

DIABETES MELITO E ACROMEGALIA: INTERAÇÕES ENTRE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E INSULINA**DIABETES MELLITUS AND ACROMEGALY: INTERACTIONS BETWEEN GROWTH HORMONE AND INSULIN**

Fabiola Costenaro¹, Ticiano da Costa Rodrigues^{1,2}, Daniela Fedrizzi¹, Marcelle Dietrich Oliveira¹, Mauro Antônio Czepielewski^{1,2}

RESUMO

Introdução: o hormônio de crescimento humano (GH) possui um importante papel na fisiologia do metabolismo glicêmico, lipídico e protéico. O excesso deste hormônio, como encontrado na acromegalia, induz a um estado de resistência insulínica que pode estar associado à presença de diabetes melito (DM).

Objetivo: descrever a frequência de DM e as características dos indivíduos com acromegalia e DM em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Métodos: estudo transversal avaliando o perfil clínico e laboratorial de uma coorte de pacientes com acromegalia. Os critérios utilizados para cura da doença foram os sugeridos pelo consenso de 2000 e, para considerar-se sob remissão, a presença de *IGF-1* normal para sexo e idade em uso de medicação para controle da acromegalia. As dosagens de *IGF-1* foram realizadas pelo método imunoradiométrico e as de GH por quimioluminescência.

Resultados: cinquenta e nove pacientes com acromegalia foram analisados. Desses, 24% preencheram critérios de cura e 25% estavam em remissão da doença, os restantes apresentavam doença ativa. Trinta e sete por cento dos pacientes apresentavam DM, com HbA1c média de $7,3 \pm 2,2\%$. Entre os pacientes com DM, 86% não preencheram critérios de cura e mais frequentemente eram hipertensos [16/22 (73%) vs. 17/37 (46%), $P=0,04$] e faziam mais uso de estatina [14/22 (64%) vs. 8/37 (21%), $P=0,004$] em relação aos pacientes sem DM. Após análise de regressão logística múltipla, a presença de DM foi associada à presença de acromegalia ativa [razão de chances: 17,4 (IC 95%: 1,08-28,0), $P=0,04$] e essa associação foi independente do ajuste para idade, níveis de *IGF-1* ou GH, hipertensão arterial e níveis séricos de triglicerídeos.

Conclusões: O DM foi frequente entre os pacientes com acromegalia e significativamente relacionado ao controle da doença.

Palavras-chave: Acromegalia; diabetes melito; hormônio do crescimento

ABSTRACT

Background: human growth hormone (GH) plays an important role in the physiology of glucose, lipid and protein metabolism. The excess of this hormone, such as in cases of acromegaly, leads to a state of insulin resistance that can be associated with diabetes.

Aim: to describe the frequency of diabetes in the sample of patients with acromegaly followed up at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Methods: cross-sectional study assessing the metabolic profile of a cohort of acromegalic patients. The criteria used for cure of the disease were those suggested in the 2000 consensus, and the remission criteria were presence of normal *IGF-1* levels for age and gender. *IGF-1* was measured using the immunoradiometric assay and GH levels were measured using chemiluminescence.

Results: fifty-nine acromegalic patients were analyzed. Only 24% met criteria for cure and 25% were in remission, the remaining had active disease. Thirty-seven percent of patients had diabetes, with a mean HbA1c of $7.3 \pm 2.2\%$. Among patients with diabetes, 86% did not meet criteria for cure and they were more often hypertensive [16/22 (73%) vs. 17/37 (46%), $P=0.04$] and were on statins [14/22 (64%) vs. 8/37 (21%), $P=0.004$] compared with patients without diabetes. After the multiple regression analysis, the presence of diabetes was associated with the presence of active acromegaly [odds ratio: 17.4 (95% CI: 1.08-28.0), $P=0.04$], and this association was independent from adjustment for age, *IGF-1* levels or GH levels, hypertension, and triglycerides levels.

Conclusions: diabetes was frequent among patients with acromegaly and it was closely related to the control of the underlying disease.

Keywords: Acromegaly; diabetes mellitus; growth hormone

Rev HCPA 2010;30(4):321-326

O hormônio de crescimento humano (GH) age diretamente através da ligação com seu receptor (GHR) e indiretamente através da produção do *Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)* no fígado e tecidos periféricos. As principais fun-

ções do GH são promover o crescimento humano desde o período fetal até o término da puberdade e exercer controle sobre o consumo energético, composição de gordura corporal e massa muscular (1,2).

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Contato: Mauro Czepielewski. E-mail: maurocze@terra.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

Uma das principais funções metabólicas do GH é a lipólise, com consequente aumento dos ácidos graxos livres (AGLs) circulantes, os quais competem pelos sítios de ligação da glicose no músculo, inibindo a captação da glicose sérica e produzindo resistência à ação da insulina nos tecidos musculares (3). De fato, os AGLs possuem um efeito inibidor na atividade das enzimas glicolíticas e desta maneira inibem a captação da glicose sérica. Adicionalmente, o GH estimula a formação de glicose (gliconeogênese) e inibe a atividade da glicogênio-sintetase muscular (4), piorando ainda mais o aproveitamento da glicose e aumentando a resistência à ação da insulina.

Outro efeito metabólico importante do GH é sobre o metabolismo protéico via atuação do *IGF-1*, aumentando a síntese de proteínas em todos os tecidos corporais, mais especificamente no músculo esquelético (5,6).

Na acromegalia ativa (caracterizada pelo excesso de produção de GH), frequentemente encontramos alterações no metabolismo glicêmico, desde glicemia de jejum alterada, tolerância diminuída à glicose, até o desenvolvimento de diabetes melito (DM) (7-9). A produção de glicose aumentada pelo fígado, associada à resistência à ação da insulina foi demonstrada em estudo que utilizou glicose marcada no estado basal e após teste de tolerância à glicose em pacientes com acromegalia (10). A ocorrência de hiperglicemia é comum nesses pacientes, a despeito da hiperinsulinemia compensatória que acontece nesses casos. Há redução dos níveis de *IGFBP1* e desta maneira um aumento do *IGF-1* livre (ativo). A resistência à ação da insulina está associada ao aumento dos seguintes fatores: dos AGLs circulantes, da oxidação lipídica e do gasto energético (11).

Sugere-se que as alterações do metabolismo glicêmico na acromegalia estejam associadas a alterações no número de receptores de insulina disponíveis, a sua afinidade pela glicose ou a defeitos pós-receptor (12). Há trabalhos evidenciando uma correlação entre o excesso de GH sérico e a ligação anômala da insulina ao seu receptor, além da redução da concentração de receptores de insulina por célula (13).

A resistência à ação da insulina e o DM secundário a acromegalia geralmente resolvem-se após o tratamento da doença de base (14).

Os objetivos do presente artigo foram descrever a frequência de DM e as características de uma coorte de pacientes com acromegalia em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal avaliando o perfil metabólico da coorte de pacientes com acromegalia em acompanhamento no am-

bulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia do HCPA. Foi descrita a prevalência de DM e as características desses pacientes, enfatizando fatores associados ao DM.

Os critérios utilizados para cura da doença foram os sugeridos pelo consenso de 2000(15): *IGF-1* menor que o limite superior para sexo e idade e GH com nadir menor que 1 ng/dL durante o teste de tolerância oral com sobrecarga de 75 g de glicose na ausência de medicação para controle da acromegalia. A doença foi considerada em remissão quando os pacientes apresentaram *IGF-1* normal para sexo e idade em uso de medicação para controle da acromegalia.

Os pacientes foram examinados e acompanhados conforme rotina do ambulatório de Neuroendocrinologia. Para a avaliação da pressão arterial (PA) foram realizadas duas medidas com esfigmomanômetro aneróide, com intervalo de 1 minuto, com o paciente sentado após 5 minutos de repouso, utilizando manguito adequado ao diâmetro do braço, nas fases I e V de Korotkoff, sendo as leituras feitas o mais próximo da marcação de 2 mm na escala. O paciente foi considerado hipertenso se a pressão arterial sistólica fosse >140 mmHg ou a pressão arterial diastólica estivesse > que 90 mmHg em 2 medidas consecutivas no consultório e confirmadas por medidas domiciliares ou história prévia de uso de medicação anti-hipertensiva.

A medida de peso e de altura foi feita em balança antropométrica sem sapatos e com roupas leves. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela razão peso (kg)/altura (m) ao quadrado. A circunferência abdominal foi medida utilizando fita métrica, estimando-se em centímetros a maior circunferência do abdômen.

O critério de definição de microalbuminúria foi a presença de excreção urinária de albumina (EUA) maior que 17 mg/L em 2 amostras de urina ou maior que 30 mg em 2 coletas de urina de 24h, coletadas com intervalos de até 6 meses na ausência de fatores interferentes. A albuminúria foi medida por imunoturbidimetria com o kit comercial (Microalb; Ames-Bayer, Tarrytown, NY, USA). Utilizando amostras urinárias com concentrações de 30 e 100 mg/L o coeficiente de variação intra e interensaio foi menor do que 6% para ambos os testes (16). A medida da HbA1c foi realizada por cromatografia de alta precisão HPLC (*high performance liquid chromatography*) em aparelho Merck-Hitachi 9100 por método de coluna com troca de cátions com valor de referência <6,0%. A glicose foi dosada pelo método cinético UV hexoquinase com o analisador Dimension RXL Dade Behring. A sensibilidade do método é de 0,80 mg/dL, com coeficientes de variação inter e intra-ensaio de 1,4% e 2,82%, respectivamente, e com VR de 70-99 mg/dL. A creatinina sérica foi medida através do método Jaffe e o perfil lipídico pelo método enzimático colorimétrico. O LDL coleste-

rol foi calculado usando a equação de Friedewald. A dosagem de IGF-1 foi realizada pelo método imunoradiométrico (Kit comercial Diagnostic Systems Laboratories, Inc, Webster, TX). A sensibilidade do método é de 0,8 ng/dL. O coeficiente de variação (CV) interensaio do método é de 8,2%, 1,5% e 3,7% e o CV intraensaio é de 3,4, 3,0 e 1,5% para baixo, médio e alto ponto da curva-padrão, respectivamente. Os valores de referência (VRs) para IGF1 em ng/mL para homens foram: 18 a 20 anos: 197-956; 20 a 23 anos: 215-628; 23 a 25 anos: 169-591; 25 a 30 anos: 119-476; 30 a 40 anos: 100-494, e para mulheres foram: 18 a 20 anos: 193-575; 20 a 23 anos: 110-521; 23 a 25 anos: 129-480, 25 a 30 anos: 96-502; 30 a 40 anos: 130-354. Após os 40 anos, os VRs utilizados são iguais para ambos os sexos: 40 a 50 anos: 101-303 e 50-70 anos: 78-258. O GH foi dosado por quimioluminescência (kit comercial da – Diagnostic Products Corporation, (DPC), Los Angeles, CA, com o analisador IMMULITE® 1000). A sensibilidade do método é de 0,01 ng/mL, CV inter e intraensaio de 6,2% e 6,5%, respectivamente. A dosagem de insulina, utilizando quimioluminescência (kit comercial da DPC com o analisador IMMULITE® 2000). A sensibilidade do método é de 2 mcUI/mL com coeficientes de variação inter e intra-ensaio de 4,9% e 3,9%, respectivamente, e VR de 6-27 mcUI/mL. A resistência à ação da insulina foi estimada através do cálculo do *Homoestasis Model Assessment* {HOMA-IR=[insulina em jejum (pmol/L) x glicose plasmática em jejum (mmol/L)] / 22,5}.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos como média \pm desvio-padrão, números absolutos, percentuais e medianas, com intervalo percentil 25 e 75. Foram utilizados teste do qui-quadrado, teste t de Student e teste de Mann-Whitney. Foi realizada regressão logística múltipla, com a presença de DM como a variável dependente e as variáveis independentes foram escolhidas por importância biológica e significância estatística na análise univariada. As análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS, versão 18.0 para Windows, Chicago, IL).

RESULTADOS

Foram analisados 59 pacientes com acromegalia, sendo 32 (54%) mulheres e 27 (46%) homens, com idade média de 55 \pm 12 anos. Cinquenta e quatro (91%) pacientes tinham sido submetidos a pelo menos uma cirurgia transes-

fenoidal para a ressecção tumoral e um foi submetido à ressecção transcraniana, 11 (19%) receberam radioterapia (RT). No momento desta avaliação, 14 (24%) preencheram critérios de cura, enquanto 15 (25,4%) estavam em remissão na vigência de tratamento farmacológico para a acromegalia e o restante apresentava valores de IGF1 acima dos valores considerados de cura ou controle.

Quanto ao uso de medicamentos: oito pacientes (12%) estavam em uso de cabergolina no momento da análise, 38 (64%) estavam em uso de octreotide *long-acting release* (LAR) e três (5%) faziam uso de Pegvisomant.

Vinte e dois pacientes (37%) apresentavam DM, dos quais 10 pacientes estavam sendo tratados com metformina e um com insulina, sendo que o restante dos pacientes estava sendo apenas tratado com orientação nutricional. A média de HbA1c entre os pacientes com DM foi de 7,34 \pm 2,2%. Em 33 pacientes (56%) encontramos critérios para a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Entre os pacientes com DM, 86% (19/22) não preencheram critérios de cura, enquanto entre os hipertensos 80% (21/26) não estavam curados.

A Tabela 1 mostra as características clínicas dos pacientes de acordo com a presença de DM. Pacientes com DM mais frequentemente eram hipertensos (73% vs. 46%), P=0,04 e mais frequentemente estavam em uso de estatina (64% vs. 21%, P=0,004, quando comparados aos pacientes sem DM. Os pacientes com DM tiveram níveis mais elevados de glicemia de jejum que pacientes não-diabéticos, como esperado.

Os pacientes sem DM mais frequentemente encontravam-se na categoria curados ou em remissão que os pacientes com DM (76% vs. 24%, respectivamente, P=0,04). Não houve diferença em relação à idade, IMC, circunferência abdominal, níveis de insulina, IGF-1, GH basal, creatinina e EUA. Em relação ao tratamento realizado para a acromegalia, não houve diferença entre o tratamento farmacológico utilizado entre pacientes com e sem DM: uso de cabergolina (4,5 % vs. 16%, P=0,18), uso de Octreotide-LAR (64% vs. 59,5%, P=0,75) e apenas 3 pacientes utilizaram Pegvisomant (9% vs. 3%, P=0,21), respectivamente para pacientes com e sem DM. Também não houve diferença em relação à RT realizada (23% vs. 16%, P=0,53), respectivamente para pacientes com e sem DM. Entretanto, pacientes sem DM realizaram mais frequentemente cirurgia transesfenoidal para o tratamento da acromegalia (97% vs. 82%, P=0,04).

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com acromegalia de acordo com a presença de diabetes.

	Com DM (N=22)	Sem DM (N=37)	P
Idade (anos)	56±13	55±11	0,60
Sexo Masculino	10 (45)	17 (46)	0,97
Hipertensão arterial	16 (73)	17 (46)	0,04
PAS (mmHg)	137±23	127±15	0,17
PAD (mmHg)	86±16	81±10	0,25
Uso de estatina	14 (64)	8 (21)	0,004
IMC (kg/m ²)	30±4	28±6	0,31
Circunferência de cintura	101±9	94±10	0,10
Glicemia de jejum (mg/dL)	117±45	94±11	0,004
HbA _{1c} (%)	7,3±2,2	-	-
Insulina (mcUI/mL)	6,6 (2,8-15,2)	4,0 (1,8-7,4)	0,08
HOMA-IR	1,1 (0,8-5,0)	0,8 (0,5-1,5)	0,20
Colesterol total (mg/dL)	213±52	192±41	0,30
HDL colesterol (mg/dL)	45±8	56±16	0,16
LDL colesterol (mg/dL)	98±57	114±35	0,38
Triglicerídeos (mg/dL)	219 (114-399)	102 (74-141)	0,02
IGF-1 (ng/mL)	351 (97-453)	226 (162-426)	0,85
GH basal (ng/mL)	1,4 (0,56-2,35)	1,5 (0,38-4,37)	0,94
Creatinina (mg/dL)	0,83 (0,76-1,07)	0,83 (0,67-0,96)	0,52
EUA (µg/min)	3,6 (0,0-23,05)	0 (0,0-15,30)	0,41
Cura+remissão	7 (24)	22 (76)	0,04

Dados expressos como média±DP, número de pacientes (%) ou mediana (P25-P75%).

PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, IMC: índice de massa corporal,

HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*, IGF-1: *Insulin-like Growth Factor 1*, GH: hormônio do crescimento,

EUA: excreção urinária de albumina.

Para determinar os fatores associados à presença de DM, foi realizada análise de regressão logística múltipla. A variável dependente foi presença de DM e as independentes foram idade (importância biológica), os níveis de *IGF-1* ou GH, o controle ou não da acromegalia (curado/remissão ou não curado), hipertensão arterial e níveis de triglicerídeos. Após análise de regressão, presença de DM foi associada apenas à presença de acromegalia ativa [Razão de chances: 17,40 (IC 95%: 1,08-28), P=0,04], e essa associação foi independente do ajuste para idade, níveis de *IGF-1* ou GH, hipertensão e níveis de triglicerídeos.

DISCUSSÃO

A prevalência de DM em pacientes com acromegalia não é bem estabelecida, havendo relatos de frequência que variam desde 19 até 56%, conforme a população estudada (13). Em uma série brasileira de pacientes acromegálicos observou-se a prevalência de 23% de DM (9), em contraste aos 37% dessa casuística.

A presença do DM foi associada com a atividade da doença, ou seja, com menor frequência de controle da acromegalia. Os pacientes com DM do presente estudo eram mais hiper-

tensos e mais frequentemente estavam sob uso de estatina, além de terem níveis mais elevados de triglicerídeos séricos que os indivíduos não diabéticos. Entretanto, os níveis absolutos de GH e *IGF-1* não foram diferentes entre os pacientes com e sem DM. A idade média de 55 anos dos indivíduos em nosso estudo foi semelhante à descrita na literatura, ao redor de 40 a 50 anos (14).

As opções terapêuticas para a acromegalia são a remoção cirúrgica do tumor por via transesfenoidal, com chance de cura para macroadenomas em torno de 50% nos melhores centros (17); uso de medicações que inibem a produção do GH e reduzam o volume tumoral como os análogos da somatostatina de longa duração (octreotide LAR) e os agonistas dopaminérgicos (cabergolina) (18) e muitas vezes quando há resíduo tumoral pode-se tentar uma segunda intervenção cirúrgica. Em algumas ocasiões há necessidade de uso de terapias de resgate como pegvisomant que é um antagonista do GHR, ou a realização de radioterapia para o controle da doença. Pode-se acrescentar o uso de estrógenos em pacientes femininas, tendo em vista que o estrógeno oral suprime a secreção de *IGF-1* hepático e aumenta a concentração da *GHP* e desta forma pode auxiliar no controle

da acromegalia (2). Há evidências insuficientes a respeito do impacto dos agonistas dopaminérgicos na homeostase glicêmica dos pacientes com acromegalia (19). A respeito dos análogos da somatostatina, os estudos apresentam resultados conflitantes: favoráveis, desfavoráveis e neutros em relação ao metabolismo glicêmico (17). Os análogos da somatostatina reduzem a resistência insulínica através da supressão do glucagon, da otimização da captação de glicose pelos músculos em vigência de insulina e da lentificação da absorção da glicose no trato digestivo, mas por outro lado, suprimem a secreção de insulina (14,19). O Pegvisomant vem apresentando alguns resultados favoráveis em relação ao controle glicêmico dos pacientes com acromegalia (19). Na nossa coorte de pacientes não houve relação entre o tipo de tratamento farmacológico recebido e a presença de DM.

Os pacientes descritos receberam tratamento cirúrgico na grande maioria dos casos (91%). Acreditamos que a baixa taxa de cura encontrada neste grupo, ao redor de 27%, deva-se ao fato de que muitos de nossos pacientes terem sido encaminhados de outros serviços já tendo sido submetidos à cirurgia. Além disso, a quase totalidade dos nossos pacientes apresentava um macroadenoma, em sua maioria invasivo, dificultando assim a cura/remissão cirúrgica. Cabe salientar que dados de cura/remissão de pacientes com acromegalia são escassos na literatura, com descrições limitadas aos resultados da cirurgia transesfenoidal e não oriundos de coortes em seguimento.

No estudo de Nabarro (20), os fatores de risco que promoveram o desenvolvimento da diminuição da tolerância à glicose foram os níveis elevados de GH, idade e maior duração da doença. Os níveis de GH encontrados estavam em média 19 vezes acima do limite superior da normalidade nos pacientes com DM vs. um aumento de 10 vezes nos pacientes acromegálicos sem DM. Os pacientes com DM apresentavam em média 5 anos a mais de idade no momento do diagnóstico da acromegalia (38 vs. 33 anos) e em média apresentavam 3,7 anos a mais de diagnóstico de acromegalia. Em contraste, em nosso grupo, apenas a atividade da acromegalia foi associada à presença de DM.

Complicações como cetoacidose diabética e retinopatia diabética são raras na acromegalia (21,22). No entanto, tem sido demonstrado que a tolerância diminuída à glicose na acromegalia está associada a elevados níveis de albuminúria (23). Nosso estudo, no entanto, observou presença de microalbuminúria em apenas quatro pacientes, sem diferença estatística entre diabéticos e não diabéticos.

Kreze et al. (24) sugeriram que a presença de HAS poderia estar associada ao surgimento de tolerância diminuída à glicose nos acromegálicos. Apesar de nossos pacientes com DM

serem mais hipertensos, a HAS não foi um fator individual de associação com a presença de diabetes. Beiring (25) sugeriu a idade como fator de risco para o surgimento do DM, o que também não foi verificado em nosso estudo que, em função do seu desenho transversal, não permite avaliar a relação causa-efeito entre a idade e o diabetes.

Um grande estudo observacional (25) envolvendo 206 pacientes acromegálicos sugeriu maior incidência de diabetes no sexo feminino, porém em nosso estudo não verificamos tal associação.

Observamos na análise da coorte que, entre os pacientes com doença ativa, a prevalência de diabetes foi maior, corroborando os dados da literatura (26) que evidenciaram maior prevalência de diabetes em pacientes que não atingiram cura após cirurgia transesfenoidal em relação àqueles que a atingiram. Em outro estudo (27), em 66 indivíduos com acromegalia, o valor de *IGF1* normal no pós-operatório foi mais preditivo da sensibilidade insulínica que a medida do GH randômico. Outro estudo (19) demonstrou que a elevação da glicemia e a insulina de jejum nos pacientes com acromegalia normalizaram após realização de cirurgia transesfenoidal curativa. Estes dados reforçam a importância do controle da acromegalia na prevenção de complicações metabólicas como a presença de diabetes. Nesse estudo optamos por utilizar como critérios de cura os recomendados por Giustina et al. (15), em função de já terem sido utilizados em nossa coorte previamente (27). Contudo, ao utilizarmos os critérios recentemente descritos no último consenso (15), quatro pacientes mudaram de categoria (de curados para não curados), o que não mudou a associação de diabetes e doença ativa.

A mortalidade dos pacientes com acromegalia é 2-3 vezes maior que a mortalidade da população geral. Em 60% dos casos o óbito deve-se às doenças cardiovasculares (28,29). Aparentemente, independente dos melhores índices de cura e da busca por parâmetros mais rigorosos de controle bioquímico, ainda há elevada mortalidade cardiovascular nos pacientes com acromegalia (12). As alterações do metabolismo glicêmico podem estar envolvidas na elevada mortalidade cardiovascular destes indivíduos (28-31), motivo pelo qual devem ser cuidadosamente avaliadas e tratadas.

REFERÊNCIAS

1. Matsuzaki F, Irie M, Shizume M. Growth hormone in human fetal gland and cord blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33:908-11.
2. Isotton AL, Wender MC, Czepielewski MA. The influence of estrogen and progestogen replacement on growth hormone activity in women with

- hypopituitarism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(5):901-16.
3. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963;i:785-9.
 4. Bak JF, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone of fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J of Physiol.* 1991;260:736-42.
 5. Wurzburger MI, Prelevic GM, Sonksen PH, Balint-Peric LA, Wheeler M. The effect of recombinant human growth hormone on regulation of growth hormone secretion and blood glucose in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:267-72.
 6. Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. *Annu Rev Nutr.* 1991;11:393-412.
 7. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26:481-512.
 8. Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JP, Lowy C, Rutherford A, Nabarro JD. Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27:1418-30.
 9. Correa LL, Taboada GF, Van Haute FR, Casini AF, Balarini GA, Vieira Neto L, et al. Evaluation of glucose metabolism in acromegalic patients before and after treatment with octreotide LAR. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(1):55-64.
 10. Karlander S, Vranic M, Efendic S. Increased glucose turnover and glucose cycling in acromegalic patients with normal glucose tolerance. *Diabetologia.* 1986;29:778-83.
 11. Moller N, Schmitz O, Jorgensen JOL, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, et al. Basal and insulin stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenectomy. *J Endocrinol Metab.* 1992;74:1012-9.
 12. Fedrizzi D, Czepielewski MA. Cardiovascular disturbances in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(9):1416-29.
 13. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
 14. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol.* 2009;46(2):85-95.
 15. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:526-9.
 16. Paloheimo L, Pajari-Backas M, Pitkanen M, et al. Evaluation of an Immunoturbidimetric Microalbuminuria Assay. *J Clin Chem Biochem.* 1987;25:889-92.
 17. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13:S144-51.
 18. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology.* 11th ed. Canada: Saunders Elsevier; 2008.p.155-295.
 19. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009;30(2):152-77.
 20. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26:481-512.
 21. Chen YL, Wei CP, Lee CC, Chang TC. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. *J Formos Med Assoc.* 2007;106:788-91
 22. Tran HA, Petrovsky N, Field AJ. Severe diabetic retinopathy: a rare complication of acromegaly. *Intern Med J.* 2002;32:52-4.
 23. Baldelli R, De Marinis L, Bianchi A, Pivonello R, Gasco V, Auriemma R, et al. Microalbuminuria in insulin sensitivity in patients with growth hormone-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:710-4.
 24. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34:1429-33.
 25. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca.* 2000;27:27-31.
 26. Serri O, Beauregard C, Hardy J. Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:658-61.
 27. Fedrizzi D. Estudos dos fatores de risco cardiovasculares na acromegalia [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
 28. Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1972-8.
 29. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:61-7.
 30. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:193-9.
 31. Holdaway IM, Rajassorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:667-74.

Recebido: 05/11/2010

Aceito: 28/11/2010