. SECRECION DE HORMONA DE CRECIMIENTO.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La hGH no se secreta de manera constante sino de manera pulsátil alternan do picos secretorios con períodos de poca o nula secreción. En un joven adulto los picos secretorios ocurren cada 3 o 4 horas, el pico secretorio mas amplio ocurre a la hora o dos horas de iniciar el sueño profundo, la magnitud del pico varia entre 10 y 50 ng/ml.

El patrón pulsatil de secreción de GH ha hecho difícil comparar la secreción de GH, las mediciones urinarias de GH no son muy útiles ya que la cantidad de hormona que escapa de la reabsorción tubular renal es pequeña e inconsistente. Por esta razón se monitorizan los niveles de GH durante todo el día con extracciones de sangre cada 20 O 30 minutos.

Los estudios que se han hecho en adolescentes demuestran una secreción integrada entre 3 y 6 ng/ml. La mayoría de los autores demuestran un aumento de la secreción integrada de GH en la pubertad y un descenso paulatino con la edad.

Acciones de la Hormona de Crecimiento.

Para realizar sus acciones la GH se une a sus receptores que están situados en la superficie de las células diana. Se han utilizado los linfocitos para el estudio de los receptores de GH[51]. La razón de utilizar éstas células es doble de una parte los linfocitos crecen con facilidad en medios de cultivo y de otra parte presentan una alta concentración de receptores en su superficie.

Además de los linfocitos se han demostrado receptores de GH en la super

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ficie de hepatocitos[52] y los fibroblastos, pero la dificultad para la obtención de estas células y las bajas concentraciones que presentan en su superficie hacen que sean poco útiles para la investigación.

La unión de hGH marcada con I^{125}, al receptor IM-9 de los linfocitos es rápida, saturable y reversible. El receptor de GH (IM-9) tiene un tamaño de 109 kDa, a diferencia del receptor de insulina no existen pruebas de cooperación negativa de la afinidad por los receptores con el aumento en la ocupación de los mismos (down regulation).

Los eventos que ocurren después de la activación del receptor de GH por la hormona de crecimiento son desconocidos, ni la adenilciclasa ni el AMP cíclico son mediadores de los efectos de la hormona.

Las acciones de GH se ejercen sobre muchos grupos celulares. Algunos de los efectos directos de GH se han observado en células aisladas y en tejidos. Los cambios globales inducidos por la administración de GH son más fácilmente recono cidos cuando la hormona se administra a niños con deficiencia de la misma. Hay una estimulación precoz del anabolismo protéico y una desviación de los amino ácidos de las vías oxidativas a las vías de síntesis protéica. Esto es fácilmente reconocido por una disminución en la urea urinaria y el desarrollo de un balance nitrogenado fuertemente positivo.

Simultáneamente con estos cambios hay una promoción de la lipolísis en el tejido adiposo y un aumento en la oxidación de las grasas. Esto conduce a una

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pérdida de la grasa subcutánea. Al mismo tiempo, hay cambios en el metabolismo de la glucosa con una disminución en la sensibilidad a la insulina y un aumento en la respuesta insulínica a la administración de glucosa.

Estos cambios pueden estar mediados, en parte, por cambios en el metabo lismo de los ácidos grasos y en parte, por acciones directas de la hormona de crecimiento sobre el músculo y otros tejidos.

Hay evidencia de que la GH puede también estimular la síntesis y secreción, a nivel pancreático de insulina. La administración aguda de GH también estimula la captación de glucosa y aminoácidos por el músculo sin embargo estas acciones similares a las que ejecuta la insulina sólo se producen de manera aguda, ya que la elevación crónica de GH tiene un efecto antagónica a la insulina.

La GH ejerce numerosos efectos sobre el metabolismo mineral. Simultá neamente con la estimulación de la síntesis protéica hay una retención de los principales minerales intracelulares (potasio, magnesio y fosfato) y del sodio sin cambios demostrables en la secreción de aldosterona. La hipercalciura se produce pocas semanas después del inicio de la administración de GH, pero el aumento en la absorción del calcio a nivel intestinal provoca una balance positivo de calcio. En ratas, pero no en humanos, la GH estimula la hidroxilación en posición 1 de la 25 hidroxivitamina D. La GH aumenta el fosfato sérico por un efecto directo sobre los túbulos proximales, con un aumento en la reabsorción de fosfato sodio dependien te.

La GH estimula la síntesis del tejido conectivo extracelular. Esto puede ser

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

demostrado mediante la medición de la hidroxiprolina urinaria (índice de la síntesis de colágeno). El exceso de GH provoca una acumulación de ácido hialurónico y del condroitinsulfato en el tejido conectivo.

I.5. SOMATOMEDINAS.

La demostración de que alguno de los efectos de GH se realizan a través de mediadores quedó demostrado tras observar como "in vitro" el cartílago costal no respondía cuando se añadía GH al medio, pero se producía una marcada estimula ción en la formación de matriz y en la mitogénesis cuando se añadía suero de rata normal al medio[53].

A los péptidos séricos que median la acción de GH, se les denominó somatomedinas. La determinación de la estructura primaria y el aislamiento de las somatomedinas fue debido a Rinderknecht y Humbel[54,55], que identificaron 2 pép tidos con acciones "in vitro" similares a la insulina. Por esta semejanza con la estructura de la insulina y con alguna de sus acciones, se las denominó factores de crecimiento "insulin like" tipo I y tipo II (IGF I; IGF II).

El factor de crecimiento tipo I, contiene 70 aminoácidos y el tipo II 67 aminoácidos repartidos en cuatro partes. La mitad de las porciones A y B tienen los mismos aminoácidos que las cadenas A y B de la insulina, sin embargo a diferencia de la insulina, estas porciones están unidas por una porción C que no se separa antes de la secreción como ocurre con la proinsulina. La porción D representa la fracción carboxiloterminal de la molécula. La molécula pre-pro factor de crecimiento

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tipo I, contiene 130 aminoácidos, la prepro-factor de cremiciento tipo II, es más grande y contiene 180 aminoácidos.

La estructura del gen del factor de crecimiento tipo I es conocido sólo en parte y esta codificado en el brazo corto del cromosoma 12, mientras que el gen de factor de crecimiento tipo II se ha encontrado en el brazo corto del cromosoma 11 en estrecha proximidad al gen de la insulina y al de la familia de las betaglobu linas[56,57,58].

Las acciones de las somatomedinas se han demostrado mediante estudios con factor de crecimiento tipo I y II purificados[59]. Los primeros estudios se centraron en los efectos anabólicos y mitogénicos sobre el cartílago y en los efectos "insulin like" sobre el tejido adiposo y el diafragma.

Hoy en día sabemos que muchos tipos celulares responden "in vitro" a la acción de las somatomedinas, como los condrocitos y los fibroblastos. Estas células incluyen los adipocitos, los monocitos, los hepatocitos, los osteocitos y las neuronas. Sin embargo el hecho de que se haya demostrado actividad "in vitro" no significa que tenga algún significado fisiológico.

Lugar de síntesis.

Las somatomedinas no son sintetizadas y liberadas por una glándula especí fica sino que pueden ser secretadas por múltiples tipos celulares. En los animales adultos el hígado es probablemente la fuente más importante de somatomedinas;

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

el tejido embrionario, si bien con menos capacidad, también es capaz de secretar factor de crecimiento tipo I[60]. Los fibroblastos, cuando se estimulan con GH también liberan factor de crecimiento tipo I[61].

Debido a que muchos células tienen la capacidad de secretar factor de crecimiento tipo I y II, se ha sugerido que las somatomedinas pueden actuar como hormonas paracrinas o autocrinas.

Hay controversia a cerca de la capacidad de la GH en estimular el cartílago de crecimiento, la inyección de GH dentro del cartílago hipofisario de ratas hiposectomizadas estimula el crecimiento esquelético cuando se compara con ratas no tratadas.

Las somatomedinas ejercen sus efectos celulares a través de la unión y activación de los factores presentes en la superficie celular, se han identificado dos tipos de receptores[62]. El primer receptor liga, preferentemente, IGF I y con menor afinidad IGF II; la insulina en altas concentraciones también compite con este receptor. El receptor consta de dos subunidades alfa y dos subunidades beta con una estructura similar al receptor de insulina.

El segundo receptor liga preferentemente IGF II. La IGF I se liga débilmente a este receptor y la insulina no es capaz de unirse a él. La distribución de estos dos tipos de receptor varían de tejido a tejido. Los eventos bioquímicos que se pro ducen tras la activación del receptor son desconocidos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Transporte plasmático.

Las somatomedinas a diferencia de la mayoría de las hormonas péptidicas circulan estrechamente unidas a proteínas plasmáticas[63,64]. De hecho no hay demostración de la presencia de somatomedinas libres en suero. A PH neutro la mayor parte de la SMC esta unida a un complejo de 150 kDa, esta proteína es dependiente de hormona de crecimiento. Existe también una pequeña cantidad unida a un complejo protéico de 35 kDa.

El significado fisiológico de las proteínas transportadoras de somatomedinas es un enigma. Se cree que pueden proteger a las somatomedinas de su degrada ción en el plasma; retrasando el transporte de las mismas a través de las membra nas de los capilares celulares.

El complejo mas grande podría actuar como reservorio de IGF I, de manera que los niveles de este complejo reflejarían el estado crónico de GH de un indivi duo. El complejo mas pequeño transporta podría jugar un papel importante en regu lar la acción de IGF I a nivel tisular[65].

Control hormonal de IGF I.

Los estudios con radioinmunoensayo (RIA) han confirmado que las somato medinas son dependientes de GH. En la deficiencia severa de GH los niveles de SMC caen hasta cifras casi indetectables[66]. Excepto en niños de menos de 4 años de edad, la medición de la SMC es útil en el diagnostico del hipopituitarismo. Otras

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

situaciones donde disminuye la somatomedina C son el hipotiroidismo[67], el ayu no[68], la diabetes descontrolada y la enfermedad inflamatoria intestinal.

En la acromegalia, los niveles de SMC están casi siempre elevados, de 2 a 15 veces los valores normales, también se eleva la SMC materna en etapas finales del embarazo[69], debido al efecto de la somatotropina coriónica.

I.6. ACROMEGALIA

I.6.1 Historia

La acromegalia es una enfermedad producida por un exceso en la secreción de hormona de crecimiento, después que los huesos han cerrado sus epífisis. Se caracteriza por un crecimiento excesivo de algunas partes del esqueleto y de tejidos blandos.

El concepto de acromegalia fue introducido por primera vez por Pierre Marie en 1886[70]. En ese articulo describió a dos pacientes y reviso otros ocho casos que habían sido publicados anteriormente y que parecían tener la enfermedad. Uno de estos casos había sido descrito cien años antes por Noel[71]. En 1891 Souza-Leitre[72] publico un resumen del trabajo de Marie; en el articulo reviso los casos presentados por Marie e incorporo otros nuevos hasta un total de 48. Cushing en 1909 fue quien propuso el origen hipofisario de la enfermedad[73].

I.6.2 Etiología

La acromegalia en la mayoría de los pacientes (80%) es producida por un

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

adenoma hipofisario secretor de GH, raramente es debida a una hipersecreción de GHRH de fuente ectopica.

En contraste con los tumores productores de ACTH y PRL, el 70-80% de los adenomas secretores de GH son macroadenomas en el momento del diagnóstico, probablemente eso sea debido a la poca expresividad clínica de los primeros síntomas y al curso insidioso de la enfermedad[74].

Clínicamente los adenomas de células somatotropas son heterogéneos. Un pequeño numero de tumores contienen altas concentraciones de GH, su citoplasma es muy rico en gránulos, presentan un crecimiento muy lento y a menudo perma necen intraselares después de décadas de tener manifestaciones clínicas de hiperproducción de GH. En contraste la mayoría almacenan pequeñas cantidades de GH, su citoplasma es pobre en gránulos, tienen un crecimiento mas rápido y suelen presentar extensión extrasellar en el momento del diagnostico.

Usando técnicas de microscopia electrónica e inmunohistoquimica se ha visto como también histologicamente los tumores hipofisarios son heterogéneos[75], varían en el tamaño celular, en la densidad y tamaño de los gránulos, y en su contenido en prolactina y tirotropina. La hiperprolactinemia ocurre en un 30% de los tumores productores de GH, la hiperprolactinemia es producida habitualmente por un adenoma mixto de células somatotropas y lactotropas y mas raramente (10%) por un adenoma de células mamosomatotropas[76].

Aunque los adenomas productores de GH son localmente invasivos,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

carcinomas con metástasis a distancia solo han sido documentados en 5 pacientes[77].

La producción ectopica de GHRH es generalmente debida a un tumor de páncreas, pulmón o intestino y en la mitad de los casos el tumor es maligno. Mas raramente el tumor productor de GHRH esta en el sistema nervioso central (hamartomas o gangliocitomas).

Recientemente se ha demostrado la existencia de anticuerpos antireceptor de GH, que interfieren con la determinación de hGH por RIA y que en algunos casos tienen actividad biológica, la presencia de estos anticuerpos podría explicar los casos de pacientes con claros estigmas de acromegalia y con niveles normales de hGH.

1.6.3. Patogenia

La patogenia de la acromegalia todavía no esta aclarada, no se sabe si el tumor hipofisario se forma por transformación neoplasica de "novo" de las células somatotropas o es por estimulacióon excesiva de GHRH. En los últimos años la aplicación de técnicas de biología molecular al estudio, tanto "in vitro" como "in vivo", de las células somatotropas adenomatosas ha contribuido a un mejor conocimiento del origen y funcionamiento de estos tumores hipofisarios.

Clásicamente se ha venido postulando que la hormona hipotalámica estimuladora de la secreción de GH (GRH) podría ejercer una estimulación excesiva

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

sobre las células hipofisarias y de esta manera se produciría un exceso de secreción de hormona de crecimiento[78] en los pacientes acromegalicos. A favor de esta hipótesis esta el hecho de que en animales transgénicos que expresan el GRH humano[79] se ha demostrado la existencia de una marca da hiperplasia hipofisaria, debida a una estimulación selectiva de la proliferación de las células somatotropas.

Sin embargo, en la mayoría de las hipófisis humanas estudiadas con adeno mas somatotropos, los tejidos colindantes con el adenoma no son hiperplásicos, lo que se interpreta como una ausencia de estimulación por GRF. Por otra parte, los niveles circulantes de esta hormona, aunque se han encontrado elevados en algunos pacientes acromegálicos, en la mayoría de ellos están dentro de los límites normales.

Numerosos trabajos de experimentación han demostrado que la exposición de las células somatotropas a elevados niveles de GRH alteraría la respuesta de estas células a los factores reguladores, pero no induciría anomalías intrínsecas en las mismas[80]. Parece pues mas probable que los adenomas hipofisarios se forma rían como neoplasias "de novo", al margen de la influencia hipotalámica.

Existen varias observaciones que favorecen la hipótesis del origen monoclonal de las tumorogénesis hipofisarias y, en particular, de las provenientes de células somatotropas. Los trabajos de Herman et al[81], que aplicaron técnicas de estudio de fragmentos de restricción polimórficos, apoyarían la existencia de una anomalía primaria de la células hipofisarias. Esta podría ser debida a la hiperactivación de un factor estimulante de la proliferación celular o a la pérdida de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

función de un inhibidor de la replicación, que daría lugar en ambos casos a una proliferación anómala de la célula hipofisaria alterada.

En la actualidad parece demostrada la heterogeneidad de los tumores de hipófisis productores de hormona de crecimiento. La observación macroscópica de los mismos ha puesto de manifiesto la escasa o nula relación existente entre las dimensiones de la silla turca y los niveles circulantes de la hormona[82]. El tamaño del tumor tampoco está necesariamente relacionado con la producción de hormona de crecimiento ni con el tiempo de evolución de la enfermedad; la mayoría de tu mores segregan una cantidad pequeña de hGH, tienen una velocidad de crecimiento moderada y suelen presentar invasión extraselar en el momento del diagnóstico; otros, sin embargo, tienen un crecimiento muy lento, contienen elevadas cantida des de hormona y permanecen dentro de la silla turca incluso diez años después de haberse iniciado las manifestaciones clínicas.

El estudio celular de los adenomas ha reafirmado la heterogeneidad de las poblaciones celulares, con la existencia en el mismo tumor de células productoras de hGH y de prolactina. Así mismo, en algunos casos, un único tipo celular puede producir las dos hormonas, e incluso, pueden coincidir en la misma glándula dos adenomas diferentes[75]. Desde el punto de vista funcional, la valoración por radioinmunoanálisis de la hGH ha puesto de manifiesto una gran discrepancia de valores, no sólo basalmente sino también en respuesta a diferentes estímulos[83].

En 1987, Vallar et al[84], en una serie de adenomas hipofisarios humanos productores de hormona de crecimiento, estudiaron los niveles intracelulares de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

AMPc y la respuesta de la adenilatociclasa a diferentes estímulos. En un grupo de ellos, la secreción de hormona y la producción de AMPc, tanto basales como tras estímulo, fueron normales. Por el contrario, en un segundo grupo, ambos paráme tros estaban elevados ya basalmente y no se incrementaban tras estímulo con GRF, magnesio, o fluoruro. Ello llevó a los autores a pensar en la existencia de un defecto en la señal transmembrana asociada al sistema adenilatociclasa y que fue localizado en la proteína reguladora Gs. Estas proteínas constituyen una familia que se une al GTP y forman parte de un sistema que acopla los receptores de membra na a la generación de una gran variedad de respuestas intracelulares[85] .

En 1988 Kozasa et al[86] aislaron y caracterizaron el gen humano que codifica la subunidad alfa de la proteína Gs y 2 años más tarde, estos mismo autores[87] identificaron mutaciones somáticas en esta proteína Gs que se localizaron en los codones 201 y 227 y que comportaron, en la mayoría de los casos estudiados, la sustitución del aminoácido Arginina por Cisteina y de la Glicina por la Arginina. Estas mutaciones somáticas, que convertirían el gen de la cadena alfa de la proteína Gs en un probable oncogén[88], se encuentran en un 40% de los tumores somatotropos, y son todos ellos de pequeño tamaño y con una gran sensibilidad a los factores inhibidores tanto somatostaninérgicos como dopaminérgicos. Por tanto, la presencia de estas mutaciones confiere a los tumores que las poseen una gran homogeneidad por lo que su detección podría ser de gran ayuda, no sólo para la clasificación de los mismos, sino fundamentalmente como factor pronóstico para determinar qué pacientes son susceptibles de recibir una terapia radiactiva postquirurgica[89].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La utilización de técnicas de hibridación in situ[90] ha permitido la caracterización y cuantificación de la expresión del gen de la hGH en células individualizadas, y en situaciones en las que se dispone de una mínima cantidad de tejido, lo que ha contribuido a avanzar en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la tumorogénesis de las células hipofisarias.

Su aplicación al estudio de tumores somatotropos, procedentes de paciente acromegálicos, permitió observar grandes discrepancias entre la secreción de hGH y la acumulación de RNA mensajero en estos tumores hipofisarios[91] y mostró una gran diferencia de comportamiento frente a los diferentes estímulos. Así se demostró que la somatostatina sólo conseguía inhibir el 60% de los tumores y con intensidades que oscilaban entre el 50 y el 75%. Algo similar sucedía cuando se estimulaban las células con GRF, forskolina o con ésteres de forbol.

Todo ello parece indicar que, en estos tumores, se produciría una disregulación por parte de los factores hipotalámicos, lo que daría lugar a una aparente autonomía en la transcripción del gen de la hGH, con las consiguientes implicaciones etiopatogénicas.

Muy recientemente, la aplicación de técnicas de transcriptasa inversa y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha permitido detectar expresión de RNA mensajero de GRF en células hipofisarias procedentes de tumores secretores de hGH[92], sin que esta expresión se haya podido poner de manifiesto en hipofisis normales o en adenomas no funcionantes. Estos hallazgos sugerirían que el GRF es sintetizado como un producto intrínseco en los adenomas hipofisarios

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

productores de hormona de crecimiento, en los que podría actuar a la vez como factor somatotropo y oncogénico.

I.6.4. Epidemiología

Recientes estudios epidemiologicos muestran una incidencia de 3.3 nuevos casos de acromegalia por millón y año y una prevalencia de 40 a 66 casos por millon[93,94].

Davidoff publico que cada 50.000 pacientes admitidos en el Hospital Peter Bent Brighan de Boston 100 presentaban acromegalia[95]. Courville and Mason[96] describieron un caso cada 10.000 admisiones en el Hospital County de los Angeles, mientras que Danowski[97] demostró trece casos con acromegalia entre 75.348 ingresos en el Hospital Presbiteriano de Mujeres de Pittsburgh.

La prevalencia de casos conocidos de acromegalia en el norte de Irlanda durante 1.984 fue de 6'3/100.000 habitantes. La incidencia de nuevos casos fue de 5'5 pacientes por año o de 0'4 pacientes por 100.000 y por año, en los últimos 25 años[98].

En nuestro país el único estudio epidemiologico reportado es de la provincia de Vizcaya, donde encontraron 88 casos durante el parado de 1960-1989, la prevalencia fue de 60 casos por millon, con una incidencia anual media de 2.5 casos por millón.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

I.6.5. Clínica

La acromegalia ocurre con igual frecuencia en ambos sexos.La edad media del diagnostico es de 40 años en el hombre y 45 años en la mujer. Los pacientes mas jóvenes tienden a tener tumores mas agresivos y a desarrollar manifestaciones clínicas mas rápidamente mientras que en pacientes mayores las características clínicas aparecen mas insidiosamemte.

Las manifestaciones clínicas son debidas al efecto local de la masa hipofisaria y/o al efecto directo e indirecto de exceso de hormona de crecimiento[99].

El ensanchamiento de los rasgos faciales, la proliferación ósea y la hinchazón de partes blandas se desarrolla insidiosamente, de tal manera que solo una minoría de los pacientes buscan atención médica por un cambio en el aspecto o por agrandamiento de las extremidades[99].

El crecimiento de las partes acras no es continuo, el ensanchamiento se produce en los primeros años y después se estabiliza a pesar de estar expuestas a exceso de hormona de crecimiento durante mas años. Es interesante señalar que las diferentes partes del organismo reaccionan de manera diferente al exceso de GH, algunos desarrollan prognatismo, hirsutismo, melanosis mientras que otros no; posiblemente eso refleje la diferente sensibilidad de los órganos diana al exceso de GH, aunque los motivos para esa variación son desconocidos.

a) Morbimortalidad

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Los pacientes con acromegalia tienen una reducción en sus expectativas de vida. Wright[100], estudiaron la historia natural de la enfermedad y las causas de morbimortalidad en 194 acromegalicos de 5 hospitales de Newcastle y encontraron una reducción de las expectativas de vida motivado por incremento de: enfermeda des cardiovasculares (24%), y de accidentes cerebrovasculares (14%). El 20% falleció por diversos tipos de neoplasias sin embargo este porcentaje no fue diferente al de la población general. La diabetes mellitus estuvo presente en el 20% de los pacientes.

Alexander[94] en un estudio de 164 acromegalicos encontró un incremento en la mortalidad global de dichos pacientes. La mortalidad fue superior a la esperada debido a enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias. Otro estudio mas reciente mostró que las mujeres con acromegalia tenían 3 veces mas muertes por cáncer[101].

b) Acromegalia y factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Los pacientes con acromegalia no tratada presentan una morbimortalidad cardiovascular superior a la de la población general[99]. Los factores de riesgo que mas frecuenteme se han implicado son: la hipertensión arterial, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia[102] y las dislipemias[103].

c) Sistema cardiovascular.

La asociación de hipertensión y enfermedad cardiovascular con acromegalia

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ha sido descrita hace muchos años, constituyendo la enfermedad cardiovascular una de las causas mas importantes de mortalidad en estos enfermos.

La existencia de una cardiopatía característica de la acromegalia ha sido muy debatida. Mc Guffin et al encontraron hipertensión en 13 de 57 pacientes con acromegalia (23%)[104], la cardiomegalia aunque estuvo presente en las necropsias solo se detecto clinicamente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca congestiva. No encontraron una forma característica de cardiopatía ni relación entre la enfermedad cardiaca y los niveles de GH.

Savage en un estudio de 20 pacientes con acromegalia encontró que la alteración mas común era la hipertrofia del ventrículo izquierdo, sin embargo el grado de hipertrofia no se relaciono con los niveles de GH o con la duración de la acromegalia antes del tratamiento[105].

Luboshitzki en un estudio ecocardiografico de 14 acromegalicos mostró hipertrofia del ventrículo izquierdo en 10, esta hipertrofia se produjo en ausencia de hipertensión, diabetes, o enfermedad coronaria. Los autores encontraron una correlación positiva entre la hipertrofia del ventrículo izquierdo y los años de duración de la enfermedad, pero no con los niveles de GH[106] otros autores han llegado a conclusiones similares posteriormente[107],[108].

La hipertensión esta presente entre el 18 al 41% de los pacientes acromegalicos. La fisiopatología de la hipertensión en la acromegalia es desconocida aunque se sabe que es una hipertensión que cursa con renina baja[109].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

d) Metabolismo de hidratos de carbono.

La frecuencia de diabetes mellitus en la acromegalia ha variado ampliamente en la literatura en este ultimo siglo. Davidoff en 1926 encontró que 25 de 100 pacientes con acromegalia tenían glucosuria[95]; Coggeshall y Root en 1940 encontró una incidencia del 17% de diabetes mellitus sobre un total de 153 casos de acromegalia que habían sido vistos en el Hospital Peter Bent Brigham[110]; Gordon en 1962 describió una incidencia de diabetes mellitus de 18 de 100 pacientes con acromegalia[111].

En los últimos años pocos pacientes con acromegalia de reciente diagnos tico desarrollan diabetes mellitus y los que la presentan no suelen precisar insulina para conseguir un control metabólico adecuado y raramente desarrollan complicacio nes microvasculares como retinopatía[112,113,114].

Como quiera que la intoleracia a la glucosa, en la acromegalia se suele asociar con hiperinsulinemia, se ha sugerido que la resistencia periférica a la insulina[102] es el factor patogénico responsable del efecto diabetógeno, por otra parte se ha demostrado que la corrección del exceso de hGH mediante cirugía revierte esta anomalía[115].

Los mecanismos por los que la resistencia insulínica, en los acromegálicos produce intolerancia a la glucosa no están del todo aclarados. Así no se sabe hasta que punto la hiperglucemia es el resultado de un aumento en la producción de glucosa o de una disminución en su utilización. Galbrait en 1960 demostró una

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

captación disminuida de la glucosa en los tejidos del antebrazo después de la administración intraarterial de insulina[116].

A nivel celular, la acromegalia se acompaña de una disminución en la unión de insulina a su receptor con un aumento en las concentraciones plasmaticas de insulina[117].

Moss el al[118] estudiaron la captación de glucosa y su oxidación en los músculos del antebrazo en estado postabsortivo y 3 horas después de la ingestión de 75 gramos de glucosa en pacientes acromegálicos. Este estudio demostró que la resistencia insulínica se acompaña de una alteración en la captación de glucosa a nivel del músculo, así como por un alteración en el metabolismo no oxidativo de la glucosa. Esta alteración ocurre precozmente porque también es observada en pacientes con tolerancia a la glucosa normal.

e) Metabolismo lípidico.

El metabolismo lípidico en los pacientes con acromegalia ha sido muy poco estudiado. Padron et al[119] estudiaron los niveles lípidicos en 14 pacientes con acromegalia y observaron que el nivel de colesterol serico fue mayor en los pacientes acromegalicos que presentaban diabetes que en los no la tenían, los autores postularon que la hipercolesterolemia en la acromegalia esta en relación con la alteración en la secreción de insulina.

En otro trabajo Takeda[120] estudio los niveles lípidicos en 16 acromegalicos. El 62% tuvieron hiperlipidemia. Los niveles de colesterol y trigliceridos fueron mas

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

altos que los del grupo control. No hubo diferencia en la incidencia de diabetes entre los acromegalicos normolipemicos e hiperlipemicos, sin embargo los niveles de GH en los pacientes con hipercolesterolemia fueron mas altos que en los pacientes con niveles de colesterol normal.

f) Acromegalia y cáncer.

Las primeras pruebas de que la GH pudiera estar implicada en la tumoro génesis derivan de los efectos de la administración de GH en animales.

Moon y colaboradores[121] demostraron que tras la administración de GH purificada en ratas femeninas se producían cambios neoplasicos en múltiples órganos (pulmón,suprarrenales, ovarios).

En un principio se pensó que los efectos de GH estarían mediados por la inducción de factores oncogénicos que podrían acelerar el crecimiento espontaneo de los tumores, sin embargo estudios posteriores han demostrado un efecto mitogénico directo[122] independiente de IGF I. A su vez el IGF I participa por varios mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos en regular no solo la función hormonal sino también la proliferación celular[123].

Acromegalia y tumores gastrointestinales. La acromegalia se asocia con varios tipos de cáncer pero especialmente con pólipos y adenocarcinoma de colon , la prevalencia de carcinoma de colon en acromegalia es del 6.9%[124] y la prevalencia de pólipos de colon es del 53%[125], el método de elección para el

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

estudio de estos pacientes es la colonoscopia, que debe practicarse a todos los acromegalicos por encima de los 50 años[125] y especialmente si tienen mas de 3 acrocordones cutáneos (skin tags) ya que los pólipos de colon se han encontrado con mas frecuencia en los pacientes que tienen esta patología cutánea.

En nuestro país Catala[126] en un estudio de 10 pacientes acromegalicos, que presentaban una edad superior a los 45 años con 10 años de evolución y con mas de tres acrocordones cutáneos encontró una incidencia de pólipos de colon del 30%.

Hay ocho casos descritos en la literatura en que coexisten meningiomas con acromegalia, en 4 de estos casos el meningioma apareció después de la radiotera pia[127].

I.5.6. Tratamiento

La importancia del tratamiento en los pacientes con acromegalia viene dada por dos hechos: a) evitar los problemas compresivos determinados por el tumor que incluyen trastornos campimétricos, cefaleas, y déficit de otras hormonas hipofisa rias y b) evitar los efectos somáticos, viscerales y metabólicos de las concentracio nes anormalmente elevadas de hGH que incluyen poliartrosis, trastornos de la piel, visceromegalias, neuropatía periférica, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Objetivos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Los objetivos del tratamiento son:

1) Eliminar el tumor con resolución de su efecto masa.

2) Normalizar los niveles de GH y de IGF I; durante muchos años se tuvo como criterio de curación el tener unos niveles de GH inferiores a 5 ng/ml, hoy en día se consideran como criterios de curación el tener unos niveles de GH postglucosa inferiores a 2 ng/ml con unos niveles de IGF I normales. Aun en algunos pacientes en los que los valores de GH han sido inferiores a 2.5 ng/ml, la normalización en la secreción de GH no ocurre siempre y el 20% de estos pacientes siguen presentando una respuesta paradójica de la GH al TRH[128], esto posiblemente indique la persistencia de tejido tumoral, aunque todavía no hay suficiente consenso como para poder considerar a esta prueba como marcador de recidiva tumoral. Sin embargo hoy se sabe que algunos pacientes que en el postoperatorio presentan niveles de GH inferiores a 2ng/ml desarrollan recidivas al cabo de 3 a 5 años[129].

3) Disminución de los síntomas y signos de acromegalia. La hipersecreción de hGH origina deformación de cara y partes acras, debido al crecimiento de partes blandas, esta hipertrofia de las partes blandas así como la hiperhidrosis puede revertir con la normalización de GH. Las alteraciones musculoesqueleticas no son reversibles aunque su progresión puede pararse. El sleep-apnea, motivado por una hipertrofia de la mucosa nasofaríngea, puede desaparecer al normalizarse los niveles de GH. El grado de enfermedad microvascular en el acromegalico no es conocida, sin embargo es conocido el aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares[105].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Para el tratamiento de la acromegalia contamos con terapéuticas ablativas (cirugía, radioterapia) y farmacológicas, que comentaremos individualmente, para luego valorar la actitud terapéutica en diversas situaciones.

b) Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento más clásico de la acromegalia. Curiosamente, la vía de acceso transesfenoidal, que actualmente es la de elección en la mayoría de los casos, había sido la empleada hasta alrededor de 1.930, para ser entonces sustituida por la vía transcraneal, que hoy se reserva únicamente para los tumores muy voluminosos.

Actualmente[130] la cirugía transesfenoidal, con incisión sublabial por la que se accede al seno esfenoidal, se realiza bajo control microscópico, lo que incrementa su precisión. La disponibilidad de tratamiento sustitutivo para los posibles déficit hormonales que puedan aparecer ha mejorado la seguridad de la intervención, que actualmente tiene una morbilidad y mortalidad notablemente bajas.

El tratamiento quirúrgico de la acromegalia no es satisfactorio en todos los casos. El exito de la cirugía depende del tamaño del tumor, de la experiencia del cirujano[129], del nivel preoperatorio de GH[128], del tiempo de evolución de la enfermedad, de la respuesta de GH al TRH y de la caída de las cifras plasmáticas de GH tras la resección del tumor[131]. La extensión extraselar y los niveles de GH superiores de 50ng/ml se asocian con fallo en conseguir la normalización de GH en

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

el postoperatorio.

En cuanto a los resultados terapéuticos, las series varían enormemente en cuanto a criterios de curación. En general se consigue un descenso permanente de los niveles de GH, entre el 59'7%[132], 62%[133], 68%[129] y 72%[134]. Con los macroadenomas se consigue una resección quirúrgica completa en el 20-30% de los casos, el tratamiento quirúgico es especialmente malo en pacientes con expansión extrasellar del tumor. Los resultados son muy superiores en el caso de microadenomas. Serri et al[129] refieren la curación del 88% de microadenomas.

Una de las series más extensas de acromegálicos intervenidos es la presentada por Wass et al[135], que recoge 260 casos intervenidos entre 1972 y 1985, con mortalidad del 0%, y escasas complicaciones (licuorrea 1'5%, infecciones de seno esfenoidal 0'3, diabetes insípida permanente 1'9% e hipopituitarismo 9'6%).

En una revisión de 30 series que incluían 1360 pacientes la mortalidad fue del 1%, la morbilidad (fistula, diabetes insipida, meningitis) del 1-2%, el hipopituitarismo postquirurgico ocurrió entre el 10 y el 18%, la efectividad del tratamiento valorada por GH en postoperatorio inferior a 10 ng/ml o menos fue del 73%, inferior a 5 ng/ml fue del 60% no hay datos en relación con GH postglucosa ni con IGF I[82]

En nuestro país tres son los hospitales que han publicado recientemente sus resultados. En el Hospital Santa Cruz y San Pablo[136] con 56 acromegalicos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

estudiados, los resultados de la cirugía fueron los siguientes: consiguieron curación en el 64% de los casos con un 8.3% de complicaciones y con el 14.7% de insuficiencias endocrinas. Cuando se asocio radioterapia a cirugía consiguieron curación en el 73.5% la extensión supraselar no se correlaciono con un peor índice de curaciones. En el Hospital de Cruces[137] estudiaron los resultados quirúrgicos de 51 acromegalicos: el 83% de los microadenomas y el 35% de los macroadenomas presentaban unos niveles de GH inferiores a 5 ng/ml en el postoperatorio. En el Hospital de Puerta de Hierro[138] estudiaron los resultados en 143 pacientes operados entre los años 1968 y 1989, ambos inclusive. Se consideraron curados (ausencia de actividad clínica, GH basal 2.9 ± 1,7 ng/ml y sin evidencia de restos tumorales) 74 enfermos (53%). En los restantes 67 enfermos (47%) la cirugía indujo un importante descenso de GH de 61 ± 61 a 23 ± 17 ng/ml. Las complicaciones fueron escasas, 0'6% mortalidad, 4% diabetes insípida transitoria, 3% fístula de líquido cefalorraquídeo y 5% hipopituitarismo.

A pesar de estas limitaciones la cirugía se considera la primera opción terapéutica en todos los pacientes que no tienen contraindicación quirúrgica, ya que la cirugía transesfenoidal: 1) consigue la curación de más de la mitad de los acromegálicos, porcentaje superior a cualquier otra terapia; 2) reduce notablemente la GH de los pacientes que no cura; 3) tiene escaso número de complicaciones.

c) tratamiento radioterapico

Hasta hace 20 años la radioterapia era el tratamiento inicial de la acromegalia, excepto cuando un rápido deterioro de los campos visuales, u otros

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

fenómenos compresivos, obligaban a intervenir inmediatamente.

Las técnicas más empleadas han sido la radioterapia externa de supervoltaje y la implantación intrasellar de ytrio-90.

En una extensa serie de pacientes tratados primeramente con radioterapia externa[139], con dosis que oscilaron entre 40 y 50 Gy, al cabo de 10 años se logró la reducción de hGH por debajo de 10 ng/ml en el 81% y su normalización en el 69%. Sin embargo, hasta en una 38% de pacientes se desarrolló hipopituitarismo. Estos datos de 1.979 son similares a los publicados por Freek et al[140] en 1984.

En nuestro país en el Hospital Santa Cruz y San Pablo los resultados de la radioterapia fueron los siguientes: consiguieron curación en el 44.4% con un 55% de insuficiencias endocrinas.

La principal desventaja de esta forma de tratamiento es que se precisa un período de tiempo muy largo para conseguir normalizar los niveles de GH, así el 50% de los pacientes precisan de 2 a 4 años y de un 10 a 15% precisan hasta 10 años[141].

Los efectos secundarios mas frecuentes son: la insuficiencia hipofisaria uni o multihormonal, que ocurre entre el 15 al 50% de los casos con un período de latencia que oscila de 1 a 10 años[142], y el daño de las estructuras neurologicas vecinas (n. ópticos, hipotálamo).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La experiencia con implantación de ytrio-90 es más reducida. Quabbe[143] ha observado un 51% de normalización de GH a los 6 meses del tratamiento, no se dispone de seguimientos más prolongados.

Por todo ello hoy día se reserva la radioterapia para aquellos pacientes en que la cirugía no ha logrado la curación o que presentan contraindicación quirúrgica. La duda se plantea si dar radioterapia a pacientes con ligera elevación de GH o con pequeñas cantidades de tejido residual en el postoperatorio, una actitud razonable seria la de seguir estrechamente la evolución (TAC o RNM) y si existiese recidiva dar radioterapia.

d) Tratamiento médico.

1) Bromocriptina.

La dopamina no altera la secreción de GH en las células somatotropas normales.En sujetos normales la administración de agonistas dopaminergicos estimula la secrecion de GH por inhibir la secreción de somatostatina[143].

Tras la observación inicial de que la L-dopa suprimía la hGH en los acromegálicos, mientras que en individuos normales la incrementa, Liuzzi et al[144] estudiaron, en 1974, el efecto de la bromocriptina, un alcaloide ergótico con acción agonista dopaminérgica, sobre la secrecion de GH.

En la última década se ha empleado extensamente, con resultados mucho

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

menos espectaculares que en el caso de tumores secretores de prolactina.

El tratamiento con bromocriptina produce una mejoría clínica en el 70% de los pacientes. Con excepción de pocos trabajos[145,146], la mayoría demuestran que la bromocriptina disminuye los niveles de GH en la mayoría de los pacientes con acromegalia[147], sin embargo un 30% de los pacientes no responden en absoluto[148,149,150], habiéndose demostrado en algunos de estos casos resistencia "in vitro" utilizando bromocriptina directamente sobre las células tumorales en cultivos de tumores[151].

Los niveles de GH descienden por debajo de 10ng/ml en el 50% de los acromegalicos y se normalizan solo en el 20% de los casos[152,153,154].

No hay una prueba concluyente sobre el efecto de la bromocriptina sobre el tamaño de los tumores puros productores de GH[155], a diferencia de lo que ocurre con los prolactinomas, en los que se produce una disminución del tamaño en el 70-80% de los casos.

La dosis de bromocriptina que habitualmente se utiliza en el tratamiento de la acromegalia oscila entre 7.5 y 20mg/día. El único factor que predice una respuesta favorable al tratamiento con bromocriptina es la presencia de hiperprolactinemia. La limitada utilidad actual de la bromocriptina en la acromegalia podría incrementarse mediante su asociación con los análogos de la somatostatina[156].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2) Octreotide.

En 1974 Besser et al[157] observaron que la secreción de hGH se inhibía durante una infusión con somatostatina, posteriormente otros trabajos demostraron que la somatostatina es capaz de disminuir los niveles de GH en los pacientes con acromegalia, sin embargo su uso terapéutico se vio muy limitado por dos hechos:

a) su vida media corta - de 2 a 3 minutos - lo que implica la necesidad de administrarla de manera continua por vía intravenosa y que al finalizar la infusión se produce un rebote.

b) la falta de especificidad de sus efectos de tal manera que al actuar inhibiendo la insulina tiene un efecto diabetogeno haciendo que su utilidad clínico sea impracticable[157].

El octreotide (O) es un análogo de la somatostatina, que contiene 8 aminoacidos y un puente disulfuro, tiene una vida media de aproximadamente 120 minutos cuando se administra por vía subcutanea y es mas especifico en sus efectos de tal forma que es de 40 a 50 veces mas potente en la supresión de GH que en la supresión de insulina158.

Efecto del Octreotide sobre la sintomatologia de la acromegalia.

En todos los trabajos publicados se demuestra que se produce mejoría clínica aunque la GH no se normalize[159,160].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Especial andaréis tiene el efecto del octapeptido sobre la cefalea. La cefalea es un síntoma frecuente en los pacientes con tumores hipofisarios sobre todo si son grandes y con extensión extrasellar[161]. Dicha cefalea no siempre evoluciona paralelamente con el grado de actividad ni con la reducción de la masa tumoral conseguidos mediante el tratamiento[162]. En ocasiones su intensidad resulta invalidante y resistente a analgésicos incluso los de tipo opiaceo[163].
Hay casos descritos en los que tras el tratamiento con O se consigue un alivio inmediato de la cefalea[164] a pesar de no comprobarse una normalización hormonal completa.

Varios han sido los mecanismos propuestos para explicar este hecho: la somatostatina nativa administrada por vía intratecal produce anestesia segmentaria, posiblemente por inhibición de la liberación de sustancia P en el asta posterior de la médula espinal inducida por estímulos dolorosos, es factible que la somatostatina inhiba la liberación de sustancia P del núcleo del trigemino y bloquee la transmisión de estímulos dolorosos desde el aérea hipofisaria[165]. También se ha sugerido la hipótesis de que inhiba la secreción de peptidos que generen dolor o afecten la acción de otros peptidos analgésicos endogénos como las endorfinas o kytorfinas[166].

Efecto del Octreotide sobre los niveles de hGH y de SMC.

El O suprime la hipersecreción de GH en la mayoría de los pacientes acromegalicos[156,159-162], la supresión persiste el tiempo que dura el tratamiento. En los que responden al tratamiento la respuesta es inmediata, igual que ocurre con

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

los prolactinomas y la bromocriptina, sin embargo hay casos en los que hay una reducción gradual de la hGH y la SMC hasta alcanzar la normalidad[167].

Comi[168] en 1987 en un tratamiento agudo -15 días- obtuvo un descenso de la GH en el 80% de los pacientes que tuvieron niveles de GH por debajo de 15 ng/ml, Harris[169] obtuvo un descenso en los niveles de GH en el 87% de casos, en una amplia revisión de la literatura Astorga[170] encontró una mejoría clínica y analítica en el 87% de los casos a las dos semanas. Santos[171] et al en 1990 estudiaron la eficacia de dos protocolos: 100 microgramos cada 8 horas versus 50 microgramos cada 8 horas. Encontraron que con los regímenes de tratamiento la GH se freno de manera significativa sin embargo la dosis de 100 es mas efectiva que la de 50.

Ducasse[172] comparo la administración vía subuctanea intermitente versus vía subcutanea en infusión continua; y observo que la vía subcutanea continua es más efectivo ya que la administración intermitente no normaliza los niveles de GH durante todo el día.

Wang et al (1989)[173] estudiaron la influencia en la frecuencia en la dosificación por vía subcutanea intermitente: el aumento en la frecuencia de 8 horas a 2 horas conduce a una supresión mas marcada en los niveles de GH y a una mas rápida mejora de los cantinas clínicos.

La mayoría de los trabajos publicados hacen referencia a tratamientos de semanas o meses de duración. La respuesta a tratamientos mas prolongados -años-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

es menos conocida.

Efecto del Octreotide sobre el tamaño del tumor hipofisario.

Numerosos trabajos han demostrado que el O produce disminución en el tamaño del tumor. Este efecto se documento, en primer lugar, en pacientes que habían sido tratados con cirugía y radioterapia[159,174,175]. Posteriormente este efecto se demostró en pacientes que no habían recibido tratamiento. Barkan[176] estudio el efecto del tratamiento con O en 10 pacientes acromegalicos previamente no tratados, a los pacientes se les administro el analogo entre tres y treinta semanas antes del abordaje quirurgico. El tamaño del tumor hipofisario disminuyo de un 20 a un 54% y los resultados del tratamiento quirurgico fueron mucho mejores - el 80% de los pacientes presentaron criterios de curacion despues de la cirugía frente al 20 o 30% de curación cuando se trata solo con cirugía.

En nuestro país Lucas y cols[177], valoraron el efecto sobre el tamaño y sobre los resultados quirúrgicos en 5 pacientes acromegalicos intervenidos en la clínica Puerta de Hierro, con tumores en estadio III/IV, realizaron tratamiento con 100ug/8h durante 42 días y les operaron el día 44, valoran el tamaño tumoral mediante TAC. El volumen tumoral disminuyo una media del 30% - variando entre el 0 y el 69%_ ,tras la cirugía se curaron el 60% de los pacientes; la experiencia quirúrgica previa mostraba un índice de curación menor del 30% en pacientes con tumores de similares características.

Se desconoce el impacto del tratamiento crónico con O sobre la efectividad

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

quirúrgica con tratamientos de larga duración. En los prolactinomas el tratamiento durante un espacio corto con bromocriptina facilita la intervención quirúrgica posterior al disminuir el tamaño y reblandecer a la masa tumoral[178] mientras que el tratamiento a largo plazo puede ser perjudicial por la aparición de necrosis y fibrosis del tumor[179].

La dosis utilizada para disminuir el tamaño es la misma que se utilizo con el objeto de normalizar la secrecion de GH.

Receptores de somatostatina en adenomas secretores de GH

La mayoría de los adenomas hipofisarios secretores de GH (98%) así como algunos adenomas no secretores poseen receptores específicos para la somatostatina[180]. El número de receptores en los tumores hipofisarios secretores de GH es sensiblemente mayor que en el tejido hipofisario normal de rata[181]

La densidad de estos receptores varia ampliamente, Reubi et al[167] en un estudio de pacientes con acromegalia vio que existen de dos subtipos de tumores unos con alta densidad de receptores y otros con baja densidad.

Efecto del Octreotide sobre el eje hipofiso-tiroideo.

La somatostatina es un inhibidor fisiológico de la secreción de tirotropina (TSH); es capaz de disminuir la secreción tanto basal como tras estimulo con TRH tanto en tirotropos normales como tumorales y en "in vivo" e "in vitro" [182,183,184].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

El O es capaz de inhibir la secreción de TSH en tumores tiroideos productores de TSH[182] y disminuir la respuesta de TSH al TRH en pacientes con hipotiroidismo primario.

El tratamiento a corto plazo con O , por vía subcutanea, en pacientes acromegalicos eutiroideos no produce síntomas ni signos de hipotiroidismo, la mayoría de los autores no encuentran cambios significativos en los niveles de hormonas tiroideas - T3 total,T4 total, T3 libre y T4 libre - ni en el nivel de tirotropina basal, sin embargo algunos autores han descrito ligeros descensos de la TSH basal con hiporespuesta al TRH[159]

Christensen[185] et al reportaron un descenso en la concentración de T3 con aumento de TSH tras tres días de infusión por vía subcutanea continua de octreotide, estos cambios revertieron cuando el tratamiento se continuo a través de inyecciones.

Roelfsema et al[186] estudiaron la influencia del tratamiento con O en infusión continua durante un mes (300 microgramos/ día) sobre la secreción pulsatil de TSH en ocho pacientes acromegalicos. No observaron diferencias en el número de pulsos (11.9 ± 0.8 pulsos/ 24 horas), duración de los pulsos (81 ± 4.6 minutos) y la concentración de los mismos (1.33 ± 0.42 mU/ml). Los niveles de T4 no sufrieron cambios si hubo un descenso en los niveles de T3 con un aumento de la T3 reversa. No tenemos información sobre los efectos del O a largo plazo en pacientes acromegalicos eutiroideos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Efecto del Octreotide sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

La administración subcutanea de O, en infusión continua o de manera intermitente, no provoca alteraciones en los niveles de glucemia basales ni en la media de la glucemia tras la SOG ni en la hemoglobina glicosilada[187].

Algunos autores han reportado un aumento en las glucemias postpandriales o tras dos horas de la sobrecarga oral de glucosa, sin que se apreciaran cambios significativos en la hemoglobina glicosilada A1c[188], sin embargo esta elevación de la glucemia no ha sido apreciada por otros autores[189], otros trabajos han un retraso en la absorción de hidratos de carbono[190]. Hay un descenso en los niveles de insulina tanto basales como postpandriales[170].

Efecto del Octreotide sobre el metabolismo de las lipoproteinas.

La influencia que ejerce el tratamiento con O, sobre el metabolismo de las lipoproteinas en los pacientes con acromegalia ha sido muy poco estudiada.

James RA[187] et al estudiaron los efectos con altas dosis de O administrados por vía subcutanea en infusión continua sobre el metabolismo lípidico en 14 pacientes acromegalicos. Se produjo un descenso en los niveles basales de trigliceridos sin que se modificasen los niveles de colesterol total.

En otro estudio a doble ciego esta vez con pacientes diabéticos tipo I bajo tratamiento convencional, Osei[191] no encontró ninguna influencia del tratamiento con Octreotida - a dosis de 100 microgramos/día durante 12 semanas - sobre los

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

niveles de lípidos; sin embargo Nogaard et al[192] en un estudio con 7 pacientes con diabetes mellitus insulindependiente y retinopatia con 400 microgramos de somatostatina administrada por vía subcutanea y en perfusión continua durante un año observaron un descenso del LDL-Colesterol y de la Apoproteina A1.

Hainer[193] publico un incremento de las HDL-Colesterol en pacientes acromegalicos después de tratamiento con lisuride.

Van der Veen et al[194] demostraron que la GH tiene propiedades lípoliticas y en base a esto varios grupos han estudiado su posible utilidad en el tratamiento de la obesidad.

Efecto del Octreotide sobre otros tumores hipofisarios.

Tumores mixtos secretores de GH/PRL. En los adenomas puros de GH, la PRL no se modifica tras la administración de este análogo, en los adenomas mixtos de GH/PRL se comprueba como la PRL desciende significativamente[195].

Tumores secretores de LH. Vos[196] y colaboradores presentan un caso de adenoma secretor de LH que es tratado en el postoperatorio con O consiguiendo una disminución de los niveles de LH. Este estudio demostró que el O es capaz de ser efectivo en el tratamiento de los adenomas de células gonadotropas. Este hallazgo no se explica por la regulación fisiológica de las gonadotropinas ya que la somatostatina no esta implicada en su regulación, sin embargo Reubi ha demostrado la presencia de receptores de somatostatina en algunos adenomas no

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

funionantes[167]

Tumores secretores de TSH. Comi[182] estudio el efecto del octreotide sobre los adenomas secretores de TSH. Utilizo el octeotride a dosis que oscilaron entre 50 y 100 ug cada 8 y 12 horas. Los niveles de TSH disminuyeron con el tratamiento en 4 de los 5 pacientes tratados, los niveles de alfa subunidad disminuyeron en todos, en dos pacientes el hipertiroidismo debido a un aumento de TSH fue corregido con el tratamiento con octreotide

Tumores no secretores Warnet[197] en 1988 comunico un caso de adenoma hipofisario no funcionante con compresión quiasmatica que tras ser tratado con 100 microgramos de Octreotide en infusión continua normalizo su agudeza visual sin que se objetivara disminución de tamaño en el TAC.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

OBJETIVOS

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

II.-OBJETIVOS

La acromegalia a pesar de ser una enfermedad conocida desde hace muchos años y de ser poco frecuente recientemente ha adquirido un importante protagonismo en la investigación clínica por dos hechos: en primer lugar se trata de pacientes que desarrollan arterioesclerosis precozmente y en segundo lugar porque ha surgido una nueva herramienta terapéutica.

El tratamiento quirúrgico de la acromegalia consigue normalizar la secreción de GH entre el 30-40 % de los casos; en aquellos pacientes en los que no se consigue curación se les administra radioterapia externa; pero el inconveniente de ésta técnica es que suele precisar varios años antes de realizar su efecto. En este intervalo se suele administrar bromocriptina a dosis elevadas, sin embargo su dudosa efectividad asociado a la mala tolerancia que provoca hace que su utilidad sea muy limitada.

Desde finales de los ochenta se dispone de una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de la acromegalia el análogo de la somatostatina 201-995 también conocido como octreotide (O). El O ha demostrado su eficacia en controlar la secreción de GH en la mayoría de los pacientes con acromegalia; sin embargo hay aspectos del tratamiento que todavía no han sido suficientemente estudiados y que son el objeto de esta tesis:

- Estudiar la influencia del tratamiento crónico con octreotide sobre el

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

metabolismo de las lipoproteínas en los pacientes con acromegalia.

- Valorar la eficacia a largo plazo (3 años) del tratamiento con octreotide sobre la secreción de GH; comparando 3 régimenes terapéuticos con Octreotide: 50 microgramos cada 8 horas versus 100 microgramos cada 8 horas versus 50 microgramos cada 6 horas.

- Valorar el efecto del tratamiento crónico (3años) con octreotide sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

- Valorar la influencia del tratamiento prolongado con octreotide sobre la función adenohipofisaria y especialmente sobre el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.

- Estudiar la influencia del tratamiento con octreotide sobre el tamaño del tumor hipofisario.

En nuestro país pocos son los trabajos que hayan estudiado la incidencia de esta enfermedad; en nuestro medio además desconocemos las características clínicas y los resultados obtenidos con las armas terapéuticas convencionales -cirugía y radioterapia- de tal manera que otro objetivo de esta tesis ha sido crear un censo provincial de acromegalia y estudiar las características clínicas de nuestra serie de acromegalicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

MATERIAL Y MÉTODOS

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

III. MATERIAL Y METODOS

III.1- PACIENTES

Se estudiaron a 15 pacientes con acromegalia con edades comprendidas entre 22 y 70 años y con una edad media de 47.5 años. Entre ellos 10 eran mujeres (edad media 41.5 años) y 5 varones (edad media 58 años).

El diagnóstico de acromegalia activa se realizo por criterios clínicos - aumento de tamaño de partes acras, hipersudoración, parestesias, cefalea - y se confirmó analíticamente - concentraciones elevadas de Somatomedina C y niveles de Hormona de Crecimiento (GH) superiores a 2 ng/ml que no suprimierón tras la sobrecarga oral de glucosa; en todos los casos en el estudio radiológico - mediante tomografia axial computarizada o resonancia nuclear magnetica - se evidenció un tumor hipofisario. Ninguno de los pacientes tuvo defectos en el campo visual.

En cinco pacientes el tumor hipofisario había sido tratado con cirugía y radioterapia, en tres con cirugía solo y en 7 pacientes el tratamiento con Octeotride (O) constituyo el primer abordaje terapéutico. La edad media del diagnostico fue de 44 años y el tiempo medio de evolución desde que se efectuo el diagnostico hasta que se inicio el tratamiento con O fue de 5,8 años. Cinco pacientes presentaban obesidad grado I, 6 pacientes presentaban obesidad grado II y el resto no presentaban obesidad (ver *tabla I*).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

III.2- PROTOCOLO DE ESTUDIO

Todos los pacientes fueron estudiados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nuestra Señora del Pino. Los pacientes que participaron en el estudio, fueron informados previamente de las características del mismo y aceptaron participar en él; el protocolo fue aprobado por el Comite de Etica del Hospital y se realizo de acuerdo con las normas de la declaración de Helsinki.

Despues de realizar los estudios en situación basal se inicio el tratamiento con Octreotida comenzando con 3 inyecciones de 50 microgramos cada 8 horas - 8 a.m., 16 p.m. y 24 p.m. - durante una semana, seguido de 100 microgramos cada 8 horas - 8 a.m., 16 p.m. y 24 p.m. - durante 2 años y 50 microgramos cada 6 horas - 6 a.m., 12 a.m., 18 p.m. y 24 p.m. - durante otro año mas.

El estudio se realizó en 4 fases: fase 0: Pretratamiento, antes de iniciar el tratamiento con Octreotide; fase I: a la semana de recibir 50 microgramos de Octreotide por vía subcutanea cada 8 horas - 8 a.m., 16 p.m.y 24 p.m. -fase II: al mes de recibir 100 microgramos de Octreotide por vía subcutanea cada 8 horas - 8 a.m., 16 p.m. y 24 p.m. - fase III: a los dos años de recibir 100 microgramos de Octreotide por vía subcutanea cada 8 horas - 8 a.m., 16 p.m. y 24 p.m. fase IV, al año de recibir 50 microgramos de Octreotide por vía subcutanea cada 6 horas - 6 a.m., 12 a.m., 18 p.m. y 24 p.m. -.

Durante todo el tiempo en que duro el estudio los pacientes no modificaron

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

su actividad física ni sus hábitos dietéticos. En casa los pacientes o un familiar que convivía con ellos, despues de recibir entrenamiento adecuado, se inyectaron por vía subcutanea la medicación. Los pacientes 2 y 8 que presentaban déficit del eje tiroideo y suprarrenal el tratamiento sustitutivo se mantuvo (Levotiroxina 100 microgramos/día e Hidrocortisona 30 miligramos/día), el tratamiento con bromocriptina se suspendio tres meses antes de iniciar el estudio.

III.3 ESTUDIOS PRACTICADOS EN CADA FASE

En la Fase 0 se realizaron los siguientes estudios: estudio del metabolismo lipídico, del metabolismo de hidratos de carbono, de la secreción de GH, del eje hipotalamo-hipofisario y del tamaño hipofisario.

En la Fase I se realizaron los siguientes estudios: estudio del eje tiroideo, estudio del metabolismo lipídico, del metabolismo de hidratos de carbono y de la secreción de GH.

En la Fase II se realizaron los siguientes estudios: estudio del metabolismo lipídico, del metabolismo de hidratos de carbono y de la secreción de GH.

En la Fase III se realizaron los siguientes estudios: estudio del metabolismo lipídico, del metabolismo de hidratos de carbono y de la secreción de GH.

En la Fase IV se realizaron los siguientes estudios: estudio del metabolismo

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

lipídico, del metabolismo de hidratos de carbono, de la secreción de GH, del eje hipotalamo-hipofisario y del tamaño hipofisario.

Estudio del metabolismo lipídico. En el se determinaron: Colesterol total (C-T), triglicéridos (TG), colesterol de las lipoproteinas de alta densidad (HDL-C), colesterol de las subfracciones del HDL (HDL2, HDL3), colesterol de las lipoproteinas de baja densidad (LDL-C), colesterol de las lipoproteinas de muy baja densidad, colesterol de las VLDL (CVLDL), apolipoproteinas A1 y B (Apo A1, Apo B). El estudio del metabolismo lipídico tambien se realizo en un grupo de 35 personas sanas, de la misma edad, que sirvieron de grupo control.

Estudio del metabolismo de hidratos de carbono se realizo mediante la realización de una sobrecarga oral de glucosa prolongada y la determinación de HbA1c. El estudio del metabolismo glucidicoo tambien se realizo en un grupo de 10 personas sanas, de la misma edad, que sirvieron de grupo control.

Estudio de la secreción de GH. Se hizo mediante la determinación de Hormona de Crecimiento (GH) basal y tras administración de 75 gramos de glu cosa por via oral y en los tiempos 30', 60', 90', 120', 180', 240', 300' y 360' minutos y la determinación de Somatomedina C.

Estudio del eje hipotálamo-hipofisario. Se realizo mediante los test de TRH y LRH, no se hizo en los pacientes 3 y 8 por presentar deficit mulihormonales ni en el paciente 13 por que no se pudo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Estudio del tamaño del tumor hipofisario se realizo mediante TAC hipofisario y solo en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previamente.

III.4 - TEST FUNCIONALES

Los tests se realizaron en tres días consecutivos, comenzando todos ellos entre las 8 y 8.30 horas a.m. Los sujetos permanecieron en decúbito supino desde las 24 horas del día anterior sin realizarse modificaciones posturales a lo largo del correspondiente test.

Los pacientes ingresaron en el Hospital la tarde anterior al primer día en que comenzo el estudio. A las 8 a.m. y despues de un período de ayuno de 12 horas se cateterizo una vena en región antecubital y se coloco suero salino para mantener la vía.

III.4a.- ***Sobrecarga oral de glucosa prolongada.*** En el tiempo 0' se administraron 75 gramos de glucosa por via oral y se realizaron extracciones de sangre en los tiempos -15', 0', 30', 60', 90', 120', 180', 240', 300' y 360'. En todas las muestras se hicieron determinaciones de hormona de crecimiento (GH), insulinemia (I), y glucemia (G). En el tiempo -15' se realizaron determinaciones para somatomedina C (SMC), colesterol total (C-T), triglicéridos (TG), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), colesterol de las subfracciones del HDL (HDL2, HDL3), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de las lipoproteínas de muy baja densidad, colesterol de las VLDL (CVLDL), apolipoproteinas A1 y B (Apo A1, Apo B).

III.4b.- ***Test de TRH.*** El segundo día del estudio en situación basal se realizo un test de TRH. En el tiempo 0' se administraron 400 microgramos de TRH (TRH PREM) en inyección rápida por via intravenosa y se realizaron extracciones de sangre en los tiempos 0', 15', 30' y 60'. En todas las muestras se hicieron determinaciones de prolactina (PRL), hormona de crecimiento (GH) y tirotropina (TSH). En el tiempo 0' se realizaron determinaciones para hormonas tiroideas.

III.4c.- ***Test de LRH.*** El tercer día del estudio en situación basal se realizo un test de LRH. En el tiempo 0' se administraron 100 microgramos de LRH (LUFORAN) en inyección rápida por via intravenosa y se realizaron extracciones de sangre en los tiempos 0', 15', 30' y 60'. En todas las muestras se hicierón determinaciones de la hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

III.5. - ANALISIS DEL LABORATORIO.

III.5.a.- *Cuantificaciones bioquímicas.*

La glucosa fue medida por el método de glucosa oxidasa con un Analizador de Glucosa Beckman II (Beckman Instruments, Fullerton, California). Las concentraciones de Colesterol Total, Trigliceridos, urea, creatinina, proteinas totales, bilirrubina total, GOT, GPT, LDH, fosfatasa alcalina, se cuantificaron mediante técnicas enzimáticas en un autoanalizador Hitachi 717 (Boehringer

Mannheim). Los iones Na+ y K+ se determinaron mediante técnica de fotometría de llama (fotómetro Beckman Klina Flame).

Las lipoproteínas se determinaron siguiendo las recomendaciones de Lipid Research Clinics para la separación rutinaria de las mismas. Separamos las VLDL mediante una ultracentrifución sin ajuste de densidad, en una ultracentrifuga Beckman TL-100 con rotor de ángulo fijo TLA-100.3, determinándose su contenido en colesterol. El CHDL, CHDL2 Y CHDL3 se determinó tratando el infranadante anterior con PEG 20000 a dos concentraciones diferentes (Inmuno AG). El CLDL se obtuvo como la diferencia entre el contenido en colesterol del infranadante de la ultracentrifugación y el CHDL. Los análisis de Apo A1 y Apo B se efectuaron por nefelometría (I. Behning).

III.5.b.- ***Cuantificaciones hormonales.***

III.5.b.1.- Cuantificación de insulina plasmática. Se realizó mediante el empleo de un "kit" comercial adecuadamente validado de Pharmacia Diagnostics con un antisuero antiinsulina obtenido de cerdo. Como trazador se utilizó un complejo de insulina I^{125}. El método de separación se realizó por decantación. La sensibilidad del método es de 2 uU/ml. La precisión calculada para 3 niveles de concentración de insulina plasmática, bajo (11.6 uU/ml), medio (32.7 uU/ml) y alto (65.2 uU/ml) mostró un coeficiente de variación de 5.8%, 5.4% y 5.7% respectivamente en el estudio intraensayo y de 5.8%, 6.4% y 6.5% en el estudio interensayo. El estudio de la especificidad, realizado mediante la cuantificación de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

la reacción cruzada con otros peptidos, fue el siguiente: Insulina porcina 100%, peptido C 0.18%.

III.5.b.2.- Cuantificación de Somatomedina C. Se realizó mediante el empleo de un kit comercial adecuadamente validado de Nichols Institute Diagnostics con un antisuero antisomatomedina C obtenido de conejo. Como trazador se utilizó un complejo de Somatomedina C-I^{125}. La sensibilidad del método es de 0.1 U/ml. Precisión: para valores medios de 0.7 U/ml y 1.5 U/ml los coeficiente de variación en el estudio intraensayo fueron de 5 %, y 5.2% respectivamente y para valores medios de 0.33 U/ml ,1.3 U/ml y 3.2 U/ml los coeficiente de variación fueron de 11.2%, 9.4% y 9% en el estudio interensayo. Especificidad, el anticuerpo antisomatomedina C no tiene virtualmente reacción cruzada con otras hormonas peptídicas. Asi la reacción cruzada con GH humana , glucagon porcino, TSH humana y LH humana es menor del 0.01 % y con prolactina e insulina porcina es menor del 0.02%.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

III.5.b.3.- Cuantificación de Hormona de crecimiento. Se realizó mediante el empleo de un kit comercial adecuadamente validado de Kallestad Diagnostics con un antisuero antihormona de crecimiento obtenido de conejo. Como trazador se utilizó un complejo de hormona de crecimiento humana-I^{125}. La sensibilidad del método es de 0.2 ng/ml. Precisión para valores medios de 2.5 ng/ml, 5.4 ng/ml y 35.2 ng/ml, los coeficiente de variación de en el estudio intraensayo fueron de 6.8 %, 5% y 9.1% respectivamente y para valores medios de 2.6 ng/ml, 5.8 ng/ml, 11.3 ng/ml y 36.3 ng/ml los coeficiente de variación fueron de 10.8%, 6.6%,

5.7% y 5.3% en el estudio interensayo. Especificidad. El anticuerpo antihormona de crecimiento no tiene virtualmente reacción cruzada con otras hormonas hipofisarias como FSH, LH o TSH, la reacción cruzada con el lactogeno placentario humano es del 0.004% y con prolactina es del 0.5%.

III.5.b.4.- Cuantificación de la Prolactina plasmática. Se realiza mediante un radioinmunoensayo altamante sensible y específico. Como hormona standard se utilizó Prolactina hipofisaria humana, suministrada por la NBSB (National Institute for Biological Standards and Control, London). Como hormona marcada se utilizó I^{125}-prolactina humana (Sorin biomedica S.p.a., Vercelli, Italia), con una actividad específica de 78'5 mCi/mg. Como primer antisuero se utilizó antisuero prolactina humana de conejo, suministrado por Serono Diagnostic S.A., Switzerland. El estudio de la especificidad, realizado mediante el cálculo de reacción cruzada con otras hormonas peptídicas de similar estructura fue negativo. La sensibilidad del ensayo fue de 4-6 ng/ml; el coeficiente de variación intraensayo fue del 5'1%, y el coeficiente de variación interensayo del 8'9%. La precipitación del complejo Prolactina-Antisuero se realizó usando un segundo antisuero comercial dirigido contra IgG de conejo (Calbiochem, Behring Diagnostics, La Joia, California).

III.5.b.5.- Cuantificación de hormona tiroestimulante (TSH). Se realizó mediante el empleo de un kit comercial adecuadamente validado de Immunotech International con un par de anticuerpos monoclonales antiTSH. Como trazador se utilizó un complejo de TSH-I^{125}. El método de separación se realizó por decantación. La sensibilidad del método es de 0,025 mUI/ml. La precisión calculada para 3

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

niveles de concentración de TSH: 2,8 mUI/ml; 11,5 mUI/ml y 20,6 mUI/ml mostró un coeficiente de variación de 3% ; 4% y 2% en el estudio intraensayo. En el estudio interensayo y para concentraciones de TSH de : 2,45 mUI/ml; 9,5 mUI/ml y 15,5 mUI/ml mostró un coeficiente de variación de 5% ; 5% y 4%. El estudio de la especificidad, realizado mediante la cuantificación de la reacción cruzada con otros peptidos, fue el siguiente: TSH humana 100%, LH humana 0,001%, FSH humana 0,002%, GH 0.001 % y GCH 0.001%.

III.5.b.6.- Cuantificación de hormona foliculo-estimulante (FSH). Se realizó mediante el empleo de un kit comercial adecuadamente validado de bioMérieux con un par de anticuerpos monoclonales antiFSH. Como trazador se utilizó un complejo de FSH $I-^{125}$. El método de separación se realizó por decantación. La sensibilidad del método es de 0,15 mUI/ml. La precisión calculada para 4 niveles de concentración de FSH: 8,2 mUI/ml; 32,9 mUI/ml 62.5 mUI/ml y 106.5 mUI/ml mostró un coeficiente de variación de 2,8%; 2,6%; 2,8% y 2,8% respectivamente en el estudio intraensayo y de 3,3%; 3,0%; 3,4% y 4,3% en el estudio interensayo. El estudio de la especificidad, realizado mediante la cuantificación de la reacción cruzada con otros peptidos, fue el siguiente: FSH humana 100%, LH humana 0,1%, TSH humana 0,1% y gonadotropina corionica humana 0.00001%.

III.5.b.7.- Cuantificación de la hormona luteinizante (LH). Se realizó mediante el empleo de un kit comercial adecuadamente validado de bioMérieux con un par de anticuerpos monoclonales antiLH. Como trazador se utilizó un complejo de $LH-I^{125}$. El método de separación se realizó por decantación. La

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

sensibilidad del método es de 0,4 mUI/ml. La precisión calculada para 4 niveles de concentración de LH: 6,6 mUI/ml; 34,4 mUI/ml 53,3 mUI/ml y 126,9 mUI/ml mostró un coeficiente de variación de 3,9%; 1,9%; 2,4% y 2,9% respectivamente en el estudio intraensayo y de 5,2%; 2,2%; 2,5% y 2,8% en el estudio interensayo. El estudio de la especificidad, realizado mediante la cuantificación de la reacción cruzada con otros peptidos, fue el siguiente: LH humana 100%, FSH humana 0,1%, TSH humana 0,1% y gonadotropina corionica humana 0.00001%.

III.5.b.8.- Cuantificación de las hormonas tiroideas. La determinación de T3 y T4 se realizó mediante kits comerciales suministrados por Sorin biomedica S.p.a., Vercelli, Italia.

III.6.- MEDICION DEL VOLUMEN TUMORAL.

El estudio anatómico se hizo mediante la realización de tomografias axiales computarizadas (TCT 80-A-Toshiba) despues de la administración intravenosa de contraste iodado, con cortes continuos cada 1,5 milimetros en los planos coronal y axial. Los TAC de los siete pacientes -antes y durante del tratamiento- fueron realizados al mismo tiempo por dos neuroradiologos. El tamaño del tumor se midió en tres dimensiones; el máximo diametro vertical fue medido en los planos coronales, el máximo diametro anteroposterior y transversal se midio en los planos axiales. El volumen tumoral se calculó aplicando la siguiente formula: volumen = n(V*AP*T)/6 ; donde V, AP y T son los diámetros vertical, anteroposterior y transversal máximos del tumor.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

III.7.- ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.

Desde 1.974 virtualmente todos los pacientes diagnosticados de acromegalia han sido visto en el Hospital Insular - Servicio de Endocrinología - o en el Hospital Nuestra Señora del Pino - Servicios de Medicina Interna, Endocrinología, Neurocirugía y Radioterapia- éstos dos últimos servicios son de referencia a nivel provincial.

A partir de los archivos de los hospitales y partiendo de la base de datos de los servicios arriba mencionados hemos recogido las historias clínicas de 32 pacientes con acromegalia.

En todos los casos el diagnostico de acromegalia se estableció en base a datos clínicos , confirmandose posteriormente con el laboratorio. Los datos que se obtuvieron para el estudio fueron los siguientes: antecedentes familiares de adenomatosis endocrina múltiple tipo I, antecedentes personales de endocrinopatía, lugar de nacimiento, sexo, edad a la que se establecio el diagnóstico, duración de los sintomas antes del diagnostico, tensión arterial, GH, SMC, función hipofisaria y metabolismo de hidratos de carbono (estudiado por sobrecarga oral de glucosa) basales. Estudio anatómico de la región hipofisaria (mediante TAC), tratamientos realizados y resultados de los mismos. Morbilidad y mortalidad hasta la última revisión.

III.-9 ANALISIS ESTADISTICO.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Los datos se expresaron como media ± desviación típica de la media (X ± SD). Los resultados se han comparado mediante el test de la t de Student pareada. la significación estadística fue considerada a partir de $p < 0'05$.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

RESULTADOS

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

IV.- RESULTADOS

IV.-1 RESPUESTA DEL METABOLISMO LIPIDICO DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATAMIENTO CON OCTREOTIDE

En situación basal las concentraciones medias de lípidos y de lipoproteínas, de los pacientes acromegalicos, mostraron un cociente Colesterol total/HDL-Colesterol - 4.71 - y un nivel de lipoproteina(a) ligeramente elevados, el nivel de HDL-C aunque estuvo dentro de limites normales fue inferior al del grupo control, el resto de los parámetros no mostraron diferencias significativas con respecto al grupo control *(Tablas II y III)*.

En la *tablas IV y V* y en las *figuras 1 y 2* se resumen la media y la desviación típica de los niveles de lipoproteínas a lo largo del ensayo. Los resultados individuales se muestran en las *tablas VI-XV*.

A la semana de tratamiento con O se produjo un incremento significativo de los niveles de HDL-C, este aumento se produjo a expensas de la subfracción HDL3 y HDL2. No se produjeron modificaciones significativas en los niveles de Colesterol total ni de ninguna de las otras subfracciones de colesterol ni en los niveles de triglicéridos. De manera paralela al aumento del HDL-C se produjo un incremento significativo en los niveles de Apo A1 sin que se modificasen los niveles de Apo B ni de Lipoproteina (a).

En los controles efectuados al mes, 2 y 3 años de tratamiento persiste el aumento del HDL-C, de las subfracciones HDL2 y HDL3 y de la Apo A1, en relación

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

con la situación basal. No hubo modificaciones significativas en los niveles de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL).

El cociente Colesterol total/HDL- Colesterol mejoró significativamente con el tratamiento permaneciendo por debajo de 4 durante todo el período de estudio *figura 3.*

Los niveles de triglicéridos descendieron de manera significativa a los dos y tres años de tratamiento.

No hubo cambios en los niveles de lipoproteina (A) que permanecieron ligeramente elevados durante todo el tiempo en que duro el ensayo.

IV.-2 RESPUESTA DE LA SECRECION DE GH DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

Antes de iniciar el tratamiento con O todos los pacientes tenían un aumento de los niveles de SMC y de las concentraciones de GH, que no suprimían tras la sobrecarga oral de glucosa. En la *tablas XVI y XVII* y en las *figuras 4-6* se resumen la media y la desviación típica de los niveles de GH y SMC a lo largo del ensayo. Los resultados individuales se muestran en las *tablas XVIII-XXII.*

La administración de O a dosis de 50 ug cada 8 horas produjo un descenso en los niveles plasmáticos de GH de tal manera que a la semana de tratamiento el

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

perfil de GH fue significativamente más bajo que antes del tratamiento, ver *tabla XVI* y *figura 4*. La efectividad de la supresión duró 5 horas. Si definimos la normalización como la supresión de GH por debajo de 2 ng/ml tras la SOG, 10 de los 15 pacientes (66%) se normalizaron, y 13 de 15 (86%) suprimieron por debajo de 5 ng/ml.

La SMC basal (7.96±4.54 U/ml) tras la primera semana de tratamiento (SMC 2.92± 2.46 U/ml) disminuyó de manera significativa. (*Tabla XVII*)

La administración de O a dosis de 100 ug cada 8 horas produjo un descenso en los niveles plasmáticos de GH de tal manera que al mes y a los 2 años de tratamiento el perfil de GH fue significativamente más bajo que antes del tratamiento, sin embargo no se produjeron diferencias significativas con respecto al tratamiento previo. La duración media del efecto del tratamiento fue de 5 horas al mes de tto y de 6 horas a los dos años de tto. Las respuesta global a la dosis de 100*3, en todos los pacientes se muestra en la *tabla XVI* y en la *figura 5*. Al mes de tto se normalizaron el 53% (8/15) y a los 6 meses el 73% (11/15) y suprimieron por debajo de 5 ng/ml el 80% (12/15) al mes y 86%(13/15) a los dos años.

Las concentraciones medias de SMC al mes (SMC 2.1±2.17 U/ml) y a los dos años (SMC 1.83± 1.69 U/ml) se situaron dentro de limites normales, disminuyendo de manera significativa con respecto a la basal ($p < 0.001$) y a la obtenida a la semana de tto ($p < 0.05$ con respecto al mes y $p < 0.01$ con respecto a los dos años). No existieron diferencias significativas entre los niveles

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de SMC obtenidos al mes y a los dos años de tto. Sin embargo en el paciente numero 4 se fue produciendo un descenso paulatino pero progresivo de los niveles de SMC.

La administración de O a dosis de 50 ug cada 6 horas produjo un descenso en los niveles plasmáticos de GH en comparación con la situación basal, sin embargo no se produjeron diferencias significativas con respecto a los protocolos de tratamiento previo. La duración media del efecto del tratamiento fue de 6 horas. Las respuesta global a la dosis de 50*4, en todos los pacientes se muestra en la *figura 6*. Con este tratamiento se normalizaron el 60% (9/15) y suprimieron por debajo de 5 ng/ml el 86%(13/15).

La concentración media de SMC (SMC 1.82 ± 1.51U/ml) se situó dentro de limites normales existiendo diferencias significativas con respecto a la basal ($p<0.001$) y a la obtenida a la semana de tto ($p<0.01$) y no existiendo diferencias con respecto a las obtenidas al mes y a los dos años con 300 ug/día (*Tabla XVII*).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

IV.-3 RESPUESTA DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

Antes de iniciar el tratamiento seis pacientes tenían una tolerancia a la glucosa normal (N), siete presentaban intolerancia a los hidratos de carbono (IHC) y dos tenían diabetes mellitus (DM) que controlaban adecuadamente con dieta, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[198]. En la *tablas*

XXIII y XXIV y en las *figuras 7-11* se resumen la media y la desviación típica de los niveles de glucemia y de Hba_1c a lo largo del ensayo. Los resultados individuales se muestran en las *tablas XXV-XIX*.

Tanto la glucemia basal como la respuesta glucemica a la sobrecarga oral de glucosa no se modificaron de manera significativa bajo ningún tratamiento. Lo que se produjo es un retraso en alcanzar el nadir tras la sobrecarga oral de glucosa; así antes del tratamiento el pico de glucosa e insulina se alcanzo en el punto 60' sin embargo dispuse del tto el pico se alcanzo en el tiempo 90 *(Tabla XXIII y Figuras 7-11)*.

Si clasificamos a los individuos siguiendo estrictamente los criterios de la OMS si que se aprecian diferencias entre los distintos tipos de tratamiento *(Tabla XXXI)*. Sin embargo estas diferencias fueron solo teóricas ya que como hemos comentado no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles medios de glucemia y los niveles de hemoglobina glicosilada A1c tampoco mostraron cambios *(Tabla XXIV)*. Todos los pacientes controlaron sus cifras de glucemia con dieta excepto el paciente nº 4 que preciso insulina a partir del cuarto mes de tto. Salvo el paciente nº 4 todos los demás pacientes no sufrieron modificaciones significativas en sus niveles de HbA1c.

En situación basal los acromegalicos presentan un hiperinsulinismo basal con una hiperrespuesta de la insulina a la sobrecarga oral cuando se comparan con el grupo control de tal manera que el cociente insulina/glucosa es significativamente más elevado en los acromegalicos. Con el tratamiento y en todas sus fases se

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

produjo una disminución en los niveles de insulina tanto basales con tras respuesta a la SOG. En la *tablas XXXI y XXXII* y en las *figuras 7-11* se resumen la media y la desviación típica de los niveles de insulina a lo largo del ensayo. Los resultados individuales se muestran en las *tablas XXXIII-XXXVII.*

IV.-4 RESPUESTA DEL EJE HIPOTALAMO-HIFOFISO-TIROIDEO Y DEL RESTO DE LA FUNCION ADENOHIPOFISARIA EN PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

En la primera semana de tratamiento se produjo un leve descenso de los niveles de T3 con aumento de la T3 reversa sin cambios en los niveles de T4 ni de TSH ni en la respuesta de esta última al TRH.

En los controles efectuados a los dos y 3 años de tratamiento no hemos objetivado cambios significativos en los niveles basales de TT4, TT3 , TT3r y TSH ni en la respuesta de tirotropina al TRH *(tabla XXXVIII)*. Tampoco se modificaron los niveles de prolactina ni de gonadotropinas ni la respuesta de éstos al TRH y LRH.

IV.-5 RESPUESTA DEL TAMAÑO HIFOFISARIO AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

La media de los volúmenes tumorales, previos al tratamiento fue de 3,78 ± 3,22 cc y descendió a 2,48 ± 2,31 cc a los dos años de tratamiento ($p<0.05$), no haciéndolo en el control pastores a los 3 años *(tabla XXXIX)*. En conjunto la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

reducción media del volumen tumoral en los 8 pacientes fue del 34% respecto a la basal oscilando entre el 80% y el 0% . Un paciente no mostró ninguna reducción, los siete tumores que disminuyeron su volumen lo hicieron en 40%, 61%,58%, 25%; 80%,6% y 75%.

IV.-6 RESULTADOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.

Prevalencia e Incidencia. Tomando como base de calculo que Las Palmas tiene 751000 habitantes que el número de acromegalicos vivos en 1993 es de 27, que iniciamos el registro en 1980, y que ha habido 5 fallecimientos en este intervalo, eso nos da una prevalencia de 3.59 por 100.000 habitantes y una incidencia de 2,46 pacientes por año en los últimos 13 años o 0,32 pacientes por 100.00 habitantes por año.

Características clínicas. Las características encontradas no difirieron de las publicadas en grandes series. Había 17 mujeres y 15 hombres. La edad media de diagnostico fue de 55 años, el más joven tenía 26 años y el más viejo 81. La estimación clínica de la duración media de los síntomas antes del diagnóstico fue de 10 años.

La función hipotálamo-hipofisaria antes del tratamiento se estudio en 31 pacientes (96 %). El nivel medio de GH antes del diagnostico fue de 21 ± 17 ng/ml, la somatomedina C, que se realizo en 18 pacientes, tuvo un nivel medio de 7 ± 4 UI/ml; cuatro pacientes (12%) presentaron respuesta paradójica de la GH a la SOG y 11 pacientes (36%) al TRH, 3 pacientes presentaron hiperprolactinemia.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Cuatro pacientes (12.5%) tenían antecedentes familiares de adenomatosis endocrina multiple tipo I. Un paciente tenía una hermana con prolactinoma e hiperparatiroidismo primario, otro paciente presenta una hermana con prolactinoma y dos hermanos presentan acromegalia por adenomas hipofisarios.

Estudio anatómico. Treinta y un pacientes tenían estudio de silla turca mediante Tomografía Axial Computarizada, 20 pacientes (64%) presentaban un macroadenoma y 11 pacientes (35%) presentaron un microadenoma.

Historia oftalmologica. Solo un paciente presento compresión del quiasma óptico por un macroadenoma con expansión suprasellar.

Tratamiento. A 21 pacientes (70%) se les practico adenomectomías, 2 por vía transfrontal y 19 por vía transesfenoidal. La cirugía se repitió en 2 ocasiones en 3 pacientes. Las complicaciones de la cirugía fueron: diabetes insípida que se desarrolló en 4 ocasiones; hemorragia severa después de cirugía que ocurrió en 1 paciente; un paciente presentó meningitis que se curó tras tratamiento médico y otros tres pacientes desarrollaron una fístula de LCR que requirieron tratamiento quirúrgico para su corrección.

Una valoración completa de la función hipofisaria residual al año del tratamiento quirúrgico se hizo en todos los pacientes obteniéndose curación - niveles de GH inferiores a 2 ng/ml tras SOG - solo en dos casos.

Dieciocho pacientes recibieron radioterapia externa, generalmente 4500

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

rads, 2 como primer tratamiento y 16 como segundo tras una cirugía no curativa. En éstos el tiempo medio de seguimiento fue de 40 meses, con un mínimo de seis meses, obteniendo una curación de 4 de 16 (25%). Ocho de los 18 pacientes que han recibido radioterapia después de la cirugía han hecho un déficit mulihormonal durante el seguimiento. El comienzo del panhipopituitarismo osciló entre 1 y 13 años después de la radioterapia.

Trece pacientes recibieron tratamiento con bromocriptina y 20 con octreotide.

Morbilidad en la última revisión. Veintisiete pacientes que permanecen bajo revisión han sido vistos en el último año. La morbilidad de los pacientes se obtuvo de sus historias clínicas; 15 de los 27 pacientes permanecían con acromegalia activa, 10 presentaban panhipopituitarismo (30%). Diez presentaban artropatías especialmente en las caderas, rodillas y en la columna lumbar. Hubo 1 caso con artritis reumatoide.

Trece pacientes (40%) fueron diagnosticados de hipertensión arterial - tensión arterial mayor: 140/90 mmHg - o estaban ya con tratamiento antihiper tensivo. Ecocardiográficamente 4 pacientes (12.5%) presentaban cardiomegalia.

Metabolismo de los hidratos de carbono. Cuatro pacientes de 32 (12.5%) se diagnosticaron de diabetes por sobrecarga oral a la glucosa usando los criterios de la OMS, otros 8 (25%) presentaban intoleracia a los hidratos de carbono. De los 4 pacientes diabéticos solo uno requirió tratamiento insulínico para el control de la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

hiperglucemia el resto se controlaron con dieta.

Mortalidad: Hasta Junio de 1.993 cinco de los 32 pacientes habían fallecido. Hubo una muerte por enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio), dos fallecieron de enfermedad cerebrovascular, un paciente falleció en el postoperatorio inmediato y otro paciente murió de sepsis de origen urinario.

Canceres. Cuatro de los 27 pacientes han sido diagnosticados de cáncer y permanecen bajo tratamiento: uno por carcinoma de mama, otro por carcinoma renal y otros dos por carcinoma de vejiga. Tres pacientes presentan pólipos de colon objetivados por colonoscopia.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA I. Características clínicas de los acromegalicos estudiados. La E.D. indica la edad que tenía el paciente en el momento del diagnostico.

N	EDAD	SEXO	BMI	E.D.	TTO	GH ng/ml	SMC U/ml
1	40	H	23	39	C+RXT	56.3	8.84
2	39	H	28	38	C+RXT	50	11.78
3	70	V	28	50	C+RXT	13	3.75
4	44	H	32	40	C	10.2	18.77
5	22	H	26	21	C+RXT	16.9	10.78
6	50	H	37	43	-	6	2.85
7	54	V	24	53	-	43	9.16
8	52	V	36	47	C+RXT	3.3	4.55
9	58	H	25	57	-	5.9	7.35
10	45	H	32	38	C	5.3	3.93
11	75	V	24	55	-	18.43	8.48
12	42	V	39	38	-	26.6	6.8
13	43	V	29	37	-	13.1	4.75
14	60	H	28	53	C	13	3.8
15	58	H	36	53	-	14	7.66

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA II. Media y desviación típica de los niveles de C-T y de sus subfracciones (mg/dl) de los acromegalicos en situación basal (PRE) y del grupo control (C).

	CT	HDL-C	HDL2	HDL3	VLDL-C	LDL-C
PRE	206±40	42±10	8±2.1	34±9	27±14	138±28
C	200±18	49±8*	8±3+	40±6*	24±14	132±32

Tabla III. Media y desviación típica de los niveles de Apo A1, Apo B, Lp(a), TG (mg/dl) y relación CT/HDLC de los pacientes acromegalicos en situación basal y del grupo control.

	Apo A1	Apo B	Lp(a)	CT/HD	TG
PRE	138±26	117±30	31±16	5±1,3	123±44
C	144±16+	113±28	15±15*	4.1±1*	113±71

+ $p < 0.05$ * $p < 0.001$

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA IV. Media y desviación típica de los niveles de C-T, HDL-C, HDL2, HDL3, LDL-C, CVLDL (mg/dl).

	CT	HDL-C	HDL2	HDL3	VLDL-C	LDL-C
PRE	206±40	42±10	8±2.1	34±9	27±14	138±28
I	209±35	51±13*	11±6+	40±9*	24±14	134±32
II	217±42	57±13*	12±3*	44±9*	25±11	133±34
III	221±40	63±18*	15±6*	47±12*	19±10	138±32
IV	210±36	61±16*	14±5*	46±11*	18±11	130±25

Tabla V. Media y desviación típica de los niveles de Apo A1, Apo B , Lp(a) TG (mg/dl) y de la relación CT/HDLC.

	Apo A1	Apo B	Lp(a)	CT/HD	TG
PRE	138±26	117±30	31±16	5±1,3	123±44
I	153±52+	117±33	31±15	4.2±1*	111±52
II	163±27*	119±30	28±16	3.9±1.1*	127±59
III	170±31*	116±27	29±16	3.7±1.1*	98±35*
IV	163±24*	116±28	29±15	3.6±0.9*	86±26*

+ $p < 0.05$ * $p < 0.001$

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla VI. Niveles de C-T y de sus subfracciones (mg/dl) en los pacientes acromegalicos antes del tratamiento.

PACIENTE	CT	HDL-C	HDL2	HDL3	VLDL-C	LDL-C
1	145	60	11	49	10	75.8
2	266	38	7.6	30.4	58	170
3	221	58	6	52	18	145
4	260	55	11	44	36	169
5	162	47	9	38	8	107
6	245	37	10	27	35	173
7	144	32	7	25	19	115
8	162	31	10	21	16	115
9	193	46	7	39	14	133
10	255	36	9	27	35	184
11	226	53	6	47	23	150
12	225	41	9	32	51	133
13	190	42	9	33	20	128
14	220	32	4	28	23	165
15	210	34	5	29	36	140

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla VII. Niveles de Apo A1, Apo B, Lp(a), TG (mg/dl) y CT/HDLC en los acromegalicos antes del tratamiento.

PACIENTE	Apo A1	Apo B	Lp(a)	CT/HDL	TG
1	178	52	31.2	2.41	46
2	138	147	32	7	104
3	161	112	61.5	3.81	117
4	180	154	17.7	6.72	217
5	157	77	23.6	3.44	64
6	123	152	48.2	6.62	170
7	106	89	21.1	4.5	125
8	104	99.5	13	5.22	108
9	130	118	5	4.19	72
10	124	154	47	7.08	180
11	159	120	36	4.26	149
12	148	108	48.6	5.48	118
13	146	107	45.9	4.52	118
14	95	146	5.77	6.5	134
15	124	120	33	6.1	134

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla VIII. Niveles de C-T y de sus subfracciones (mg/dl) en los acromegalicos a la semana del tratamiento.

PACIENTE	CT	HDL-C	HDL2	HDL3	VLDL-C	LDL-C
1	145	60	11	49	10	75.8
2	266	38	7.6	30.4	58	170
3	221	58	6	52	18	145
4	260	55	11	44	36	169
5	162	47	9	38	8	107
6	245	37	10	27	35	173
7	144	32	7	25	19	115
8	162	31	10	21	16	115
9	193	46	7	39	14	133
10	255	36	9	27	35	184
11	226	53	6	47	23	150
12	225	41	9	32	51	133
13	190	42	9	33	20	128
14	220	32	4	28	26	165
15	213	39	5	31	36	140

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla IX. Niveles de Apo A1, Apo B, Lp(a), TG (mg/dl) y CT/HDLC en los acromegalicos a la semana del tratamiento.

PACIENTE	Apo A1	Apo B	Lp(a)	CT/HDL	TG
1	178	52	31.9	2.41	46
2	138	147	28.9	7	104
3	161	112	60.8	3.81	117
4	180	154	20.1	6.72	217
5	157	77	19.5	3.44	64
6	123	152	48.5	6.62	170
7	106	89	21.1	4.5	125
8	104	99.5	15.2	5.22	108
9	130	118	5.2	4.19	72
10	124	154	48	7.08	180
11	159	120	30.5	4.26	149
12	148	108	43.3	5.48	118
13	146	107	48.7	4.52	118
14	95	146	12.7	6.8	125
15	111	110	31.6	5.4	129

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla X. Niveles de CT y de sus subfracciones en (mg/dl) los pacientes acromegalicos al mes del tratamiento.

PACIENTE	CT	HDL-C	HDL2	HDL3	VLDL-C	LDL-C
1	143	77	21	56	7	60
2	222	59	13.5	45.5	27	135
3	261	70	14	56	31	159
4	276	80	19	61	26	170
5	141	55	14	41	13	73
6	246	57	11	46	31	158
7	178	45	9	36	38	95
8	190	33	8	25	16	141
9	200	66	14	52	10	124
10	256	57	12	45	31	168
11	263	67	13	54	35	161
12	231	58	14	44	47	126
13	196	58	14	44	12	126
14	244	37	7	30	27	175
15	215	48	10	38	37	130

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla XI. Niveles de Apo A1, Apo B, Lp(a), TG (mg/dl) y relación CT/HDLC en los pacientes acromegalicos al mes de tratamiento.

PACIENTE	Apo A1	Apo B	Lp(a)	CT/HDL	TG
1	194	42	10.8	1.85	30
2	167	117	27.9	3.76	59
3	182	129	61.3	3.72	149
4	206	141	19.8	3.45	230
5	151	68	23.2	2.56	65
6	185	146	47.9	4.31	226
7	148	123	14.5	3.95	187
8	116	129	16.1	5.75	97
9	148	105	6.6	3.03	55
10	184	147	47	4.49	126
11	181	134	33.2	3.92	143
12	172	113	46.2	3.98	119
13	171	109	37.4	3.37	122
14	109	154	7.1	6.59	157
15	137	128	25.3	4.47	140

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla XII Niveles de CT y de sus subfracciones (mg/dl) en los acromegalicos a los dos años de tratamiento.

PACIENTE	CT	HDL-C	HDL2	HDL3	VLDL-C	LDL-C
1	149	82	24	58	9	65
2	207	60	13	47	7	140
3	242	73	18	55	12	157
4	308	112	36	76	20	176
5	160	58	12	46	11	91
6	250	58	13	45	23	172
7	183	48	12	36	37	98
8	200	39	12	27	22	139
9	205	68	15	54	14	135
10	260	58	13	45	32	170
11	247	70	15	55	19	158
12	240	66	15	51	41	133
13	205	67	17	50	9	133
14	243	36	6	30	10	170
15	220	50	11	39	23	147

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla XIII.niveles de Apo A1, Apo B, Lp(a),TG (mg/dl) y relación CT/HDLC en los acromegalicos a los dos de tratamiento.

PACIENTE	Apo A1	Apo B	Lp(a)	CT/HDL	TG
1	189	46	26.6	1.81	26
2	170	113	23.4	3.45	68
3	196	126	68.1	3.31	139
4	219	144	21.3	2.75	132
5	147	78	24.6	2.75	70
6	198	139	45.6	4.31	112
7	152	120	13.9	3.81	170
8	140	112	13.7	5.12	90
9	136	108	8.8	3.01	50
10	198	141	45	4.48	112
11	190	127	30.7	3.52	117
12	180	106	42.7	3.63	98
13	180	107	43.5	3.05	88
14	97	160	9.42	6.7	100
15	166	124	29.7	4.4	101

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla XIV Niveles de CT y de sus subfracciones (mg/dl) en los acromegalicos a los tres años de tratamiento.

PACIENTE	CT	HDL-C	HDL2	HDL3	VLDL-C	LDL-C
1	154	83	17	60	6	71
2	208	65	11	54	10	133
3	197	59	13	46	9	124
4	290	105	33.6	71.4	20	165
5	164	51	14	37	13	100
6	256	61	11	50	31	158
7	190	49	14	35	25	121
8	195	38	11	26	17	140
9	198	65	13	52	13	120
10	266	62	12	50	41	163
11	198	61	13	48	13	124
12	220	63	13	50	40	117
13	185	63	15	48	4	118
14	230	43	11	32	27	160
15	210	47	9	38	13	150

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tabla XV Niveles de Apo A1, Apo B, Lp(a), TG (mg/dl) y relación CT/HDLC en los acromegalicos a los tres años de tratamiento.

PACIENTE	Apo A1	Apo B	Lp(a)	CT/HDL	TG
1	203	50	22.9	1.85	35
2	162	117	28.3	3.2	67
3	156	116	55.2	3.33	70
4	215	151	19.3	2.76	98
5	153	82	20.3	3.21	74
6	177	153	48.1	4.19	121
7	154	108	13.7	3.87	131
8	138	115	18.3	5.13	93
9	146	106	7	3.04	51
10	176	152	48	4.29	121
11	161	114	35	3.24	70
12	170	103	37.6	3.49	73
13	171	104	43.4	2.93	71
14	115	149	8.4	5.3	90
15	156	129	36	4.4	93

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Tabla XVI. Media y desviación típica de los niveles de GH (ng/ml)

	PRE	I	II	III	IV
0'	19.4±17	3.3±2+	4±3+	3±2+	3.7±2+
30'	19±14	3±3*	2.9±2+	3.3±2*	2.6±1+
60'	19.7±15	2.6±1+	3.2±2+	3.4±2+	2.8±1+
90'	25.4±26	2.5±1+	3±2+	2.3±1+	3.5±2+
120'	23.5±21	2.6±1+	3.2±2+	2.4±1+	4.1±3+
180'	19.6±20	3.2±2+	3.3±2+	2.8±2+	6.1±6+
240'	22.6±23	4.6±3+	5.3±3+	3.8±2+	5.9±4+
300'	20.9±21	66±4+	7.2±5+	5.2±3+	3.6±2*
360'	17.9±17	7.5±3	9.2±5	6.1±3+	4.4±4+
X	20.8	4+	4.6+	3.6+	4.1+

Tabla XVII. Media y desviación tipica de los niveles de SMC (U/ml)

	PRE	I	II	III	IV
SMC	7.9±4.5	2.9±2.4+	2.1±2*	1.8±1.6*	1.8±1.5*

+ $p < 0.05$, * $p < 0.001$

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XVIII. GH basal y tras SOG (ng/dl) antes de iniciar el tratamiento.

	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
1	56	46	48	45	58	41	70	59	44
2	50	34	48	103	74	80	74	73	64
3	13	20	15	11	14	10	10	10	6.8
4	10	8.4	8.6	8.6	7.4	6.5	8.9	10.4	10.2
5	16	27	21	23	23	18	15	14	14
6	6	4	3.7	4.1	3.3	3.6	4.6	6.4	5.3
7	43	40	32	35	37.9	18.5	37.9	26.1	25
8	3	3	2.6	2.4	2.1	2.2	2.6	2.6	3.8
9	5	12	7.7	9.4	11	12	14.9	18.7	14.4
10	5	5	5	6	4.9	4.8	4.2	3.9	3
11	18	17	16	23	23	19	22	20	16
12	26	25	24	31	29	28	30	28	24
13	12	13	12	11	13	11.5	12.8	11.9	10.3
14	13	12	32	36	28.9	14	2.6	1.5	4
15	30	34	35	53	44	41	48	44	38

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XIX. GH basal y tras SOG (ng/dl) a la semana de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
1	3.9	4.8	2.2	1.8	2.5	2.8	3.2	4	12.6
2	8.8.	4.8	3.4	4.1	3.6	5.1	6.3	9.5	11
3	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5	1.5	2.2	1.5	1.5
4	8.5	8.2	7.4	7.3	6.7	7.8	9.7	9.8	9.8
5	3	2.9	4.5	3.9	5.4	6.2	13	17.4	12.3
6	2.3	1.8	2	1.9	2.1	1.9	2.3	2.3	9.6
7	1.5	1.5	1.8	1.6	1.8	1.9	3.5	3.8	5.3
8	1.2	.9	.7	.8	.7	1.5	.7	1.9	2
9	1.2	.9	.7	.8	.7	1.5	.7	1.9	2
10	2.4	2.8	2.4	1.8	1.6	2.4	2.2	1.5	6
11	2.5	2	1.7	1.6	1.6	2.6	3.6	6.7	8.3
12	4.5	4.4	3.8	3.6	3.8	4.3	5.6	6.7	8.3
13	1.4	12	1.6	1.5	1.6	1.2	1.6	3.5	4.3
14	2.8	2	2.1	2.1	2.4	3.2	7	10.9	10.9
15	5.4	5	3.6	3.5	3.7	5.2	7.4	9.5	9.4

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XX. GH basal y tras SOG (ng/dl) al mes de tratamiento.

N	0	30′	60′	90′	120′	180′	240′	300′	360′
1	2	1.5	1.5	1.5	1.5	3.2	6	3.6	4.1
2	3	2.2	3.4	3.3	5.3	4.7	7.8	10.1	10.9
3	1.5	1.9	1.9	2	1.5	2.3	4.8	6.4	5.9
4	15	11	11	10	10	9.6	10	8.9	9.2
5	3.2	3.3	4.7	5	5	5.4	15	23.5	11.1
6	2.9	3	3.6	2.8	2.6	3	3.5	11.8	8.2
7	9	2.1	1.6	1.7	1.7	1.5	1.9	2.3	20.5
8	1	.8	.6	.6	.6	1	.6	1.8	2.4
9	2.7	2.8	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	17
10	2.6	2.4	1.8	1.8	2.4	2	2.7	4	5.8
11	2.4	1.8	1.8	1.8	1.8	2	3.8	4.6	6
12	3.2	2.2	3.6	3.8	3.5	4	8.7	10.1	10
13	2.5	1.9	2.1	2.1	2.3	2.3	2.5	4.3	7.5
14	4	1.9	3.1	2	2.7	1.2	5	7	5.2
15	5.3	4.9	5.1	5	5.1	5.3	5.1	9.4	13

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXI. GH basal y tras SOG (ng/dl) al año de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
1	1.6	2	1.5	1.5	1.6	2.4	3	8.5	4.1
2	2.2	1.9	1.7	1.9	2.2	3.8	5.2	6.5	12.5
3	3.7	2.2	2.2	2.9	2.4	2	3.2	5.3	5.4
4	9.7	9	9.7	8.4	7.9	8.6	7.7	8.3	8.3
5	1.7	1.7	1.8	1.5	1.9	5.5	8.7	14	11.3
6	1.7	1.9	2.1	1.8	2	1	1.6	1.6	2.1
7	4.9	7.7	9.8	7.5	4.4	1.5	1.9	1	2.4
8	1.3	1	.6	.6	.6	1.3	1.1	1	1.6
9	1	4.7	5.3	2	.7	.7	1.6	2	5.6
10	3.8	3	2.2	2	1.4	1.8	3	3.9	5.8
11	1.6	2	1.6	1.6	1.8	2.4	3.4	4.1	8.5
12	2	1.8	1.7	1.9	2	3.5	4.2	5.2	6.6
13	1.9	2.2	1.8	1.8	1.4	1.8	2.7	3.6	4.6
14	2.7	3.2	3.5	1.8	1.9	2.2	3.9	5.1	4.6
15	5.3	5.2	6.3	4.8	3.4	4.8	5.7	8.1	9.1

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXII. GH basal y tras SOG (ng/dl) a los tres años de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
1	4.8	2.4	2.5	2.2	2.2	4.1	8.9	7	3.9
2	3.6	2.6	3.6	7.9	13.8	26.4	18.2	6.7	6
3	2.2	2	2.3	2.5	3.6	4.9	7.5	7.1	13.2
4	10	8	7.9	8	8.6	9.3	10.1	9.4	12.2
5	3.6	2.5	3	2.8	2.9	5.4	4.5	2.1	2.3
6	1.5	1.9	1.6	1.6	1	1.5	1	1.8	6.2
7	3.8	2.3	3.9	3.6	2	1	1	1	1
8	1.5	.9	.6	.6	.6	1.6	1.4	.6	.6
9	2.8	1.3	1.4	1.4	.6	.8	.8	1	3
10	4	1.5	1.5	1.5	2	3.6	4	.8	.6
11	4.2	3.2	3.4	4.2	5.8	6.8	6.3	.5	.8
12	3.2	3.6	3.6	6.9	7.3	6.4	6	3.8	3.6
13	2.7	1.6	1.9	1.8	2.7	2.9	3.3	2.9	2.4
14	2.2	1.8	1.8	3.6	4.2	4.9	5.9	4.3	3.1
15	5.7	3.6	3.9	3.9	5.6	11.9	10.8	6.4	8.4

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXIII. Media y desviación típica de los niveles de Glucemia (mg/dl).

	PRE	I	II	III	IV
0'	90 ± 16	83 ± 24	103 ± 24	105 ± 30	99 ± 18
30'	151 ± 20	148 ± 17	170 ± 45	161 ± 32	143 ± 31
60'	171 ± 37	196 ± 31	199 ± 26	196 ± 38	195 ± 33
90'	168 ± 44	194 ± 37	206 ± 22	188 ± 49	182 ± 31
120'	153 ± 42	178 ± 45	179 ± 49	187 ± 69	147 ± 53
180'	131 ± 48	123 ± 44	132 ± 50	156 ± 60	108 ± 28
240'	106 ± 32	103 ± 33	110 ± 37	120 ± 28	85 ± 17
300'	87 ± 19	90 ± 21	91 ± 22	103 ± 25	82 ± 14
360'	85 ± 19	90 ± 23	89 ± 22	91 ± 28	89 ± 21
X	127	136	142	145	127

TABLA XXIV. Media y desviación típica de los niveles de Hba_1c.

	PRE	I	II	III	IV
HbA_1c	5.1 ± 0.7	-	-	5.4 ± 1.2	5.4 ± 6.7

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXV. Glucemias basales y tras SOG (mg/dl) antes de iniciar el tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
1	113	189	221	195	206	195	61	101	91
2	130	155	201	222	199	137	116	108	97
3	79	124	142	162	132	136	124	86	56
4	102	179	233	224	209	243	201	139	147
5	85	147	135	149	122	67	84	87	80
6	100	154	196	205	197	153	84	69	78
7	72	121	144	124	152	110	93	65	77
8	81	171	191	195	178	176	119	75	73
9	91	160	210	190	167	152	118	83	80
10	69	133	157	198	173	152	96	81	84
11	92	165	199	192	184	149	117	86	89
12	95	162	150	165	137	72	99	102	95
13	76	135	157	141	113	90	81	70	67
14	85	178	108	71	69	81	74	66	86
15	102	170	197	182	126	120	110	99	90

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXVI. Glucemias basales y tras SOG (mg/dl) a la semana de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
1	113	151	273	251	210	42	93	65	58
2	120	146	171	194	222	145	129	115	110
3	89	165	186	192	208	161	112	70	68
4	106	159	217	201	203	173	137	123	131
5	93	122	169	152	128	70	40	85	74
6	105	165	200	210	200	160	94	78	88
7	78	110	147	143	133	145	135	122	132
8	85	140	197	235	238	158	141	81	68
9	131	173	223	219	162	85	81	59	76
10	79	154	180	232	180	161	129	83	79
11	90	152	183	193	204	140	127	103	104
12	93	137	184	167	142	85	54	100	89
13	88	130	162	166	150	90	76	68	75
14	109	157	222	123	71	70	72	98	96
15	108	167	226	232	221	167	139	112	114

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXVII. Glucemias basales y tras SOG (mg/dl) al mes de tratamiento.

N	0	30′	60′	90′	120′	180′	240′	300′	360′
1	100	112	183	198	111	68	66	65	57
2	140	208	210	183	187	150	130	118	115
3	79	99	140	209	197	158	115	89	93
4	149	194	218	220	260	253	204	139	151
5	82	157	215	187	112	73	76	82	93
6	144	185	224	241	208	118	61	60	74
7	110	293	239	240	200	155	126	107	80
8	87	127	185	221	236	152	122	96	69
9	112	157	202	196	188	108	103	56	76
10	89	165	186	192	197	156	137	87	81
11	111	185	223	233	203	152	126	104	94
12	72	172	200	183	127	88	91	97	103
13	80	155	176	189	145	85	75	75	74
14	92	165	166	175	98	79	83	86	89
15	106	187	228	230	230	185	143	111	90

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXVIII. Glucemias basales y tras SOG (mg/dl) a los dos años de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
1	90	133	193	149	95	88	91	83	84
2	156	205	241	231	225	158	128	120	104
3	83	100	146	168	165	170	115	131	107
4	181	230	290	310	320	335	200	160	170
5	110	150	177	110	73	94	101	91	74
6	117	153	208	221	185	158	123	109	48
7	79	175	137	152	284	155	127	104	71
8	97	137	190	210	220	170	115	91	90
9	108	165	197	164	149	137	97	72	87
10	70	143	190	187	195	160	123	73	69
11	100	178	213	203	200	167	139	123	103
12	100	165	192	135	89	104	94	84	89
13	76	135	157	166	176	97	93	78	61
14	89	161	179	189	187	136	112	103	90
15	130	195	231	139	250	213	149	126	120

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXIX. Glucemias basales y tras SOG (mg/dl) a los tres años de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'
1	90	102	179	192	154	53	53	62	56
2	121	189	218	214	169	115	84	96	106
3	81	86	132	170	169	128	59	69	75
4	160	199	215	260	280	270	200	150	120
5	107	162	224	138	68	67	72	83	93
6	142	139	193	236	265	139	88	56	47
7	85	179	253	204	89	128	116	68	81
8	89	117	180	205	190	130	95	93	103
9	104	154	198	191	156	110	89	79	84
10	82	119	177	174	147	128	101	95	106
11	87	149	184	180	162	123	96	90	91
12	117	179	235	152	83	72	89	103	104
13	90	113	164	159	106	80	83	91	67
14	81	143	165	128	105	103	75	71	100
15	119	173	230	212	201	137	103	96	90

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXX. Tolerancia a la glucosa en pacientes acromegalicos en situacion basal y tras 3 tipos de tratamiento, siguiendo los criterios de la OMS (DM= diabetes mellitus, IHC = intolerancia a los hidratos de carbono, N = normoglucemia).

PACIENTE	PRE	I	III	IV
1	DM	DM	N	N
2	IHC	DM	DM	IHC
3	N	DM	IHC	IHC
4	DM	DM	DM	DM
5	N	N	N	N
6	IHC	DM	IHC	DM
7	IHC	N	DM	N
8	IHC	DM	DM	IHC
9	IHC	IHC	IHC	IHC
10	IHC	IHC	IHC	IHC
11	IHC	DM	DM	IHC
12	N	IHC	N	N
13	N	IHC	IHC	N
14	N	N	N	N
15	N	DM	DM	N

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Tabla XXXI. Media y desviación típica de los niveles de Insulinemia (mcU/ml).

	PRE	I	II	III	IV
0'	23 ± 15	13 ± 1+	8 ± 5+	10 ± 5+	9.6 ± 5+
30'	122 ± 97	26 ± 16+	15 ± 1+	19 ± 11+	21 ± 12+
60'	147 ± 108	49 ± 29+	37 ± 36*	36 ± 29+	42 ± 34*
90'	148 ± 93	93 ± 94+	85 ± 105*	55 ± 51*	99 ± 127+
120'	142 ± 68	126 ± 154	101 ± 116+	49 ± 43*	72 ± 55+
180'	74 ± 38	51 ± 49+	48 ± 39+	42 ± 25+	48 ± 47+
240'	40 ± 22	32 ± 30	30 ± 16	25 ± 11+	31 ± 32
300'	31 ± 19	18 ± 11	15.6 ± 6+	18 ± 10+	13 ± 10+
360'	22 ± 16	17 ± 12	14 ± 8	17 ± 14	12 ± 10+
X	83.5	47.66+	39.66+	30.33+	39.22+

+ $p < 0.05$, * $p < 0.001$

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Tabla XXXII. Media y desviación típica de los niveles de Glucemia(G) (mg/dl), Insulinemia (I) (mcU/ml) y cociente Insulinemia/Glucemia (I/G) del grupo control (C) y de los acromegalicos en situación basal.

	GC	IC	I/G C	GPRE	IPRE	I/G PRE
0'	80±3.7	9.8±7.3	0.12	90±16	23±15	0.25*
30'	140±25	44.2±30	0.31	151±20	122±97	0.8*
60'	138±44	51.4±30	0.37	171±37	147±108	0.85+
90'	108±45	49.7±25	0.46	168±44	148±93	0.88*
120'	98±28	45.4±12	0.46	153±42	142±68	0.92+
180'	100±13	24.4±7	0.24	131±48	74±38	0.56+
240'	53±13	7.8±4	0.14	106±32	40±22	0.37+
300'	63±17	11.2±5	0.17	87±19	31±19	0.35*
360'	75±16	8.3±3	0.10	85±19	22±16	0.25+

+ $p < 0.05$, * $p < 0.001$

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXXIII.Insulinemias basales y tras SOG (mcU/ml) antes de iniciar el tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360
1	21	63.7	99.5	157.7	155.7	119.4	26.9	13.6	8.1
2	50	34.2	48.7	103.4	74.7	60	39	37	37
3	6	70	119	63	97.5	70.5	50.9	25	20
4	22	55.2	90.5	107.8	114.4	120	99.3	85.6	73
5	38	342	408	344	236	33.6	19.5	20	15
6	37	122	145	194.8	232.8	170	60.5	55.3	29
7	10	82.8	123	63.3	224.6	95.9	27.3	8.8	8.2
8	23	134	142	142.1	104.9	89.3	59.8	26.5	19
9	18	141	180	196	200	58	25	14	10
10	6	65.7	68.1	124	99	61	64	36	37
11	12	68.4	84.6	115.1	122	72	38	25	18
12	48	334	388	359	241	43	25.9	29	15
13	15	71	123	101	105	47	25	39	13
14	20	190	92	78	72	37	22	30	25
15	38	171	223	201	176	91	53	39	31

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXXIV. Insulinemias basales y tras SOG (mcU/ml) a la semana de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360
1	3	11.8	29.3	55.8	76.2	26.7	21.7	6.1	6.1
2	12	30.6	41.1	25.2	38.1	27	20	26	32
3	5	6.7	12.5	18.3	21.4	25.3	13.1	8	8.5
4	21	39.4	58.4	62.2	59.9	66.9	46.4	34.7	22
5	27	29.7	93	322	522	51.4	20.8	25.3	21
6	27	55.8	90.2	166	235.5	201.8	121	40.8	47
7	6	47.8	51.9	47.	76.3	39.7	21.4	17.1	8.3
8	7	24.1	34.7	50.4	50.2	46.8	44.1	19.1	15
9	8	14.4	43.9	87.5	57.5	28.1	15.5	5.5	5.7
10	4	5.4	15.2	22.3	17.8	23.5	13.3	8	7.8
11	7	14.3	25	36.6	42.8	29.5	19.6	11.8	9.9
12	31	33	97	223	322	54.1	28	23.5	29
13	6	18	21	43.9	87.6	26.7	17.2	12	11
14	7	22.6	42.3	61.1	78.4	8.2	5.4	7.7	15
15	14	34	75	145	200	75.4	47.3	23.1	34

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXXV.Insulinemias basales y tras SOG (mcU/ml) al mes de tratamiento.

N	0	30′	60′	90′	120′	180′	240′	300′	360
1	4.1	7.3	11.3	26.2	36.7	12.9	14.5	15.5	6.9
2	3.2	6.8	14.1	22.2	25.3	20	17	15	7
3	5.2	6.9	9.6	21.2	18.6	23.2	17.5	7.6	8.3
4	22.3	27.8	43.1	45.4	47.2	67.3	53.8	34.1	22
5	13.7	22.1	102	295	287	64.8	56.9	13.6	13
6	9	42.4	81.6	222	321.9	155.5	33.9	16.9	33
7	8	8.5	8.9	9.4	9.63	16.6	16.7	14.4	27
8	4.9	15.1	31.6	27.4	53.9	65.4	31.5	19	14
9	6.3	10.3	15.5	43.5	77.3	49	44	7.1	8.9
10	5.5	6.7	12.6	21	24.6	21.5	15.9	12	10
11	6.4	13.6	16	38	50.9	25	13	16	15
12	13	47	123	344	118	37	9.5	9.8	9.7
3	5.3	14.7	20.5	35.8	45.6	28.3	16	9.6	10
4	6.7	15.8	44.4	40.3	18.4	7.9	6.4	8.7	8.6
5	10.3	17.5	54.6	103	161	68	38	18	18

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXXVI.Insulinemias basales y tras SOG (mcU/ml) al año de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360
1	5.4	6.4	14.4	18.2	19.7	9.1	7.2	5	8.3
2	16	31.1	43.8	48.9	68.9	58.9	28.7	27.6	44
3	7.5	13.1	17.1	26.3	26.4	44.9	21.3	22.9	11
4	21	25.4	38.7	30	35	40	37	29	19
5	10.6	32.5	71.8	109	46.8	38.9	41.5	31.5	15
6	19.7	38.9	95.1	178	172	102	33.5	19.1	48
7	6.9	7.5	6.8	10.1	3	5.5	6.4	7.3	4.5
8	6.5	17.2	29.3	47.4	54.2	60.1	37.3	20	171
9	5.1	8.5	12.3	32.2	57	38	25	10	5.7
10	7.7	11.7	13.7	23.4	18.1	27	12.3	6	9
11	5.4	12.8	16.6	20.2	35	31	14	10	9
12	10	25.5	78.7	117	53.9	49	45.1	35.1	17
3	5.1	14.2	21.5	30.5	34	29	19.6	13.6	10
4	5.8	11.5	46	51.5	43	24	25.1	10.1	17
5	12.6	24.1	48.2	80.5	69.3	54.2	32.5	23.6	17

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXXVII. Insulinemias basales y tras SOG (mcU/ml) a los tres años de tratamiento.

N	0	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360
1	4	5	7.7	19.7	46.8	15.3	18.8	12.4	5
2	16	35.2	46.9	87	117	53.1	8.1	9.7	10
3	6	9.3	9.9	22.6	33.5	30	11.5	10.8	7.8
4	20	20.3	23.6	17.5	31.2	25.6	80.7	32.5	18
5	12	43.7	114	444	108.9	35.7	5.9	8.9	7.9
6	15	21	48.2	78.2	231.7	210	126	43.3	48
7	6	6.36	23.2	23.3	14.8	11.4	9.22	13.3	6.7
8	6	20	31.3	51	60	59	40	5	7.4
9	10	20.3	38.8	41	52.2	37	20	5	7
10	2	11.3	10.9	26.2	30.7	31	15.1	7	8.1
11	5	15	33	25	40	45	50	5	8
12	13	47.8	123	344	118	37.5	9.5	9.8	9.7
13	5	14.2	21.5	54	43	27	26	8	5.6
14	7	23	48.7	89.4	51	38	23	15	18
15	12	28.1	57.3	169	103	72	35.9	18	15

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXXVIII. Eje hipofiso-tiroideo y función adenohipofisaria.

	BASAL	1S	1AÑO	3 AÑOS
TT4	7.7±1.6	6.4±1.3	7.4±1.2	6.9±0.9
TT3	1.5±0.1	1.1±0.3	1.5±0.2	1.4±0.2
T3R	0.3±0.1	0.48±.1*	0.3±0.1	0.3±0.1

* $p < 0.001$

	BASAL	15′	30′	60′
TSH.PRE	1.4±0.58	8.7±4.5	9.5±4.3	6.1±3.3
TSH.I	1.2±0.8	8.4±6.7	8.2±6.2	4.6±4.4
TSH.III	1.9±1.2	9.8±3.9	10±3.4	2.3±1.2
TSH.IV	1.7±0.7	9.7±3.6	10.7±3	2.3±1.1
LH.PRE	4.4±3.7	10.4±5.2	16.3±5.5	18±.12
LH.IV	3.1±2	13.4±15	17.9±16	20.2±13
FSH.PRE	7.3±6.1	9.9±7.2	11.8±8	12.7±9
FSH.IV	4.4±2.4	5.2±2.8	5.7±2.9	7.3±3.9
PRL.PRE	11.2±8.4	24.9±14	24.6±15	18.7±13
PRL.IV	9.4±7.3	33±18.2	29.8±15	21±11

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

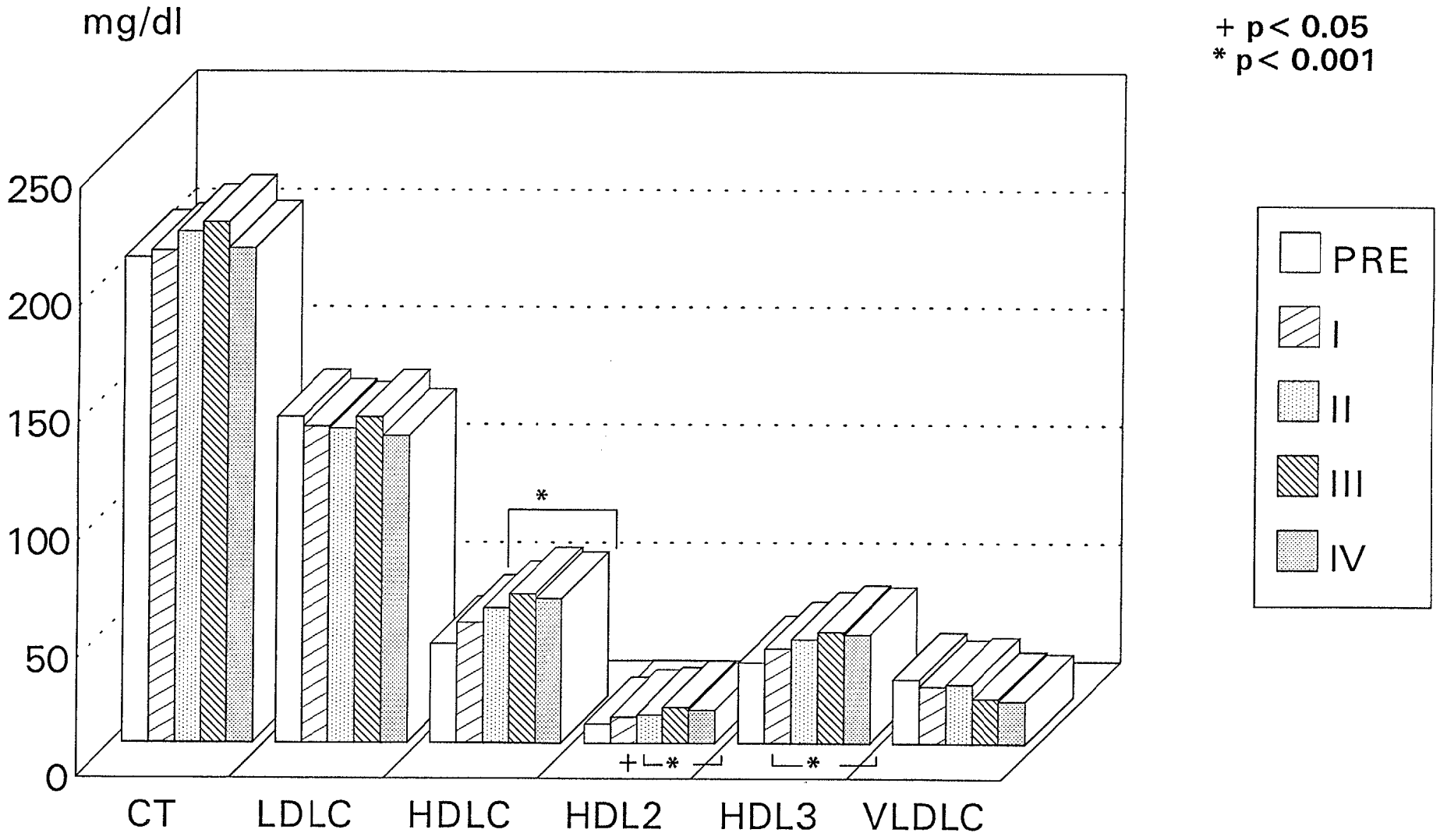
TABLA XXXIX. Modificaciones del volumen tumoral con el tratamiento.

N	1	2	3	4	5	6	7	8	X
PRE	5.3	6,0	0.6	7.6	0.9	1.5	0.4	1.4	3.7
III	3.2	2.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	1.9	2.4^{+}
IV	3.0	2.3	0.2	0.6	0.1	0.2	0.3	1.8	2.2^{+}

$+P < 0.05$ con respecto a la basal

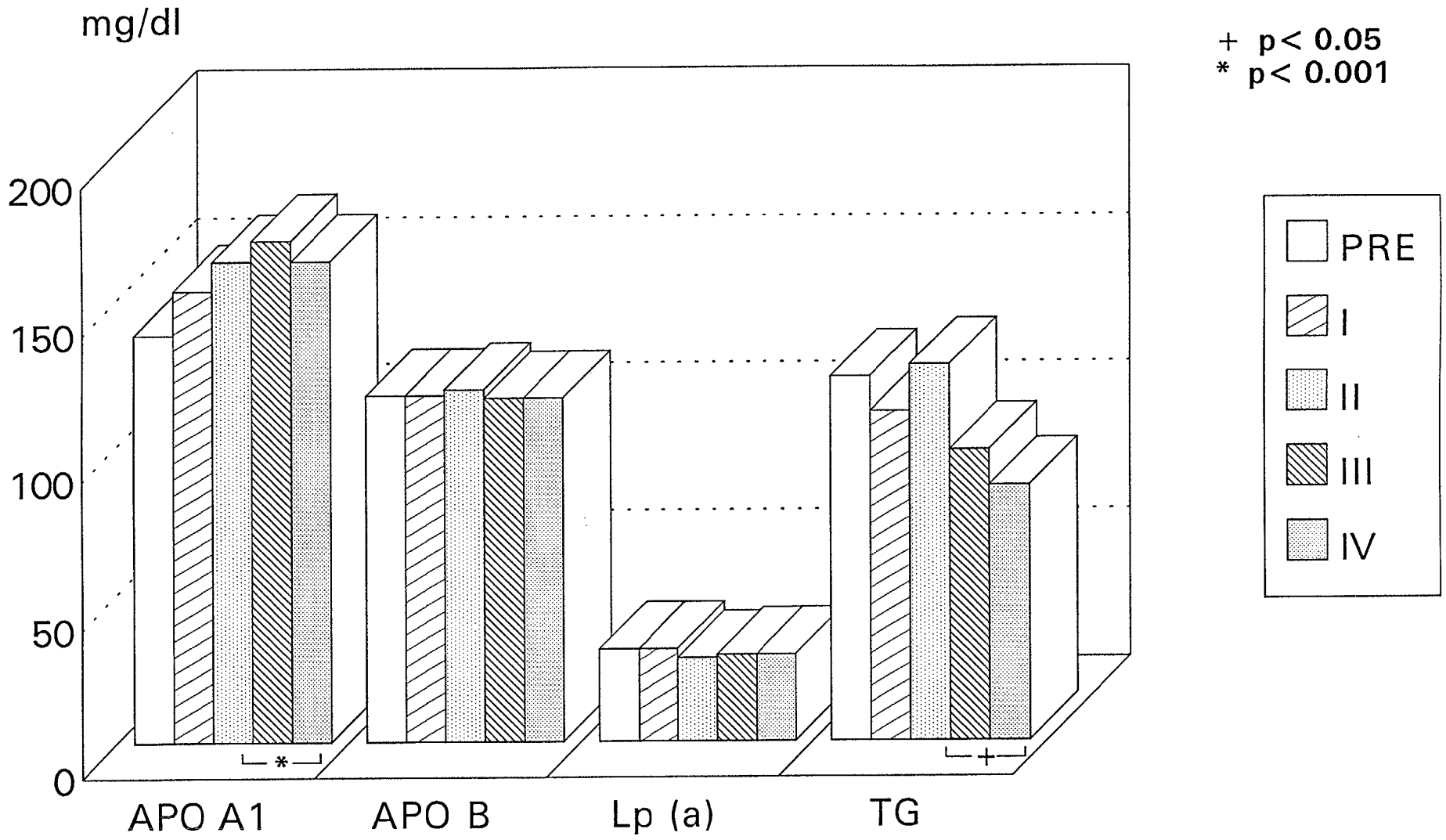
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 1



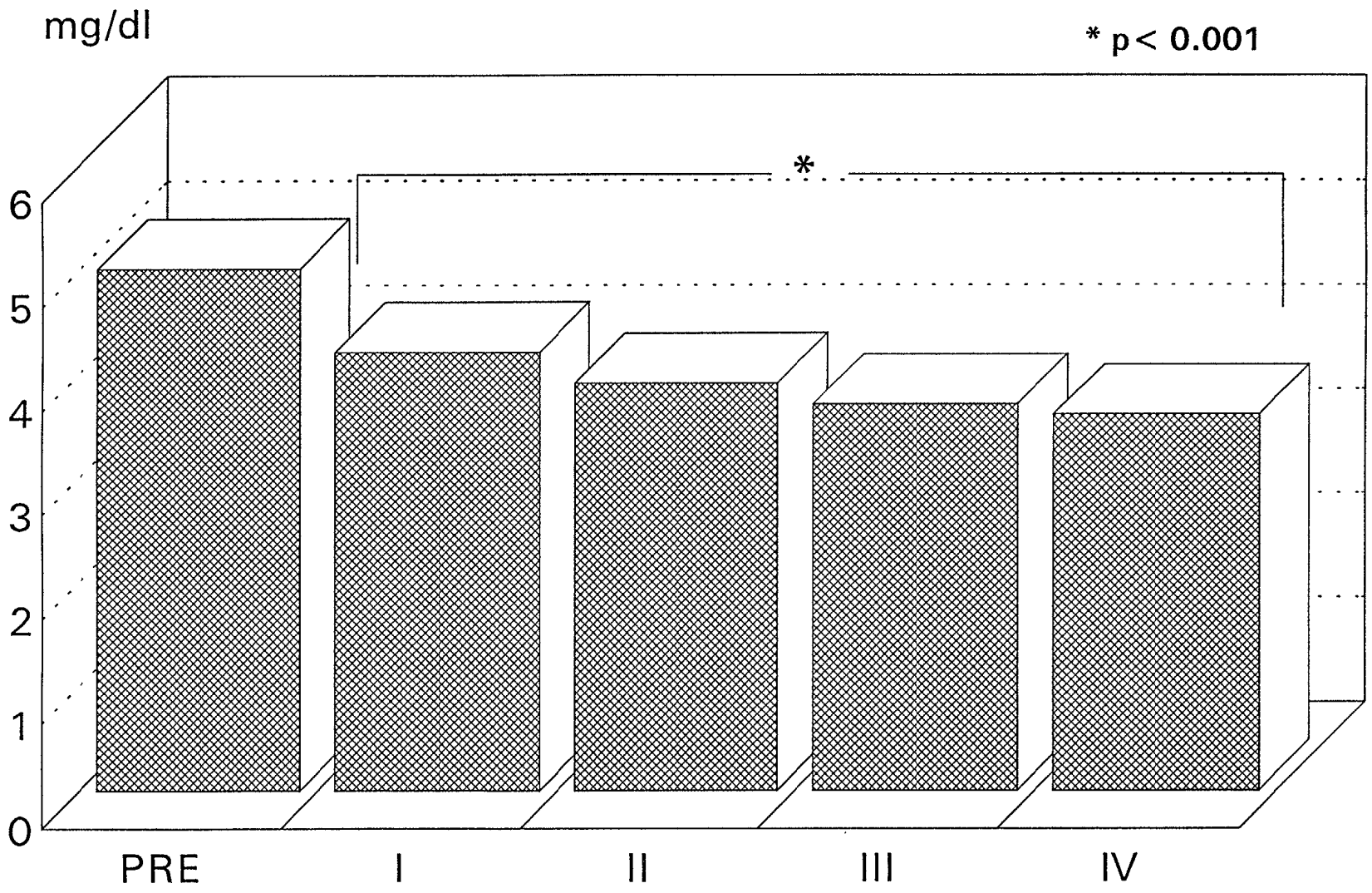
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 2



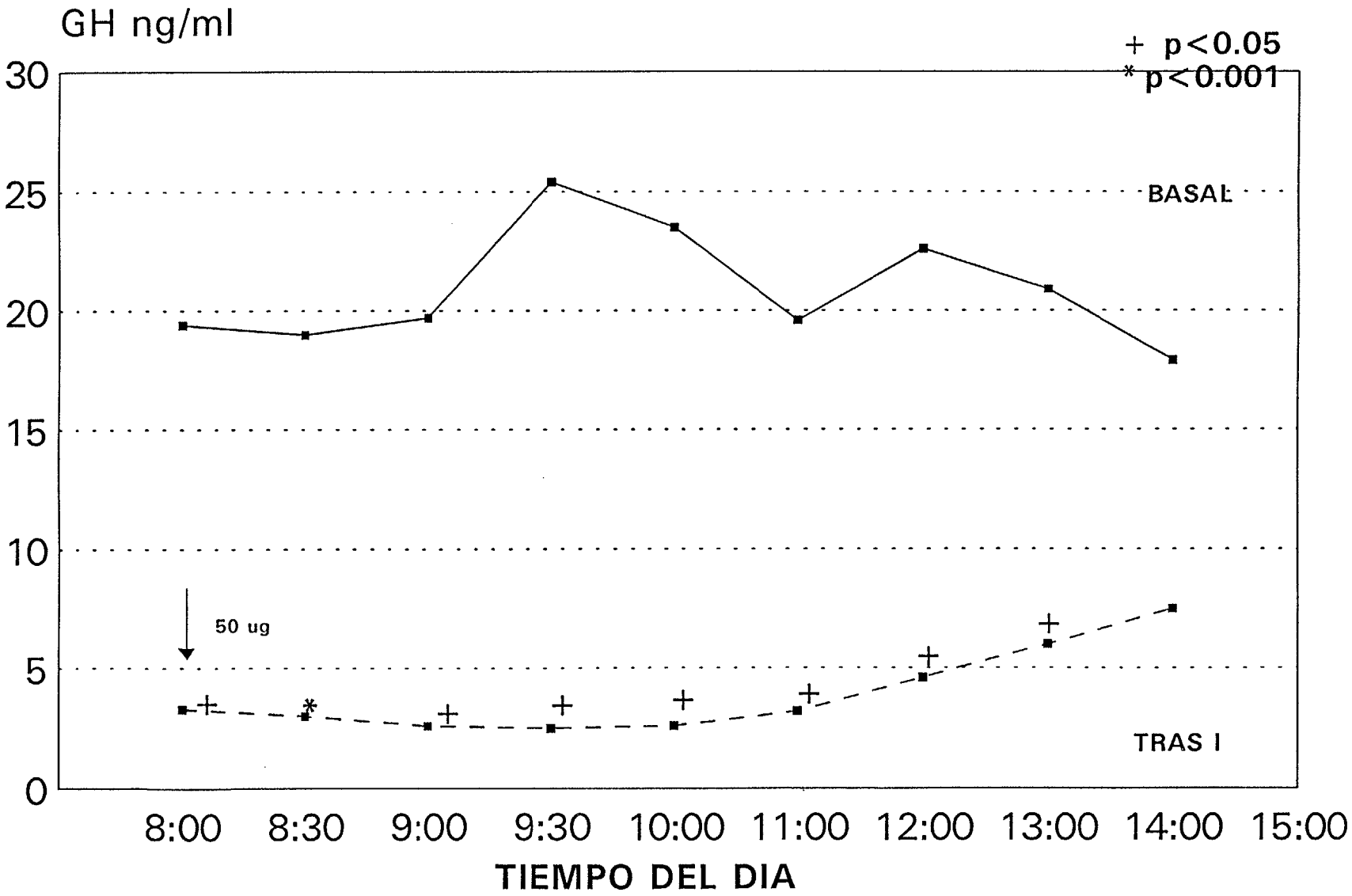
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 3



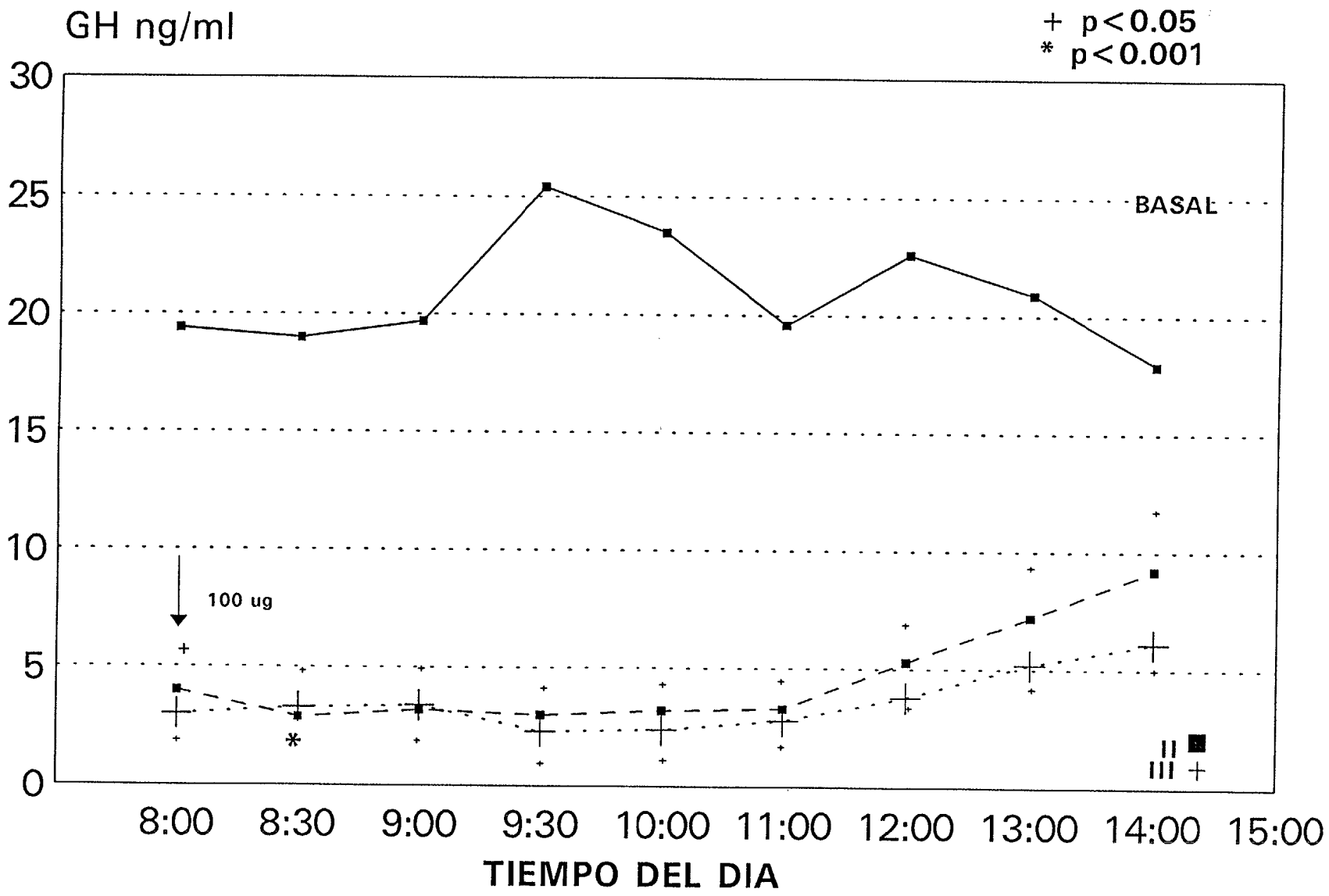
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 4



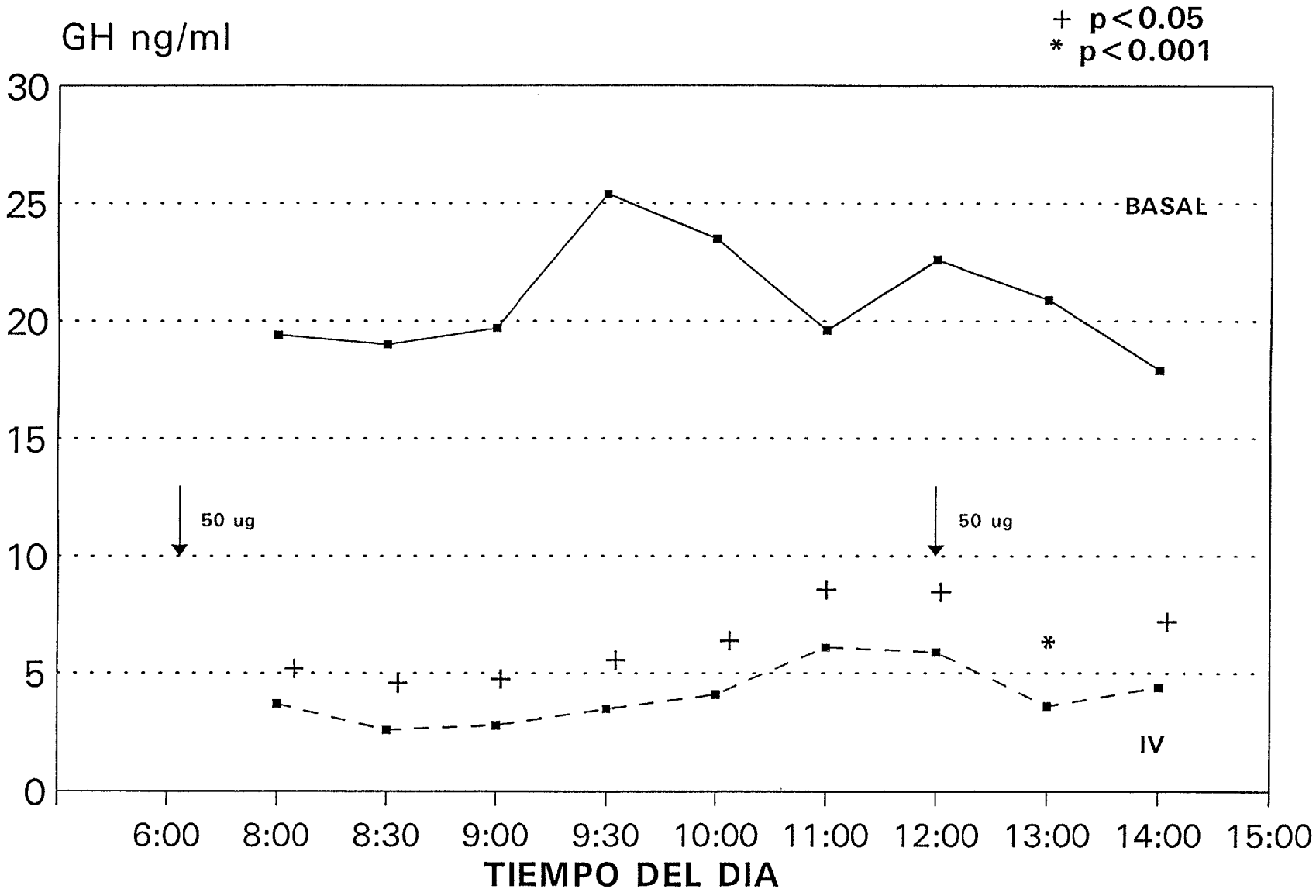
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 5



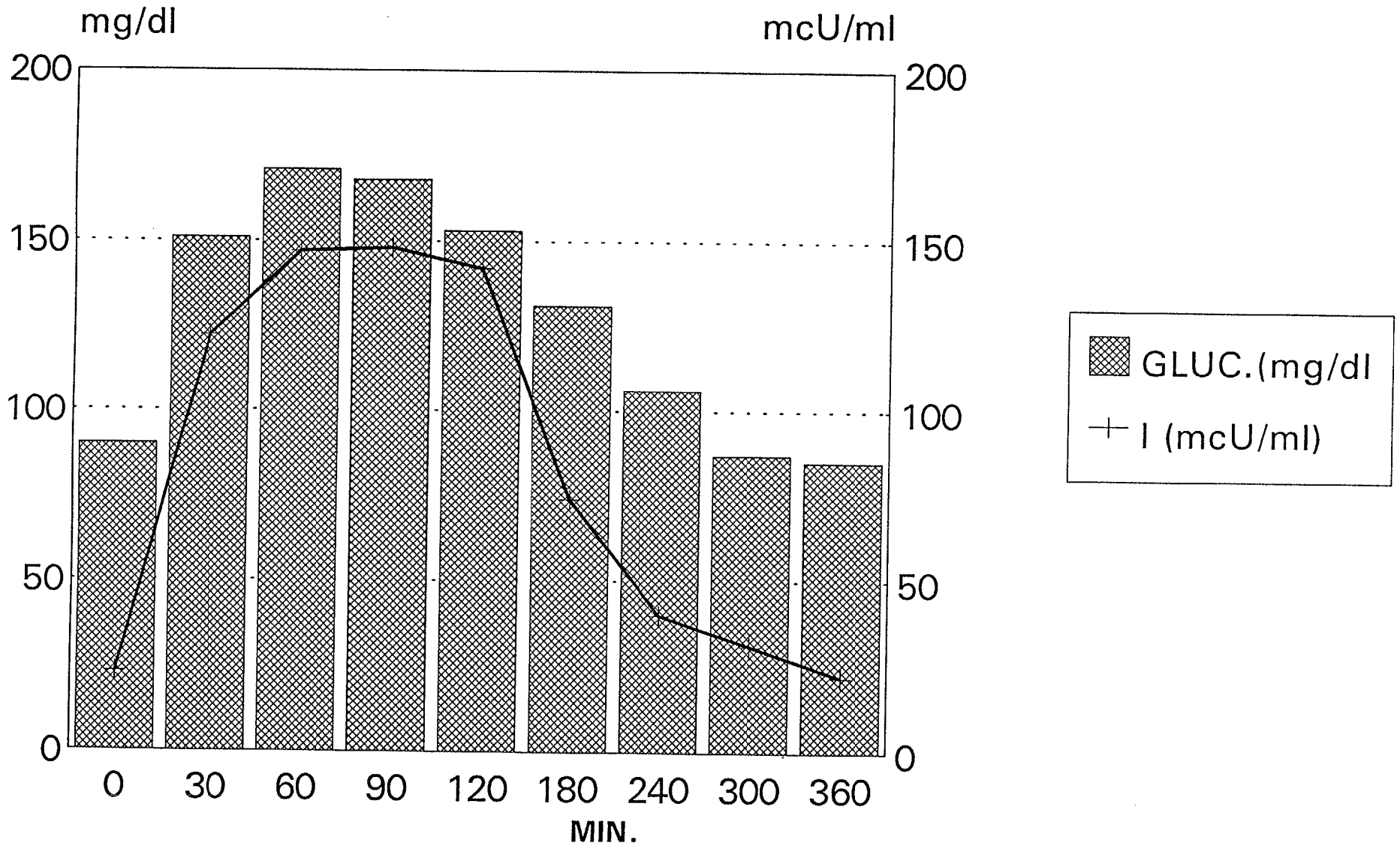
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 6



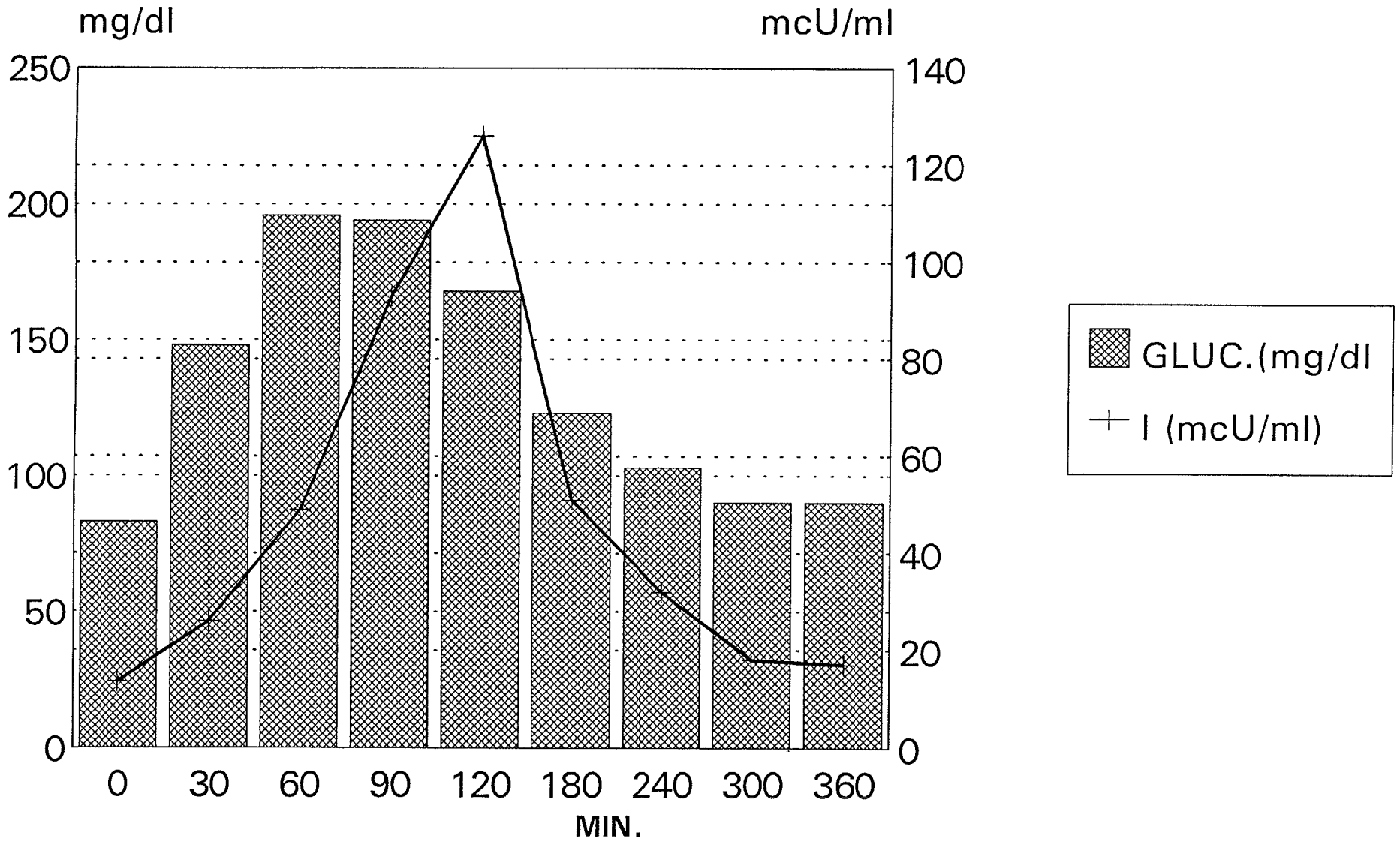
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 7



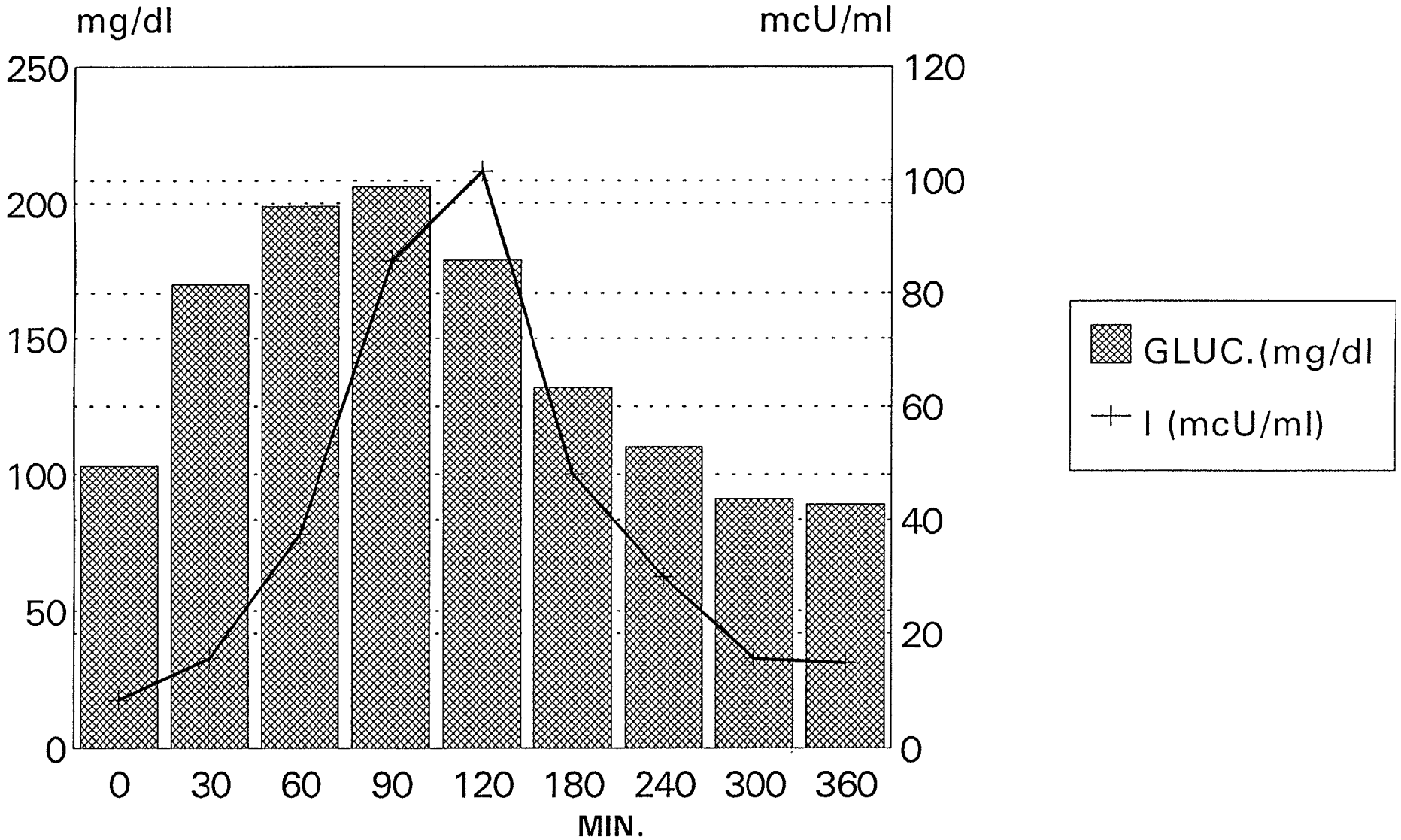
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 8



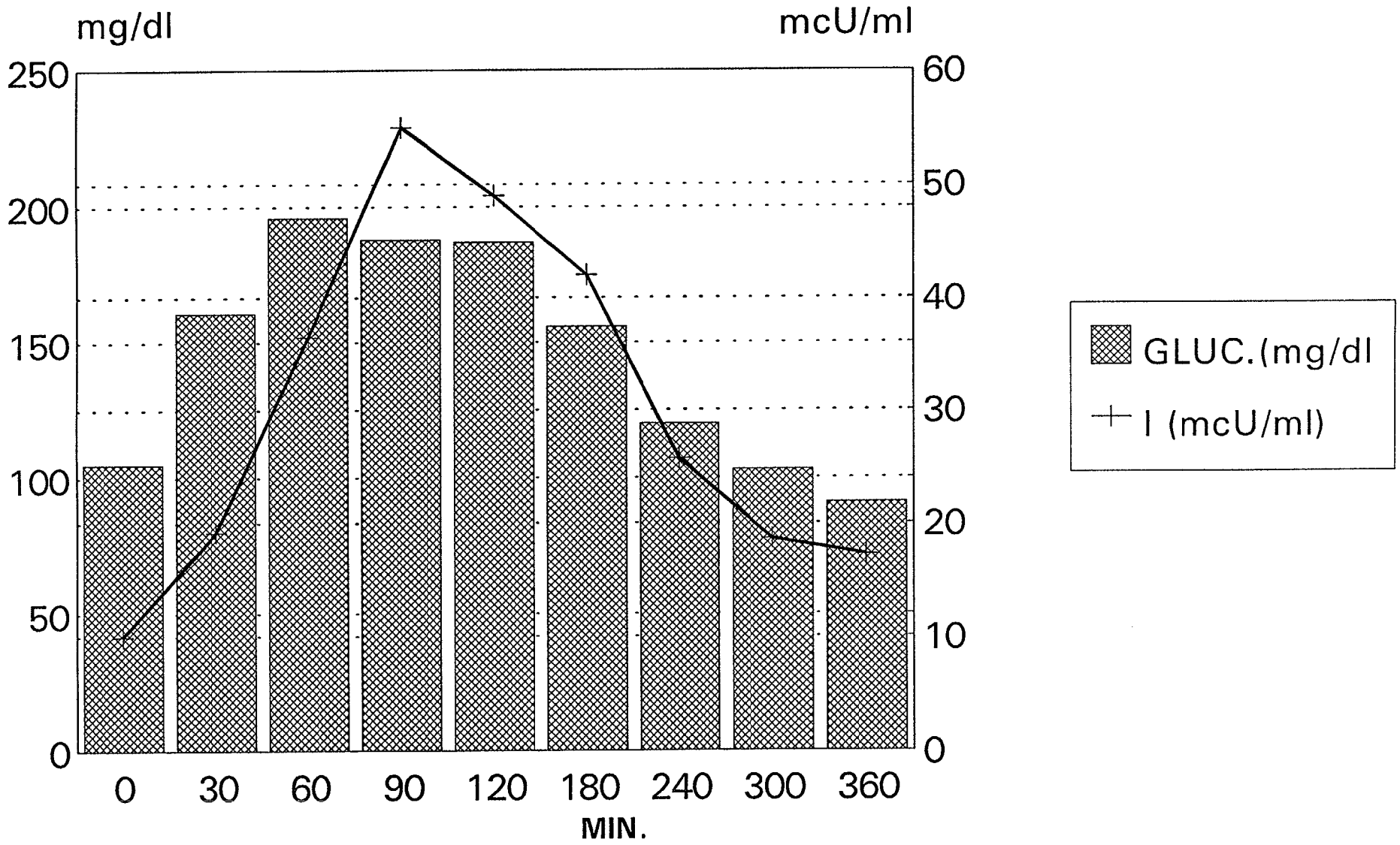
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 9



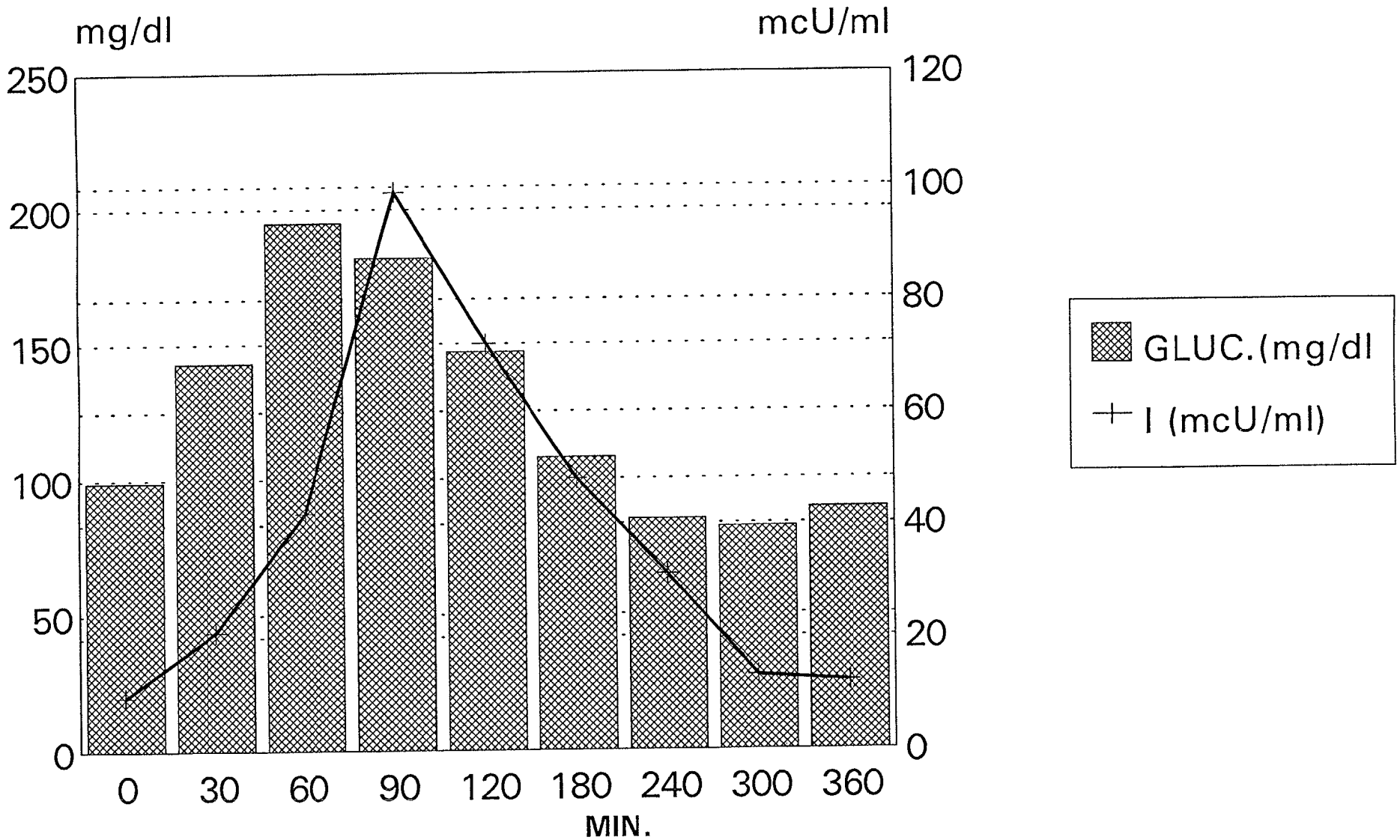
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 10



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGURA 11



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

DISCUSIÓN

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

V.-DISCUSION

V.-1 RESPUESTA DEL METABOLISMO LIPIDICO DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

La relación entre las alteraciones del metabolismo lipoproteíco y el aceleramiento del proceso arteriosclerótico es un hecho totalmente demostrado[199,200]. De esta manera, parece importante detectar estas alteraciones para poder decidir intervenciones concretas que tiendan a mejorar el riesgo cardio vascular individual.

Entre las diversas alteraciones lipoproteícas consideradas como indicadoras de riesgo cardiovascular, se encuentran el aumento del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el descenso del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La relación entre una y otra ha llevado a formular diversos índices o cocientes (por ej. colesterol total/HDL colesterol) para el cálculo del riesgo coronario en poblaciones e individuos. El cociente colesterol total/HDL colesterol se ha aceptado como un nuevo parámetro de estimación del riesgo coronario, que comienza a elevarse a partir de valores superiores a 4,5. Por otra parte, en sujetos con trigliceridemía superior a 150 mg/dl, los valores de colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl nos permiten identificar a aquellos con alto riesgo cardiovascular. Además e independientemente de éstos factores, desde 1974, varios investigadores han confirmado que la elevación de la Lipoproteina(a) es otro factor de riesgo cardiovascular[201], independiente de los anteriores.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En nuestro grupo de pacientes la media de los niveles lipídicos, antes del tratamiento estaban dentro de limites normales pero presentaban un cociente Colesterol total/HDL colesterol superior a 4,5 y un nivel de Lipoproteina (a) elevado.

Distintos estudios epidemiologicos han demostrado la asociación entre hiperinsulinemia descenso en los niveles de HDL C y aumento en los niveles de triglicéridos. Así esta asociación entre hiperinsulinemia y alteraciones en el metabolismo lipídico que favorecen la arterioesclerosis ha sido descrita en obesos[202], hipertensos[203], en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono[204] e incluso Reaven et al[203] han demostrado que personas "sanas" (sin clínica de patología vascular) con hiperinsulinemia y tolerancia a la glucosa normal tienen unos niveles de triglicéridos más altos y unas cifras de HDL-Colesterol mas bajas que las de un grupo control con insulinemias normales.

El incremento en los niveles de HDL C posiblemente sea debido al descenso de la insulinemia como ocurre en otras situaciones clínicas que cursan con hiperinsulinemia -como la prediabetes, la obesidad o la hipertensión- en que al corregir la hiperinsulinemia bien con dieta y/o ejercicio físico[206] o bien con fármacos el perfil lipídico mejora.

El mecanismo por el que la hiperinsulinemia se asocia a este tipo de dislipemias podría ser el siguiente: en condiciones normales después de la unión de la insulina a la subunidad alfa del receptor actua la tirosino-quinasa y en la subunidad beta los residuos de tirosina se fosforilan. Cuando hay hiperinsulinemia

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

y en consecuencia insulinoresistencia disminuye el grado de autofosforilizacións[207]; y como quiera que la autofosforilización es el prerequisito para la actividad metabólica de la insulina, hay en consecuencia una disminución en el transporte de glucosa y en el efecto antilipolítico de la insulina.

La resistencia a la acción antilipolítica de la insulina conduce a una acelerada liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo hacia el hígado que en presencia de una adecuada concentración de insulina portal aumenta la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL. El descenso en los niveles de HDL-Colesterol podrían explicarse en parte, como resultado del desplazamiento del colesterol dentro de la partícula lipoprotéica por triglicéridos acumulados en presencia de un exceso de triglicéridos.

No hemos encontrado trabajos que hayan estudiado la evolución de las subfraciones del HDL colesterol en pacientes con acromegalia bajo el tratamiento con octreotida sin embargo de manera similar Hainer[208] publico un incremento de las HDL-Colesterol en pacientes acromegalicos después de tratamiento con lisuride.

En nuestro grupo de pacientes, como en otros trabajos publicados con anterioridad[159], no se produjeron cambios en los niveles de Colesterol total ya que la hiperinsulinemia se asocia más con una disminución del HDL colesterol que con los niveles de colesterol total y LDL-colesterol[204].

Nogaard et al[192] han descrito una disminución en los niveles de LDL-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

colesterol y de las apoproteinas A1 en siete pacientes con diabetes tipo I tras un año de tratamiento con 400 microgramos de octreotida administrados por vía subcutanea en perfusión continua, sin embargo la diferencia de los resultados puede ser debida de una parte a que se trata de pacientes con patologías distintas y que en el grupo de pacientes diabéticos se produjo un cuadro de esteatorrea con perdida de peso significativa sin que ese hecho tuviera lugar en nuestro grupo de pacientes.

En consecuencia la mejoría del cociente colesterol total/HDL-Colesterol se produce por incremento de este último.

El incremento del HDL- C se acompaño con una elevación de la apoliproteína AI (Apo AI), lo cual no es de extrañar ya que la Apo AI es el principal componente proteico de la HDL y en ayunas es prácticamente exclusiva de la HDL; en base a eso algunos autores han propuesto que la concentración de ApoAI podría tener un poder discriminante frente a la enfermedad cardiovascular superior al de cHDL[210]

La relación entre las concentraciones de HDL-Colesterol y ApoAI ha sido demostrada en muchos trabajo, recientemente Gomez Gerique et al[211] han estudiado la correlación entre éstos dos parámetros en 16.930 pacientes de 18 hospitales de nuestro país y han encontrado una correlación lineal de 0,75 entre los resultados de la determinación de ambos parámetros con medias globales de 52,5 ± 15,8 y 135 ± 32 para HDL-Colesterol y ApoAI respectivamente. La relación HDL-Colesterol/ApoAI fue distinta para concentraciones de HDL-Colesterol

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

superiores e inferiores a 35ng/ml con medias de 0,39 y 0,31, respectivamente esto parece sugerir que el contenido de ApoAI en las partículas HDL es más constante que su contenido en colesterol.

El descenso en los niveles de triglicéridos con Octreotide puede resultar no solo de la supresión de la secreción de insulina sino también de la supresión de la secreción de GH. El hallazgo de una correlación positiva entre los niveles basales de triglicéridos, elevación de GH e hiperinsulinemia ya ha sido descrita por otros autores como Nikkila[103] y James[187] y apoya la idea de la capacidad de la GH para movilizar a los triglicéridos de los adipocitos[212]. Otro mecanismo implicado en el descenso de los triglicéridos es la disminución en la absorción intestinal de grasas, como ya hemos comentado anteriormente después de la administración aguda de octreotide se produce una disminución en la motilidad intestinal y en el flujo esplácnico todo lo cual produce una disminución en la absorción intestinal de grasas.

Numerosos estudios han demostrado que el aumento de la Lp(a) se asocia con un mayor riesgo para desarrollar enfermedad vascular tanto a nivel coronario[213], como a nivel cerebral[214]. Se han descrito niveles elevados de Lp(a) en pacientes con manifestaciones clínicas de arterioesclerosis[215] y en pacientes sin clínica de arterioesclerosis pero con grandes posibilidades de desarrollarla en un fúturo próximo como es el caso de los pacientes con diabetes mellitus insulin dependiente con nefropatía incipiente[216] - la mortalidad de éstos diabéticos es 40 veces más alta que los que no tienen nefropatía, siendo la enfermedad

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

cardiovascular la principal responsable de esta mortalidad de tal manera que el 40% de estos diabéticos desarrollan insuficiencia coronaria en los primeros seis años del comienzo de la nefropatía- y en los pacientes con hipotiroidismo[217]. De los resultados de nuestro trabajo se desprende que los pacientes acromegalicos también cursan con elevación de Lp(a).

La elevación de Lp(a) se asocia a arterioesclerosis prematura cuando los niveles plasmáticos superan los 300 mg/L [218] como es el caso de nuestro grupo de pacientes acromegalicos. Concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 250 mg/L se asocian con un aumento en los depositos de apo(a) y de apo B en la pared arterial[219].

La elevación de Lp(a) encontrada en los pacientes acromegalicos puede acelerar el desarrollo de la arterioesclerosis por varios mecanismos: la apo(a) puede incrementar la unión de las lipoproteínas de baja densidad a la superficie de las células por mecanismos independientes de los receptores[220] o la Lp(a) puede unirse a los glicosaminoglicanos[221] en la pared de los vasos y convertirse en organo diana de los macrófagos[222].

Los factores que controlan el metabolismo de Lp(a) son motivo de investigación en la actualidad. Se sabe que la concentración sérica de Lp(a) es independiente de la edad, sexo, y el tipo de dieta. Mas controvertido es el papel del sistema endocrino sobre la concentración de Lp(a).

Varela et al[223] han estudiado el papel de la función tiroidea sobre Lp(a), para

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ello estudiaron los niveles de Lp(a) en un grupo de 6 pacientes hipotiroideos en dos situaciones funcionales eutiroidismo e hipotiroidismo, no encontrando diferencias en los dos niveles. Por el contrario Bruin et al[217] encontraron una estrecha relación entre los niveles de hormonas tiroideas y el nivel de Lp(a) de tal manera que en la situación de hipotiroidismo aumentan los niveles de Lp(a) mientras que en la situación de hipertiroidismo disminuyen. Baumstark[224] demostró que la administración de testosterona en 23 varones sanos producía un descenso en los niveles de Lp(a) en un 18%.

También hay pocos trabajos que hayan estudiado la relación entre Lp(a) y diabetes. Se sabe que los niveles de Lp(a) están elevados en los pacientes con Diabetes Mellitus mal controlada (HbA1c<8%)[225], en comparación con diabéticos bien controlados (HbA1c>8%), también se sabe que los diabéticos tipo I al mejorar su control metabólico experimentan un descenso en sus niveles de Lp(a)[226] .No hay ningún estudio que haya relacionado directamente los niveles de insulina con los niveles de Lp(a) sin embargo no debe de existir una relación directa ya que en el trabajo de Ramirez[225] se estudiaron tanto diabéticos tipo I (insulinopenicos) como diabéticos tipo II (hiperinsulinemicos) y no existieron diferencias en ambos grupos.

En nuestro grupo de pacientes acromegalicos los niveles de lipoproteina(a) no sufrieron ningún cambio significativo, lo cual apoya la idea de que sus niveles plasmáticos son independientes de los niveles de hormona de crecimiento y de insulina.

V.-2 RESPUESTA DE LA SECRECION DE GH DE LOS PACIENTES

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

Nuestro grupo de acromegalicos, en la respuesta aguda (a la semana y al mes de tratamiento) presentaron una descenso en los niveles de GH en el 86% de los pacientes -60% de los cuales llegan a normalizar las cifras de GH y SMC- y el 14% responden peor. Estos resultados son similares a los publicados previamente por otros autores así Comi[168] et al en un tratamiento durante 15 días a 5 acromegalicos con dosis de 50 a 100 ug/8h, obtuvo un descenso de la GH durante 4 h en el 80% de los pacientes, Harris[169] obtuvo un descenso en los niveles de GH del 50% en el 87% de sus pacientes tratados e inferior de 5ng en el 46% de los casos, la somatomedina C descendió paralelamente y se normalizo en el 36% de los casos; en una amplia revisión de la literatura Astorga[170] encontró que al cabo de 2 semanas de tratamiento en dosis que oscilan entre 50 y 1500 microgramos/día por vía subcutanea cada ocho horas o por bomba de infusión continua se produce una mejoría analítica en el 87% de los casos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La diferente respuesta de la GH por el O puede explicarse por la variabilidad en la densidad de receptores de somatostatina en el tumor hipofisario, así Reubi et al[167] en un estudio de 15 pacientes con acromegalia vieron que 11 de los 15 tenían una alta densidad de receptores de somatostatina, mientras que los otros 4 tuvieron menor número de receptores demostrando que existía una estrecha relación entre la sensibilidad al tratamiento preoperatorio con O "in vivo" y la presencia "in vitro" de receptores de somatostatina. Otra explicación alternativa podría ser que la respuesta estuviera condicionada a los propios niveles endógenos de somatostatina[227], lo que haría que los casos que mejor responden a O serían

aquellos en los que los niveles de somatostatina fueran bajos.

El O suprimió la hipersecreción de GH durante todo el tiempo que duro el tratamiento, por lo que se piensa que inhibe la liberación de la hormona más que la síntesis. Hay semejanza entre la respuesta aguda (obtenida a la semana de tratamiento) y la crónica obtenida a los 3 años todo lo cual sugiere que el efecto agudo puede ser utilizado como pronostico en el tratamiento de larga duración y que la exposición prolongada del fármaco no produce taquifilaxia al mismo.

Estos resultados concuerdan con lo que ya se había demostrado experimentalmente con la somatostatina cuya exposición crónica no produce desensibilización, a la vez que incrementa el número de receptores[228] y con los resultados publicados por otros autores como Astorga[170], que también ha objetivado que la respuesta agudo al fármaco se correlaciono con la respuesta en los siguientes meses en que dura el tratamiento.

Es evidente que la administración de 100/8h es la fórmula que mejor suprimió los niveles de GH en nuestro grupo de pacientes ya que consiguió mayor número de normalizaciones 73% (11/15), unos niveles de SMC mas bajos (media SMC 1.83± 1.69 U/ml) y una duración media del efecto del fármaco mas prolongada (6 horas). Sin embargo los que responden adecuadamente al tratamiento casi responden igual de bien cuando se les administra 150 microgramos/día que 300 ug/día y cuando se administran cada 8 horas que cuando se administran cada 6 horas. Una comparación de protocolos de tratamiento similares, pero de mucha menos duración (semanas), ha sido publicado por

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Santos[171], que comparo la eficacia de dos protocolos: 100 microgramos cada 8 horas versus 50 microgramos cada ocho horas encontrando unos resultados similares a los nuestros.

Otros autores, en estudios de menor duración que el nuestro, han sugerido que incrementando la dosis de O ó incrementando la frecuencia en la administración se consigue un control mas efectivo en el control de la secreción de GH; así Barkan[159] en un estudio con 15 acromegalicos durante un período de 6 meses consiguió disminuir los niveles de GH aumentando la dosis de O de 100 a 2000 microgramos/día. Ducasse[172] comparo la efectividad de la administración vía subcutanea intermitente versus vía subcutanea en infusión continua y observo que la administración de O por vía subcutanea en infusión continua es más efectiva ya que la administración intermitente no normaliza los niveles de GH durante todo el día. Wang[173] valoró la influencia que tenía la frecuencia en la administración de la medicación por vía subcutanea intermitente para ello estudio a 9 acromegalicos que fueron tratados en dosis que oscilaron entre 150 y 600 microgramos/día y observo que para una misma dosis administrando el O cada 2 horas se produce una supresión mas marcada en los niveles de GH que administrándolo cada 8 horas. En nuestra serie ha habido poca diferencia en los niveles medios de GH o de SMC en ningún paciente. La razón para esta discrepancia podría se debido a dos factores: en primer lugar la dosis máxima en nuestro estudio ha sido de 300 ug en 24 horas, mientras que en los otros estudios las dosis han oscilado hasta 1000 y 2000 ug en 24 horas y en segundo lugar la media de los niveles de Somatomedina C es mas baja en nuestro grupo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

V.-3 RESPUESTA DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

De acuerdo con la mayoría de los trabajos publicados[147,159] bajo el tratamiento con octreotide disminuyo la hiperinsulinemia basal y la hiperrespuesta de la insulina a la sobrecarga oral de glucosa.

El descenso en los niveles de insulina probablemente se consiguió a través de dos mecanismos: uno indirecto descendiendo los niveles de GH y otro directo inhibiendo la secreción de insulina. Mecanismo indirecto. La hormona de crecimiento produce resistencia a la insulina ya que de una parte aumenta la producción hepática de glucosa[229] y de otra disminuye la utilización periférica de la misma[116], con el tratamiento descendieron los niveles patológicos de GH con lo que disminuyo la insulinresistencia y paralelamente la insulinemia. Mecanismo directo. En el sujeto sano la primera respuesta insulínica a la comida esta mediada por el péptido gastrointestinal (GIP), el octreotide inhibe al GIP y de esta manera inhibe la secreción rápida de insulina, sin embargo la respuesta tardía de la insulina que es debida a una estimulación directa de las células Beta por hiperglucemia no es inhibida por el octreotide.

El retraso en el incremento de insulina tras la sobrecarga oral de glucosa puede ser debido a un enlentecimiento en la absorción intestinal de glucosa, después de la administración de O se produce una disminución en la secreción de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

hormonas pancreáticas e intestinales[230] lo que conduce a una disminución en la motilidad intestinal$_{223}$ y del flujo esplacnico todo lo cual produce un retraso en la absorción de glucosa[190]. Este mismo efecto ha sido descrito en pacientes con somatostatinoma[232].

El descenso en los niveles de insulina fueron dosis dependientes de tal manera que el menor descenso se consiguió con 150 microgramos/día y el mayor con 300 microgramos/día

En relación a la tolerancia hidrocarbonada las oscilaciones de la glucemia se modificaron muy poco en nuestro estudio, no exitiendo diferencias estadísticamente significativas entre antes y después del tratamiento. Resultados similares han sido publicados por otros autores en períodos de tratamiento mucho mas cortos. Así James[187] en un estudio con 14 acromegalicos durante un período de 14 semanas tratados con O no encontró alteraciones en los niveles de glucemia basales ni en la media de la glucemia tras la SOG ni en la hemoglobina glicosilada. Gaztembide[189] en un estudio con 18 acromegalicos tratados con O durante un período de 3 a 6 no observo modificaciones en los niveles de glucemia basales ni postpandriales meses. Otros autores como Tauber han reportado un aumento en las glucemias postpandriales. Esta diferencia con respecto a nuestro trabajo y a los otros que hemos reportado podría ser debido a que la dosis de O que utilizo fue mucho mas elevada (hasta 1600 microgramos/día): que la que nosotros hemos utilizado; no obstante Tauber tampoco aprecio cambios significativos en la hemoglobina glicosilada A1c[188].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Pese a que los niveles de insulinemia basal descienden de manera significativa la glucemia basal no se eleva posiblemente debido al descenso paralelo de la GH.

En base a la glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa y bajo los protocolos de tratamiento I y II - 50 o 100 microgramos cada 8 horas -se produjo un incremento en el número de pacientes con diabetes mellitus. La razón de esto es el retraso en la absorción de glucosa con el consiguiente retraso en alcanzar el pico de hiperglucemia tras la SOG. Curiosamente ese "empeoramiento" se manifestó sobre todo en el control a la semana de tratamiento, mas que a los seis meses de tratamiento indicando como han propuesto algunos autores un efecto temporal[174]. La administración del O dos horas antes de la SOG - como se realizo con el protocolo de tratamiento III - previene estos cambios, resultados similares han si han sido descritos por Barkan[233]. No obstante estas modificaciones no tienen ninguna trascendencia clínica ya que tanto la hemoglobina glicosilada como la media de glucemias tras la SOG no sufrieron cambios significativos.

V.-4 RESPUESTA DEL EJE HIPOTALAMO-HIFOFISO-TIROIDEO Y DEL RESTO DE LA FUNCION ADENOHIPOFISARIA EN PACIENTES ACROMEGALICOS AL TRATATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

Los pequeños cambios que hemos encontrado con el tratamiento a corto plazo coinciden con lo publicado por otros autores así Roelfsema[186] estudio la influencia del tratamiento con O durante un mes, a dosis de 300 microgramos/día sobre la función tiroidea en ocho acromegalicos. No observando diferencias en la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pulsatilidad de la secreción de TSH pero si encontró un descenso en los niveles de T3 con un aumento de la T3 reversa. De manera similar Christensen[185] et al reportaron un descenso en la concentración de T3 con aumento de TSH tras tres días tratamiento con octreotide.

El descenso en la concentración de T3 probablemente sea debido a una inhibición en la conversión periférica de T4 a T3, como lo demuestra el hecho de que se haya objetivado un aumento de la T3 reversa. Por otra parte desde hace años se sabe que la GH aumenta la conversión periférica de T4[234] parece lógico pensar que al disminuir bruscamente los niveles de GH se produzcan un descenso de T3.

El descenso de la TT3 descritos con el tratamiento a corto plazo no han persistido en nuestro grupo de pacientes cuando se sometieron al de una manera mas prolongada. Estos resultados coinciden con lo publicado por Christensen et al[185] que no encontraron alteraciones de la función tiroidea en 6 pacientes acromegalicos tratados con O durante 28 meses.

Estos resultados sugieren que el bloqueo en la conversión de T4 a T3 es transitorio y que no se manifiesta a partir del año de tratamiento.

En nuestro trabajo los niveles de prolactina no se modificaron de manera significativa con el tratamiento, esto coincide con lo publicado con otros autores como Barkan[159]. La somatostatina inhibe la secreción de prolactina "in vitro"[235] sin embargo este efecto inhibidor no se ha observado en ningún trabajo "in vivo" de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tal manera que en pacientes acromegalicos con normoprolactinemia el tratamiento con O no modifica los niveles de PRL ni la respuesta de ésta al TRH. Sin embargo algunos autores como Santos[195] ha encontrado que el tratamiento con O produce una disminución en los niveles de PRL en los pacientes acromegalicos que cursan con hiperprolactinemia esto posiblemente sea debido a que se trata de tumores mixtos secretores de GH/PRL.

Tampoco se modificaron los niveles de gonadotropinas. La secreción de las gonadotrofinas no está influenciada por la somatostatina, sin embargo Vos[196] y colaboradores han comunicado un caso de adenoma secretor de LH que disminuyo la secreción de gonadotropinas tras recibir tratamiento en el postoperatorio con O consiguiendo una disminución de los niveles de LH. Este estudio demostró que el O es capaz de ser efectivo en el tratamiento de los adenomas de células gonadotropas. Este hallazgo no se explica por la regulación fisiológica de las gonadotropinas ya que la somatostatina no esta implicada en su regulación, sin embargo Reubi ha demostrado la presencia de receptores de somatostatina en algunos adenomas no funcionantes[167].

V.-5 RESPUESTA DEL TAMAÑO DEL TUMOR HIPOFISARIO AL TRATAMIENTO CON OCTREOTIDE.

Nuestro trabajo han demostrado que el O produce disminución en el tamaño del tumor en pacientes con acromegalia no tratada. Estos resultados coinciden con lo publicado por otros autores. En primer lugar este efecto se documento en pacientes que habían sido tratados previamente con cirugía y radioterapia y que

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

posteriormente recibieron tratamiento con O durante breves períodos de tiempo así Barkan[159] en un estudio con 15 acromegalicos durante un período de 6 meses consiguió disminuir el volumen tumoral con dosis de O de 100 a 2000 ug/día; Lamberts[174] en un estudio con 6 acromegalicos tratados con dosis de O entre 200 y 300 microgramos/día durante un período de tiempo de 14 a 16 semanas demostró una reducción del tamaño tumoral en 3 de ellos. Sin embargo todos estos resultados son poco fiables ya que al haber recibido tratamiento previamente se produce una distorsión de la anatomía de la silla turca con cambios fibrosos en el interior de la misma, esto dificulta la demarcación de los márgenes tumorales y la retracción tumoral puede ser debida en parte a los efectos tardíos de la radioterapia.

Posteriormente esta disminución de tamaño tras las primeras semanas de tratamiento se demostró en pacientes que no habían sido tratados previamente así Barkan[176] en un estudio con 10 acromegalicos a los que se les administro el análogo entre tres y treinta semanas, observo que el tamaño del tumor hipofisario disminuía 20 a un 54% y que los resultados del tratamiento quirúrgico posterior fueron mucho mejores - el 80% de los pacientes presentaron criterios de curación después de la cirugía frente al 20 o 30% de curación cuando se trata solo con cirugía. Unos resultados similares han sido descritos en nuestro país por Lucas y cols[177], estudiaron a 5 acromegalicos con tumores en estadio III/IV de Hardy y les administraron O (100ug/8h) durante 42 días y encontraron una disminución del volumen tumoral del 30% - variando entre el 0 y el 69%- ,tras la cirugía se curaron el 60% de los pacientes; la experiencia quirúrgica previa mostraba un índice de curación menor del 30% en pacientes con tumores de similares características.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En nuestro trabajo en el control efectuado a los 3 años no se produjo una disminución con respecto al control efectuado al año aunque si con respecto a la basal sin embargo Lund[236] en un estudio con 9 acromegalicos tratados durante un período de 5 años ha demostrado una reducción progresiva del volumen de la silla turca. Se precisaran mayor número de trabajos con mas pacientes para intentar aclarar este punto.

V.-6. DISCUSION DE LA EPIDEMIOLOGIA

La epidemiologia de la acromegalia no es fácil de realizar ya que las manifestaciones clínicas con frecuencia tienen un curso muy insidioso, el paciente tarda años en consultar y en consecuencia el diagnostico se puede demorar unos años. En Las Palmas en el estudio retrospectivo que hemos realizado de todos los casos diagnosticados hemos encontrado en 1.993 a 27 personas vivas afectas de acromegalia, que para una población de 751.269, representa una prevalencia - número de personas que en una comunidad padecen una enfermedad - de 3.59 por 100.000 habitantes.

La incidencia - número de nuevos casos por unidad de población por año - fue de treinta y dos pacientes en 13 años lo que representan 2,46 pacientes por año en los últimos 13 años o 0,32 pacientes por 100.00 habitantes por año.

Estos datos son comparables a los encontrados en otras regiones españolas, así en el estudio epidemiologico de la provincia de Vizcaya[93], encontraron 88 casos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

durante el período de 1960-1989, la prevalencia fue de 60 casos por millón, con una incidencia anual media de 2.5 casos por millón. Astorga[237] en Sevilla entre 1971 y 1989 encontró 78 casos lo que representa una prevalencia de 50 casos por millón y una incidencia anual de 0.28 pacientes por 100.00 habitantes por año. Nuestros resultados tienen una gran fiabilidad si tenemos en cuenta el aislamiento geográfico y que en él han participado los dos Hospitales que son centro de referencia para esta patologia a nivel provincial.

Opciones terapéuticas. El problema de valorar la respuesta al tratamiento en una enfermedad de tan larga evolución como es la acromegalia estriba en que la armas terapéuticas han sido realizadas por diferentes equipos. En nuestra provincia se ha dispuesto tanto de neurocirugía como de radioterapia desde 1980 y en aquellos intervalos en los que han estado fuera de funcionamiento se ha remitido el enfermo a la Clinica Puerta de Hierro de Madrid y se ha hecho el seguimiento posterior aquí; de tal manera en nuestra serie no hay ningún paciente que no haya recibido tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Tratamiento quirúrgico. En los últimos 20 años el tratamiento de elección en la acromegalia ha sido la cirugía transesfenoidal, habiendo quedado la cirugía transfrontal para aquellos casos excepcionales que cursen con gran expansión supraselar. Los 21 pacientes presentaron un índice de curación tras cirugía del 14.28%, los dos casos correspondieron a microadenomas con niveles de GH inferiores a 50 ng/ml. Nuestros resultados son peores que los publicados por otros grupos de trabajo en nuestro país - así el Hospital de Santa Cruz y San Pablo[136] de 30 acromegalicos reportaron un índice de curación del 64% de los casos; el

Hospital de Cruces[137] de 51 acromegalicos el índice de curación fue del 39,2% ; el Hospital de Puerta de Hierro[138] de 143 el índice de curación fue del 53%.
La diferencia en estos resultados puede explicarse por tres motivos: En primer lugar no existe unanimidad en cuanto a los criterios para considerar la acromegalia curada, nosotros hemos considerado curación cuando la GH desciende durante la SOG por debajo de 2ng/ml eso hace que los tantos por ciento de curación sean inferiores a los obtenidos con criterios mas tolerantes - dos Hospitales (Cruces y Puerta de Hierro) utilizan como criterio de curación cifras de GH después de SOG< 5ng/ml-. En segundo lugar el porcentaje microadenomas - con los que se consigue muchos mejores resultados quirúrgicos - es también variable de una serie a otra, así en nuestra serie los microadenomas representan el 30% del total de tumores intervenidos mientras que en otras series como la del Hospital de San Pablo los microadenomas representan el 46% del total de los tumores. En tercer lugar a lo largo de estos años ha cambiado en tres ocasiones el equipo neuroquirúrgico responsable de esta cirugía, con lo cual no se ha favorecido una mayor especialización.

Tratamiento radioterapico. El índice de curación tras cirugía y radioterapia fue del 33%(7/21), es un índice bajo cuando se compara con otras series pero ello es debido a que el tiempo de evolución después de la radioterapia es todavía corto así Feek[238] llama la atención sobre el efecto lento y progresivo haciendo un cálculo de caída de la GH basal anual del 28%/año en los primeros 0- 5 años y de un 16%/año desde los 5 a los 10 años. Eso explicaría que, cuando partimos de cifras de GH no excesivamente altas podríamos entrar mucho antes en niveles normales que cuando partimos de cifras de GH altas.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

RESUMEN Y CONCLUSIONES

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

VII.-RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los pacientes con acromegalia presentan una mayor morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. En nuestra tesis hemos estudiado la prevalencia de la enfermedad en nuestra comunidad, las características clínicas de nuestra serie de acromegalicos, con especial énfasis en los resultados obtenidos en los últimos 13 años con las armas terapéuticas convencionales (cirugía y radioterapia). Además hemos estudiado la respuesta de los factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular presentes en los pacientes acromegalicos al tratamiento con el nuevo análogo de la somatostatina Octreotide, así mismo hemos valorado la respuesta del eje hipofiso-tiroideo y del tamaño hipofisario al tratamiento prolongado con O.

CONCLUSIONES

1.- El tratamiento con O incrementa de manera aguda y crónica los niveles de colesterol que va ligado a las lipoproteínas de alta densidad así como los niveles de Apo A1, mejorando el cociente Colesterol Total/ HDL- Colesterol.

2.- A partir del año de tratamiento con O se produce una disminución en los niveles de triglicéridos

3.- El tratamiento con O no modifica los niveles elevados de Lp(a) en los acromegalicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.- El tratamiento con O de manera aguda y crónica corrige la hiperinsulinemia presente en estos pacientes sin provocar modificaciones en la tolerancia hidrocarbonada.

5.- El Octreotide suprimió la hipersecreción de GH durante todo el tiempo en que duro el tratamiento. La administración de 100 ugramos cada 8 horas es la formula que mejor controlo los niveles de GH.

6.- El incremento en los niveles de HDL puede ser atribuido al descenso en los niveles de insulina. Estos últimos así como los niveles de GH y Somatamedina C no parecen jugar ningún papel relevante en el metabolismo de Lp(a).

7.- El tratamiento con O disminuye el tamaño tumoral, en las primeras semanas la prolongación del tratamiento no consigue mayores reducciones de volumen.

8.- El tratamiento prolongado con O no altera de manera significativa el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo ni el resto de la función adenohipofisaria.

9.- La prevalencia de la acromegalia en nuestra comunidad es de 3,59 casos por 100.000 habitantes; la incidencia en los últimos 13 años es de 2,46 pacientes por año.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

10.- En nuestro medio el índice de curarción tras cirugía es de 14,28% y tras cirugía asociado a radioterapia es de 33%.

La trascendencia clínica de estos hallazgos es que con el tratamiento con octreotide conseguimos en la mayoría de los pacientes, además de normalizar las cifras de GH, disminuir un factor de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular de manera importante. Anteriormente con los tratamientos convencionales sobre todo en los pacientes con macroadenomas se tardaban años en corregir la situación de hipersecreción de GH y de insulinresistencia con lo que se posibilitaba el desarrollo de arterioesclerosis que es una de las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

BIBLIOGRAFÍA

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Wilhelmi AE: Structure and function of growth hormone. In Hormone Drugs. Proceedings of the FDA/USP Workshop on Drug Reference Standars for Insulins, Somatotropins and Thyroid Hormones. Rockville, MD, US Pharmacological Convention May. 1982;8-21.

2. Miller WL, Eberhardt NL. Structure and evolution of the gene family. Endocr Rev. 1983;4:97-130.

3. Thorner MO, Vance ML. Growth hormone 1988. J. Clin Invest. 1988. 82:745-747.

4. Frohman LA, Jansson JO. Growth hormone realeasing hormone. Endocr Rev. 1986;7:223-253.

5. Reichlin S. Somatostatin. N Engl J Med. 1983;309:1495-1501.

6. Tannenbaum GS, Ling N. The interrelationship of growth hormone releasing factor and somatostatin generation of the ultradian rhythym of GH secretion. Endocrinology. 1984;115:1952-1957.

7. Reichlin S. Groiwth and the hypothalamus. Endocrinology 1960; 67:760-773.

8. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg W. Growth Hormone Releasing Factor from a human tumor that caused acromegaly. Science. 1982;218:585-587.

9. Rivier J, Spiess J, Thorner MO, Vale W. Characterization of a Growth Hormone Releasing Factor from a human pancreatic islet tumor. Nature. 1982;300:276-278.

10. Spiess J, Rivier J, Vale W. Characterization of rat hypothalamic Growth Hormone Releasing Factor. Nature. 1983;303:532-535.

11. Ling N, Esch F, Bohler P, Brazeau P. Wehrenberg WB, Guillemin R. Isolation, primary structure and synthesis of human hypothalamic somatocrinin: Growth Hormone Releasing Factor. Proc Natl Acad Sci USA. 1984;81:4.302-4.306.

12. Bloch B, Bailiard C, Brazeau P. Lin HD, Ling N. Topographical and ontogenic studies of the nervous producing growth hormone releasing factor in human hypothalamus. Regul Peptides. 1984; 8:21-31.

13. Bloch B, Brazeau P, Ling N, Bohlen P, Esch F, Wehrenberg WB et al. Immunohistochemical detection of GRF in brain. Nature. 1993;301:607-608.

14. Bruhn TO, Mason RT, Vale WW. Presence of GRF like immunoreactivity in rat duodenum. Endocrinology. 1985; 1:710-712.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

15. Baird A, Wehrenberg WB, bohlen P, Ling N. Immunorective and biologically active GRF in the rat placenta. Endocrinology. 1985;117:1.598-1.601.

16. Gubler U, Manahan JJ, Lomedico PT, Bhatt RS, collier KJ, Hoffman BJ et al. Cloning and sequence analisys of cDNA for the precursor of human GRF somatocrinin. Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80:4.311-4.314.

17. Mayo KE, Vale W, Rivier J, Rosenfeld MG, Evans RM. Expression, cloning and sequence of a cDNA encoding human groeth hormone releasing factor. Nature. 1983; 306:86-88.

18. Mayo KE, Cerelli GM, Lebo RV, Bruce BD, rosenfeld MG, Evans RM. Gene encoding human growth hormone releasing factor precursor. Structure, sequence and chromosomal assignment. Proc Natl Acad Sci USA. 1985; 82:63-67.

19. Baes M, Vale WW. Growth hormone releasing factor secretion from fetal hypotalamic cell cultures is modulated by forskolin, phorbol esters and muscimol. Endocrinology. 1989; 124:104-109.

20. Kabayama Y, Kato Y, Murakami Y, Tamaka H, Imura H. Stimulation by alpha-adrenergic mechanisms of the secretion of GRF from perfused rat hypthalamus. Endocrinology 1982; 119:432-434.

21. Tsagarakis, Ge F, Rees LH, Besser GM, Grossman A. Stimulation of alpha-adrenoceptors facilitates the release of GHRH from rat hypothalamus in vitro. J. Neuroendocrinology 1989; 1:130-135.

22. Müller EE. Neural control of somatotropic function. Physiol Rev 1987; 67:d962-1.053.

23. Miki N, Ouo M, Shizume K. Evidence that opiadergic and alpha-adrenetgic mechanisms stimulate rat growth hormone release via GRF. Endocrinology. 1984; 114:1.950-1.952.

24. Bramnert M, Hökfelt B. Naloxone enhances the increase in plasma growth hormone induced by alpha 2-adrenergic stimulation in healthy males. Acta Endocrinol 1987; 114-313.

25. Valcavi R, Diéguez C, Page MD, Casoli P, Portioli I, Scanlon MF. Alpha 2-adrenergic pathways release growth hormone via a non GRF-dependent mechanism in normal human subjects. Clin Endocrinol 1988; 29:209-316.

26. Bloch B, Ling N, Benoit R, Wehrenberg WB, Guillemin R. Specific depletion of immunoreactive growth hormone releasing factor by monosodium

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

glutamate in rat median eminence., Nature 1984; 307:272-273.

27. Murakami Y, Kato Y, Kabayama Y, Tojo K, Inove T, Imura H. Involvement of GRF in GH secretion induced by serotoninergic mechanisms in conscious rats. Endocrinology. 1987; 120:1.079-1.082.

28. Murakami Y, Kato Y, Kabayama Y, Tojo K, Inove T, Imura H. Involvement of GRF in growth hormone secretion induced by gamma-aminobutryric acid in conscious rat. Endocrinology. 1985; 117:787-789.

29. Jones PM, Burrin JM, Ghatel MA, O'Halloran DJ, Legon S, Bloom SR. The influence of thyroid hormone status on the hypothalamo-hypophyseal growth hormone axis. Endocrinology. 1990; 126:1.374-1.379.

30. Ganzetti I, De Gennaro V, Redaelli M, Müller EE, Cocchi D. Effect of hypophysectomy and GH replacement on hypothalamic GHRH. Peptides. 1986; 7:1.011-1.014.

31. De Gennaro V, Cattaneo R, Cocchi D, Müller EE, Maggi A. Growth hormone regulation of growth hormone releasing hormone gene expression. Peptides. 1988;. 9:985-988.

32. Shibasaki T, Yamauchi N, Motta M, Masuda A, Imaki T, Demura H et al. Invitro release of growth hormone releasing factor from rat hypotahalamus. Effect of insulin-like growth factor I. Regul Pept. 1986; 15:47-53.

33. Fernández Vázquez G. Caracterización y regulación del factor liberador de la hormona de crecimiento en neuronas de cerebro de rata. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1991.

34. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RI. Somatomedin C mediates growth hormone negative feedback by effects on both th hypothalamus and the pituitary. Science. 1981; 212:1.279-1.281.

35. Señarís RM, Lago F, Lewis MD, Domínguez F, Scanlon MF, Diéguez C. Differential effects of in vio estrogen administration on hypothalamic growth hormone releasing hormone and somatostatin gene expression. Neurosci Lett. 1992; 141:123-126.

36. Señarís RM, Lewis MD, Lago F, Domínguez F, Scanlon MF, Diéguez C. Stimulatory effect of free fatty acids on growth hormone releasing hormone secretion by fetal rata neurons in monolayer culture. Neurosci Lett. 1992; 135:80-82.

37. Krulich L, Dhariwal APS, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. Endocrinol. 1968; 83:783-790.

38. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive growth hormone. Science. 1973; 179:77-79.

39. Schally AV, Huang WY, Chang RCC, et al. Isolation and structure of somatostatin: a putative somatostatin precursor from pig hypothalamus. proc natl Acad Sci (USA). 1980; 77:4.489-4.493

40. Pradayrol L, Jornvall H, Mutt V, Ribet A. N-terminally extended somatostatin: The primary structure of somatostatin-28. FEBS Letters. 1980; 109:55-58.

41. Shen LP, Rutter WJ. Sequence of human somatostatin I gene. Science. 1984; 224:168-171.

42. Arimura A. In vivo methods for studing the actions of hypothalamic hormones with special reference to their antisera as tools for investigation. En: Hypothalamus and Endocrine Functions, eds. Labrie F, Meites J, Pelletier G. Plenum Press, Nueva York. 1976; 387-396.

43. Patel YC. Srikant CB. Somatostatin mediation of adenohypophysial secretion. Ann Rev Physiol. 1986; 48:551-567.

44. Gómez-Pan A, Hall R. Somatostatin (Growth Hormone Release Inhibiting Hormone). Clin Endocrinol Metab. 1977; 6:181-200.

45. Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao MD. Somatostatin and growth hormone releasing factor: synthesis, location, metabolism and function. Clin Endocrinol Metab. 1983; 12-469-507.

46. Orci I, Baetens D, Rufener C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of somatostatin-containing D-cells in diabetes. Proc Natl Acad Sci (USA).1976; 73:1.338-1.342.

47. Efendic S, Luft R. somatostatin: A classical hormone. A locally active polypeptide and a neurotransmitter. Ann Clin Res. 1980; 12.87-94.

48. Wass Jaqh. somatostatin and its physiology in man in health and disease. En: Clinical Neuroendocrnology Vol. II; eds. martini L, Besser GM. Academic Press. Nueva york. 1982; 359-395.

49. Gerich JE, Patton GS. Somatostatin. Physiology and clinical applications. Med Clin north Am. 1978; 62: 375-392.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

50. Arnol R. Lankish PG. somatostatin and the gastrointestinal tract. Clin Gastroenterol. 1980; 9:733-753.

51. Gavin JR, III: Polypeptide hormone receptors on lymphoid cells. In Hadden JW, Coffey RG, Spreafico F (eds): Immunopharmacology. New York, Plenum Publishing Corp, 1977, pp 357-387.

52. Carr D, Friesen HG: Growth hormone and insulin binding to human liver. J Clin Endocrinol Metab. 1.976. 42: 484.

53. Bockus BJ, Chaikin MA, Stiles CD: Role of somatomedins in the regulation of the animal cell cycle. In Spencer EM (ed): Insulin Like Growth Factors. Berlin, Walter de Gruyter. 1983. pp 381-491.

54. Rinderkenech E, Humbel RE: The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. J Biol Chem. 1.978. 253:2769.

55. Rinderknecht E, Humbel RE: Primary structure of human insulinlike growth factor II. FEBS Lett. 1.978. 89:283.

56. Brissenden JE, Ullrich A, Francke U: Human chromosomal mapping of genes for insuli-like growth factors I and II and epidermal growth factor. Nature. 1.984. 310:781.

57. Dull TJ, Gray A, Hayflick JS, Ullrich A: Insulin-Like growth factor II precursor gene organization in relation to insulin gene family. Nature. 1.984. 310:777.

58. Tricoli JV, Rall LB, Scott J, et al: Localization of insulin-like growth factor genes to human chromosomes 11 and 12. Nature. 1.984. 310:784.

59. Zapt J, Schmid CH, Froesch ER: Biological an immunological properties of insulin-like growth factors (IGF) I and II. J Clin Endocrinol Metab. 1.984. 13:3.

60. D'Ercole AJ, Applewhite GT, Underwood LE: Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus. Dev Biol. 1.980. 75:315.

61. Atkison PR, Bala RM: Partial characterization of a mitogenic factor with somatomedin-like activity produced by culture WI-38 human fibroblasts. J Cell Physiol. 1.981. 107:317.

62. Czech MP, Oppenheimer CL, Massague J: Interrelationships among receptor structures for insulin and peptide growth factors. Fed Proc.1.983.42:2598.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

63. Smith GL: Somatomedin carrier porteins. Mol Cell Endocrinol. 1.984.34:83.

64. Hintz RL: Plasma forms of somatomedin and the binding protein phenomenon. Clin Endocrinol Metab. 1.984. 13:31.

65. Ezzat S, Melmed S. Are patients with acromegaly at increased risk forneoplasia? J Clin Endocrinol. 1991; 72: 245-249.

66. Daughaday WH: Radioligand assays for insulin-like growth factor II.Methods Enzymol. 1.987. 146A:248.

67. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER: Insulin-like growth factor in pregnancy: Studies in a growth hormone-deficient dwarf. J Clin Endocrinol Metab. 1.982. 54:1101.

68. Clemmons DR, Van Wyk JJ: Factors controlling blood concentration of somatomedin C. J Clin Endocrinol Metab. 1.984. 13:113.

69. Furlanetto RW, Underwood LE, Van Wyk JJ, Handwerger S: Serum immunoreactive somatomedin-C is elevated late in pregnancy: Studies in a growth horomone-deficient dwarf. J Clin Endocrinol Metab. 1.982. 54:1101.

70. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere non congenitale des extremities superieurs, inferiures eg cephalique. Rev Med. 1886. 6:297-333.

71. Noel: J.Med Chir Pharmacol 1:225,1779. (Cited in Medvei VC: A History of Endocrinology. Lancaster,, MTP Press Ltd. 1982. p309.

72. Marie P, de Souza- Leite JD: Essays on Acromegaly. London, New Sydenham Society. 1891. pp1-182.

73. Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly: with remarks on the function of the hypophysis. Ann Surg. 1909. 50. 1002-1017.

74. Schetitthauer Bw, Kovacs K, Randall RV, Horvarth E. LawsJr ER 1986. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. J Neurosurgery. 1986. 65-733.

75. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegay. Endocr Rev. 1983; 4:271-290.

76. Horvath E, Kovacs K,Singer W, Ezrin C,Kerenyi NA. Acido-phil stem cell adenoma of the human pituitary. Arch Pathol Lab Med. 1977. 101:594-599.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

77. Mountcastle RB, Roof BS, Mayfield RK, ET AL . Pituitary adenocarcinoma in an acromegalic patient : response to bromocriptine and pituitary testing: a review of the literature on 36 cases of pituitary carcinoma. Am J Med Sci.1989. 298:109-118.

78. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med. 322:966-977.

79. Mayo KE, Hammer RE, Swanson LW, Brinster RL, Rosenfeld MG, Evans RM. Dramatic pituitary hyperplasia in transgenic mice expressing a human growth hormone-releasing factor gene. Mol Endocrinol. 1988. 2:606-612.

80. Frohman LA, Downs TR. Ectopic GRH syndromes. En: Robbins R, a human growth hormone-releasing factor gene. Mol Endocrinol. 1988. 2:606-612.

81. Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1990. 71:1.427-1.433.

82. Frohman LA. Therapeutic options in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1991. 72:1.175-1.181.

83. Davis JRE. Heterogeneity of growth hormone production in human pituitary tumour cells. Clin Endocrinol. 1991. 34:3-4.

84. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylatecyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. Nature. 1987. 330:566-568.

85. Casey PJ, Gilman AG. G protein involvement in receptor-efector cuopling. J Biol Chem. 1988. 263:2577-2580.

86. Kozasa T, Itoh H, Tsukamoto T, Kaziro Y. Isolation and characterization of the human Gsalfa gene. Proc Natl Acad Sci (USA). 1988. 85:2.081-2.085.

87. Landis CA, Maters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GT Pase inhibiting mutations activate dhe alfa chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumors. Nature. 1989. 340:692-696.

88. Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grünewald K et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. Science. 1990. 249:655-659.

89. Landis CA, Harsh G, Lyons J, Davis RL, McCormick F, Bourne HR. Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. J Clin Endocrionl Metab. 1990. 71:1426-1420.

90. Pixley S, Weiss M, Melmed S, Identification of human grwoth hormonemessenger ribonucleic acid in pituitary adenoma cells by in situ

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

hybridization. J Clin Endocrinol Metab. 1987. 65:575-580.

91. Davis JRE, Wilson EM, Vidal ME, Johnson AP, Lynch SS, Sheppard MC. Regulation of growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid accumulation in human somatotropinoma cells in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 1989. 69:704-708.

92. Wakabayashi I, Inocuchi K, Hasegawa O, Sugihara HY, minami S. Expression of growth hormone (GH)-relasing factor gene in GH-producing pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 1992. 74:357-361.

93. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre K, Vazquez JA. Epidemiologia de la acromegalia en Vizcaya.Endocrinologia. 1991;38:18-19.

94. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region.Clin Endocrinol(Oxf). 1980; 12:71-79.

95. Davidoff LM:Studies in acromegaly.III. The anamnesis and sympyptomalology in one hundred cases. Endocrinology. 1926;10:461-483.

96. Courville C, Mason VR: The Heart in acromegaly. Arch Intern Med. 61:704-713.

97. Danowski TS: Acromegaly and gigantism. In Danowski TS (ed): Clinical Endocrinology. Vol 1. Baltimore, Williams and Wilkins. 1962;pp 99-112.

98. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. Ritchie Catherine, Atkinson A B, Kennedy A L, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR. The Ulster Medical Journal. 1.990; 59:55-62.

99. Nabarro JDN. Acromegaly-a review. Clin Endocrinol. 1987; 26:481-512.

100. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. Q.J.Med. 1970;39:1-16.

101. Bengtsson BA,Eden S,Ernest I,Oden A,Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. Acta Med Scand. 1988;223:327-335.

102. Luft R,Cerasi E, Hamberger CA. Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly. Acta Endocrinol. 1967;56:593-607.

103. Nikkila EA,Pelkonen R. Serum lipids in acromegaly. Metabolism. 1975; 24:829-858.

104. Mc Guffin WL Jr, Sherman BM,Roth J,et al: Acromegaly and cardiovascular

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

disoerders: A prospective study.Ann Intern Med. 1974; 81:11-18.

105. Savage DD,Henry WL,Eastman RC, et al: Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in acromegalic patients. Am J Med. 1979;67:823-829.

106. Luboshitzki R, Hammerman H, Barzilai D, Markiewicz W. The heart in acromegaly. Correlation of echocaridiographic and clinical findings. Isr J Med Sci. 1980;16:378-383.

107. O'Keefe JC, Grant SJ, Wiseman JC, et al: Acromegaly and the heart echocardiografic and nuclear imaging studies. Aust NZ J Med. 1982;12:603-607.

108. Csanady M, Gaspar L, Hogye M, Gruber N: The heart in acromegaly: An echocardiografic study. Int J Cardiol. 1983;2:349-357.

109. Cain JP, Williams GH, Dluhly RG: Plasma renin activity and aldosterone secreation in patiens with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1972;34:73-81.

110. Coggeshall C, Root HF: Acromegaly and diabetes mellitus. Endocrinology 1940;26:1-25.

111. Gordon DA, Hill FM,EFzrin C: Acromegaly: A review of 100 cases. Can Med Assoc J. 1962;87:1106-1109.

112. Ranke EJ: Diabeatic retinophaty and the pituitary. Arch Ophthalmol. 1959;62:859-863.

113. Ameniya T, Toibana M, Hashimoto M, et al: Diabetic retinopathy in acromegaly. Ophtalmologica. 1978;176:74-80.

114. Ballentine EJ,Foxmans, Gorden P, Roth J: Rarity of diabetic retinopathy in patients with acomegaly. Arch Intern Med. 1981;141:1625-1627.

115. Roelsfsema F, Frolich M. Glucose tolerance and plasma inmunorreactive insulin levels in acromegalics before and after selective transspheonidal surgery. Clin Endocrinol. 1985;22:531-537.

116. Galbraith HJB,Ginsburg J, Paton A. Decreased response to intraarterial insulin in acromegaly. Diabetes. 1960;9:459-65.

117. Muggero M, Bar RS, Roth J, Kahn CR, Gorden P. The insulin resistance of acromegaly: evidence for two alterations in the insulin receptor on circulating

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

monocytes. J Clin Endocrinol Matab. 1979;48:17-25.

118. Moss M.C., Saad M.J.A., Paccola G.M.G.F., Paula F.J.A, Piccinato C.E., Moreira A.C. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. J. Clin Endocrinol Metab. 1991;72:1048-1053.

119. Padron R S, Licea M, Hung S. Estudio de los lipidos sericos en pacientes con acromegalia. Rev Clinica Española. 1980;159:413-415.

120. Takeda T, Tatami R, Ueda K, Sagara H, Nakabayashi H, Mabuchi H. The incidence and pathogenesis of hyperlipidaemia in 16 consecutives acromegalic patients. Acta Endocrinológica. 1982;100:358-362.

121. Moon HD, Simpson ME, Li CH, Evans HM. Neoplasm in rats treated with pituitary growth hormone I. Pulmonaqy and lymphatic tissues. Cancer Res. 1950;10:297-308.

122. Murphy LJ, Bell GI, Friesen HG.Growth hormone stimulates sequential induction of c-myc and insulin-like growth factor I expression in vivo.Endocrinology. 1987;120:1806-1812.

123. Daughaday WH. The possible autocrine/paracrine and endocrine roles of insulin-like grwth factors of human tumors.Endocrinology. 1990;127:1-4. 128.

124. Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, Peterson EL, Brunner JF,Mellinger RC.Colon cancer and polyps in acromegaly:increased risk associated with family history of colon cancer. Clin Endocrinol (oxf). 1990;32: 65-71.

125. Klein I, Parveen G, Gavoeler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. Ann Intern Med. 1982;97:27-30.

126. Catalá M, Girbes J, Lera J, Morillas C, Fernando J y Ascaso J.F. Endocrinología. 1991;38:(Supl.2)-24.

127. Bunick EM, Mills LC, Rose LI. Association of acromegaly and meningiomas. JAMA. 1978;240:1267-1268.

128. Losa M, Oeckler R, Schopol J, Albrecht Muller O, Alba Lopez J,Von Werder K. Evaluation of selective transsphenoidal adenomectomy by endocrinological testing and somatomedin C measurement in acromegaly. J.Neurosurgery. 1989;70:561-567.

129. Serri O, Somma M, Comtois R, Rasio E, Beauregard H, Jilwan N, Hardy J. Acromegaly : Biochemical assesment of cure after long term follow-up of

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

transsphenoidal selective adenmectomy. J Clin Endocrinol Metab. 1985.61:1185-1189.

130. Laws ER jr, Randall RV, Abboud CF. Surgical treatment of acromegaly: Results in I140 patients. En: Givens j, ed. hormone secreting pituitary tumours. Chicago, Year Book Publishing. 1982;225-228.

131. Roelfsema F, Van Der Heide D, Lowry PJ, Van Dulken H, Schröder-Van Der Eslt J. Plasma growth hormone half-life after selective removal of adenoma in acromegalics determines the out-come of surgery. Clin Endicrinol (Oxf). 1988;28:51-59.

132. Quabbe HJ. Tretment of acromegaly by trans-sphenoidal operation, 90-ytrium implantation and bromocriptine: Results in 230 patientes. Clin Endocrinol (Oxf) 1982;16:107-119.

133. Roelfsema F, Van Dulken H, Frölich M. Long-erm results of transsphenoidal pituitary microsurgery in 60 acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1985;23:555-565.

134. Schaison G, Gouzinet B, Moatti n, Pertuiset B. Critical study of thegrowth hromone response to dynamic tests and the insulin growth factor assay in acromegaly after microsurgery. Clin Endocrinol (Oxf) 1983;18: 541-549.

135. Wass JAH, Laws ER Jr, Randall RV, Seheline GE. The treamtment of acromegaly. Clin Endocrinology metab 1986;15:683-705.

136. C.del Pozo, S.M.Webb, B. Oliver, P.Tresserras y A. de Leiva. Tratamiento de la acromegalia. Resultados en 56 pacientes. Med Clin 1990;94:85-87.

137. F.A. Vázquez, S. Gaztambide, J. Etxabe y K. Latorre. Factores predictivos de la cirugía transesfenoidal en la acromegalia. Endocrinologia. 1991;38:47.

138. Ojeda, M. Paja, J. G-Uria, P. Serrano, B. Barceló y T. Lucas. Acromegalia: resultados de la cirugia transesfenoidal. Endocrinologia. 1991. 38.

139. Eastman RC, Gorden P, Roth J. Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1979;49:931-940.

140. Freek CM, McLelland J, Seth J et al. How effective is external pituitary irradiation for growth hormone-secreting pituitary tumours? Clin Endocrinol (Oxf) 1984;20:401-408.

141. Littley MD, Shalet SM, Swindell R, Beardwell CG, Sutton ML. Low-dose

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pituitary irradiation for acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf).1990; 32:261-270.

142. Kliman B, Kjellberg RN, Swisher B, Butler W. Long term effects of proton beam therapy for acromegaly.In: Robbins RJ, Melmed S eds. Acromegaly. New York: Plenun PRESS. 1987;221-228.

143. Vance ML, Kaiser DL, Frohman LA, Rivier J, Vale W,Thorner MO. Role of dopamine in the regulation of growthhormone secretion:dopamine and bromocriptine augment GHRH-stimulated growth-hormone secretion in normal man. J ClinEndocrinol Metab 1987;64:1136-1141.

144. Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Cremascoli G, Müller EE, Silvestrini F. Decreased plasma growyh hormone (GH) levels in acromegalics following CB 154 (2-Br-alfa-ergocryptine) administration. J Clin Endocrinol Metabl 1974;38:910-912.

145. Summers VK, Hipkin LJ, Diver MJ, Davis JC. Treatment of acromegaly with bromocryptine. J Clin Endocrinol Metab 1975;40:904-906.

146. Lindholm J, Riishede J, Vestergaard S, Hummer L, Faber O, Ha C. No effect of bromocriptine in acromegaly, A controlled trial. N Engl J Med 1981;304:145-1454.

147. Halse J, Harris G.A., Kvistborg A, Kjartansson, Hanssen E, Smiseth O, Djolsland O, Hass G.,Jervell J. A randomized study of SMS 201-995 versus bromocriptine treatment in acromegaly: Clinical and biochemical effects. J. Cin Endocrinol Metab. 1990;70:1254-1261.

148. Halperin I, Rodríguez MD, Cardenal C et al. Treatment of pituitary macroadenomas secreting PRL, hGH and ACTH with long-acting bromocriptine. J Endocrinol Invest 1987;10:277-282

149. Benker G, Fieshoff B, Freundlieb O et al. Parenteral bromocriptine in the treatment of hormonally active pituitary tumors. Clin Endocrinol (Oxf) 1986;24:505-513.

150. Grossman a, Ross R, Wass JAH, Besser GM. Depot-bromocriptine treatment for prolactinomas and acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1986; 24:231-238.

151. Mashiter K, Adams E, Beard m, Holley A. Bromocriptine inhibits prolactin and growth hormone release by human pituitary tumors in culture. Lancet 1977;2:917-919.

152. Was JHA, Thornor MO, Morris DV, et al. Long term treatment of acromegaly with bromocriptine, Br Med J 1977;1:875-878.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

153. Botalla L, Cremascoli G, Muller EE, Silvestrini F. Decresed plasma GH levels in acromegalics following CB 154 administration. J Clin Endocrinol Metab 1974;38:910.

154. Liuzzi A, Chiodini PG, Oppizzi G, Dallabonzana D, Spelta B Silvestrini F, Rainer E. 1984. Medical treatment of pituitary adenomas: Effects on hormonal secretion and tumor size. In: Calne DB, Horowski R, McDonald RJ Wuttde W (eds) Lisuride and other dopamine agonist Raven Press New York p 321. 6-Fisher RS, Rock E, Levin G, Malmud L. Effects of

155. Oppizzi G, Liuzzi A, Chiondini P, et al. Dopaminergic treatment of acromegaly different effects on hormone secretion and tumor size. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:988-992.

156. Lamberts SWJ, Verleun T, Hofland I, Del Pozo E. A comparison between the effects of SMS 201-995, bromocriptine, and a combination of both drugs on hormone release by the cultured pituitary tumor cells of acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;27:11-23.

157. Besser GM, Mortimer CH, McNeilly AS et al. Long term infusion of growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly: effects on pituitary and pancreatic hormones. Br med j 1974;4:622-627.

158. Bauer, Briner U, Doefpfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless J ,SMS 210- 995 :a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. Life Sci 1982; 31:1133.

159. Barkan L.Ariel, Kelch P.,Hopwood J,Beitins I. Treatment of acromegaly with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995. J. Clin. Endocrinol Metab 1988;66:16-23.

160. Chiodini P.G., Cozzi R,Dallabonzana D,Oppizzi G, Verde G, Petroncini M,Liuzzi a, del Pozo E. Medical treatment of acromegaly with SMS201-995 , asomatostatin analog: A comparison with bromocriptine. J.Clin Endocrinol Metab 1987;64:447-453.

161. Bauman G. Acromegaly. En : Molitch ME, ed. Pituitary tumors: diagnosis and management. Endocrinol Metab Clin North Am 1987;16:685-703.

162. Sandler LM, Burrin JM, WilliansJ et al. Effective long term treatment of acromegaly with a long acting somatostatin analogue SMS 201-995. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;26:85-95.

163. Williams G, Ball JA, Lawson RA et al. Analgesic effect of somatostatin analogue in headache associated with pituitary tumors. Br J Med 1987;

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

26:85-95.

164. S.M. Webb, R. Cabezas, R. Montañes y A. de Leiva.Efecto analgesico de un analogo de la somatostatina, SMS 201-995, sobre la cefalea asociada a tumor hipofisario. Med Clin 1989;93:501-502.

165. Hokfelt T, Kellerth JO, Nilsson G et al. Experimental immunohistochimical studies on the localization and distrubution of substance P in cat primary sensory neurones. Brain Res 1975;100:235-252.

166. Takagi J,SHIOMI J, Fukui et al. Isolation of a novel analgesic pentapeptide, neokyotorphin, from bovine brain. Life Sci 1982; 31:1733-1736.

167. Reubi JC, Heitz PU, Landolt AM. Visualization of somatostatin receptors and correlation with immunorecactive GH and PRL in human pituitary adenomas. Evidence for different tumor subclasses. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65:65-73.

168. Comi R, Gorden P. The response of serum growth hormone levels to the longacting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly J. Clin Endocrinol. Metab 1987;64:37-42.

169. Harris AG, Prestele H, Herold K, Boerling V. Long term efficacy od the long acting somatostin analogue SMS 201-995 in 178 acromegalic. 8th Internat. Congress. Endocrinology Kyoto. 1988;Abstract 02:21-090.

170. R. Astorga.Análogo de la somatostatina: perspectivas actuales y futuras. Med Clin 1989;93:508-515.

171. Santos C, Pumar A, Acosta D, Gavilan I, Pereira JL, Astorga R.20-A Pruebas de tratamiento agudo con SMS 201-995 en acromegalicos. Endocrinología. 1990;37:160.

172. Ducasse MC, Tauber JP,Tourre A, et al. Shirinking of a groth hormone porducing pituitary tumor by continous subcuta neus infusion of the somatostatin analog SMS 201-995. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65-1042.

173. Wang C, Karen SL, Arceo E, Chan FL. Comparison of the effectiveness of 2-hourly versus 8 hourly subcutaneus injections of a somatostatin analog (SMS 201-995) in the treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1989;69:670.

174. Lamberts SWJ, Uitterlindem P,Del Pozo E. SMS 201-995 induces a continuous decline in circulating growth hormone and somatostatin C levels during therapy of acromegalic patients for over two years. J Clin Endocrinol

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Metab 1987;65:703-710.

175. Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Verschoor L, Van Dongen KK del Pozo E. Long term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995 N Eng J Med. 1985;313:1576.

176. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler F, Hatfield MK, Gebarski S, Kelch RP, Beitins IZ. Preoperative Treatment of acromegaly with long- acting somatostatin analog .SMS 201-995: Shrinkage of invasive pituitary Macroadenomas and improved surgical remission rate. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:1040-1048.

177. Lucas t,, Marín F, Vicente A, Marazuela M, Soñe V, Estrada J. Tratamiento prequirúrgico de la acromegalia. Endocrinología 1990;vol** 155.

178. Weiss MH, Wycoff RR, Yadley R, Gott P , Feldon S. Bromocriptine treatment of prolactin-secreting tumors: surgical implications. Neurosurgery 1983;12:640.

179. Landolt AM, Keller PJ, Foresch ER, Mueller J. Bromocriptine: does it jeopardize the results of later surgery for prolactinomas ? Lancet 1982; 2:657.

180. Reubi JC, Maurer R, Von Werder.K, et al. Somatostatin receptors in human endocrine tumors. Cancer Res 1987;47:551-558.

181. Moyse E, Le Dafniet M, Epelbaum J, et al. Somatostatin receptors in human growth hormone and prolactin -secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:98-103.

182. Comi RJ, Gesundheit N, Murray L et al. Response of thyrotropinsecreting pituitary adenomas to a long-acting somatostatin analogue. N Engl J Med 1987;317:12-17.

183. Florsheim WH, Kozbur X. Physiological modulation of thyrotropin secretion by somatostatin and thyroliberin. Biochem Biophys Res Commun 1976;72:603-609.

184. Spada A, Basetti M, Martino E et al. In vitro studies on TSH secretion and adenylate cyclase activity in a human TSH-secreting pituitary adenoma: effects of somatostatin and depamine. J Endocrinol Invest 1985;8:193-198.

185. Christensen SE, Weeke J, Orskov H, et al. Continuous subcutaneus pump infusion of somatostatin analogue SMS 201-995 versus subcutaneus injection schedule in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf)

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1987;27:297-306.

186. Roelfsema F, Frolich M. Pulsatile thyrotropin release and thyroid function in acromegalics before and during subcutaneus octreotide infusion. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:77-82.

187. James RA, Moller N, Chatterjee S, Kendall - Taylor P. Carbohydrate tolerance and serum lipids in acromegaly before and during treatment with high dose octreotide, Diabetic Medicine 1991;8:517-523.

188. Tauber JP, Tauber MT, Vigoni F, Bonafe A, Ducasse M, Harris AG, Bayard F. Long term effects of continuous subcutaneous infusion of the somatostatin analog octeotride in the treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:917-924.

189. B Gaztembide S, Guimon A, Pinies J, Vazquez JA. Incidencia sobre los niveles de glucosa e insulina del tratamiento crónico con SMS 201-995 en acromegalia. Endocrinologia 1990;37:149.

190. Moller N, Petranyi G, Cassidy D, Sheldon WL, Johnston DG, Laker MF. Effects of the somatostatin analogue SMS 201-995 on mouth to caecun transit time and absorption of fat and carbohydrate in normal man. Clin Science 1988;75:345-350.

191. Osei K, O Dorisio TM, Malarkey WB, Craig EL, Cataland S. Metabolic effects of long acting somatostatin analogue in type I diabetics patients on conventional therpapy. Diabetes 1989;38:704-709.

192. Noogard K, Snogaard O, Jensen T, Kikegaard C. Effects of octeotride on lipoproteins and endothelial function in Type I diabetics patients. Diabetic Medicine 1990;7:909-913.

193 Hainer V,Zack A, Sindelkova E, Wernischova H, Belikokova H, Skorepa J. Elevation of hihg density lipoproteins in acromegalics after lisuride treatment. Horm Metab Res. 1985;17(4):220-221.

194 Van der Veen EA, Netelenbos JC. Growth Hormone (Replacement). Therapy in Adults: Bone and Calcium Metabolism. Horm Res 1990; 33:(suppl 4) 65-8.

195. García Luna PP, Leal-Cerro A, Santos C, et al Significant reduction in size of a groth hormone and prolactin producing pituitary tumour after treatment with Sandostatin. Reexpansion following treatment withdrawal. Horm. Res 1988;29:109-111.

196. Vos P,Croughs JM,Thijssen JHH,Verlaat and Ginkel. Responseof luteinizing

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

hormone secreting pituitary adenoma to a long-acting somatostatin analogue. Acta Endocr 1988;118:587-590.

197. Warnett A, Timsit J, Chanson P et al. Somatostatin analog SMS 201-995 improves chiasmatic involvement by pituitary adenomas with or withtout effect on hormonal secretion. 8th Internat. Congress Endocrinology Kyoto, 1988;Abstact. 02:21-103.

198. World Health Organization Study Group. Diabetes Mellitus. WHO Technical Report Series 727. Geneve: WHO,1985.

199. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Role of lipids and lipoprotein fractions in assesing atherogenesis. The Frammingham study. Prog Lipid Res 1981;20:339-348.

200. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med 1988;148:36-39.

201. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control studdy in a general population sample of middle aged men. BMJ 1990;301:1248-1251.

202. Despres JP. Moorjani S. Lupien PJ. Tremblay A. Nadeau A. Bouchard TI:Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. SO:Arteriosclerosis. 1990, 10(4): 497-511.

203. Reaven GM. Role of abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in the pathogenesis and clinical course of hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;15(Suppl):4-7.

204. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA 1990;263:2893-2898.

205. Zavaroni I, Bonara E, Pagliara M, Dall'Agglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzanni M, Gnudi L, Passeri M, Reaven. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med 1989; 320:702-706.

206. Krotkiewski M, Mandroukas K, Sjostrom L, Sullivan L,Wetterqvist H, Bjorntorp P. Effects of long term physical training on body fat, metabolism and blood pressure in obesity. Metabolism 1979;28:650- 658.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

207. Takayama S, Kahn CR, Kubo K, Foley. Alterations in insulin receptor autophosphorylation in insulin resistance: correlation with altered sinsitivity to glucose transport and antilipolisis to insulin .J Clin Endocrinol Metab 1988;66:992- 999.

208. Hainer V, Zack A, Sindelkova E, Wernischova H, Belikokova H, Skorepa J. Elevation of hihg density lipoproteins in acromegalics after lisuride treatment. Horm Metab Res 1985;17:220-221.

209. Stout RW. Insulin and atheroma 20-yr perspective. Diabetes Care 1990;13:631-54.

210. Puchois P, Kandousi A, Fievet P et al. Apolipoprotein AI containing lipoproteins in coronary artery disease. Atherosclerosis 1987;68:35-40.

211. Gómez Gerique JA, Porres A, Montoya MT, Palet A, Panadero MT y Grupo Cooperativo Apo AI. Utilidad de la apolipoproteína AI como indicador de los valores de colesterol de HDL. Clínica e Investigación en Arterioesclerosis 1993;5:22-30.

212. Seng G, Galgoti C, Louisy P, Toussain , Drouin P, Debrey G. Metabolic effects of a single administration of grwoth hormone on lipid and carbohydrate metabolism in normal weight an obese subjects. Am J Clin Nutr 1989;50:1348-1353.

213. Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, et al. Lipoprotein Lp(a) a risk factor for myocardial infarction. Arterioesclerosis. 1988; 8: 398-401.

214. Jurgens G, Koltringer P. Lipoprotein(a)in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke. Neurology 1987;37:513-515.

215. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assman G. Clin Chem 1990;36:20-23.

216. Kapelrud H, Bangstad HJ, Dhal- Jorgensen K, Berg K, Hanssen K. Serum Lp(a) lipoprotein concentration in insulin dependentdia betic patients with microalbuminuria. BMJ 1991;303:675-678.

217. Bruin t, Barlingen H, Lindesibenius M, Vuurst AR, Akveld M, Erkelens W. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects J Clin Endocrinol Metab 1993;76:121-126.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

218. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a).Science 1989;246:904-910./Dahlen G, Guyton JR, Attar M, Kautz JA, Gotto Jr AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 1986;74:758-765.

219. Rath M, Niendorf A, Reblin T. Detection and quantification on lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients, Arteriosclerosis 1989;9:579-592.

220. Kostner G, Grillhofer HK, Lipoprotein(a) mediates high affinity low density lipoprotein association to receptor negative fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 1991;266:21287-21292.

221. Bihara-Varga M, Gruber E, Rootheneder M, Zechner R, Kostner GM. Interaction of lipoprotein(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycanos from human aorta. Arteriosclerosi 1988;10:240-245.

222. Zionchek T, Powell f, Rice GC, Eaton D, Lawn R. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages.J Clin Invest 1991;87:767-771.

223. Pazos F, Serrano J, Pavon I, Lopez R, Lasunción MA y Varela C. Endocrinología 1992;39:8-9.

224. Baumstark MW, Stein THV, Jakob E, Luley C, Berg A and Keul J. Testosterone lowers serum concentratios of lipoprotein Lp(a). En: Hormones in lipoprotein metabolism. Steinmetz A, Scheider J, Kaffarnick. Ed. Berlin: Springer- Verlag 1993:165-168.

225. Ramirez L, Arauz-Pachecho C, Lackner C, Albright BA, Adams B y Raskin P. Lipoprotein (a) levels in Diabetes Mellitus: Relationship to metabolic control. Annal of Internal Medicine 1992;117:42-47.

226. Haffner S, Tuttle R, Rainwater D. Decrease o lipoprotein(a) with improved glycemic control in IDDM subjects. Diabetes Care 1991;14:302-307.

227. Gavilan I, Santos C, García Luna PP et al. Respuesta de la hormona de crecimiento al tet agudo con el factor liberador de GH(1-29) en acromegalia. Comparación en situación basal y bajo tratamiento con somatostatina de acción prolongada. Rev Clin Esp 1988;182:187-191.

228. Presky DH, Schonbrunn A. Somatostatin pretreatment increases the number of somatostatin receptors in GHC41 pituitary cells ans does not reduce cellular responsiveness to somatostatin. J Biol Chem 1989;263:714-721.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

229. Hansen I, Tsalikian E, Beaufrere B, Gerich J, Haymond M, Rizza R. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. Am J Physiol 1986;250:269-273.

230. Lembcke B, Creutzfeldt W, Schleser S, Ebert R, Shaw C, Koop I. Effect of the somatostatin analogue Sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. Digestion 1987;36:108-124.

231. Fuessl HS, Carolan G, Williams G, Bloom SR. Effects of a long acting somatostatin analogue (SMS 201-995) on postpandrial gatric emptying of 99m-Tc-in colloid and mouth-to-caecum transit time in man. Digestion 1987;36:101-107.

232. Swinburn BA, Yeong ML, Lane MR, Nicholson GI, Holdaway IM. Neurofibromatosis associated with somatostatinoma: a report of two patients. Clin Endocrinol(Oxf) 1988;28:353-359.

233. Barkan AL, Lloyd V, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarsi SS, Kelch RP, Beitins IZ p.103-108. Treatment of acromegaly with SMS 201-995: Clinical, Biochemical and Morphologic Study. In Sandostatin un the treatment of acromegaly. S. Lamberts, Springer-Verlag 1987.

234. Corrigan DF, Wartoffsky L, Dimond RC, Schaaf M, Earll J. Thyroid Function in patients with active acromegaly. Metabolism 1978;27:209-215.

235. Bloom SR, Polak JM. Somatostatin. Brit Med J 1987;295:288-290.

236. Lund E, Jorgensen J, Christensen SE. Reduction un sella turcica volume. An effect of long-term treatment with the somatostatin analogue, SMS 201-995 in acromegalic patients. Neuroradiology 1991;33:162-216.

237. Astorga R, Santos C, Leal-Cerro A, Garcia Luna P y Acosta D. SMS 201-995 en acromegalia. En Simposium Internacional de Aplicaciones Terapéuticas del SMS 201-995. A Gomez Pan, A Leiva, A Sitges y F Tortosa. Marrakech 11 de Mayo de 1990.

238. Feek CM, McLelland J, Seth,et al. How effective is external pituitary irradiation for GH-secreting tumors? Clin Endocrinol 1984;20:401-405.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003