

# Acromegalia y enfermedad cardiovascular

Cecilia Perel<sup>1</sup>, Mónica Echin<sup>2</sup>

## Resumen

La acromegalia es producida por un adenoma hipofisario en más del 99% de los casos. Es una enfermedad desfigurante e inhabilitante, que al no ser tratada adecuadamente reduce la expectativa de vida en un promedio de diez años. Las complicaciones son secundarias al aumento de la hormona de crecimiento (GH: *growth hormone*) y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1: *insulin-like growth factor 1*).

Tanto la GH como la IGF-1 tienen receptores a nivel del miocito cardíaco, por el cual el paciente con acromegalia puede presentar hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o biventricular, finalizando en falla diastólica y, finalmente, insuficiencia cardíaca (IC).

Es una enfermedad de baja incidencia, pero si su diagnóstico es temprano y adecuado puede recuperarse la estructura y funcionalidad miocárdica. Si la IC se halla establecida, la HVI y la dilatación cardíaca pueden ser irreversibles, y aunque se realice el tratamiento específico de la acromegalia no se modificará el pronóstico.

Los síntomas pueden ser: cefalea o alteraciones visuales que pueden incluir compromiso del campo visual o diplopía, alteraciones faciales y de los miembros superiores o inferiores, afecciones osteo-articulares, entre otras. La gran mayoría de los casos de acromegalia sucede luego de la pubertad, si apareciera antes de la misma se producirá el "gigantismo".

El tratamiento puede ser medicamentoso, con los análogos de la somatostatina, o quirúrgico. A través de ello, se ha demostrado una mejoría en la disfunción metabólica y cardiovascular. La completa remoción quirúrgica del tumor secretante de GH genera un control hormonal en la acromegalia y mejora los cambios del tejido blando. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para los microadenomas intraselares, los macroadenomas no invasivos, o cuando el tumor produce síntomas de compresión.

*Insuf Card 2011;(Vol 6) 4:188-202*

**Palabras clave:** Hipertensión arterial - Hipertrofia ventricular izquierda - Tumor cerebral - IGF-1 - Hormona de crecimiento - Insuficiencia cardíaca

## Summary

### *Cardiovascular disease and acromegaly*

*Acromegaly is caused by a pituitary adenoma in over 99% of cases. It is disfiguring and disabling disease, which not being treated properly reduces life expectancy by an average of ten years. Complications are secondary to increased growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1).*

*Both GH and IGF-1 have receptors at the cardiac myocyte, in which the patient with acromegaly may have left ventricular hypertrophy (LVH) and biventricular diastolic ending in failure and ultimately heart failure (HF). It is a disease of low incidence, but if its early diagnosis and appropriate can be recovered myocardial structure*

<sup>1</sup> Médica cardióloga, especialista en Hipertensión Arterial. Hospital Bernardino Rivadavia. GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

<sup>2</sup> Endocrinóloga, especialista en Endocrinología Ginecológica. Jefe de la División Endocrinología. Hospital Bernardino Rivadavia. GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dra. Cecilia Perel  
Soler 4567. CP 1425. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina  
Tel/fax: 54-11-4864-8998  
E-mail: info@ceciliaperel.com

Recibido: 28/03/2011

Aceptado: 12/09/2011

*and function. If the HF is established, LVH and cardiac enlargement may be irreversible, even when carried out the specific treatment of acromegaly not change the prognosis.*

*Symptoms may include: headache or visual disturbances which may include commitment of the visual field, or diplopia, abnormal facial and upper or lower limb, bone and joint conditions, among others. The vast majority of cases of acromegaly occurs after puberty, if it presented before the same will produce the "gigantism".*

*Treatment may include medicines, with somatostatin analogs, or surgery. Through it has been demonstrated to improve cardiovascular and metabolic dysfunction. The complete surgical removal of GH-secreting tumor produces a hormone in acromegaly control and improved soft tissue changes. Transsphenoidal surgery is the treatment of choice for intrasellar microadenomas, macroadenomas noninvasive, or when the tumor causes symptoms of compression.*

**Keywords:** High blood pressure - Left ventricular hypertrophy - Brain tumor - IGF-1 - Growth hormone - Heart failure

## Resumo

### Acromegalia e doença cardiovascular

*A acromegalia é causada por um adenoma pituitário em mais de 99% dos casos. A doença é desfigurantes e incapacitantes, que não sendo tratada adequadamente reduz expectativa de vida em uma média de 10 anos. Complicações são secundárias a um aumento do hormônio do crescimento (GH: growth hormone) e fator do crescimento insulínico (IGF-1: insulin-like growth factor 1).*

*Ambos GH e IGF-1 têm receptores no miócito cardíaco, em que o paciente com acromegalia pode ter hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e diastólica biventricular que terminam em fracasso e, finalmente, insuficiência cardíaca (IC).*

*É uma doença de baixa incidência, mas se o seu diagnóstico precoce e adequado pode ser recuperado a estrutura do miocárdio e função. Se a IC está estabelecida, alargamento HVE e cardíacos podem ser irreversíveis, mesmo quando realizado o tratamento específico de acromegalia não mudar o prognóstico da IC.*

*Os sintomas podem incluir: dor de cabeça ou distúrbios visuais que podem incluir o compromisso do campo visual, ou diplopia, facial e membro superior ou inferior anormais, ossos e nas articulações, entre outros. A grande maioria dos casos de acromegalia ocorre após a puberdade, se ele compareceu perante o mesmo irá ocorrer "gigantismo".*

*O tratamento pode incluir medicamentos, com análogos de somatostatina, ou cirurgia. Através dela tem sido demonstrado melhorar a disfunção cardiovascular e metabólica. A completa remoção cirúrgica do tumor secretor de GH produz um hormônio na acromegalia e controle melhorado mudanças dos tecidos moles. Cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha para microadenomas intraselar; macroadenomas não invasivos, ou quando o tumor provoca sintomas de compressão.*

**Palavras-chave:** Pressão arterial elevada - Hipertrofia ventricular esquerda - Tumor no cérebro - IGF1 - Hormônio do crescimento - Insuficiência cardíaca

## Introducción

En 1886, Pierre Marie utilizó el término de acromegalia para describir a 2 pacientes y realizó una revisión de 8 pacientes que fueron previamente publicados y se presumía que eran acromegálicos<sup>1</sup>. Un año después, Minkowski relacionó la etiología de la acromegalia con la presencia de un tumor hipofisario<sup>2</sup>. Cuatro años más tarde, la Sociedad de New Sydenham publicó el trabajo original de Marie con 48 pacientes.

La acromegalia es producida, en su mayoría, por un adenoma hipofisario somatotrófico. Es una enfermedad desfigurante e inhabilitante, que al no ser tratada adecua-

damente reduce la expectativa de vida en un promedio de diez años<sup>3</sup>. La mortalidad es 2 a 4 veces mayor que la población general por las comorbilidades que ésta conlleva, tal como afecciones pulmonares, metabólicas y cardiovasculares. Las complicaciones son secundarias al aumento de la hormona de crecimiento (GH: *growth hormone*) y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1: *insulin-like growth factor 1*).

Tanto la GH como la IGF-1 presentan receptores a nivel del miocito cardíaco. El paciente con acromegalia puede presentar hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la cual es independiente de la HTA, probablemente, secundaria a una hiperactividad de la GH/IGF-1. Además, se acompaña

de hipertrofia del ventrículo derecho. Esta hipertrofia biventricular puede finalizar en falla diastólica y, finalmente, en insuficiencia cardíaca (IC). Esta última aumenta su incidencia a medida que aumenta la edad del paciente. Ante el diagnóstico temprano y adecuado de la acromegalia, los niveles de GH y de IGF-1 pueden normalizarse, ya sea bajo tratamiento médico con los análogos de la somatostatina, o bajo el tratamiento quirúrgico. A través de ello, se ha demostrado una mejoría en la disfunción metabólica y cardiovascular, recuperando la estructura y funcionalidad miocárdica. Una vez que la IC se encuentra establecida en el paciente, la HVI y la dilatación cardíaca pueden ser irreversibles, y aunque se realice el tratamiento específico de la acromegalia no se modificará el pronóstico de la IC.

### Incidencia

La incidencia es de tres o cuatro casos por millón de habitantes por año, con una prevalencia de 40 a 70 casos por millón de habitantes<sup>4-10</sup>. En dos estudios de gran número de pacientes de cirugías de tumores hipofisarios, sólo entre el 13,7 al 17,1% era acromegálico. La incidencia de esta patología es igual tanto en varones como en mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente entre la cuarta y la quinta década de la vida<sup>11</sup>. Cuando aparece en la pubertad, el cuadro se denomina *gigantismo* y sólo corresponde a menos del 5% de los acromegálicos. También, puede formar parte de NEM 1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1). Según las series quirúrgicas de la *Mayo Clinic Rochester* (Minnesota, EUA), la prevalencia de los pacientes con acromegalia en NEM 1 fue del 5,9%<sup>12</sup>. El síndrome de NEM 1 incluye: adenoma paratiroideo (hiperparatiroidismo), insulinoma y adenomas hipofisarios, siendo el prolactinoma el más frecuente.

### Etiología

Más del 99% de los casos de acromegalia son producidos por un adenoma hipofisario, la excesiva producción de GH por otra causa, sólo es del 1% y puede ser debida a un gangliocitoma del hipotálamo o de la hipófisis (eutópica) o a tumores periféricos (ectópica). También, ha sido descrita la secreción ectópica de GH por las células del islote pancreático<sup>13</sup>.

La mayoría de las evidencias sugieren que los adenomas somatotropos se producen en la hipófisis. Estos tumores están circunscriptos, siendo la hipófisis remanente normal y sin evidencia de hiperplasia somatotropa. Si se realiza un tratamiento quirúrgico efectivo y se reduce los niveles de GH es infrecuente la recidiva.

En el año 1986, se planteó la posibilidad de una determinación genética del tumor, la misma fue terminada por Reichlin<sup>14</sup>.

La producción ectópica de GH parecería ser más frecuente que la descrita por las series de estudios. El 20% de

los tumores neuroendocrinos, incluyendo: el carcinoide, tumores endocrinos pancreáticos, carcinoma medular de la tiroides, tumor de células pequeñas del pulmón y el feocromocitoma, tiene GH. Cuando se los examina con inmunohistoquímica, aproximadamente, el 60% da positivo para GH<sup>15</sup>. En la mayoría de los casos (95%), se debe a un adenoma hipofisario hipersecretante de GH.

La mortalidad de estos pacientes es dos a cuatro veces mayor que en la población general, debida principalmente a las comorbilidades pulmonares, metabólicas y vasculares<sup>16-18</sup>. La mortalidad está directamente relacionada a los incrementos en GH. La normalización de GH y/o de IGF-1 revierte este incremento en la mortalidad, así como en la morbilidad relacionada a esta enfermedad<sup>16,19-24</sup>.

El efecto clínico del exceso de GH puede aparecer insidiosamente por muchos años y las complicaciones multiorgánicas son frecuentes<sup>25,26</sup>.

El tamaño del tumor y la invasión local del mismo son particularmente importantes en la acromegalia, debido a que la mayoría de los estudios informan una mayor incidencia en los macroadenomas (mayor al 65%) que los microadenomas, y la prevalencia de los macroadenomas puede reflejar parcialmente un retraso en el tiempo de diagnóstico<sup>26</sup>.

El tamaño del tumor es un predictor del resultado quirúrgico y de las complicaciones, con un índice de curación del 80-90% en los microadenomas, comparado al 50-60% de los macroadenomas, cuando la cirugía es realizada por un neurocirujano experimentado<sup>19-24</sup>. Por lo tanto, es fundamental el diagnóstico precoz para alcanzar un alto índice de éxito en el tratamiento y evitar las comorbilidades a largo plazo<sup>25,26</sup>.

Aunque los tumores asociados a la acromegalia son casi siempre benignos, la elevación de GH y de IGF-1 conllevan a un amplio rango de comorbilidades cardiovasculares, respiratorias, endocrinas y metabólicas, pudiéndose manifestar en una extensa gama de signos y síntomas que van desde un sobrecrecimiento craneal o del tejido blando, hasta diabetes mellitus e IC<sup>27,28</sup>. También, pueden aparecer síntomas como cefalea y trastornos visuales debidos a la expansión tumoral.

### Presentación clínica

Los pacientes con acromegalia tienen una progresión gradual de los síntomas y signos que podría explicar la causa del diagnóstico tardío de la misma, siendo en la gran mayoría de 15 a 20 años. Generalmente, los síntomas aparecen en forma insidiosa y los cambios suceden tan gradualmente que no se reconocen hasta que aparecen las complicaciones. Las manifestaciones pueden ser producidas por el propio tumor hipofisario productor de GH o por el hipopituitarismo secundario al tumor por efecto de masa, o debido a la combinación de ambos.

El efecto de masa tumoral puede producir cefalea o alteraciones visuales que pueden incluir compromiso del campo visual o diplopía. El hipopituitarismo aparecería si el tumor

es muy grande, siendo la disfunción gonadal más frecuente que el hipopituitarismo y/o la insuficiencia suprarrenal.

Las manifestaciones más comunes se deben a la hipersecreción de GH, que como se mencionó previamente, si aparece antes de la pubertad se produce el gigantismo. Esto generaría en el individuo innumerables problemas médicos, físicos, sociales y personales. La gran mayoría de los casos de acromegalia sucede luego de la pubertad.

A nivel facial, se observan los siguientes cambios: engrosamiento de los labios, exagerado surco nasolabial, y engrosamiento del cuero cabelludo (*cutis verticis gyrata*), la cual se visualiza en la radiografía de tórax (Rx de tórax) o en la tomografía axial computada (TAC).

El paciente puede presentar *acantosis nigricans*. La *acantosis nigricans* es una enfermedad rara de la piel, caracterizada por la presencia de hiperqueratosis e hiperpigmentación (lesiones de color gris-parduzco y engrosadas, que dan un aspecto verrugoso y superficie aterciopelada) en los pliegues cutáneos perianales y de las axilas.

El engrosamiento en las cuerdas vocales, junto al engrosamiento de los senos paranasales, determina una voz profunda y resonante.

La apariencia generalizada más la voz profunda determinan un aspecto de masculinización para el sexo femenino; además, puede observarse leve hirsutismo. Las manos y los pies se agrandan, los anillos se tornan ajustados y hasta deben ser cortados.

Incluso el aumento del tamaño de los dedos y de las manos dificulta el trabajo fino. El tamaño de los pies aumenta tanto en largo como en ancho. La circunferencia cerebral aumenta tanto por mayor masa craneal como también del tejido blando. El arco cigomático se incrementa, produciendo una prominencia de los huesos de las mejillas y un vacío, relativo, en la fosa temporal. Se produce un aumento de la mandíbula en cuanto al largo y ancho, generando una protrusión del maxilar inferior, alteración de la oclusión mandibular, lo que conlleva a una artritis témporo-mandibular, con alteración de las piezas dentarias por mala oclusión.

Muchas veces, la artritis témporo-mandibular y la protrusión del maxilar inferior son las que dan los primeros signos que llevan al diagnóstico.

Los dolores articulares a menudo se mal diagnostican como artritis degenerativa en lugar de una acelerada osteoartritis.

La exostosis puede observarse en los huesos de las manos y de los pies.

Las artralgias aparecen entre el 62 y el 75% de los pacientes con acromegalia, y las artropatías entre el 16 y el 62%. Entre el 10 al 40% de los pacientes tienen dolor intenso articular que es limitante para la actividad de la vida diaria. Las rodillas, caderas y los hombros generalmente se ven afectadas, también puede afectar la columna lumbosacra.

El síntoma inicial es el endurecimiento de las articulaciones, principalmente de las manos, que refleja un aumento en el tejido subcutáneo, que revierte con la normalización de los niveles de GH.

La artropatía es mayoritariamente severa en el momento del diagnóstico, pero si la acromegalia es tratada antes de que

el cartílago se destruya, entonces los síntomas articulares serán reversibles.

El dolor lumbar, que pueden referir los pacientes, se ve asociado a la cifosis.

La hipersecreción de GH se ve asociada con sudoración, especialmente en la cara, cabello, manos y pies, y ésta puede ser un síntoma de presentación del cuadro clínico.

El síndrome de túnel carpiano también puede ser un cuadro de presentación, éste es debido a un aumento del tejido blando que comprime a los nervios medianos, y siempre se debe descartar la acromegalia ante el diagnóstico de este síndrome.

La galactorrea es común en el sexo femenino, no así en el masculino. La galactorrea puede encontrarse sin la presencia de hiperprolactinemia, probablemente a un efecto lactogénico de la GH.

La hiperprolactinemia se observa en más del 40% de los casos. En las mujeres con acromegalia y menores de 45 años, entre un 32 a un 87% presenta trastornos del ciclo menstrual, y en el sexo masculino se observa disfunción sexual eréctil y disminución de la libido entre un 27 a un 46%. Esta disfunción gonadal puede ser secundaria al efecto lactogénico de la GH.

El examen físico puede evidenciar la apariencia característica de los efectos secundarios: aumento del tejido blando, untuosidad de la piel, engrosamiento de los labios, macroglosia, y prognatismo. El crecimiento del maxilar inferior puede determinar una amplia separación de los dientes. En las mujeres, se puede añadir un leve hirsutismo. Las manos pueden presentar la morfología de salchicha, pérdida de la masa tenar, debilidad ante la abducción del pulgar, y pérdida de la sensibilidad del territorio del nervio mediano.

El precordio puede verse cifótico.

La organomegalia puede incluir un aumento de la glándula tiroidea y hallazgo de nódulos tiroideos.

Generalmente, las palmas de las manos y de los pies se encuentran húmedas.

En las últimas 2 décadas, la acromegalia fue diagnosticada principalmente como un incidentaloma más que por el diagnóstico de un cuadro clínico secundario a la sintomatología.

## Mortalidad en la acromegalia

La mortalidad se encuentra incrementada en un 72% en comparación a la población general.

La cirugía transesfenoidal (véase posteriormente), aunque reduce entre el 60 y el 80% los niveles de GH, se asocia con un incremento de la mortalidad del 32%<sup>30</sup>.

## GH y aparato cardiovascular

La GH ejerce su acción en forma directa e indirecta, a través de la IGF-1. Tanto la GH como la IGF-1 tienen receptores a nivel del miocito cardíaco<sup>31,32</sup>. En modelos animales, tanto la GH como la IGF-1 aumentan la con-

tractilidad miocárdica ante un aumento de la respuesta del calcio en el músculo cardíaco<sup>33-35</sup>.

La miocardiopatía es una consecuencia, bien establecida, de la acromegalia y que puede llevar a la insuficiencia cardíaca (IC)<sup>28,36</sup>.

La característica más representativa a nivel estructural es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que es independiente de la hipertensión arterial (HTA), o sea independiente del incremento del estrés parietal; parecería ser debida a una hiperactividad del eje GH/IGF-1. La acromegalia se asocia a hipertrofia biventricular, los dos ventrículos se hipertrofian de manera simultánea, llevando inicialmente a una disfunción diastólica, por un inadecuado llenado ventricular, la cual progresivamente empeora, afectando a la función sistólica y demostrada por la creciente intolerancia a la actividad física<sup>37</sup> al comienzo de la enfermedad, hasta finalizar con el cuadro clínico de IC. La HVI se observa más en los pacientes mayores que en aquellos más jóvenes, interpretándose que con el progreso de la enfermedad aumenta la HVI<sup>28</sup>.

Además de la HVI, en los pacientes con acromegalia, se evidencia fibrosis intersticial en el miocardio<sup>38</sup> y degeneración miofibrilar, siendo considerada una característica patológica típica de la miocardiopatía de los pacientes con acromegalia, observándose en el 90% de los casos la hipertrofia y entre el 50 al 75%, la fibrosis.

Arritmias cardíacas y muerte súbita pueden suceder por cambios degenerativos a nivel del nodo sinoauricular. Anormalidades electrocardiográficas se observan en casi el 50% de los pacientes, éstas pueden ser: desviación del eje a la izquierda, ondas Q a nivel septal, depresión del ST-T, dispersión anormal del QT y defectos de conducción. También pueden observarse extrasístoles supraventriculares y ventriculares, así como enfermedad del nodo sinusal. El 25% de los pacientes acromegálicos presenta bradicardia sinusal.

La disfunción sistólica y la diastólica son menos frecuentes que la HVI, observándose en un tercio y la mitad de los pacientes, respectivamente.

El control de los niveles de GH y de IGF-1, ya sea bajo tratamiento quirúrgico o médico, ha demostrado mejorar las disfunciones metabólicas, mejorar el cuadro clínico, así como la estructura y funcionalidad miocárdica<sup>39</sup>. Con el tratamiento médico, se observa una rápida reducción en cuanto a la HVI, con una tardía acción sobre la masa cardíaca, que se presentan a partir del año de tratamiento<sup>40,41</sup>.

La reversión de la HVI y la mejoría de la disfunción diastólica depende, no solamente, del estricto control hormonal, sino también del control concomitante de los factores de riesgo y de las complicaciones metabólicas, así como de la edad del paciente y de los años con hipersecreción de GH y de IGF-1 sin tratamiento<sup>42</sup>.

### La acción de la GH/IGF-1 y factores de riesgo

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los eventos cerebrovasculares y cardiovasculares llevan a la

muerte a los pacientes con acromegalia<sup>43,44</sup>.

Cuando se aplica el *score* de Framingham y la detección precoz de calcio por TAC, los pacientes con acromegalia presentan un 41% de riesgo de aterosclerosis coronaria<sup>45</sup>.

La IGF-1 y la GH producen HTA e intolerancia a la glucosa con la consecuente remodelación cardíaca. La hipersecreción de GH induce resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa entre el 29 al 45% de los casos y entre el 10 al 20% diabetes. En los pacientes acromegálicos, no diabéticos, la hipersecreción de GH está asociada con una exagerada respuesta a la insulina ante la administración de glucosa endovenosa, en cambio en aquellos diabéticos o con intolerancia a la glucosa, la respuesta a la insulina es inadecuada debido a la resistencia insulínica.

Los pacientes con acromegalia presentan HTA entre un 15-50%<sup>46,47</sup>, debido a mecanismos potencialmente patogénicos, tales como la retención de sodio y agua, la disfunción vasomotora periférica y la disfunción endotelial<sup>48-52</sup>. También se observa aterosclerosis y enfermedad coronaria en aproximadamente el 10% de los pacientes.

La HTA y la intolerancia a la glucosa son los factores más agravantes en la miocardiopatía de esta patología, dado que la HVI se encuentra en mayor magnitud en aquellos con acromegalia y estos factores de riesgo.

La HTA está relacionada íntimamente con la hipersecreción de la GH. Varios mecanismos podrían explicar el aumento en la resistencia periférica, tales como: mayor respuesta a la angiotensina II, retención de agua y sodio, aumento del volumen minuto<sup>53-56</sup>.

Como regla general, la severidad de la HTA y de las anomalías cardíacas está en relación directa con la hipersecreción de GH, la cual explicaría la resistencia al tratamiento convencional para la IC en este grupo de pacientes.

La hipertrigliceridemia se evidencia entre el 19 al 44% de los pacientes acromegálicos. Hay una correlación entre la hipertrigliceridemia y la respuesta de la insulina ante la glucosa. Las actividades de la lipasa hepática y la lipoproteína lipasa se encuentran disminuidas en la acromegalia. Luego de la normalización de la GH, las actividades de estas enzimas se incrementan.

No se hallaron evidencias respecto a alteraciones de la colesterolemia.

### Los análogos de la somatostatina y la función cardiovascular

Se utilizan para el tratamiento de la acromegalia los análogos de la somatostatina.

Los efectos de los análogos de la somatostatina han sido evaluados no solamente en la supresión y normalización de los niveles de GH/IGF-1; sino también en la morbilidad de la miocardiopatía<sup>36</sup>. Los análogos pueden mejorar tanto los parámetros funcionales como estructurales en la acromegalia.

Como se observó anteriormente, la HVI es una de las características más distintivas a nivel cardiovascular, en el

paciente acromegálico<sup>57,58</sup>. Se ha visto una acción importante de los análogos en cuanto a mejoría en el volumen de fin de sístole, debido a una disminución en la pared posterior del VI y del *septum* interventricular<sup>59-63</sup>.

La reducción que generan en cuanto a la HVI produce una mejoría en cuanto a la función diastólica.

También los análogos han demostrado reducción en la frecuencia cardíaca, esto podría ser debido a un efecto sobre el sistema nervioso autónomo, dado que en los pacientes con acromegalia se observa un aumento del tono vagal<sup>64</sup>.

En pocos estudios, se ha demostrado que los análogos mejoran la fracción de eyección, por el contrario otros estudios no han hallado un incremento en la contractilidad miocárdica<sup>65,66</sup>. La disfunción diastólica mejora con el tratamiento, en especial en los jóvenes<sup>67-71</sup>.

Otros de los beneficios de los análogos es el incremento en la duración de la actividad física. Se puede concluir que los análogos mejoran la función cardíaca en los acromegálicos.

El estricto control en las concentraciones de GH/IGF-1 mejora la función miocárdica.

Las recuperaciones en el *septum* interventricular, en la pared posterior del ventrículo izquierdo (VI) y en su masa ventricular mejoran a medida que desciende el valor de la IGF-1.

### Disfunción endotelial y la microcirculación en la acromegalia

Tal como sucede en otras enfermedades metabólicas que generan alteraciones cardiovasculares, en la acromegalia se puede observar los cambios morfológicos en la microcirculación<sup>72,73</sup>. La importancia en la alteración en la microcirculación, es debido a que los capilares representan un área vascular crítica en la función de los órganos.

En el paciente acromegálico, hay un aumento en la tortuosidad de los capilares y una disminución en la densidad y en la longitud comprada con el grupo control. En esta enfermedad se observa una reducción en la densidad de los capilares asociado, posiblemente, a una desaturación de la oxihemoglobina, generalmente por apnea del sueño, desencadenando una situación de hipoxia periférica. Por ende, la tortuosidad observada en este tipo de paciente, puede ser una reacción a la hipoxia periférica<sup>74,75</sup>.

La capiloscopía ungüeal es un método *in vivo* y no traumático, que permite evaluar los aspectos morfológicos y funcionales de los capilares cutáneos. Es utilizado en las etapas precoces de la esclerodermia y en otras enfermedades conectivas, también se lo utiliza en aquellas enfermedades en donde se encuentran alteraciones funcionales y anatómicas de la microcirculación<sup>76-81</sup>. Es una técnica no invasiva, reproducible, de bajo costo, y altamente sensible, por ende muy útil en el diagnóstico temprano y en el posterior monitoreo de la microangiopatía.

La capiloscopía puede reflejar la acción periférica de la

GH y de la IGF-1. Se ha demostrado que la GH aumenta la producción del pro colágeno tipo 1 y la fibronectina. Estos hallazgos sugieren que existe una la acción directa de la GH o, indirecta, mediada por la IGF-1 sobre la estructura anatómica de las paredes de los vasos sanguíneos.

Tanto las evidencias a nivel morfológico como a nivel experimental, demuestran una acción específica directa de la acromegalia sobre la microcirculación y no debido a las comorbilidades asociadas<sup>72,73</sup>.

Aun queda en duda el pronóstico de estos pacientes, ya que los que se hallan en remisión, desde el punto de vista hormonal, persisten con daño vascular a nivel de la microcirculación.

En los pacientes con deficiencia de la GH, se observa una disfunción endotelial y una aterosclerosis prematura, demostrada por una reducción en la dilatación mediada por el endotelio<sup>82,83</sup> y un incremento en el grosor de la íntima media.

Se ha demostrado que la IGF-1 es mitogénica para las células del músculo liso y que la infusión de IGF-1 estimula la proliferación de músculo liso vascular en la íntima media de la aorta en ratas luego de una injuria producida por catéter balón<sup>84</sup>. Además genera un *up regulation* de los receptores, tal como el de la angiotensina II y de los alfa adrenorreceptores<sup>85,86</sup>. Contrariamente, la IGF-1 ha demostrado tener una acción beneficiosa en el sistema cardiovascular, aumentando la producción del óxido nítrico (ON) y produciendo vasodilatación arterial<sup>87</sup>, disminuyendo de esta manera la presión arterial.

El tratamiento con IGF-1 aumenta la transcripción y por ende la expresión de la molécula de adhesión 1<sup>88</sup>, el aumento en la expresión de las moléculas de adhesión es una característica típica de las disfunciones endoteliales<sup>89</sup>.

La prevalencia de enfermedad coronaria no ha sido totalmente estudiada debido a la necesidad de realizar procedimientos invasivos como es la cinecoronariografía, pero distintos análisis han informado una prevalencia de la misma entre el 3 al 37%<sup>90</sup>. Un estudio ha demostrado que la incidencia de un infarto agudo de miocardio (IAM) en acromegálicos fue del 23%<sup>21</sup>; sin embargo, algunos de los estudios con autopsias no han demostrado un incremento en la prevalencia, y en otros se ha hallado en autopsias que: el 11% tenían enfermedad coronaria severa, el 15% cicatrices compatibles con IAM, el 24% una significativa aterosclerosis en la aorta, el 27% presentaban un aumento en el grosor de los vasos intramurales coronarios sin necesariamente estar relacionadas con una cicatriz miocárdica<sup>91</sup>.

Aunque se ha demostrado que los pacientes con acromegalia mueren prematuramente de enfermedad cardiovascular, a pesar de que algunos de los factores de riesgo se encuentran disminuidos tales como la proteína C reactiva y el colesterol total<sup>92,93</sup>.

En los pacientes sin HTA, se observó un aumento en el grosor de la pared arterial, hallándose una hipertrofia en los vasos sanguíneos de los pacientes con acromegalia activa<sup>94</sup>.

No hubo correlación entre el grosor de la pared con el



peso corporal o el índice masa corporal, pero sí una clara relación entre el grosor y el nivel de IGF-1.

Los receptores de IGF-1 se encuentran en la pared endotelial y en el músculo liso en animales, la IGF-1 ha demostrado estimular el crecimiento de las células musculares lisas<sup>95,96</sup>, el cual puede influenciar en la estructura vascular.

La hipertrofia vascular también se ha demostrado en los pacientes con diabetes, nuevamente sugiriendo una importante influencia de los factores humorales de crecimiento, sobre la estructura vascular<sup>97,98</sup>.

En la acromegalia, la IGF-1 disminuye con el tratamiento y así también la regresión de la pared vascular<sup>99</sup>, aunque no regresando totalmente a la normalidad.

Funcionalmente, no es tan clara la disfunción contráctil, y se interpreta que en los pacientes con acromegalia la respuesta de los vasos sanguíneos frente a la noradrenalina es normal. La disfunción endotelial que se observa es independiente de la dislipemia, de la presión arterial o de la intolerancia a la glucosa, pues se debe a un efecto directo de la enfermedad<sup>100</sup>.

La presencia de placas ateroscleróticas, también, ha sido demostrada en los pacientes con acromegalia activa.

Se ha observado un número importante de anomalías vasculares en el paciente con acromegalia, como se mencionó con anterioridad, que incluye cambios pre-ateroscleróticos de la íntima media de las arterias carotídeas<sup>101,104</sup>, una reducción en la reactividad vascular cutánea en los vasos de pequeña resistencia<sup>102</sup> y una alteración en la vasodilatación, mediada por el flujo en la pared de la arteria braquial<sup>103</sup>.

Los pacientes con acromegalia activa presentan un incremento en la rigidez arterial<sup>104</sup>, por el contrario aquellos pacientes que se hallan curados en cuanto a los niveles hormonales, su función arterial no difiere con el grupo control.

La rigidez arterial se debe a los profundos cambios a nivel arterial sobre la onda de presión secundariamente a cambios estructurales y funcionales, tanto en las grandes como en las pequeñas arterias<sup>105</sup>.

La IGF-1 tiene propiedades vasorreguladoras a través de una vía de L-arginina/ON. Las células endoteliales poseen un sitio de unión para la IGF-1. En estudios *in vitro* en animales, se observó que la IGF-1 es un vasodilatador dependiente del endotelio<sup>106,107</sup>.

En humanos, la vasodilatación mediada por la IGF-1 puede ser bloqueada por L-N monometilarginina<sup>108</sup>, de esta manera se infiere que la vasodilatación producida por la IGF-1 es mediada por ON.

Entonces, se debería esperar que en el paciente con acromegalia y con niveles incrementados de IGF-1, se observara un aumento en la *compliance* arterial medida a través del ON, pero lo que se halla es realmente la acción opuesta, lo que podría interpretarse, que existen otros factores debido a anomalías vasculares que se observan en esta enfermedad<sup>109,110</sup>. En los pacientes con acromegalia curada, estos cambios se atenúan, y parcialmente, se revierten luego de la supresión del eje

GH/IGF-1, sugiriendo que hay un componente funcional en la rigidez arterial relacionada con un efecto directo del exceso de GH, en la función vascular.

## GH y aparato respiratorio

Los *test* pulmonares se encuentran alterados en ambos sexos con aumento de la GH. La capacidad pulmonar se incrementa en el 81% de los varones y en el 56% de las mujeres, el 36% de los pacientes presenta estrechamiento de las vías aéreas inferiores y el 26% presenta estrechamiento en las vías aéreas superiores. Es probable que el estrechamiento de las vías aéreas, sumada a la apnea del sueño, sea la causa del aumento de la morbi-mortalidad de causa pulmonar.

Debido a los cambios anatómicos y estructurales debe prepararse en forma adecuada al paciente ante una anestesia, utilizando un laringoscopio con fibra óptica y un cuidadoso monitoreo.

Muchos pacientes acromegálicos presentan apnea obstructiva, los síntomas pueden incluir tendencia al sueño diurna, ronquidos, episodios de apneas nocturnas. El síndrome es diagnosticado mediante una polisomnografía, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. El tratamiento de la acromegalia no necesariamente soluciona la apnea del sueño, que lleva a la hipertensión pulmonar y hace que las causas pulmonares sean una de las fuentes principales de mortalidad<sup>28</sup>.

## GH y metabolismo fosfocálcico

Se produce un incremento en los niveles de 1,25 (OH) D<sub>3</sub> (1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol) debido a una estimulación de la actividad renal de la 1 alfa hidroxilasa. La consecuencia es un aumento en la absorción intestinal de calcio e hipercalciuria, los niveles de calcio plasmático son normales, excepto que se asocie con hiperparatiroidismo. La GH aumenta la reabsorción de fosfato a nivel tubular, generando hiperfosfatemia en aproximadamente la mitad de los pacientes. Los trastornos metabólicos mejoran al nivelarse los valores de GH.

La urolitiasis aparece entre el 6 y el 22% de los pacientes. La presencia de osteoporosis no se evidencia a menos que se asocie la acromegalia con hipogonadismo.

## GH y aparato neuromuscular

Aunque el paciente acromegálico impresiona tener una adecuada musculatura generalmente la misma es débil. Los cambios estructurales óseos a nivel de la columna vertebral pueden producir compresiones radiculares, estenosis espinal y un síndrome que se asemeja a la esclerosis lateral amiotrófica. También puede observarse túnel carpiano como se mencionó anteriormente.

## GH y patología gastrointestinal

En la acromegalia se evidencia un aumento en la prevalencia de pólipos colónicos entre un 22 a un 65%, indicando un incremento en desarrollar cáncer colónico.

También, se ha visto aumento en la incidencia de tumores gastrointestinales. Según las distintas series, tres de 12 pacientes desarrollaron cáncer de colon y dos de 48 cáncer gástrico.

Los pólipos colónicos aparecen en estos pacientes en grupos etarios más precoces que la población general, 50 versus 59 años, respectivamente, y con mayor incidencia de evolucionar a cáncer si presentan antecedente de cáncer de colon en la familia.

## Evaluación bioquímica en la acromegalia

Las concentraciones de GH se encuentran aumentadas, pero la fluctuación es poca en el paciente con acromegalia. Para poder evaluar la forma de liberación de GH, se realizan extracciones sanguíneas durante 24 horas, tomando las muestras cada 5 ó 20 minutos.

Los pacientes con acromegalia tienen un aumento entre 10 a 15 veces en la concentración total de GH en 24 horas, el número de pulsos de GH durante las 24 horas está aumentado de 2 a 3 veces en comparación a la población general, y la concentración basal de GH se encuentra aumentada entre 16 y 20 veces. Como la medición cada 5 ó 10 minutos sólo puede ser aplicada bajo estudios de investigación, en la práctica se realizan dos tipos de mediciones: la IGF-1 y el *test* de tolerancia a la glucosa.

La IGF-1 es el mejor estudio de *screening* en la acromegalia, y su elevación hace pensar en una excesiva secreción de GH, excepto en el embarazo y la pubertad, donde el aumento es fisiológico. Otras circunstancias en las cuales no son útiles su dosaje son: la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática, la diabetes no controlada, la desnutrición, la anorexia y el tratamiento con estrógenos.

La IGF-1 refleja la secreción global de GH durante las 24 horas, porque varía mínimamente durante el día. La concentración de IGF-1 varía con la edad y el sexo, y declina con la edad al igual que la GH. La IGF-1 puede utilizarse como *screening*, como índice de la actividad de la enfermedad y para evaluar la eficacia en el tratamiento.

El *test* de la tolerancia a la glucosa consiste en una ingesta de 75 a 100 gramos de glucosa y la toma de muestra sanguínea a los 30, 60, 90 y 120 minutos, luego se dosa la GH y la glucemia.

Con el *test* de tolerancia a la glucosa, no se observa la disminución de los valores de GH plasmáticos a menos de 1 ug/L, usando el método de IRMA, luego de la sobrecarga a la glucosa.

Con el método ultrasensible para medir la GH, la GH disminuye a menos de 0,71 ug/L en las mujeres normales

y menos de 0,06 ug/L en los varones. En los individuos sin la enfermedad, los niveles de GH disminuyen a menos de 2 ug/L con tan solo 50 gramos de glucosa. En los pacientes con acromegalia, los niveles de GH no se modifican.

Los diagnósticos diferenciales en la acromegalia incluyen la hipersecreción de GH a partir de una glándula hipofisaria hiperplásica sobrestimulada por un tumor hipotalámico (eutópico) o por un tumor periférico productor (ectópico) de hormona liberadora de GH (GHRH). Hay un caso documentado de acromegalia asociado con secreción ectópica de GH, a partir de un tumor pancreático. Más del 99% de los casos es debido a un tumor hipofisario, pero es importante realizar el diagnóstico correcto porque el tratamiento debe ser dirigido a la lesión primaria. Lamentablemente, los estudios con imágenes no pueden diferenciar un agrandamiento hipofisario producido por un adenoma o por una hiperplasia. Una lesión en masa en el hipotálamo en un cuadro de acromegalia, presumiblemente sugiere una secreción de GHRH ectópica por un tumor hipotalámico. La secreción ectópica de GHRH es más frecuente que la eutópica, la secreción ectópica de GHRH debe ser sospechada en los pacientes con acromegalia y con elevación circulante de los valores de GHRH.

En los individuos sanos, los valores de GHRH deben ser inferiores a 100 ng/L, en cambio en los pacientes con acromegalia por una secreción ectópica de GHRH, los valores son en microgramos por litro. Si el paciente tiene un elevado nivel de GHRH, se debe sospechar de un tumor hipotalámico o periférico. Pero como la secreción de GHRH puede ser secretada en forma pulsátil, aun en los tumores, una elevación modesta de GHRH no debe descartar una secreción ectópica de GHRH. Los sitios periféricos más probables son páncreas, pulmón, timo, glándula adrenal o el tracto gastrointestinal, debe considerarse la realización de una TAC, una resonancia magnética nuclear (RMN) sistémica y un SPECT con octreótido (potente octapéptido análogo de la somatostatina) ya que existen casos que a pesar de utilizar todos estos estudios no se halla la fuente productora.

## Test genéticos

Cuando hay antecedentes en la familia de acromegalia y/o en los pacientes jóvenes con gigantismo, debería ser buscado la existencia de la mutación al gen AIP (*aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*).

En caso de hiperparatiroidismo primario o tumores endocrinos gastropancreáticos, se debería buscar una neoplasia endocrina múltiple (NEM 1) y la búsqueda del gen *menin*.

La acromegalia también puede formar parte del síndrome Mc. Cune-Albright (rara enfermedad de origen genético que afecta a los huesos y a la pigmentación de la piel, pudiendo además, producir cambios hormonales y adelantar la pubertad) o del complejo Carney (síndrome



genético heredo-dominante caracterizado por pigmentación de la piel con manchas, hiperactividad endocrina y mixomas, siendo sus manifestaciones: acromegalia, tumores testiculares y de tiroides, y aumento de hormona adrenocorticotropa -ACTH- independiente de síndrome de Cushing).

## Acromegalia e insuficiencia cardíaca

Aunque la disfunción diastólica en los pacientes con acromegalia puede determinar en IC en un subgrupo de pacientes, la falla sistólica es la causa más frecuente de la misma secundariamente a una cardiomiopatía congestiva dilatada. El pronóstico de los pacientes con IC era malo hasta los años '80 (elevada mortalidad anual) y el tratamiento de la acromegalia resultaba ineficiente. El advenimiento de los agonistas de la somatostatina (octreótido) generan una marcada mejoría de la función cardíaca en algunos pacientes con IC, pero el seguimiento fue corto (no mayor a tres años)<sup>111,112</sup>.

En algunas series, la relación mortalidad/trasplante fue del 25% al año y del 37,5% a los 5 años, índices similares a los encontrados por otras causas de IC<sup>113-115</sup>, sugiriendo que el tratamiento específico de la acromegalia no modificaba el pronóstico de la IC, cuando la miocardiopatía aparece asociada a la disfunción sistólica.

Una vez que la IC aparece, la HVI y la dilatación cardíaca pueden ser irreversibles, el tratamiento que descende o normaliza la GH no mejora las anormalidades estructurales, a diferencia de las etapas precoces de la enfermedad, donde el tratamiento adecuado retrograda la hipertrofia, la disfunción diastólica y la tolerancia al ejercicio. En las etapas avanzadas de la enfermedad, la fibrosis, las arritmias y las anormalidades de las válvulas se tornan irreversibles. La prevalencia de las arritmias en el acromegálico probablemente esté subestimada<sup>116-120</sup>.

El tratamiento con diuréticos puede tener un efecto sinérgico benéfico sobre el estado cardíaco. El tratamiento específico de la IC con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los beta bloqueantes son útiles para evitar la remodelación cardíaca y reducen la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con IC de diversas causas<sup>121-123</sup>.

Aun queda por establecer si el tratamiento específico de la acromegalia tiene alguna utilidad sobre el impacto de la función contráctil cardíaca.

El manejo intensivo de estos pacientes (consultas médicas frecuentes, consejos en la alimentación, verificación de la adherencia al tratamiento, tratamiento de las comorbilidades) contribuye a mejorar el resultado vital de los mismos. Además el tratamiento de las arritmias mejora la función sistólica<sup>124</sup>.

La IC en la acromegalia es una infrecuente complicación que aparece en menos del 3% de los pacientes, el pronóstico es variable. Cuando el episodio es agudo, secundario a una crisis hipertensiva o a una arritmia, genera una IC

transitoria, por lo tanto la recuperación miocárdica es rápida bajo el tratamiento efectivo de la acromegalia. Por el contrario, los pacientes con IC por cardiomiopatía dilatada crónica y disfunción sistólica del VI, presentan un peor pronóstico similar a los pacientes con otras causas de IC.

## Tratamientos en la acromegalia

### El rol de la neurocirugía

La completa remoción quirúrgica del tumor secretante de GH genera un control hormonal en la acromegalia y mejorar los cambios del tejido blando.

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para los microadenomas intraselares, los macroadenomas no invasivos, o cuando el tumor produce síntomas de compresión. En el primer caso, genera una normalización de la IGF-1 entre el 75-95% de los casos. Generalmente, el tratamiento de los tumores menores a 2 cm está asociado a mejoría en la calidad de vida<sup>125</sup>.

Las contraindicaciones para la cirugía son: severa cardiomiopatía o severa enfermedad pulmonar.

Aproximadamente entre el 40-60% de los macroadenomas no son controlados únicamente con la cirugía. El tratamiento de estos tumores consiste en el tratamiento médico inicial o resección quirúrgica, seguida de tratamiento médico y/o radiación para aquellos tumores residuales.

### Tratamiento médico

Actualmente nos encontramos con tres clases de fármacos: los agonistas dopaminérgicos, los ligandos de los receptores de la somatostatina (SRL) o análogos de la somatostatina, y los antagonistas del receptor de la GH.

#### *Análogos de la somatostatina*

Los SRL actúan a través de los receptores de la somatostatina 2 y 5 principalmente, llevando a una disminución en la secreción de GH<sup>126</sup>.

Indicaciones:

- 1- Como primera línea cuando las probabilidades por resolución quirúrgicas son bajas<sup>127-131</sup>.
- 2- Luego del tratamiento quirúrgico, cuando no se logra alcanzar el control bioquímico.
- 3- Previo a la cirugía para mejorar las comorbilidades<sup>132</sup>.
- 4- Para control de la enfermedad entre la aplicación de la radioterapia, debido a que el control por la radioterapia se obtiene varios años después.

Los SRL son efectivos para el control de la hipersecreción de GH/IGF-1 y en la reducción del tamaño tumoral. Los estudios a largo plazo indican que aproximadamente el 70% de los que reciben SRL tienen niveles de GH inferiores a 2,5 ng/mL y valores dentro de la normalidad para IGF-1, el máximo beneficio se alcanza luego de 10 años de tratamiento<sup>127,133</sup>.

En aproximadamente un 75% de los pacientes acromegálicos que reciben SRL se observa más de un 20% de disminución del tamaño tumoral<sup>129, 134</sup>.

Las drogas de este grupo utilizadas son el octreótido y el lanreótido<sup>135</sup>.

### **Antagonistas del receptor GH**

El único utilizado en la actualidad es la pegvisomant para el tratamiento de la acromegalia.

Las indicaciones son las siguientes:

1- En pacientes que presentan IGF-1 persistentemente alta a pesar de utilizar otros tratamientos.

2- Como monoterapia o conjuntamente con los SRL.

El pegvisomant es altamente efectivo en los pacientes con acromegalia y mejora claramente la calidad de vida para aquellos que necesitan tanto los SRL como el pegvisomant para el control bioquímico<sup>136</sup>.

El pegvisomant bloquea la dimerización del receptor GH, inhibiendo de esta manera la síntesis de IGF-1<sup>137</sup>, demostrando la normalización de la IGF-1 en más del 90% de los pacientes con acromegalia activa y del 80% de los pacientes sin respuesta adecuada ante la cirugía o aquellos resistentes a los análogos<sup>138</sup>. El pegvisomant revierte la HVI, mejora la función diastólica y sistólica, este efecto tiene un impacto clínico importante dado que en la mayoría de los pacientes, como se mencionó anteriormente, presentan IC.

La combinación de SRL y antagonistas del receptor de GH podría utilizarse en los pacientes acromegálicos con resistencia a otras modalidades de tratamiento, pacientes que no logran alcanzar el objetivo bioquímico posterior al tratamiento quirúrgico, o para mejorar costo-beneficio en los pacientes que requerirían alta dosis de pegvisomant como monoterapia. El pegvisomant reduce la presión arterial diastólica y mejora la resistencia a la insulina en aquellos pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa<sup>139-141</sup>.

### **Agonistas de la dopamina**

Sólo la cabergolina es eficaz entre el grupo de los agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la acromegalia, siendo su acción limitada con una eficiencia de sólo el 10%.

Indicaciones:

1- Puede utilizarse cuando el paciente no puede ser inyectado, debido a que por el momento es la única medicación por vía bucal.

2- Luego de la cirugía (muy raramente de primera línea), en determinados pacientes que presentan elevado valor de prolactina y/o modesta elevación de GH y de IGF-1.

3- Como tratamiento adyuvante de los SRL.

Se sabe que altas dosis de cabergolina (mayores a las utilizadas para tumores hipofisarios) durante un tiempo prolongado, en pacientes con enfermedad de Parkinson, produce enfermedad valvular cardíaca<sup>142,143</sup>.

### **Tratamiento con radioterapia**

Debe ser reservado como tercera línea de tratamiento, ocasionalmente como segunda línea de tratamiento pero raramente como primera línea.

Aquellos pacientes que no pudieron lograr un control del crecimiento del tumor o la normalización de los niveles de hormonas mediante la cirugía y/o tratamiento médico pueden tratados con radioterapia.

La radioterapia convencional puede disminuir los valores de GH y normalizar los valores de IGF-1 en un 60% de los pacientes, pero la respuesta máxima se alcanza entre 10 a 15 años luego de realizado el tratamiento.

Las limitaciones mayores para usar la radioterapia son los efectos adversos, más aún teniendo en cuenta a otros tratamientos para poder ser utilizados. El hipopituitarismo se observa en más del 50% de los pacientes que la reciben, también se puede observar, aunque con menor frecuencia, trastornos visuales. Además puede desencadenar tumores cerebrovasculares<sup>145-154</sup>.

Debe ser cauteloso su uso en pacientes jóvenes debido a que puede conllevar defectos neurocognitivos.

### **Control de comorbilidades**

Además del tratamiento para la hipersecreción de la GH/IGF-1, deberán ser tratadas las comorbilidades para el impacto en la calidad de vida y la mortalidad, incluyendo: artropatía, hipertensión arterial, enfermedad obstructiva pulmonar, hipertensión pulmonar, diabetes, cardiomiopatía, pólipos colónicos, bocio y cefalea<sup>144</sup>.

## **Monitoreo en el paciente con acromegalia**

### **Respuesta a través de marcadores bioquímicos**

Tanto la GH como la IGF-1 deben ser medidos para evaluar la respuesta al tratamiento médico excepto que el paciente se halle bajo tratamiento con antagonistas del receptor de la GH, en este último caso sólo la IGF-1 debe ser medida.

La medición de la GH, ante la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG), debe realizarse entre el tercer y sexto mes luego de la cirugía. Excepto, en aquellos pacientes bajo tratamiento con SRL<sup>155-156</sup>.

En los antiguos estudios, se tomaba un nivel de corte menor de 5 ug/litro como criterio curativo de la acromegalia, en la actualidad se utiliza el valor de GH menor a 2,5 ug/litro y un valor normal de IGF-1 para definir como curación de la acromegalia<sup>157-160</sup>. Cuanto menor sea el valor de GH y de IGF-1 menor será la mortalidad, esto demuestra que el predictor más relevante de mortalidad en la acromegalia es el valor bioquímico.

Como regla general, para definir una favorable respuesta al tratamiento, el valor de GH debe ser menor a 1,0 ng/mL durante la POTG.

El valor de corte de la GH difiere según los centros; un valor menor a 0,4 ng/mL es concordante con una remisión, pero un valor menor a 2,5 puede hablar de una expectativa de vida dentro de la normalidad.

Las decisiones terapéuticas pueden ser tomadas a través

de los valores de GH y de IGF-1, si ambas se encuentran elevadas entonces se deberá plantear la posibilidad de realizar un segundo tratamiento, si son discrepantes entonces se deberá aplicar el juicio clínico.

La RMN deberá realizarse a los 3-4 meses y de 3-6 meses de haberse realizado el tratamiento quirúrgico o tratamiento médico, respectivamente.

Si fuera el tratamiento con SRL, en la mayoría la disminución del tamaño tumoral ocurre en menos de un año, pero si la respuesta al tratamiento médico no es adecuada debería realizarse una RMN a los 6 meses. Si se realizara tratamiento con bloqueador del receptor de GH, la RMN se realizará a los 6 meses y se repetirá al año, por el riesgo al crecimiento tumoral.

## **Función hipofisaria**

Luego de 3 meses de la cirugía, debe medirse la función hipofisaria, si se encuentra dentro de la normalidad no es necesario reiterarla, no así en el caso de la radioterapia que genera hipopituitarismo a los 10 años<sup>148,161</sup>.

En los pacientes que reciben tratamiento médico, el análisis de la función hipofisaria será según criterio clínico.

## **Ecocardiograma**

En los pacientes sin antecedentes cardiovasculares, el ecocardiograma se deberá realizar antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes portadores de miocardiopatía deberán ser evaluados por un cardiólogo.

## **Alteraciones del sueño**

En los acromegálicos, la apnea obstructiva del sueño aparece en el 25 al 60% de los pacientes, por ello deberán evaluarse las alteraciones del sueño y derivarse a un neumonólogo en el caso correspondiente.

## **Colonoscopia**

Debe realizarse en todos los pacientes con diagnóstico de acromegalia<sup>162-164</sup>.

## **Pronóstico en el paciente con acromegalia**

El riesgo de mortalidad en el paciente con acromegalia está relacionado íntimamente con la sobreproducción de GH, así como con los factores relacionados con el tratamiento y con el hipopituitarismo que muchas veces lo acompaña. En los pacientes con acromegalia, como se mencionó anteriormente, hay un retraso en el momento del diagnóstico y por ende una prolongación del tiempo en que el paciente está expuesto a la sobreproducción de la GH. Como el exceso de GH está relacionado con un aumento en el riesgo cardiovascular debido a la HVI, la disfunción diastólica, la insuficiencia valvular, la resistencia a la insulina, la dislipemia y la obesidad, ante el

mayor tiempo de exposición de la hipersecreción de la GH, habrá mayor mortalidad. Estas comorbilidades contribuyen a un incremento en la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular<sup>165,166</sup>.

Ciertos aspectos en el tratamiento también pueden modificar la mortalidad, como la cirugía transesfenoidal que se acompaña de una mortalidad perioperatoria del 0,9%<sup>167,168</sup>.

En cuanto al tratamiento con radioterapia, la mortalidad difiere según los distintos estudios.

El hipopituitarismo, que habitualmente acompaña a los pacientes que tienen acromegalia (entre un 10-40% de los casos), también se asocia a un incremento en la mortalidad<sup>169-172</sup>.

El metaanálisis general de la mortalidad demuestra que en el paciente con acromegalia se encuentran incrementadas todas las causas de mortalidad, alcanzando un incremento del 32% de la mortalidad global. Aún falta por determinar si la curación completa de esta enfermedad disminuiría o no la mortalidad<sup>173</sup>.

## **Conclusión**

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, pero su diagnóstico temprano evitaría el daño cardiovascular. La hipersecreción de la GH/IGF-1 produce HVI, falla diastólica y sistólica que puede finalizar en un cuadro clínico florido de IC. Además, el exceso de esta hormona genera una alteración metabólica con hiperinsulinemia, dislipemia, hipertensión arterial, obesidad, hipertensión pulmonar, etc. Estas comorbilidades llevan a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular y total. El efecto clínico de la GH/IGF-1 puede aparecer insidiosamente por muchos años y las complicaciones multiorgánicas son, lamentablemente, frecuentes y el paciente fallece prematuramente de enfermedad cardiovascular, de etiología pulmonar o de neoplasias intestinales.

Por ello es fundamental realizar el diagnóstico precoz y el trabajo multidisciplinario entre profesional clínico, cardiólogo, endocrinólogo, neumonólogo y neurólogo, para evitar las complicaciones ante la exposición prolongada de la GH.

Gracias al advenimiento de los agonistas de la somatostatina se observa una marcada mejoría en el cuadro clínico del paciente.

## **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflicto de interés.

## **Referencias bibliográficas**

1. Minkowski O. Uber einen Fall von Akromegalic. Berl Klin Wochenschr 1887;24:371-374.
2. Marie P, de Souza-Leite JD. Essays on acromegaly. London: New Sydenham Society: 1891.
3. Trainer P. Editorial: Acromegaly-consensus. What Consensus. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(8):3434-3536.

4. Nachtigall L, Delgado A, wearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Changing Patterns in Diagnosis and Therapy of Acromegaly over Two Decades. *J Clin Endocr Metab* 2008;93 (6):2035-2041.
5. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:71-79.
6. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A. Epidemiology and long term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988;223:327-235.
7. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1990;59:55-62.
8. Extabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993;16:181-187.
9. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
10. Daly AF, Petrossians P, Beckers A. An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2005;28(Suppl):67-69
11. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:481-512.
12. Randall RV. Acromegaly and gigantism. In: De Groot LJ, ed. *Endocrinology (vol1)*. Philadelphia: WB Saunders, 1989:330-350.
13. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985;312:9-17.
14. Reichlin S. Etiology of Acromegaly from the neuroendocrine point of view: a history perspective. In: Robbins RJ, Melmed S. *Acromegaly a century of scientific and clinical Progress*. New York: Plenum 1987:7-15.
15. Asa SL, Kovacs K, Thorner M, et al. Immunohistological localization of growth hormone-releasing hormone in human tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:423-427.
16. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:95-102
17. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-299.
18. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1551-1557.
19. Sheppard MC. The critical parameters in GH excess. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(Suppl):92-95.
20. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Eguchi K. Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly-a 10-year follow-up survey. *Endocr J* 2003;50:163-172.
21. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Palmela P, Salmi J, Stenman U, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 4081-4086.
22. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-3426.
23. 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;90:197-208.
24. Beauregard C, Troung U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (oxf)* 2003;58:86-91.
25. Ezzat S, Melmed S. Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:245-249.
26. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597-614.
27. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-2573.
28. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-152.
29. Melmed S, Kleinberg D. Acromegaly. In *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed. Edited by P. Reed Larson et al. Philadelphia: Saunders, 2009.
30. M. Dekkers, N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. A. Romijn and J. P. Vandenbroucke. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):61-67.
31. Mathews LS, Enberg B, Norstedt G. Regulation of rat growth hormone receptor gene expression. *J Biol Chem* 1989;264: 9905-9910.
32. Guse AH, Kiess W, Funk B, Kessler U, Berg I, Gercken G. Identification and characterization of insulin-like growth factor receptors on adult rat cardiac myocytes: linkage to inositol 1,4,5-trisphosphate formation. *Endocrinology* 1992;130:145-151.
33. Cittadini A, Stromer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP, Douglas PS. Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I in the rat. A combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation* 1996;93:800-809.
34. Lu C, Schwartzbauer G, Sperling MA, Devaskar SU, Thamotharan S, Robbins PD, McTiernan CF, Liu JL, Jiang J, Frank SJ, Menon RK. Demonstration of direct effects of growth hormone on neonatal cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2001;276:22892-22900.
35. Vetter U, Kupferschmid C, Lang D, Pents S. Insulin-like growth factors and insulin increase the contractility of neonatal rat cardiocytes in vitro. *Basic Res Cardiol* 1988;83:647-654.
36. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, Assayag P, Beckers A, Chanson P. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5308-5313.
37. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:137-154.
38. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR. Acromegaly and the heart: a clinical and pathologic study. *Ann Intern Med* 1951;34:1445-1456.
39. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003;24:272-274.
40. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, Cuocolo A, Bonaduce D, Salvatore M, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3132-3140.
41. Baldelli R, Ferretti E, Jaffrain-Rea ML, Iacobellis G, Minniti G, Caracciolo B, Moroni C, Cassone R, Gulino A, Tamburrano G. Cardiac effects of lanreotide, a slow release somatostatin analog in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:527-532.
42. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Landi ML, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue Octreotide. *Clin Endocrinol* 2003;58:169-176.
43. Orme SM, McNally RJQ, Catwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-2734.
44. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613-1617.
45. Cannavò S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, Fiumara F, Benvenega S, Trimarchi F. Acromegaly and coronaric disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3766-3772.
46. Vitale G, Pivonello R, Aurieemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:470-476.
47. Seely EW, Williams GH. The cardiovascular system and endocrine disease. In: Becker KL, ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: Lippincott; 1990:1496-1503.
48. Moller J. Effects of growth hormone on fluid homeostasis. Clinical and experimental aspects. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:55-74.
49. Chanson P, Meignien J-L, del Pino M, Coirault C, Merli I, Houdein L, Harris AG, Levenson J, Lecarpentier Y, Simon A, Chemla D. Decreased regional blood flow in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:725-731.
50. Maison P, Demolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli JF, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:445-451.
51. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, Lombardi G, Colao A. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3174-3179.
52. Ronconi V, Giacchetti G, Mariniello B, Camilletti A, Mantero F, Boscaro M, Vignini A, Mazzanti L. Reduced nitric oxide levels in acromegaly: cardiovascular implications. *Blood Press* 2005;14:227-232.
53. Dillely RJ, Schwartz SM. Vascular remodelling in the growth hor-

- mone transgenic mouse. *Circ Res* 1989;65:1233-1240.
54. Moore TJ, Thein-Wai W, Dluhy RG, Dawson-Hughes BF, Hollenberg NK, Williams GH. Abnormal adrenal and vascular responses to angiotensin II and an angiotensin antagonist in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:215-222.
55. Ludens GH, Back RR, Williamsen HE. Characteristics of the antinatriuretic action of growth hormone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969;130:1156-1158.
56. Thuesen L, Christensen SE, Weeke J, Orskov H, Henningsen P. A hyperkinetic heart in uncomplicated active acromegaly. Explanation of hypertension in acromegalic patients? *Acta Med Scand* 1988;223:337-343.
57. Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994;15:555-573.
58. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54: 137-154.
59. Lombardi G, Colao A, Ferone D, Marzullo P, Landi ML, Longobardi S, Iervolino E, Cuocolo A, Fazio S, Merola B, Sacca L. Cardiovascular aspects in acromegaly: effects of treatment. *Metabolism* 1996;45:57-60.
60. Pereira JL, Rodriguez-Puras MJ, Leal-Cerro A, Martinez A, Garcia-Luna PP, Gavilan I, Pumar A, Astorga R. Acromegalic cardiopathy improves after treatment with increasing doses of octreotide. *J Endocrinol Invest* 1991;14:17-23.
61. Merola B, Cittadini A, Colao A, Ferone D, Fazio S, Sabatini D, Biondi B, Sacca L, Lombardi G. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:790-793.
62. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med* 1992;117:719-726.
63. Hradec J, Kral J, Janota T, Krsek M, Hana V, Marek J, Malik M. Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog). *Am J Cardiol* 1999;83:1506-1509, A1508.
64. Resmini E, Casu M, Patrone V, Murialdo G, Bianchi F, Giusti M, Ferone D, Minuto F. Sympathovagal imbalance in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:115-120.
65. Giustina A, Boni E, Romanelli G, Grassi V, Giustina G. Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide. *Am J Cardiol* 1995;75:1042-1047.
66. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Florimonte L, Salvatore M, Lombardi G. Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:17-23.
67. Colao AM, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:176-196.
68. Merola B, Cittadini A, Colao AM, Ferone D, Fazio S, Sabatini D, Biondi B, Sacca L, Lombardi G. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:790-793.
69. Colao A, Marzullo P, Lombardi G, the Multicenter Italian Study Group on Lanreotide. Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2002;146:303-309.
70. Bogazzi F, Di Bello V, Palagi C, Delle Donne MG, Di Cori A, Gavioli S, Talini E, Cosci C, Sardella C, Brogioni S, Mariani M, Martino E. Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegalic patients treated with somatostatin analogues: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:590-596.
71. Pivonello R, Galderisi M, Auremma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, D'Errico A, Kourides I, Barman P, Lombardi G, Colao A. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:476-482.
72. Chang C-H, Tsai R-K, Wu W-C, Kuo S-L, Yu H-S. Use of dynamic capillaroscopy for studying cutaneous microcirculation in patients with diabetes mellitus. *Microvasc Res* 1997;53:121-127.
73. Gasser P, Buhler FR. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J Hypertens* 1992;10:83-86.
74. Chang C-H, Yu H-S, Chen G-S, Wu J-R, Huang T-Y, Yu C-L. Deterioration of cutaneous microcirculation status and its clinical correlation in tetralogy of Fallot. *Microvasc Res* 1996;51:59-68.
75. Metzton BJ, West P, MacClean J, Kryger M. Sleep apnea in acromegaly. *Am J Med* 1980;69:615-618.
76. Moneta G, Vollenwieder U, Dubler B, Bollinger A. Diagnostic value of capillaroscopy with and without fluorescent dyes to detect early connective tissue disease. *VASA* 1986;15:143-149.
77. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue diseases. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986;29:189-195.
78. Lefford F, Edwards JCW. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:741-749.
79. Caspary L, Schmees C, Schoetensack I, et al. Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:559-566.
80. Kabasakal Y, Elvins DM, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis* 1996;55:507-512.
81. Bollinger A, Fagrell B. Clinical capillaroscopy. A guide to its use in clinical research and practice. Toronto: Hogrefe & Huber; 1990: vii-ix.
82. Capaldo B, Guardasole V, Pardo F, Matarazzo M, Di Rella F, Numis F, Merola B, Longobardi S, Sacca L. Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency. *Circulation* 2001;103:520-524.
83. Evans LM, Davies JS, Goodfellow J, Rees JA, Scanlon MF. Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:457-464.
84. Borfeldt KE, Arnqvist HJ. Proliferation of vascular smooth muscle in regulation by insulin-like growth factor-I and insulin. *Diabetologia* 1992;35:104-108.
85. Kambayashi Y, Nagata K, Ichiki T, Inagami T. Insulin and insulin-like growth factors induce expression of angiotensin type-2 receptor in vascular-smooth-muscle cells. *Eur J Biochem* 1996;239:558-565.
86. Hu ZW, Shi XY, Hoffman BB. Insulin and insulin-like growth factor I differentially induce alpha 1-adrenergic receptor subtype expression in rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996;98:1826-1834.
87. Haylor J, Singh I, el Nahas AM. Nitric oxide synthesis inhibitor prevents vasodilation by insulin-like growth factor I. *Kidney Int* 1991;39:333-335.
88. Balaram SK, Agrawal DK, Edwards JD. Insulin like growth factor-1 activates nuclear factor-kappaB and increases transcription of the intercellular adhesion molecule-1 gene in endothelial cells. *Cardiovasc Surg* 1999;7:91-97.
89. Gearing AJ, Hemingway I, Pigatt R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectins, ICAM-1, VCAM-1: pathological significance. *Ann NY Acad Sci* 1992;667:324-331.
90. Harrison BD, Millhouse KA, Harrington M, Nabarro JD. Lung function in acromegaly. *Q J Med* 1978;47:517-532.
91. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980;100:41-52.
92. Sesmilo G, Fairfield WP, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Bonert V, Dimaraki E, Stavrou S, Vance ML, Hayden D, Klibanski A. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1692-1699.
93. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:303-311.
94. Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GE, Castellano M, Muiesan ML, Bonadonna S, Burattin A, Cerudelli B, Agabiti-Rosei E. Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension* 2004;43:561-565.
95. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985;75:1028-1036.
96. Chen Y, Capron L, Magnusson JO, Wallby LA, Arnqvist HJ. Insulin-like growth factor-1 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation in rat aorta in vivo. *Growth Horm IGF Res* 1998;8:299-303.
97. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002;106:3037-3043.



98. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Rosei EA. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238-1244.
99. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230-2235.
100. Paisley A, Izzard A, Gemmell I, Cruickshank k, Trainer P, Heagerty A. Small Vessel Remodeling and Impaired Endothelial-Dependent Dilatation in Subcutaneous Resistance Arteries from Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1111-1117.
101. Fazio S, Cittadini A, Cuocilo A, Merola B, Sabatini D, Colao AM, Biondi B, Lombardi G, Saccà L. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:441-446.
102. Maison P, Demolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli J-F, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:445-451.
103. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, Lombardi G, Colao A. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3174-3179.
104. Smith C, Lane H, Davies N, Evans L, Cockcroft J, Scanlon M, Davies J. The Effects of Depot Long-Acting Somatostatin Analog on Central Aortic Pressure and Arterial Stiffness in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2556-2561.
105. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 1993;11:327-337.
106. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
107. Herrmann BL, Brandt-Mainz K, Saller B, Bruch C, Wieneke H, Kugler C, Ferdin S, Hahn S, Erbel R, Bockisch A, Mann K. Myocardial perfusion abnormalities in patients with active acromegaly. *Horm Metab Res* 2003;35:183-188.
108. Fryburg DA. NG-monomethyl-L-arginine inhibits the blood flow but not the insulin-like response of forearm muscle to IGF-I. Possible role of nitric oxide in muscle protein synthesis. *J Clin Invest* 1996;97:1319-1328.
109. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:493-501.
110. Boger RH, Skamira C, Bode-Buger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest* 1996;98:2706-2713.
111. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau PJ, Birman P, Harris AG, Lubetzki J. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med* 1990;113:921-925.
112. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-529.
113. MacCarthy PA, Kearney MT, Nolan J, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Brooksby WP, Fox KA. Prognosis in heart failure with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:78-79.
114. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-1402.
115. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018.
116. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med* 1992;117:719-726.
117. Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, Garcia-Robles R. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1047-1053.
118. Merola B, Cittadini A, Colao A, Ferone D, Fazio S, Sabatini D, Biondi B, Sacca L, Lombardi G. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:790-793.
119. Pereira JL, Rodriguez-Puras MJ, Leal-Cerro A, Martinez A, Garcia-Luna PP, Gavilan I, Pumar A, Astorga R. Acromegalic cardiopathy improves after treatment with increasing doses of octreotide. *J Endocrinol Invest* 1991;14:17-23.
120. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992;13:51-56.
121. Pitt D. ACE inhibitor cotherapy in patients with heart failure: rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J* 1995;16(Suppl N):107-110.
122. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
123. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
124. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
125. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery* 2001;48:1239-1243; discussion 1244-1245.
126. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest* 1997;100:2386-2392.
127. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournon M, Bennet A, Caron P. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:282-289.
128. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrell AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:859-868.
129. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 4405-4410.
130. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1397-1403.
131. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, Caranci F, Cirillo S, Lombardi G. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2112-2118.
132. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, Cooper JG, Hald JK, Fougner SL, Bollerslev J. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2984-2990.
133. Caron P, Bex M, Cullen DR, Feldt-Rasmussen U, Pico Alfonso AM, Pynka S, Racz K, Schopohl J, Tabarin A, Valimaki MJ. One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:734-740.
134. Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856-1863.
135. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 2957-2968.
136. Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Jans-

- sen JA, Badia X, Webb SM, van der Lely AJ. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3853-3859.
137. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonist: discovery, development and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002;23:623-646.
138. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO. Long term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone antagonist. *Lancet* 2001;358: 1754-1759.
139. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4598-4601.
140. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, van der Lely AJ. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005;365: 1644-1646.
141. Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen JW, Kristensen LO, Hagen C, Orskov H. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5627-5631.
142. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ, Pereira AM. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3348-3356.
143. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009;12:153-157.
144. Webb SM, Badia X. Quality of life in growth hormone deficiency and acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:221-232.
145. Lin-Su K, Wajnrajch MP. Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) and the GHRH Receptor. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3(4): 313-323.
146. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3779-3785.
147. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1239-1245.
148. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, Gargiulo P, Tamburrano G, Enrico RM. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:210-216.
149. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3105-3112.
150. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, Conte-Devolx B, Regis J, Dufour H, Brue T. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4483-4488.
151. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2007;106:980-987.
152. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439-446.
153. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:800-804.
154. Erfurth EM, Hagmar L. Cerebrovascular disease in patients with pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:334-342.
155. Arafat AM, Mohlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, Strasburger CJ, Schoff C, Pfeiffer AF. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1254-1262.
156. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:523-527.
157. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-299.
158. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613-1617.
159. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-674.
160. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-2734.
161. Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rodahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M. Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007;157:255-263.
162. Sung JJ, Lau JY, Young GP, Sano Y, Chiu HM, Byeon JS, Yeoh KG, Goh KL, Sollano J, Rerkinmitr R, Matsuda T, Wu KC, Ng S, Leung SY, Makharia G, Chong VH, Ho KY, Brooks D, Lieberman DA, Chan FK. Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. *Gut* 2008;57:1166-1176.
163. Van Cutsem EJ, Oliveira J. Colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):ii29-ii30.
164. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595.
165. van Thiel SW, Bax JJ, Biermasz NR, Holman ER, Poldermans D, Roelfsema F, Lamb HJ, van der Wall EE, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. Persistent diastolic dysfunction despite successful long-term octreotide treatment in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:231-238.
166. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3411-3418.
167. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4709-4719.
168. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997;40:225-236.
169. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, van Thiel SW, Schutte PJ, van Dulken H, Romijn JA, Roelfsema F. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2789-2796.
170. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613-1617.
171. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001;357:425-431.
172. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-288.