

# Biomarcadores de aterosclerosis e indicadores de resistencia insulínica en pacientes acromegálicos no diabéticos

LAURA E. BOERO<sup>1</sup>, MARCOS MANAVELA<sup>2</sup>, LEONARDO A. GÓMEZ ROSSO<sup>3</sup>, CLAUDIA INSÚA<sup>4</sup>, NATALIA ELISSONDO<sup>5</sup>,  
LUIS A. CUNIBERTI<sup>6</sup>, FERNANDO D. BRITES<sup>7</sup>

Recibido: 12/09/2007

Aceptado: 05/02/2008

## Dirección para separatas:

Bioq. Laura Boero  
Departamento de Bioquímica  
Clínica. Facultad de Farmacia  
y Bioquímica  
Universidad de Buenos Aires  
(1113) Junín 956  
Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires, Argentina  
Tel. 054 011 5950-8654 /  
Fax: 054011 4508-3645  
e-mail: lauraboero@  
fibertel.com.ar

## RESUMEN

### Introducción

En la acromegalia, las comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas contribuyen a un aumento significativo de la mortalidad de los pacientes afectados. Asimismo, una proporción elevada de estos pacientes presentan diabetes mellitus. Pese a que el hallazgo de un perfil lipídico y lipoproteico anormal en pacientes acromegálicos suele ser habitual, cuando se intenta identificar y/o establecer el grado de modificaciones de parámetros específicos, los resultados son controversiales.

### Objetivos

Evaluar la presencia de biomarcadores de aterosclerosis en pacientes con acromegalia activa no diabéticos y su asociación con la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).

### Material y métodos

Se estudiaron 14 pacientes y 14 controles sanos pareados por sexo y edad. Se midieron las concentraciones de GH e IGF-1 por inmunoensayos. Se evaluaron indicadores de resistencia insulínica (glucosa, insulina y HOMA), perfil lipoproteico, niveles plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox), moléculas de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), endotelina-1 y actividad de fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada con lipoproteínas (LpPLA<sub>2</sub>).

### Resultados

En comparación con los controles, los pacientes presentaron aumentos de GH ( $p < 0,05$ ) e IGF-1 ( $p < 0,001$ ), de los indicadores de resistencia insulínica (insulina  $p < 0,001$ ; HOMA  $p < 0,001$ ), triglicéridos ( $p < 0,05$ ), apo B ( $p < 0,001$ ), LDLox ( $117 \pm 20$  versus  $89 \pm 23$  U/L;  $p < 0,05$ ) y endotelina-1 ( $0,9 \pm 0,2$  versus  $0,7 \pm 0,2$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). Más aún, la GH y el IGF-1 se asociaron positivamente con ( $r$ ;  $p <$ ) insulina (0,40; 0,05 y 0,73; 0,001), HOMA (0,39; 0,05 y 0,74; 0,001), triglicéridos (0,57; 0,05 y 0,64; 0,001), colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) (0,54; 0,05 y 0,47; 0,05), apo B (0,40; 0,05 y 0,54; 0,05), LDLox (0,59; 0,05 y 0,66; 0,05) y endotelina-1 (0,55; 0,05 y 0,51; 0,05).

### Conclusiones

Los pacientes con acromegalia activa no diabéticos presentaron un estado de resistencia insulínica, así como modificaciones sutiles en el perfil lipoproteico y concentraciones elevadas de LDLox y endotelina-1. Las alteraciones descriptas podrían contribuir a un estado de mayor propensión al desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la cual se sumaría a la miocardiopatía específica de la acromegalia.

REV ARGENT CARDIOL 2008;76:173-179.

**Palabras clave >** Acromegalia - Aterosclerosis - Lipoproteínas - Marcadores biológicos

Departamento de Bioquímica Clínica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. CONICET. Buenos Aires; Servicio de Endocrinología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. Buenos Aires; División Endocrinología, Laboratorio. Hospital General de Niños "Dr. Pedro Elizalde". Buenos Aires; Universidad Favaloro. CONICET. Buenos Aires

<sup>1</sup> Bioquímica Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología. Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), UBA. Buenos Aires

<sup>2</sup> Médico especialista en Endocrinología. Servicio de Endocrinología, Hospital de Clínicas "José de San Martín" UBA. Buenos Aires

<sup>3</sup> Bioquímico. Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), UBA. Buenos Aires

<sup>4</sup> Bioquímica. División Endocrinología, Laboratorio. Hospital General de Niños "Dr. Pedro Elizalde". Buenos Aires

<sup>5</sup> Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología. Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), UBA. Buenos Aires

<sup>6</sup> Doctor de la UBA. Universidad Favaloro. CONICET. Buenos Aires

<sup>7</sup> Doctor de la UBA. Depto. Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), UBA. CONICET. Buenos Aires

## Abreviaturas &gt;

<b>Apo</b>	Apolipoproteína	<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>CETP</b>	Proteína transportadora de colesterol esterificado	<b>LDLox</b>	Lipoproteína de baja densidad oxidada
<b>CT</b>	Colesterol total	<b>Lp(a)</b>	Lipoproteína (a)
<b>GH</b>	Hormona del crecimiento	<b>Lp-PLA<sub>2</sub></b>	Fosfolipasa A <sub>2</sub> asociada con lipoproteínas
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad	<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>HOMA</b>	Homeostasis Model Assessment	<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>IGF-1</b>	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1	<b>VCAM-1</b>	Molécula de adhesión celular vascular 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1)
		<b>VLDL</b>	Lipoproteína de muy baja densidad

## INTRODUCCIÓN

La acromegalia presenta comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas que contribuyen de manera significativa a aumentar la tasa de mortalidad, la cual se duplica en comparación con la población sana. De hecho, la expectativa de vida en pacientes con acromegalia activa se reduce en aproximadamente 10 años. (1) Más aún, entre el 10% y el 30% de los pacientes acromegálicos presentan diabetes mellitus, (2) que aumenta la complejidad del cuadro observado en relación con esta patología.

Las complicaciones sistémicas observadas en la acromegalia se asocian con la elevación crónica de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). (3) El efecto de niveles séricos elevados de GH e IGF-1 sobre la estructura y la función cardíaca se ha demostrado ampliamente mediante estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. (4) Sin embargo, un pronóstico desfavorable en estos pacientes no sería sólo atribuible a la presencia de miocardiopatía específica, (5) sino también a la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Distintos estudios coinciden en mostrar un perfil lipídico y lipoproteico anormal en pacientes acromegálicos. Sin embargo, cuando se intenta identificar y/o establecer el grado de modificaciones de parámetros específicos, los resultados son controversiales.

En relación con los factores de riesgo emergentes para enfermedad cardiovascular, en la mayoría de los estudios se observan niveles séricos elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)], (6, 7) de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (8, 9) y de fibrinógeno. (10) Por el contrario, Sesmi y colaboradores (11) hallaron niveles disminuidos de proteína C reactiva (PCR) y dentro del rango de referencia de homocisteína. Según nuestro conocimiento, no se han realizado estudios en los cuales se evalúen otros marcadores aterogénicos o inflamatorios como la LDL oxidada (LDLox), la fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada con lipoproteínas (Lp-PLA<sub>2</sub>), la endotelina-1 o las moléculas de adhesión celular vascular solubles (VCAM-1) en pacientes acromegálicos comparados con controles sanos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la presencia de biomarcadores de aterosclerosis en pacientes con acromegalia activa no diabéticos y su asociación con la GH y el IGF-1.

## MATERIAL Y MÉTODOS

## Sujetos

Se estudiaron durante un período de un año 14 pacientes con diagnóstico de acromegalia activa que concurrieron a la sección Endocrinología del Hospital de Clínicas "José de San Martín". Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de acromegalia activa efectuado a través del examen clínico y de incrementos en los niveles séricos de GH y/o IGF-1 según la edad y el sexo. Se excluyeron todos aquellos pacientes que presentaban diabetes, hipotiroidismo, hepatopatía, nefropatía, insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo o que recibiesen tratamiento que pudiese afectar el metabolismo hidrocarbonado, el perfil lipoproteico o el estado antioxidante. Ninguno de los pacientes estudiados tenía antecedentes de manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular.

El grupo control estuvo constituido por 14 sujetos sanos, los cuales fueron pareados por sexo y edad con los pacientes acromegálicos. Todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado y el protocolo de este estudio transversal fue aprobado por los Comités de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y del Hospital de Clínicas "José de San Martín" de la Universidad de Buenos Aires.

## Protocolo de estudio y muestras

Se obtuvieron muestras de sangre de la vena antecubital entre las 8 y 9 de la mañana y después de 12 horas de ayuno. Las muestras se centrifugaron a  $1.500 \times g$  durante 15 minutos a 4 °C. El suero se utilizó de inmediato para la determinación de glucosa y se almacenó a 4 °C durante 24 horas para la caracterización de lípidos y lipoproteínas. También se almacenaron alícuotas de suero a -70 °C para la determinación de los niveles de insulina, GH, IGF-1, VCAM-1 y LDLox y para evaluar las actividades de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) y la LpPLA<sub>2</sub>.

## Determinaciones analíticas

Los niveles plasmáticos de glucosa, así como el perfil de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas se determinaron por métodos estandarizados con control de calidad interno y externo. La concentración sérica de insulina se midió mediante ensayo inmunoenzimático (MEIA, ABBOTT, Japan). Se calcularon el cociente glucosa / insulina y el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) mediante la fórmula  $[Glucosa (mmol/L) \cdot Insulina (\mu U/ml)] / 22,5$ . Los niveles plasmáticos de GH se determinaron con un ensayo quimioluminiscente ultrasensible (Access®, Beckman Coulter TM, USA). Se midieron las concentraciones séricas de IGF-1 con ensayo inmunoenzimático quimioluminiscente en fase sólida (Immulate 2000, Diagnostics Products Corp., Los Angeles, CA, USA). Los niveles de LDLox se determinaron con ensayo inmunoenzimático (Mercodia, Sylveniusgatan 8 A, SE-754 50 Uppsala, Sweden). Los niveles de endotelina-1 y

VCAM-1 se determinaron por enzimoimmunoensayo (R & D Systems, USA). El recuento de leucocitos se realizó en un contador automático de partículas (Coulter MAXM).

#### Actividad de proteína transportadora de colesterol esterificado

La actividad de proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) se determinó en muestras de suero, siguiendo el procedimiento previamente descrito (12) con modificaciones mínimas. Brevemente, se evaluó la capacidad del suero para promover la transferencia de colesterol esterificado tritado desde la fracción de lipoproteínas de alta densidad 3 (HDL<sub>3</sub>) marcada biosintéticamente (<sup>3</sup>H-CE-HDL<sub>3</sub>) (NEN Life Science Products, Boston, USA) hacia lipoproteínas con apo B contenidas en el suero.

#### Actividad de fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada con lipoproteínas

La actividad de fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada con lipoproteínas (LpPLA<sub>2</sub>) se determinó siguiendo un ensayo radiométrico descrito por Blank y colaboradores (13) con modificaciones mínimas. Brevemente, se separó el acetato radiactivo liberado del sustrato lipídico mediante extracción y posteriormente se midió la radiactividad de la fase acuosa.

#### Análisis estadístico

La naturaleza de la distribución de las variables cuantitativas se exploró a través de la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos con una distribución paramétrica se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y para la comparación de medias se utilizó la prueba de Student. Si la distribución era no paramétrica, los resultados se expresaron como mediana y rango y se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Para el análisis de correlación se utilizaron las pruebas de Pearson o de Spearman de acuerdo con la distribución de los datos. El valor de p aceptado como estadísticamente significativo fue  $< 0,05$  en la situación bilateral.

## RESULTADOS

Las características clínicas, los biomarcadores de resistencia insulínica y los parámetros hormonales de los 14 pacientes acromegálicos y los 14 controles sa-

nos se muestran en la Tabla 1. El índice de masa corporal y la circunferencia de cintura fueron significativamente mayores en los pacientes acromegálicos. Los niveles de glucosa e insulina, la relación glucosa/insulina y el índice HOMA también fueron mayores en los pacientes que en los controles. De acuerdo con los criterios de inclusión, las concentraciones séricas de GH e IGF-1 se encontraban elevadas en los pacientes acromegálicos con respecto al grupo control.

En la Tabla 2 se muestran los niveles de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los pacientes acromegálicos presentaron niveles de triglicéridos y apo B significativamente más elevados. Los cocientes indicadores de resistencia insulínica, riesgo aterogénico y proporción de partículas de LDL pequeñas y densas también se hallaban alterados en los pacientes acromegálicos. La actividad de CETP se encontró significativamente incrementada en relación con el grupo control ( $168 \pm 19$  versus  $148 \pm 31\%/ml.h$ , respectivamente;  $p < 0,05$ ).

En cuanto a los biomarcadores aterogénicos o de inflamación, la LDLox y la endotelina-1 mostraron niveles significativamente elevados en el grupo de pacientes acromegálicos con respecto a los controles sanos (Tabla 3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la actividad de LpPLA<sub>2</sub>, en las concentraciones de VCAM-1, como tampoco en el recuento de leucocitos.

Al analizar la asociación entre las hormonas que definen el estado de acromegalia y diferentes parámetros bioquímicos evaluados en el presente trabajo, se observaron correlaciones significativas entre GH y/o IGF-1 y la mayoría de los indicadores de resistencia insulínica y factores de riesgo lipídicos para aterosclerosis (Tabla 4). Asimismo, se observaron correlaciones positivas y significativas con LDLox y endotelina-1.

**Tabla 1.** Características clínicas, biomarcadores de resistencia insulínica y parámetros hormonales de pacientes acromegálicos no diabéticos y sujetos controles

	Pacientes acromegálicos	Sujetos controles
N	14	14
Mujeres/hombres	11/3	11/3
Edad (años)	47 $\pm$ 14	42 $\pm$ 12
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29 $\pm$ 5	23 $\pm$ 3 <sup>a</sup>
Circunferencia de cintura (cm)	94 $\pm$ 12	86 $\pm$ 18 <sup>b</sup>
Glucosa (mg/dl)	97,5 $\pm$ 10,7	88,4 $\pm$ 7,5 <sup>b</sup>
Insulina (mU/L)	15,8 $\pm$ 8,6	5,7 $\pm$ 2,4 <sup>a</sup>
Glucosa/insulina	7,1 (3,4-14,6)	15,9 (8,8-51,1) <sup>a</sup>
HOMA	3,6 (1,1-8,2)	1,1 (0,5-2,2) <sup>a</sup>
GH (ng/ml)	7,0 (2,2-66,0)	2,6 (0,9-9,3) <sup>b</sup>
IGF-1 (ng/ml)	625 $\pm$ 2	154 $\pm$ 26 <sup>a</sup>

IMC: Índice de masa corporal. HOMA: Homeostasis Model Assessment. GH: Hormona del crecimiento. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. Los resultados están expresados como media  $\pm$  DE, excepto para Glucosa/insulina, HOMA y GH, los cuales están expresados como mediana (rango).

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,05$  versus pacientes acromegálicos no diabéticos.

	Pacientes acromegálicos (n = 14)	Sujetos controles (n = 14)
TG (mg/dl)	116 ± 33	80 ± 26 <sup>a</sup>
CT (mg/dl)	209 ± 37	203 ± 38
C-VLDL (mg/dl)	23 ± 8	19 ± 4
C-LDL (mg/dl)	138 ± 31	124 ± 30
C-HDL (mg/dl)	50 ± 13	56 ± 8
C no-HDL (mg/dl)	159 ± 31	140 ± 34
Apo B (mg/dl)	108 ± 20	79 ± 16 <sup>b</sup>
Apo A-I (mg/dl)	151 ± 28	147 ± 13
TG/C-HDL	2,49 ± 0,98	1,41 ± 0,39 <sup>b</sup>
CT/C-HDL	4,36 ± 0,89	3,51 ± 0,58 <sup>a</sup>
C-LDL/C-HDL	2,87 ± 0,77	2,23 ± 0,54 <sup>a</sup>
Apo B/Apo A-I	0,72 ± 0,16	0,55 ± 0,16 <sup>a</sup>
C-LDL/Apo B	1,25 (1,00-2,10)	1,60 (1,30-1,80) <sup>b</sup>

TG: Triglicéridos. CT: Colesterol total. VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad. LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad. Apo: Apolipoproteína. Los resultados están expresados como media ± DE, excepto para C-LDL/Apo B los cuales están expresados como mediana (rango).

<sup>a</sup> p < 0,05; <sup>b</sup> p < 0,001 versus pacientes acromegálicos no diabéticos.

**Tabla 2.** Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas de pacientes acromegálicos no diabéticos y sujetos controles

	Pacientes acromegálicos (n = 14)	Sujetos controles (n = 14)
LDLox (U/L)	117 ± 20	89 ± 23 <sup>a</sup>
Lp-PLA <sub>2</sub> (µmol/ml.h)	8,5 ± 2,5	7,8 ± 1,7
Endotelina-1 (pg/ml)	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,2 <sup>a</sup>
VCAM-1 (ng/ml)	41 ± 13	38 ± 7
Recuento de leucocitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,0 ± 1,2	6,5 ± 1,9

LDLox: Lipoproteína de baja densidad oxidada. Lp-PLA<sub>2</sub>: Fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada con lipoproteínas. VCAM-1: Molécula de adhesión vascular 1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*). Los resultados están expresados como media ± DE.

<sup>a</sup> p < 0,05 versus pacientes acromegálicos no diabéticos.

**Tabla 3.** Marcadores de inflamación y de aterogénesis en pacientes acromegálicos no diabéticos y sujetos controles

	GHr (p <)	IGF-1 r (p <)
Glucosa	0,40 (0,05)	0,65 (0,05)
Insulina	0,40 (0,05)	0,73 (0,001)
HOMA	0,39 (0,05)	0,74 (0,001)
TG	0,57 (0,05)	0,64 (0,001)
C-VLDL	0,54 (0,05)	0,47 (0,05)
C-no-HDL	0,42 (0,05)	0,37 (NS)
Apo B	0,40 (0,05)	0,54 (0,05)
LDLox	0,59 (0,05)	0,66 (0,05)
Endotelina-1	0,55 (0,05)	0,51 (0,05)

HOMA: Homeostasis Model Assessment. GH: Hormona del crecimiento. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. TG: Triglicéridos. VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad. Apo: Apolipoproteína.

**Tabla 4.** Correlaciones de GH e IGF-1 con diferentes parámetros en pacientes acromegálicos no diabéticos y sujetos controles (n = 28)

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, un grupo de pacientes con acromegalia activa no diabéticos, definidos por sus manifestaciones clínicas y por el incremento de los niveles séricos de GH y/o IGF-1, mostraron un perfil de lípidos y

lipoproteínas más aterogénico que los sujetos sanos, apareados por sexo y edad. Entre los diferentes biomarcadores de enfermedad cardiovascular, se evaluaron LDLox, LpPLA<sub>2</sub>, endotelina-1, VCAM-1 y recuento de leucocitos. La acromegalia se asoció con niveles significativamente elevados de LDLox y endotelina-1.

Como era de esperar, en los pacientes con acromegalia activa el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura fueron mayores que en los controles. En el diseño del protocolo de estudio se consideró la posibilidad de aparear a los pacientes con controles de acuerdo con su índice de masa corporal y su circunferencia de cintura, pero este criterio no fue incluido dado que la distribución de la grasa en los pacientes acromegálicos no es comparable con la composición corporal de individuos con obesidad central y riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que los pacientes acromegálicos presentan un índice de masa corporal y una circunferencia de cintura mayores, pero una proporción de grasa menor, con una concomitante ganancia de masa muscular. (14)

Al evaluar el metabolismo de los hidratos de carbono, se observó un incremento de la resistencia insulínica con subsecuente intolerancia a la glucosa, la cual se evidencia por los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, la relación glucosa/insulina, el índice HOMA, como también al considerar la relación triglicéridos/C-HDL, la cual se ha propuesto como un marcador interesante para identificar individuos con resistencia insulínica y riesgo alto de enfermedad cardiovascular. (15) La mitad de los pacientes acromegálicos (7/14) y ninguno de los controles (0/14) presentaron niveles plasmáticos de insulina por encima del valor de corte para nuestra población y al método empleado (15 mUI/ml). Se debe resaltar que la resistencia a la insulina es una anormalidad metabólica común en los pacientes acromegálicos, (16, 17) y es probable que represente el mayor contribuyente de riesgo cardiovascular en esta patología. (18, 19) Se ha demostrado que en pacientes acromegálicos, en el estado de ayuno, la acción de la insulina sobre la utilización de la glucosa, pero no sobre la lipólisis, está alterada en el tejido adiposo por un defecto posreceptor. Se ha observado también que en estos pacientes, luego de la ingesta de glucosa, la resistencia insulínica se encuentra aumentada y que el efecto antilipolítico está alterado. (20)

Es bien conocido que la resistencia a la insulina, presente en trastornos como el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y el ovario poliquístico, es responsable de modificaciones en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. (21) En el presente estudio, los pacientes acromegálicos presentaron niveles más elevados de triglicéridos, probablemente debido a la acumulación de partículas de VLDL sobrecargadas en triglicéridos, e incremento de las concentraciones de apo B con respecto a los controles. Todo esto refleja la presencia de un perfil de lípidos y lipoproteínas más aterogénico en los pacientes acromegálicos que en los sujetos sanos, lo cual también es confirmado por valores más altos de los diferentes cocientes que permiten evaluar el riesgo aterogénico. Entre ellos, apo B/apo A-I se ha propuesto como un marcador con elevado valor predictivo positivo para enfermedad cardiovascular. (22) Más aún, en pacientes acromegálicos,

la relación C-LDL/apo B fue significativamente más baja que en los controles, lo cual sugiere un incremento en la proporción de partículas de LDL pequeñas y densas muy aterogénicas. (23) Recientemente, Mc Laughlin y colaboradores (24) han propuesto que la relación triglicéridos/C-HDL puede emplearse no sólo como predictor de resistencia insulínica, sino también de la proporción de partículas LDL pequeñas y densas. Arosio y colaboradores (9) también evaluaron las propiedades físicas de la LDL por ultracentrifugación y observaron que los pacientes acromegálicos tenían partículas de LDL más pequeñas y/o densas, lo que estaba de acuerdo con lo encontrado por Tan y colaboradores (8) y con nuestras conclusiones respecto de la relación C-LDL/apo B. La actividad de CETP fue mayor en los pacientes que en los controles, lo que concuerda con lo observado por Tan y colaboradores. (8) Esta proteína que transfiere lípidos puede ser parcialmente responsable de la generación de partículas de LDL pequeñas y densas. (8) Estos resultados difieren de otro estudio, en el cual se midió la transferencia de ésteres de colesterol de partículas de LDL a HDL. (6)

La resistencia a la insulina puede ser crucial en la modificación del perfil lipoproteico. Sin embargo, se debe considerar que un incremento en la actividad del eje GH/IGF-1 puede amplificar el estado de resistencia insulínica (25) y que la GH tiene un efecto directo sobre el metabolismo lipoproteico. (26, 27) La GH inhibe la lipoproteína lipasa del tejido adiposo y estimula la lipasa hepática y la lipasa hormonosensible; esta última es responsable de la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, los cuales son tomados por el hígado y usados para la síntesis de triglicéridos. La GH y el IGF-1 se asociaron positivamente con niveles plasmáticos de glucosa, insulina, HOMA, triglicéridos, C-VLDL, C-noHDL, apoB, LDLox y endotelina-1.

En este trabajo se describen alteraciones en la fisiología lipoproteica de pacientes acromegálicos, la cual tiende a un perfil más aterogénico que en los sujetos controles. Sin embargo, cabe señalar que a pesar de que algunos de los resultados obtenidos en el grupo de los pacientes son más elevados que en el grupo control, se encuentran dentro de los valores de referencia. Una situación similar puede observarse en los trabajos de Beentjes y colaboradores (6) y en los de Arosio y colaboradores (9) al analizar valores basales de pacientes acromegálicos y de sujetos controles. Se ha establecido claramente que la acromegalia confiere un riesgo alto de enfermedad coronaria. (28) En consecuencia, al determinar el riesgo absoluto en un individuo acromegálico debería considerarse la posibilidad de calificar a esta patología equivalente de enfermedad coronaria, como también fue sugerido para la diabetes mellitus por el National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (ATP III). (29) Si los pacientes acromegálicos se considerasen dentro de la categoría de enfermos coronarios o de

riesgo equivalente de enfermedad coronaria, los niveles óptimos de LDL y de otros lípidos y lipoproteínas no deberían ser los mismos que aquellos para sujetos que no padecen acromegalia ni diabetes.

En la búsqueda de biomarcadores que provean valor diagnóstico y pronóstico independiente para representar la biología subyacente de la pared de los vasos sanguíneos y en particular el proceso aterosclerótico y/o sus secuelas, se evaluaron LDLox, LpPLA<sub>2</sub>, endotelina-1, VCAM-1 y recuento de leucocitos. De acuerdo con nuestros conocimientos, ésta sería la primera vez que se muestran valores elevados de LDLox y de endotelina-1 en pacientes acromegálicos al compararlos con sujetos sanos. Éste es un hallazgo interesante, ya que la LDLox podría estar reflejando la ocurrencia de procesos oxidativos en la pared arterial determinantes para la formación del ateroma. Por otro lado, la endotelina-1, el vasoconstrictor más potente conocido en el ser humano, tiene propiedades aterogénicas y/o inflamatorias, como la liberación de sustancias vasoactivas y estimulación de la mitogénesis en el músculo liso y contracción cardíaca. (30) La LDLox y la endotelina-1 se correlacionaron positivamente con la GH y el IGF-1, lo que estaría sugiriendo una asociación entre ellas y el grado de actividad de la enfermedad.

En conclusión, los pacientes con acromegalia activa presentan modificaciones sutiles en el perfil de lípidos y lipoproteínas, concentraciones elevadas de LDLox y endotelina-1. Todas las alteraciones descritas en este trabajo podrían contribuir a un estado de mayor propensión al desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la cual se sumaría a la miocardiopatía específica de la acromegalia.

## SUMMARY

### Biomarkers of Atherosclerosis and Indicators of Insulin Resistance in Non-Diabetic Acromegalic Patients

#### Background

Cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities associated with acromegaly contribute to a significant increase in the mortality of this disease. Many of these patients are also diabetic.

Although it is frequent to find abnormal lipid and lipoprotein profiles in patients with acromegaly, controversial outcomes arise in an attempt to identify and/or establish the degree of the modifications of specific parameters.

#### Objectives

To assess the presence of biomarkers of atherosclerosis in non-diabetic patients with active acromegaly and its association with growth hormone (GH) and with insulin-like growth factor type 1 (IGF-1).

#### Material and Methods

The study included 14 patients and 14 healthy controls, paired by sex and age. Serum concentration of GH and IGF-1 were determined by immunoassays. Indicators of insulin

resistance (glucose, insulin and HOMA) were measured, as well as lipoprotein profile, plasmatic levels of oxidized LDL (oxLDL), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), endothelin-1 and lipoprotein-associated phospholipase A2 activity (LpPLA<sub>2</sub>).

#### Results

Compared to controls, non-diabetic acromegalic patients had increased levels of GH ( $p < 0.05$ ) and IGF-1 ( $p < 0.001$ ), of indicators of insulin resistance (insulin  $p < 0.001$ ; HOMA  $p < 0.001$ ), triglycerides ( $p < 0.05$ ), apo B ( $p < 0.001$ ), oxLDL ( $117 \pm 20$  versus  $89 \pm 23$  U/L;  $p < 0.05$ ) and endothelin-1 ( $0.9 \pm 0.2$  versus  $0.7 \pm 0.2$  pg/ml;  $p < 0.05$ ). In addition, GH and IGF-1 were positively associated with ( $r$ ;  $p <$ ) insulin (0.40; 0.05 and 0.73; 0.001), HOMA (0.39; 0.05 and 0.74; 0.001), triglycerides (0.57; 0.05 and 0.64; 0.001), very low density lipoprotein-cholesterol (VLDL-C) (0.54; 0.05 and 0.47; 0.05), apo B (0.40; 0.05 and 0.54; 0.05), oxLDL (0.59; 0.05 and 0.66; 0.05) and endothelin-1 (0.55; 0.05 and 0.51; 0.05).

#### Conclusions

Non-diabetic patients with active acromegaly presented an insulin-resistant status, as well as subtle modifications of lipid profile and increased levels of oxLDL and endothelin-1. These alterations could explain why these patients are more likely to develop atherosclerotic cardiovascular disease in addition to acromegalic cardiomyopathy.

**Key words >** Acromegaly - Atherosclerosis - Lipoproteins - Biological Markers

#### Agradecimientos

Leonardo Gómez Rosso es becario tipo 2 de CONICET. Este trabajo fue realizado con subsidios de la Fundación Alberto Roemmers, CONICET (PIP 6111) y la Universidad de Buenos Aires (UBACYT B069 y UBACyT B053). Los autores agradecen la colaboración de Roche Diagnostics and Bio-diagnóstico S.A.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:95-102.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-77.
- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-40.
- Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:137-54.
- 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.
- Beentjes JA, van Tol A, Sluiter WJ, Dullaart RP. Low plasma lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities in growth hormone deficient and acromegalic men: role in altered high density lipoproteins. *Atherosclerosis* 2000;153:491-8.
- Maffei P, Siculo N, Plebani M. Lipoprotein(a) in acromegaly. *Ann Intern Med* 1999;130:537-8.
- Tan KC, Shiu SW, Janus ED, Lam KS. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis* 1997;129:59-65.
- Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic

- patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Atherosclerosis* 2000;151:551-7.
10. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:515-24.
  11. Sesmilo G, Fairfield WP, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Bonert V, et al. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1692-9.
  12. Lagrost L, Gandjini H, Athias A, Guyard-Dangremont V, Lallemand C, Gambert P. Influence of plasma cholesteryl ester transfer activity on the LDL and HDL distribution profiles in normolipidemic subjects. *Arterioscler Thromb* 1993;13:815-25.
  13. Blank ML, Hall MN, Cress EA, Snyder F. Inactivation of 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine by a plasma acetylhydrolase: higher activities in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;113:666-71.
  14. Bengtsson BA, Brummer RJ, Edén S, Bosaeus I. Body composition in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:121-30.
  15. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
  16. Luger A, Prager R, Gaube S, Graf H, Klauser R, Scherthaner G. Decreased peripheral insulin sensitivity in acromegalic patients. *Exp Clin Endocrinol* 1990;95:339-43.
  17. 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.
  18. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-74.
  19. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-52.
  20. Bolinder J, Ostman J, Werner S, Arner P. Insulin action in human adipose tissue in acromegaly. *J Clin Invest* 1986;77:1201-6.
  21. Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:153-60.
  22. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
  23. Hattori Y, Suzuki M, Tsushima M, Yoshida M, Tokunaga Y, Wang Y, et al. Development of approximate formula for LDL-cholesterol, LDL-apolipoprotein B and LDL-cholesterol/LDL-apolipoprotein B as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL. *Atherosclerosis* 1998;138:289-99.
  24. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
  25. Hansen I, Tsalikian E, Beaufre B, Gerich J, Haymond M, Rizza R. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am J Physiol* 1986;250:E269-73.
  26. Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerbäck S, Elander A, Björntorp P, Edén S. Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:936-41.
  27. Ottosson M, Lönnroth P, Björntorp P, Edén S. Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:799-803.
  28. Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994;15:555-73.
  29. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
  30. Miller RC, Pelton JT, Huggins JP. Endothelins from receptors to medicine. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:54-60.

---

## **JORNADAS DE LOS CONSEJOS CIENTÍFICOS DE LA SAC 2 AL 4 DE OCTUBRE – Hotel NH**

### **Retiro de portafolios y credenciales**

Los socios con la cuota al día (30 de junio), y por lo tanto automáticamente inscritos, podrán retirar su credencial del 22 al 30 de septiembre, en el horario de 14 a 19 h, en la sede de la SAC, Azcuénaga 980. Los demás profesionales, también podrán retirar la credencial dentro de las mismas fechas previo trámite de inscripción.

---