

## DIABETES MELLITUS E INTOLERÂNCIA À GLICOSE EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

*DIABETES MELLITUS AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE IN ACROMEGALIC PATIENTS*

André Cechinatti<sup>1</sup>; Maria C. Foss-Freitas<sup>2</sup> & Milton C. Foss<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduando. <sup>2</sup>Pós-graduanda (Doutoranda). <sup>3</sup>Docente. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. CORRESPONDÊNCIA: Milton C. Foss, Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre - CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. E-mail: mcfoss@fmrp.usp.br.

CECHINATTI A; FOSS-FREITAS MC & FOSS MC. Diabetes Mellitus e intolerância à glicose em pacientes com acromegalia. **Medicina, Ribeirão Preto**, 35: 492-496, out./dez. 2002.

**RESUMO:** A acromegalia é uma doença insidiosa, causada pela secreção excessiva de hormônio do crescimento (GH). Nela, destaca-se a ocorrência freqüente de alteração do metabolismo dos carboidratos, tendo-se verificado, anteriormente, prevalência de diabetes mellitus entre 19 e 56% e de intolerância à glicose entre 5 e 46% em vários grupos populacionais.

Neste estudo, objetivamos definir a freqüência de diabetes mellitus e intolerância à glicose em um grupo de pacientes acromegálicos, atendidos na Divisão de Endocrinologia/Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP), no início do atendimento de cada paciente, antes, portanto da aplicação de qualquer medida terapêutica, procurando também analisar as características endocrinometabólicas desses pacientes, que foram subdivididos em três categorias: diabéticos, intolerantes à glicose e não diabéticos/não intolerantes.

Foram analisados os dados de 55 pacientes acromegálicos, atendidos no HCFMRP. Foram registrados os dados de idade, sexo, peso, estatura, tempo do surgimento de sintomas típicos da acromegalia, e níveis sanguíneos de GH e glicemia durante o teste oral de tolerância à glicose (oGTT): aos 0, 30, 60, 90 e 120 min. Em 19 pacientes (39,5%), foi dosado o nível de insulina plasmática na amostra basal do oGTT. A partir dos valores obtidos, calculamos o índice de massa corporal (IMC = peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da estatura, em metros), e as áreas sob as curvas das médias de GH e glicemia no oGTT. As análises estatísticas foram feitas pelos testes de Kruskal-Wallis, de Mann Whitney e de correlação de Spearman, fixando-se intervalo de confiança de 95%.

Dos 55 pacientes acromegálicos, estudados, 15 (27,3%) eram diabéticos (DM), 9 (16,4%) apresentavam intolerância à glicose (IG), e 31 (56,4%) não apresentavam alterações dos níveis glicêmicos (NL). Nos grupos DM e IG, predominam indivíduos do sexo feminino (66,7% são mulheres em ambos os grupos), enquanto no grupo NL, as mulheres são minoria (29%). Os grupos DM e IG apresentam distribuição de idades semelhante (45,8±13,1 e 46,3±10,6 anos, respectivamente), e significativamente mais alta do que a do grupo NL (36,4±11,1 anos; p<0,05). Dos 19 pacientes em que foi dosada a insulinemia basal, 4 eram do grupo DM, 6 do grupo IG e 9 do grupo NL. O nível sérico médio de insulina nos pacientes acromegálicos, tanto nos grupos alterados (DM e IG) quanto no grupo NL, é mais elevada do que a encontrada na população adulta normal. Não há correlação entre áreas sob curvas de GH e de glicemia no oGTT. Com relação ao IMC, duração da acromegalia e área sob curvas de GH durante o oGTT, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os três grupos.

Foi possível observar, portanto, prevalência aumentada dos distúrbios do metabolismo de glicose nos acromegálicos, assim como a associação desses distúrbios com o sexo feminino e com idade mais avançada, além de aumento dos níveis de insulinemia basal.

**UNITERMOS:** Acromegalia. Diabetes Mellitus. Intolerância à Glicose.

## 1. INTRODUÇÃO

A acromegalia (do grego: *Akros* = extremidade; *Megas* = aumento) foi descrita, pela primeira, vez por Pierre Marie, em 1886, em dois pacientes com hipertrofia não congênita da cabeça e extremidades<sup>(1)</sup>. É uma enfermidade relativamente incomum, com estimativa de incidência de 3 a 4 casos/milhão/ano e de prevalência em torno de 40 casos/milhão, sendo ambos os sexos acometidos igualmente<sup>(2,3,4)</sup>.

Essa doença insidiosa é causada pela secreção excessiva de hormônio do crescimento (GH). Em 99% dos casos, é determinada por tumores hipofisários (principalmente macroadenomas). A produção ectópica do hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) ou a do próprio GH também são condições causadoras, mas extremamente raras<sup>(5)</sup>. O GH age através da estimulação da liberação dos fatores de crescimento insulina-símile (IGF-I e IGF-II), os quais são produzidos, principalmente, no fígado e com atividade nos mais diversos tecidos.

Na acromegalia, destaca-se a ocorrência frequente de alteração do metabolismo dos carboidratos, tendo-se verificado, anteriormente, prevalência de diabetes mellitus entre 19 e 56%<sup>(6/16)</sup> e de intolerância à glicose entre 5 e 46%<sup>(15,16,17)</sup> em vários grupos populacionais. Já foram demonstradas anormalidades tanto no metabolismo hepático de carboidratos<sup>(18,19,20)</sup> quanto no periférico<sup>(19/24)</sup> havendo indícios de este ser precoce, mas de o primeiro predominar<sup>(24)</sup>.

Neste estudo, objetivamos definir a frequência de diabetes mellitus e intolerância à glicose em um grupo de pacientes acromegálicos, atendidos na Divisão de Endocrinologia/Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP), no início do atendimento de cada paciente, antes, portanto, da aplicação de qualquer medida terapêutica, procurando, também analisar as características endocrinometabólicas dos pacientes, que foram subdivididos em três categorias: diabéticos, intolerantes à glicose e não diabéticos/não intolerantes.

## 2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados os dados de 55 pacientes acromegálicos, atendidos no HCFMRP. O diagnóstico de acromegalia foi firmado a partir de um nadir plasmático de GH igual ou superior a 2 ng/ml durante o teste oral de tolerância com 75 g de glicose (oGTT), num total de cinco amostras (basal e tempos 30, 60, 90 e

120 min). O método laboratorial de dosagem plasmática de GH e insulina foi o radioimunoensaio<sup>(25,26)</sup>.

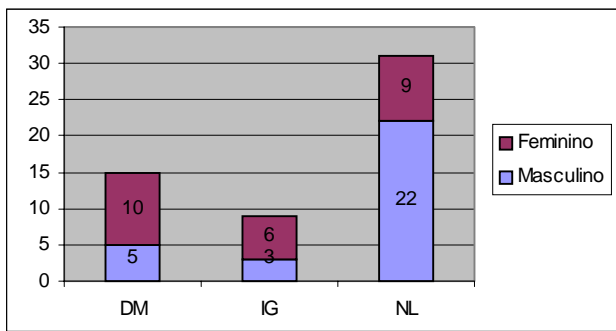
Os pacientes foram classificados em três grupos<sup>(27,28)</sup>: 1) acromegálicos diabéticos (DM), aqueles que apresentavam duas ou mais glicemias de jejum iguais ou superiores a 126 mg/dl, ou glicemia igual ou superior a 200 mg/dl no tempo de 120 min do oGTT; 2) acromegálicos intolerantes à glicose (IG), aqueles que apresentavam glicemia de jejum inferior a 126 mg/dl, e valores glicêmicos entre 140 e 200 mg/dl no tempo de 120 min do oGTT; 3) acromegálicos, normais quanto ao metabolismo de carboidratos (NL), aqueles com glicemia de jejum inferior a 126 mg/dl e glicemia aos 120 min do oGTT inferior a 140 mg/dl. As glicemias foram medidas pelo método da glicose-oxidase<sup>(29)</sup>.

Foram analisados os dados de idade, sexo, peso, estatura, tempo do surgimento de sintomas típicos da acromegalia, e níveis plasmáticos de GH, glicemia e insulina em condições basais e os de GH e glicose também após a ingestão da carga de glicose (30, 60, 90 e 120 min). A partir dos valores obtidos, calculamos o índice de massa corporal (IMC = peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da estatura, em metros), e as áreas sob as curvas das médias de GH e glicemia no oGTT.

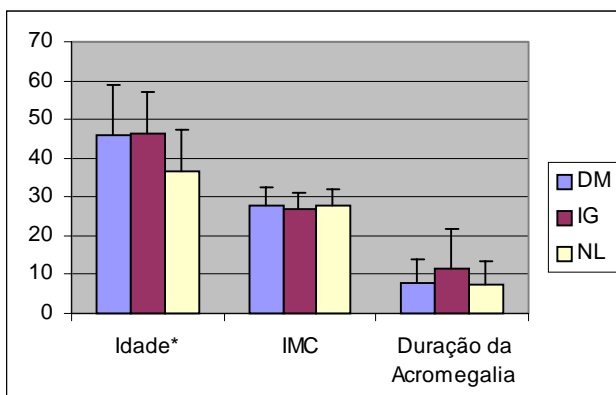
As análises estatísticas foram feitas pelos testes de Kruskal-Wallis, de Mann Whitney e de correlação de Spearman, fixando-se intervalo de confiança de 95%.

## 3. RESULTADOS

Foram estudados 55 pacientes acromegálicos, sendo 30 homens (54,5%) e 25 mulheres (45,5%), com idades variando de 7 a 77 anos. Dentre eles, 15 (27,3%) eram diabéticos, 9 (16,4%) apresentavam intolerância à glicose, e 31 (56,4%) estavam sem alterações dos níveis glicêmicos. Não houve casos de glicemia de jejum, alterada isoladamente. Nos grupos DM e IG, predominam indivíduos do sexo feminino (66,7% são mulheres em ambos os grupos). No grupo NL, as mulheres são minoria (29%) (Figura 1). Os grupos DM e IG apresentam distribuição de idades semelhantes ( $45,8 \pm 13,1$  e  $46,3 \pm 10,6$  anos, respectivamente), e significativamente mais alta do que a do grupo NL ( $36,4 \pm 11,1$  anos,  $p < 0,05$ ) (Figura 2). Com relação ao IMC, duração da acromegalia (Figura 2), e áreas sob curvas de GH (Figura 3), não foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos. As áreas sob as curvas glicêmicas foram significativamente diferentes entre os três grupos. (Figura 3)

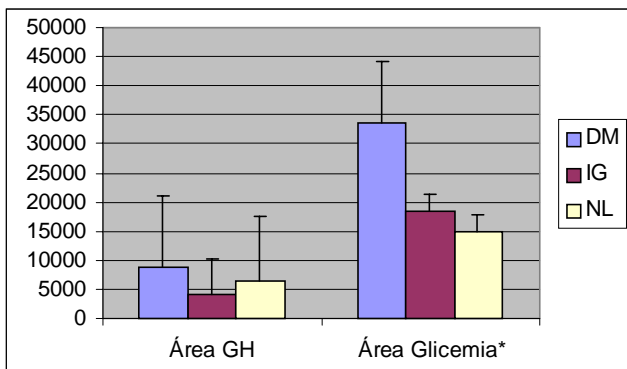


**Figura 1** Distribuição por sexo, nos três grupos de pacientes estudados (números absolutos).



**Figura 2** Valores médios e desvio-padrão de idade (anos), IMC (kg/m<sup>2</sup>) e tempo de duração da acromegalia (anos) nos três grupos de pacientes estudados.

\* Há diferença entre os grupos DM e IG em relação ao NL (p<0,05).



**Figura 3** Valores médios e desvio-padrão das áreas sob curvas de GH (ng.min) e áreas sob curvas glicêmicas (mg.min) nos três grupos de pacientes estudados.

\* Há diferença entre os três grupos (p<0,05).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre áreas sob curvas de GH e de glicemia no oGTT dos pacientes estudados. A insulinemia basal

foi medida em 19 pacientes, sendo 4 do grupo DM, 6 do grupo IG e 9 do grupo NL. As médias de insulina e glicemia basal, nos 3 grupos, foram, respectivamente, de 22,5±17,1 uU/ml e 188,0±73,7 mg/dl no grupo DM, 14,0±10,4 uU/ml e 92,1±9,3 mg/dl no grupo IG e 20,3±21,9 uU/ml e 82,8±15,3 mg/dl. no grupo NL. As determinações de insulinemia basal, em 19 pacientes acromegálicos, revelaram valores médios de 15,6±10,6 uU/ml com glicemia de 107,9±53,4 mg/dl, indicando níveis séricos de insulina, em jejum matinal, aumentado, quando comparados com níveis esperados para a população adulta normal, abaixo de 10 uU/ml.

#### 4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A freqüência de diabetes mellitus nos acromegálicos do HCFMRP (27,3%), está entre os valores já encontrados em outros estudos<sup>(6/16)</sup>, aproximando-se, principalmente, dos valores observados entre acromegálicos italianos (24%)<sup>(12)</sup> e alemães (32%)<sup>(15)</sup>. É significativamente superior à prevalência de diabetes mellitus na população brasileira de 30 a 69 anos (7,6%)<sup>(30)</sup>, e na população de Ribeirão Preto na mesma faixa etária (12,2%)<sup>(31)</sup>.

Da mesma forma, a freqüência encontrada de intolerância à glicose, nos pacientes acromegálicos do HCFMRP, situa-se entre valores já mensurados em outras populações de acromegálicos<sup>(15,16,17)</sup>. Não foram encontrados casos de glicemia de jejum, alterada isoladamente, como relatado por Kreze et al.<sup>(16)</sup>.

A predominância do sexo feminino entre acromegálicos diabéticos e intolerantes, e do sexo masculino entre os normais sugere haver diferença entre os sexos na suscetibilidade do comprometimento do metabolismo de carboidratos frente ao excesso de GH. Essa observação é concordante com a combinação de dados de dois outros estudos<sup>(10,16)</sup>.

A idade mais avançada como fator associado ao comprometimento da tolerância à glicose na acromegalia também foi constatada em estudos anteriores<sup>(10,15)</sup>. Possivelmente, deve-se à menor capacidade de o pâncreas de manter uma produção de insulina suficientemente adequada ao longo dos anos, para compensar o efeito diabetogênico do GH<sup>(17)</sup>.

A duração da acromegalia, já foi anteriormente verificado favorece o desenvolvimento de intolerância à glicose e de diabetes mellitus<sup>(10)</sup>. Nossos dados, porém, não indicam diferenças entre os grupos quanto a esse parâmetro, cuja estimativa, vale ressaltar, está sujeita a várias imprecisões. Também não há di-

ferença significativa entre os grupos quanto aos níveis de GH, cuja correlação com alterações do metabolismo dos carboidratos já foi demonstrada<sup>(10)</sup>, mostrando que o desenvolvimento de diabetes mellitus ou intolerância à glicose pode depender, também, em algum grau, de defeito na secreção de insulina associada a uma situação de resistência à ação desse hormônio, como observado em casos de obesidade e outras situações patológicas. A insulinemia basal, aumentada com níveis glicêmicos normais, observada

em nossos pacientes acromegálicos, normotolerantes à glicose, reflete um estado de hiperinsulinismo compensatório ao antagonismo hormonal dado pelo excesso endógeno de GH nos referidos pacientes<sup>(23, 24)</sup>.

Concluindo, neste estudo, pudemos constatar a alta prevalência de diabetes mellitus e intolerância à glicose nos acromegálicos, assim como a associação desses distúrbios do metabolismo de glicose na acromegalia com o sexo feminino e com o aumento da idade dos pacientes.

CECHINATTI A; FOSS-FREITAS MC & FOSS MC. Diabetes Mellitus and impaired glucose tolerance in acromegalic patients. **Medicina, Ribeirão Preto**, 35: 492-496, oct./dec. 2002.

**ABSTRACT:** Acromegaly is a disease caused by growth hormone (GH) overproduction. In this state, carbohydrate metabolism disturbance often occurs. Diabetes mellitus prevalence has been demonstrated between 19 and 56%, and impaired glucose tolerance prevalence between 5 and 46% in many groups of patients with acromegaly.

The present study was designed to estimate diabetes mellitus and impaired glucose tolerance prevalence in a group of acromegalic patients assisted in the Endocrinology/Metabology Division of University Hospital of School of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo University (HCFMRP), attempting to also analyze their endocrine and metabolic characteristics. The patients were studied before any therapeutic intervention and were divided in three groups: diabetics, with impaired glucose tolerance and nondiabetics/non impaired glucose tolerance patients.

We studied 55 acromegalic patients assisted in HCFMRP. We determined age, sex, weight, height, time of typical acromegalic symptoms upset, and blood GH and glucose during oral glucose tolerance test (oGTT): 0, 30, 60, 90 and 120 minutes. In 19 patients (39,5%) the basal insulin levels were determined in the first sample of the oGTT. Using this data, we calculated body mass index (BMI = weight (kg), divided by square height (meters)), and areas under curves of mean values of GH and glucose in blood during oGTT. Statistical analyzes were processed by Kruskal-Wallis, Mann Whitney and Spearman correlation tests.

Among the 55 acromegalic patients studied, 15 (27,3%) were diabetics (DM), 9 (16,4%) had impaired glucose tolerance (IG), and 31 (56,4%) did not have blood glucose disturbances (NL). Females were more frequent in DM and IG groups (66,7% in both groups), while women were minority in NL group (29%). DM and IG groups show similar age distribution (45,8±13,1 and 46,3±10,6 years, respectively), and significantly higher age than NL group (36,4±11,1 years; p<0,05). Between the 19 patients whose basal insulin level were obtained, 4 were of the DM group, 6 of the IG group and 9 of the NL group. Mean basal serum insulin level in acromegalic patients, even from the DM, IG or the NL group, was higher than that seen in normal adult population. There was no correlation between areas under GH and glucose curves during oGTT. We did not see statistical differences among the three groups in BMI, activity acromegaly time and area under GH curves during oGTT.

In conclusion, we verified increased prevalence of glucose metabolism alterations among our acromegalic patients, associated with female gender, older age, and higher levels of basal serum insulin.

**UNITERMS:** Acromegaly. Diabetes Mellitus. Impaired Glucose Intolerance.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - MARIE P. Sur deux cas d'acromegalie. Hypertrophie singulière noncongénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. **Rev Mens Méd** 6: 297-333, 1886.

2 - WRIGHT AD; HILL DM; LOWY C & FRASER TR. Mortality in acromegaly. **Q J Med** 153:1-16, 1970.

3 - ALEXANDER L; APPLETON D; HALL R; ROSS WM & WILKINSON R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. **Clin Endocrinol (Oxford)** 12: 71-79, 1980.

- 4 - BENGTTSSON B; EDEN S; ERNEST I; ODEN A & SJOGREN B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. **Acta Med Scand** **223**:327-335, 1988.
- 5 - MELMED S. Acromegaly. **N Engl J Med** **322**:966-977, 1990.
- 6 - HOUSSAY BA; BIASOTTI A & RIETTI CT. Action diabetogene de extrait antehypophysaire. **CR Soc Biol (Paris)** **111**:479-481, 1932.
- 7 - YOUNG FG. Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections. **Lancet** **2**:372-374, 1937.
- 8 - GORDON DA; HILL FM & EZRIN C. Acromegaly: A review of 100 cases. **Can Med Assoc J** **87**:1106-1109, 1962.
- 9 - WASS JAH; CUDWORTH AG; BOTTAZZO GF; WOODROW JC & BESSER GM. An assessment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. **Clin Endocrinol** **12**:53-59, 1980.
- 10 - NABARRO JDN. Acromegaly. **Clin Endocrinol** **26**: 481-512, 1987.
- 11 - EMMER M; GORDEN P & ROTH J. Diabetes in association with other endocrine disorders. **Med Clin North Am** **55**: 1057-1063, 1997.
- 12 - AROSIO M; MACCHELLI S; ROSSI CM; CASATI C; BIELLA O & FAGLIA G. Effects of treatment with octreotid in acromegalic patients – a multicenter Italian study. **Eur J Endocrinol** **133**: 430-439, 1995.
- 13 - ARYA KR; PATHRE AV; CHADDA M & MENON PS. Diabetes in acromegaly – a study of 34 cases. **J Indian Med Assoc** **95**: 546-547, 1997.
- 14 - KO GT; YEUNG VT; CHOW CC & COCKRAM CS. Clinical characteristics of acromegaly in Hong Kong. **Endocr Res** **25**: 195-206, 1999.
- 15 - BIERING H; KNAPPE G; GERL H & LOCHS H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing's disease (in German). **Acta Med Austriaca** **27**: 27-31, 2000.
- 16 - KREZE A; KREZE-SPIROVA E & MIKULECKY M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. **Braz J Med Biol Res** **34**: 1429-1433, 2001.
- 17 - KASAYAMA S; OTSUKI M; TAKAGI M; SAITO H; SUMITANI S; KOUHARA H; KOGA M; SAITOH Y; OHNISHI T & ARITA A. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. **Clin Endocrinol** **52**: 549-555, 2000
- 18 - BRATUSCH-MARRAIN PR; GASIC S; WALDHAUSL WK & NOWOTNY P. The effect of the growth hormone on splanchnic glucose and substrate metabolism following oral glucose loading in healthy man. **Diabetes** **33**: 19-25, 1984.
- 19 - HANSEN I; TSALIKIAN E; BEAUFRERE B; GERICH J; HAYNOND M & RIZZA R. Insulin resistense in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. **Am J Physiol** **250**: 269-273, 1986.
- 20 - KARLANDER S; VRANIC M & EFENDIC S. Increased glucose turnover and glucose cycling in acromegaly patients with normal glucose tolerance. **Diabetologia** **29**: 778-783, 1986.
- 21 - GALBRAITH H-JB; GINSBURG J & PATON A. Decresed response to intra-arterial insulin in acromegaly. **Diabetes** **9**: 459-465, 1960.
- 22 - RABINOWITZ D & ZIERLER KL. Acute effects of human growth hormone on forearm metabolism in man. **Clin Res** **10**: 402-407, 1962.
- 23 - BRATUSCH-MARRAIN PR; SMITH D & DEFRONZO RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. **J Clin Endocrinol Metab** **55**:973-982, 1982.
- 24 - FOSS MC; SAAD MJA; PACCOLA GMGF; PAULA FJA & MOREIRA AC. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** **72**: 1048-1053, 1991.
- 25 - MELMED S. Editorial. Tight control of growth hormone: An attainable outcome for acromegaly treatment. **J Clin Endocrinol Metab** **83**: 3409-3410, 1998.
- 26 - SOELDNER JC & SLONE D. Critical variables in the radioimmunoassay of serum insulin using the double antibody technique. **Diabetes** **14**: 771-779, 1965.
- 27 - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Report of the Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** **20**: 549-555, 1997.
- 28 - ALBERTI KGMM & ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. **Diabetes Med** **15**: 539-553, 1998.
- 29 - HUGGET ASC & NIXON DA. Use of glucose oxidase, peroxidase and dianisidine in the determination of blood and urinary glucose. **Lancet II**: 368-370, 1957.
- 30 - MALERBI DA & FRANCO LJ. Multicenter Study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 Yr. **Diabetes Care** **15**: 1509-1516, 1992.
- 31 - TORQUATO MTCG; MONTENEGRO RM; VIANA LAL; SOUZA RAHG; LANNA CM; LUCAS JBC; BIDURIN C & FOSS MC. Estudo de prevalência de diabetes mellitus e intolerância à glicose na população urbana, de 30 a 69 anos no Município de Ribeirão Preto – SP. **Arq Bras Endocrinol Metab** **43**: 190, 1999.

Recebido para publicação em 15/10/2002

Aprovado para publicação em 27/12/2002