

Hormona del crecimiento, IGF-1, relación calcio/creatinina en orina y densidad mineral ósea en pacientes acromegálicos

Growth Hormone, IGF-1, urine Calcium/creatinine ratio and Bone mineral density in acromegalic patients

María Gabriela Reyes, MD¹, Robys González, MD², Rendy Chaparro, MD³, Roberto Añez, MD³, Hedyluz Araujo, MD², Diego Fuenmayor, MD³

¹Medico Internista- cardiólogo servicio de medicina interna Hospital Central Dr. Urquinaona. Maracaibo-Venezuela.

²Médico Internista servicio de medicina interna Hospital Central Dr. Urquinaona. Maracaibo-Venezuela.

³Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela.

Autor de correspondencia: María Gabriela Reyes, Hospital Central Dr. Urquinaona. Maracaibo, Estado Zulia. Correo: mariagabriela_reyes@hotmail.com

Resumen

Introducción: la acromegalia es producida por la hipersecreción de hormona del crecimiento (HC) después del cierre de los cartílagos de conjunción. Es considerada como causa de osteoporosis secundaria. Produce diferentes efectos sobre el hueso, aunque no se ha reportado inequívocamente que la densidad mineral ósea (DMO) disminuya en estos pacientes.

Objetivo: determinar la relación entre las concentraciones séricas de HC, IGF – I, relación calcio/creatinina en orina y la DMO en pacientes acromegálicos. Se realizó una investigación de tipo descriptiva y correlativa con diseño no experimental y transversal, se incluyeron 20 pacientes acromegálicos atendidos en la consulta de medicina interna y endocrinología del Hospital Central de Maracaibo Dr. Urquinaona. Se les midió HC, IGF-1, relación calcio/creatinina en orina y la densidad mineral ósea será evaluada por absorptiometría dual de rayos X (ADX).

Resultados: Se evidenció que los niveles de hormona del crecimiento en la primera hora postprandial eran directamente proporcionales al IGF-1 en ayuna y es inversamente proporcional a los valores de la relación calcio/creatinina, T score de columna y T score de fémur, al evaluar al IGF-1 en ayuna se observó que es inversamente proporcional a la edad, y al T score de fémur. Con respecto al T score de columna es inversamente proporcional a la edad, edad de diagnóstico y HC, con respecto al T score de fémur es inversamente proporcional a la edad, edad de diagnóstico, hormona del crecimiento e IGF-1 en ayunas.

Conclusión: Se evidencia un comportamiento en el cual la HC es inversamente proporcional a los valores de DMO estimados por la T score de columna y fémur similar a lo evidenciado al evaluar al IGF-1 esté relacionado inversamente al T score de fémur.

Palabras claves: acromegalia, osteoporosis, hormona del crecimiento, IGF-1.

Abstract

Introduction: Acromegaly is produced by growth hormone (GH) hypersecretion after closure of conjunctival cartilage. It is considered as the cause of secondary osteoporosis. It produces different effects on bone, although bone mineral density (BMD) has not been unequivocally reported to decrease in these patients.

Objective: to determine the relationship between serum levels of GH, IGF-1, calcium / creatinine ratio in urine and BMD in acromegalic patients. A descriptive and correlative research with a non-experimental and cross-sectional design was performed, including 20 acromegalic patients attended at the internal medicine and endocrinology clinic of the Central Hospital of Maracaibo Dr. Urquinaona. GH, IGF-1, calcium / creatinine ratio in urine, and bone mineral density were measured by dual X-ray absorptiometry (DXA).

Results: It was shown that growth hormone levels in the first postprandial hour were directly proportional to fasting IGF-1 and inversely proportional to the values of the calcium / creatinine ratio, T score of the spine and T score of the femur, Evaluating the IGF-1 at fasting was observed to be inversely proportional to age, and to the femur T score. Regarding the T-score column is inversely proportional to age, age of diagnosis and GH, with respect to femur T score is inversely proportional to age, age of diagnosis, GH and fasting IGF-1.

Conclusion: A behavior in which the GH is inversely proportional to the BMD values estimated by the T score of the spine and femur is similar to that evidenced when evaluating the IGF-1 is inversely related to the femur T score.

Key words: acromegaly, osteoporosis, growth hormone, IGF-1

Introducción

La hipófisis integra las señales hormonales que controlan las glándulas suprarrenales, tiroides, el crecimiento reproductivo, y las funciones metabólicas. Distintos compartimentos celulares dentro de la hipófisis segregan hormonas tróficas muy específicas en respuesta a hormonas hipotalámicas, intrahipofisarias, señales periféricas y factores de crecimiento. Adenomas benignos monoclonales pueden desarrollarse cuando los tipos específicos de células de la hipófisis proliferan y sobresecretan sus hormonas respectivas. La acromegalia se desarrolla cuando células somatotropas proliferan y sobresecretan la hormona del crecimiento (HC). Una cascada de factores de transcripción y elementos genéticos normalmente determina la capacidad de las células somatotropas de sintetizar y secretar esta hormona¹.

La HC induce la síntesis del factor de crecimiento periférico similar a la insulina 1 (IGF-1), el cual induce la proliferación celular e inhibe la apoptosis². La HC juega un papel importante en la regulación del crecimiento y el metabolismo óseo^{3,4}. La disminución progresiva de la secreción de HC es considerada como uno de los factores que contribuyen a la pérdida ósea relacionada con la edad y postmenopausia^{5,6}. Por otra parte, se ha demostrado que la deficiencia de HC está involucrada en la determinación de la pérdida ósea en pacientes con hipopituitarismo. Menos claro hasta el momento han sido las consecuencias de exceso de HC sobre el hueso y por lo tanto la relevancia clínica de la osteoporosis en pacientes con acromegalia⁷.

Los marcadores bioquímicos de formación y remoción ósea se correlacionan con los niveles circulantes de HC y de IGF-1 lo que sugiere que estas pueden tener efectos directos sobre osteoclastos y osteoblastos en la modulación del recambio. Sin embargo, en los últimos años la importancia del IGF-1 derivado del hígado ha sido cuestionada, en particular en relación con los efectos sobre el metabolismo óseo⁸.

Tradicionalmente, la acromegalia es considerada como una de las causas de osteoporosis secundaria⁹. Los pacientes con acromegalia tienen un recambio óseo incrementado, según lo determinado por los cambios en los marcadores bioquímicos, la cinética de calcio e histomorfometría ósea. Sin embargo, no se ha reportado inequívocamente que la densidad mineral ósea (DMO) disminuya en la acromegalia. De hecho, los efectos de un alto recambio óseo sobre la DMO puede ser variable en relación al sitio así como al estado gonadal de los pacientes, se ha sugerido que los pacientes con hipogonadismo y acromegalia están en mayor riesgo de osteoporosis en particular en los sitios del esqueleto con hueso trabecular predominante. Por otra parte, se ha sugerido que la hipersecreción de HC e IGF-1 puede producir diferentes efectos sobre el hueso en hombres y mujeres³.

Mientras que muchos estudios describen aumento de la masa ósea cortical en la acromegalia, datos relativos a hueso trabecular son contradictorios. Estudios posteriores han

puesto de manifiesto un efecto diferencial de la HC en exceso en el esqueleto axial (70% de hueso trabecular) y apendicular (90% de hueso cortical) sin cambios o con cambios mínimos en la densidad ósea vertebral y el aumento de la densidad ósea del antebrazo¹⁰, mientras que algunos estudios no muestran diferencias en los pacientes acromegálicos en comparación con los controles normales¹¹. Sin embargo, la medición de la densidad mineral ósea (DMO) en el esqueleto axial, como un indicador de la masa ósea trabecular, podría estar sobreestimada en los trastornos endocrinos que afectan el tamaño del hueso y la distribución entre trabecular y cortical. En consecuencia, se ha encontrado una reducción de la competencia biomecánica trabecular en pacientes con acromegalia activa¹².

Pocos estudios han reportado una mayor frecuencia de fracturas en estos pacientes, posiblemente debido a los efectos protectores de mayor tamaño del hueso cortical. Sin embargo, un estudio reciente demostró una alta prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con acromegalia en relación con la actividad de la enfermedad¹³. Por lo tanto, el estado gonadal se ha propuesto ser un determinante importante del exceso de HC, y es posible que el hueso trabecular, con su contacto más íntimo con la circulación, esté influenciado por los esteroides sexuales en una mayor medida¹⁰.

Por lo antes expuesto se realizó esta investigación para determinar la relación entre las concentraciones séricas de hormona del crecimiento, IGF- I, relación calcio/creatinina en orina y densidad mineral ósea en pacientes acromegálicos.

Materiales y métodos

Este es un estudio descriptivo que posee un diseño no experimental y transversal.

Población y muestra

La muestra se seleccionó en el Hospital Central “Dr. Urquinaona”, adscrito al Ministerio de Salud y Desarrollo Social, ubicado en el Municipio Maracaibo del estado Zulia. Esta se conformó con los pacientes acromegálicos que asistieron a la consulta de medicina interna y endocrinología de dicho centro, en el período de Octubre de 2010 a Octubre de 2011.

El muestreo fue probabilístico, se seleccionaran por azar simple 20 pacientes acromegálicos, los cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Sin medicación crónica con glucocorticoides, metrotexate y otros citostáticos, antiepilépticos.
- Función gonadal normal.

Método

Los pacientes fueron evaluados de forma integral, aplicando el instrumento de recolección de datos y realizando el examen físico completo.

A cada paciente se le tomo muestra de sangre de vena antecubital con previo ayuno de 10 a 12 horas, obteniéndose 10 ml en un tubo sin anticoagulante, para la determinación de IGF – I y HC; posteriormente se administró una carga oral de 75 gr de glucosa realizándose una segunda toma de muestra 1 hora posterior a dicha carga, para la determinación de HC. Una vez tomada la muestra fue centrifugada a 2.500 RPM por 10 minutos luego de los cuales se separó el suero para la realización de las determinaciones mencionadas; procedimiento que fue efectuado en el laboratorio del Hospital Central Dr. Urquinaona.

La determinación cuantitativa de la hormona del crecimiento se realizó mediante el Inmulite/Inmulite 1000 hHC (Siemens), ensayo inmunométrico quimioluminiscente de dos sitios de unión en fase sólida. Para la determinación cuantitativa de IGF -I se utilizó el Inmulite IGF – I (Siemens), prueba inmunométrica quimioluminiscente de fase sólida marcada enzimáticamente.

Se determinó en una muestra ocasional de orina calcio y creatinina para calcular su relación (Relación calcio/creatinina), mediante el método cinético colorimétrico.

La densidad mineral ósea fue evaluada por absorptimetría dual de rayos X (ADX).

Técnica de recolección de datos

Para tal fin se elaboró un instrumento de recolección de datos el cual fue implementado en la consulta de medicina in-

terna y endocrinología. Se obtuvo la aprobación por escrito de los pacientes para su participación en este estudio.

Técnicas de análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva e inferencial para el análisis de los datos. Los resultados se presentaron en tablas y figuras. Se utilizaron medidas absolutas y relativas. Las correlaciones entre las variables cuantitativas se realizaron mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson SPSS versión 20.

Resultados

Características generales de los pacientes con acromegalia

El total de los individuos estudiados fue de 20, de los cuales 12 pertenecen al sexo masculino y 8 al femenino, la media de edad fue $55,30 \pm 13,41$ años siendo mayor para las mujeres con $64,75 \pm 10,65$ años con respecto al sexo masculino con $49,00 \pm 11,41$ años $p=0,006$, de igual manera la edad a la cual se realizó el diagnóstico donde $51,00 \pm 6,85$ años fue evidenciado en las mujeres y $45,83 \pm 11,30$ años en los hombres. La media de la hormona del crecimiento 1 hora posterior a la carga de glucosa fue de $1,21 \pm 1,38$ ng/mL para el sexo femenino y $21,08 \pm 34,18$ ng/mL para el masculino, de igual manera la IGF-1 en ayunas fue mayor en el sexo masculino con $438,33 \pm 113,31$ ng/mL vs. $157,13 \pm 110,80$ ng/mL en las mujeres $p < 0,001$. La media del T score para columna en las mujeres fue de $-2,33$ (0,36) y $-0,58$ (1,58) en los hombres $p=0,002$. No se evidenciaron diferencias estadísticas al evaluar la edad de diagnóstico, la hormona del crecimiento postprandial, relación calcio-creatinina y el T score para fémur. **Tabla 1**

Tabla 1. características generales de los pacientes con acromegalia según sexo

	Femenino		Masculino		Total		T student
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
Edad (años)	64,75	10,65	49,00	11,41	55,30	13,41	0,006
Edad diagnostico (años)	51,00	6,85	45,83	11,30	47,90	9,90	0,254
GH_1 hora postprandial (ng/mL)	1,21	1,38	21,08	34,18	13,13	27,87	0,069
IGF_1ayunas (ng/mL)	157,13	110,80	438,33	113,31	325,85	178,70	<0,001
Calcio (mg/dL)	13,45	4,68	34,02	32,15	28,14	28,53	0,237
Creatinina (mg/dL)	55,10	28,98	42,70	24,35	46,24	25,26	0,429
Calcio/creatinina	,22	,06	,47	,63	,37	,49	0,202
T score columna	-2,33	,36	-,58	1,50	-1,28	1,45	0,002
T score fémur	-,63	1,87	,38	1,58	-,02	1,73	0,231

Comportamiento de la densidad mineral ósea según sexo

Al evaluar la DMO a través del T score de columna se evidencia que el 50% (n=4) de las mujeres se encontraba en la categoría de osteopenia y 50% (n=4) en osteoporosis, en contraste con el sexo masculino en los cuales el 66,7% (n=8) se encontraba en la categoría de densidad ósea normal y el

30% (n=6) en osteopenia cifras similares a la categoría de osteoporosis. $\chi^2 = 8,889$ ($p=0,012$) Al analizar la variable del T score en fémur se observa que el 75% (n=6) tiene osteopenia y el 25% (n=2) osteoporosis en las mujeres a diferencia de los hombres en los cuales el 66% (n=8) evidencia densidad ósea normal versus el 33% (n=4) osteopenia. $\chi^2 = 10,000$ ($p=0,007$). **Tabla 2**

Tabla 2. comportamiento de la densidad ósea según T score de columna y fémur según sexo.

	Columna									χ^2 (p)	Femur									χ^2 (p)
	normal		osteopenia		osteoporosis		Total				normal		osteopenia		osteoporosis		Total			
	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	n	%	n	%	n	%		
sexo										8,889 (0,012)										10,000 (0,007)
Femenino	0	,0	4	50,0	4	50,0	8	100,0			0	,0	6	75,0	2	25,0	8	100,0		
Masculino	8	66,7	2	16,7	2	16,7	12	100,0			8	66,7	4	33,3	0	,0	12	100,0		
Total	8	40,0	6	30,0	6	30,0	20	100,0			8	40,0	10	50,0	2	10,0	20	100,0		

Características generales y su asociación con el comportamiento de la densidad mineral ósea según T score de columna y fémur.

Al evaluar el comportamiento de la densidad ósea según score de columna se evidencia que la media de edad para la categoría de densidad ósea normal fue de $44,0 \pm 10,88$ años, osteopenia $56,3 \pm 1,86$ años, osteoporosis $69,3 \pm 8,5$ años con diferencia entre todos los grupos $p=0,001$, la media edad de diagnóstico fue para la categoría normal de $41,5 \pm 11,17$ años, osteopenia de $47,3 \pm 4,13$ años, osteoporosis de $57,0 \pm 3,9$ años con diferencias entre el grupo de la categoría normal versus osteoporosis $p=0,005$. Al estudiar la hormona del cre-

cimiento en la primera hora postprandial se evidencio que la mayor media fue observada en los sujetos dentro de la categoría de osteoporosis con $30,7 \pm 47,2$ ng/mL las medias de los pacientes con osteopenia y ninguna alteración fueron $1,7 \pm 1,2$ ng/mL y $8,4 \pm 10,39$ ng/mL $p=0,166$, la IGF-1 en ayunas fue mayor en aquellos en la categoría de normal con respecto a las de osteopenia y osteoporosis exhibiendo las medias $371,0 \pm 62,3$ ng/mL, $351,0 \pm 144,3$ ng/mL, $239 \pm 286,6$ ng/mL $p=0,384$, al evaluar la relación entre calcio/creatinina no se evidenciaron diferencias estadísticas ni un comportamiento establecido. Los niveles según el score de columna fueron similares a los evidenciados en la población con el score de fémur **Tabla 3 y 4**.

Tabla 3. características generales de los pacientes con acromegalia y si asociación con el comportamiento de la densidad ósea según score de columna.

	columna									
	normal		osteopenia		osteoporosis		Anova de un factor	Test Tukey		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE		A vs B	A vs C	B vs C
Edad (años)	44,00	10,88	56,33	1,86	69,33	8,50	<0,001	0,038	<0,001	0,040
Edad diagnostico (años)	41,50	11,17	47,33	4,13	57,00	3,90	0,007	0,371	0,005	0,110
GH_1 hora postprandial (ng/mL)	8,43	10,39	1,78	1,24	30,75	47,29	0,166	NS	NS	NS
IGF_1ayunas (ng/mL)	371,00	62,37	351,57	144,33	239,93	286,63	0,384	NS	NS	NS
Calcio (mg/dL)	,60	,74	,20	,08	,23	,04	0,251	NS	NS	NS
Creatinina (mg/dL)	48,37	34,62	7,20	2,54	18,75	1,44	0,045	0,048	0,168	0,769
Calcio/creatinina	35,50	26,34	33,50	4,04	75,10	5,89	0,010	0,984	0,016	0,020
T score columna	,35	,68	-2,03	,10	-2,70	,09	<0,001	<0,001	<0,001	0,045
T score fémur	1,35	,84	-1,30	,39	-,57	2,22	0,005	0,005	0,042	0,616

Tabla 4. características generales de los pacientes con acromegalia y si asociación con el comportamiento de la densidad ósea según score de fémur.

Fémur											
	Normal (A)		Osteopenia (B)		Osteoporosis (C)		Anova de un factor	Test Tukey	A vs B	A vs C	B vs C
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica					
Edad (años)	44,00	10,88	59,60	5,36	79,00	,00	<0,001	0,038	<0,001	0,040	
Edad diagnostico (años)	41,50	11,17	52,20	7,00	52,00	,00	0,052	0,371	0,005	0,110	
GH_1 hora postprandial (ng/mL)	8,43	10,39	19,48	38,13	,18	,00	0,580	NS	NS	NS	
IGF_1ayunas (ng/mL)	371,00	62,37	339,18	220,90	78,60	,00	0,107	NS	NS	NS	
Calcio (mg/dL)	,60	,74	,22	,07	,21	,00	0,252	NS	NS	NS	
Creatinina (mg/dL)	48,37	34,62	12,98	6,46	.	.	0,014				
Calcio/creatinina	35,50	26,34	54,30	22,72	.	.	0,177				
T score columna	,35	,68	-2,30	,36	-2,70	,00	<0,001	<0,001	<0,001	0,576	
T score fémur	1,35	,84	-,60	1,50	-2,60	,00	0,001	0,010	0,002	0,116	

Correlación entre la acromegalia y comportamiento de la densidad ósea según score de columna y fémur.

Se evidencio que los niveles de HC en la primera hora postprandial eran directamente proporcionales a la IGF –I en ayuna y es inversamente proporcional a los valores de la relación calcio/creatinina, T score de columna y T score de

fémur, al evaluar la IGF-1 en ayuna se observó que es inversamente proporcional a la edad, y al T score de fémur. Con respecto al T score de columna es inversamente proporcional a la edad, edad de diagnóstico, HC, con respecto al T score de fémur es inversamente proporcional a la edad, edad de diagnóstico, HC e IGF-1 en ayunas **Tabla 5.**

Tabla 5. correlación matemática según características generales de los pacientes con acromegalia y comportamiento de la densidad ósea según score de columna y fémur.

	Edad	Edad diagnostico	GH_1 hora postprandial	IGF_1ayunas	Calcio/creatinina	T score columna	T score fémur	Calcio	Creatinina
Edad (años)	1	,806	,083	-,401	-,137	-,677(**)	-,544	-,034	,023
Edad diagnostico (años)	,806	1	,421	-,063	-,115	-,471(*)	-,279	,228	,069
GH_1 hora postprandial (ng/mL)	,083	,421	1	,573(**)	-,074	-,169	-,145	,135	,276
IGF_1ayunas (ng/mL)	-,401	-,063	,573(**)	1	,273	,203	-,155	,005	-,274
Calcio (mg/dL)	-,137	-,115	-,074	,273	1	,257	,109	,069	-,454
Creatinina (mg/dL)	-,677	-,471	-,169	,203	,257	1	,657	,765	-,498
Calcio/creatinina	-,544	-,279	-,145	-,155	,109	,657	1	,454	,248
T score columna	-,034	,228	,135	,005	,069	,765	,454	1	-,462
T score fémur	,023	,069	,276	-,274	-,454	-,498	,248	-,462	1

La acromegalia tiene como principal característica la desfiguración somática adquirida de manera progresiva, que por lo general afecta mayoritariamente la cara y las extremidades, sin embargo influye en diversos órganos y esto genera que sus manifestaciones somáticas sean diversas. Esta patología es consecuencia de una producción excesiva de la HC que por lo general es causada por el aumento de la producción de esta proveniente de un tumor en la hipófisis¹. La acromegalia es poco frecuente, su prevalencia oscila entre 40 a 70 casos por cada millón de habitantes y su incidencia anual oscila entre 3 a 4 nuevos casos por cada millón de habitantes¹⁴. Sin embargo en un estudio realizado en Bélgica en 2006 plantean que la incidencia de adenomas está en ascenso y refieren que la prevalencia de los casos de acromegalia podrían ser 100 a 130 casos por cada millón de habitantes¹⁵.

En nuestro estudio la media de la edad de diagnóstico fue de 47,9 por lo general la edad a la que se realiza el diagnóstico es tardía, esto debido a su inicio insidioso teniendo un promedio de edad de inicio de 40 años, similar a lo evidenciado en este análisis, asimismo lo exponen Banerjee y cols. Donde refieren que es una condición que afecta ambos sexos por igual y que su media de diagnóstico oscila entre los 40 a los 45 años¹⁶.

La medición de la HC es esencial para realizar el diagnóstico de la acromegalia por lo general esta se debe realizar usando los estándares calibrados y recomendados por la OMS, la HC se mide durante el periodo de supresión, esta se genera mediante la administración de una sobrecarga de glucosa¹⁷, en nuestro análisis la media de la HC en la primera hora postprandial fue de $1,21 \pm 1,38$ para el sexo femenino y $21,0 \pm 34,1$ en el masculino, los niveles de HC plasmática basal se elevan en la acromegalia como parte de su fisiopatología, estos se pueden obtener en ayuna o al azar, sin embargo en los sujetos sanos estos se pueden ver aumentados, así como se propone en el consenso del 2000 sobre acromegalia, la medición basal de HC e IGF-1 se debe hacer cuando se sospecha acromegalia, un nivel de HC por debajo de $0,4 \text{ mg / l}$ ($1,2 \text{ mUI / l}$), además de una nivel normal de IGF-1 descarta el diagnóstico de acromegalia. Si la HC está por encima de $0,4 \text{ g / l}$ ($1,2 \text{ mUI / l}$) y / o si el IGF-1 es elevado (en comparación con el rango ajustado por la edad), se debe realizar la prueba de tolerancia a la glucosa con una carga oral de glucosa de 75gr, si la PTG está por debajo de 1 g / l (3 mUI / l) la acromegalia se puede descartar. Si se mantiene por encima de 1 g / l (3 mUI / l), se confirma la acromegalia. Ha sido recientemente considerado que este punto de corte debe ser disminuido a $0,3 \text{ mg / l}$ ($0,9 \text{ mUI / l}$)¹⁸.

En nuestro análisis se reportó que según la T score de columna el 30% de los sujetos presentaba osteopenia y 30% osteoporosis, al evaluar la T score de fémur el 50% presento osteopenia y el 10% osteoporosis, en un análisis realizado a 19 individuos con diagnóstico de acromegalia se evidencio

que según el T score de columna el 32% presentaba osteopenia y el 26% osteoporosis, asimismo al evaluar el T score de fémur el 42% presento osteopenia y 32% osteoporosis con diferencias mínimas con nuestro estudio¹⁹.

La afección más frecuente de la acromegalia es la de las articulaciones esta afecta aproximadamente un 70% de los individuos en el momento en el que se realiza el diagnóstico. Las alteraciones articulares son una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en estos pacientes, existen diversas teorías descritas para explicar el papel de la acromegalia en la patogénesis de esta enfermedad, entre estas se encuentran el componente endocrino representado primariamente por los niveles de HC e IGF-1, estos promueven el crecimiento del cartilago articular y de los ligamentos periarticulares, que posteriormente conducen a cambios mecánicos dentro de la articulación. La artralgia es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con acromegalia. La artropatía articular es una característica común de la enfermedad, que se produce en aproximadamente el 70% de los pacientes, esta resulta del engrosamiento del tejido fibroso cartilaginoso y periarticular, causando inflamación en las articulaciones, el dolor y la hipomovilidad seguido por el estrechamiento de los espacios articulares, osteofitosis, y características de la osteoartritis como enfermedad crónica. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen artropatía axial (ampliación de espacio en disco, la ampliación vertebral, y la formación de osteofitos) que afecta principalmente a la zona lumbar. La afectación de la zona lumbar puede causar gama restringida de movimiento, inestabilidad de la articulación, y la deformidad de las articulaciones²⁰.

La HC y IGF-1 son hormonas anabólicas importantes para las estructuras óseas, ya que refuerzan la función diferenciada de los osteoblastos y estimulan la formación de hueso³. La evaluación de la densidad ósea en los pacientes con acromegalia ha sido controversial a lo largo de los años, debido a que no depende solo de la actividad de la enfermedad sino de factores como la edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, estado gonadal, comorbilidades, entre otros²¹. En un estudio realizado por Bolanowski y cols. Se evaluaron a 62 pacientes y el objetivo fue examinar la DMO en diversos sitios del esqueleto y el recambio óseo y evaluar la función gonadal y la actividad de la acromegalia en estos individuos, en este concluyeron que un efecto desventajoso de la acromegalia sobre la DMO se asoció con hipogonadismo en el radio distal (en las mujeres), el fémur proximal (en hombres), y el cuerpo total (ambos sexos). Un efecto anabólico de la HC durante la acromegalia activa estuvo presente en el fémur proximal sólo en los hombres. Se confirmó aumento del recambio óseo en presencia de la acromegalia, y estos cambios fueron similares en cuanto a la actividad de la enfermedad y el estado gonadal⁴.

De igual manera Lesse y cols. Evaluaron la DMO en pacientes con acromegalia buscando identificar la causa de los resultados previamente obtenidos que han discrepado los unos

de los otros, fue un estudio con 18 pacientes, de los cuales 8 pacientes presentaban enfermedad activa y 10 controlada, obtuvieron que pacientes con acromegalia eugonadales aumentaron la DMO de la columna lumbar y cuello femoral en comparación con los pacientes con acromegalia hipogonadal y la población en general, pero se reduce si los pacientes han tenido hipogonadismo²². En nuestro análisis a pesar de no evidenciarse diferencias significativas, se observó un comportamiento en el que la HC es inversamente proporcional al T score de columna y T score de Fémur.

Después de la primera evidencia de que la acromegalia puede causar anormalidades en la homeostasis del calcio y la remodelación ósea²³, en siguientes investigaciones se confirmó que el exceso de HC puede estimular el recambio óseo, pero las consecuencias en términos de la fragilidad del esqueleto han sido inciertas a lo largo de los años^{3,24,25}. Efectivamente, los datos sobre la DMO fueron discordantes, ya que algunos estudios advirtieron aumento de la DMO en pacientes con acromegalia²⁶⁻²⁸, Algunos observaron disminución de la DMO²⁹, similar a lo evidenciado en nuestro estudio donde los niveles de HC se encontraban en mayor proporción en los sujetos con osteoporosis y otros no encontraron ninguna discrepancia en la DMO entre los pacientes con acromegalia y sujetos sanos³⁰⁻³². Incluso algunos autores plantearon la hipótesis de un posible efecto protector del exceso de la HC en el esqueleto^(24,33). Sin embargo, en los últimos años, varios estudios proporcionan evidencia indiscutible de que los pacientes con acromegalia pueden tener fragilidad en el esqueleto con una alta prevalencia e incidencia de fracturas vertebrales^{12,13,19,34,35,36-40} incluso en pacientes con DMO normal^{13,36,41}. Este último hallazgo fue similar a lo observado en otras formas de osteoporosis secundaria⁹.

El esqueleto es un tejido muy dinámico con un continuo proceso de remodelación guiado por los osteoblastos formadores de hueso y osteoclastos de resorción ósea⁴. El balance entre la resorción ósea y formación ósea es esencial para garantizar la homeostasis del esqueleto, mientras que la osteoporosis se desarrolla cuando la resorción ósea supera la formación ósea. HC y IGF-1 juegan un papel importante en la regulación de la remodelación ósea durante toda la vida³. La mayoría de los efectos de la HC sobre el metabolismo óseo están mediados por la producción de IGF-1 local y sistémico, que actúa como una hormona anabólica mejorando la función diferenciada de los osteoblastos³. De hecho, los pacientes con deficiencia de la HC han disminuido el recambio óseo y la masa ósea teniendo un alto riesgo de fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales, que puede ser con éxito contrarrestado por reemplazo hormonal^{3,13,42}. Sin embargo, la HC y el IGF-1 también pueden estimular la resorción ósea por la implicación de las citoquinas tales como IL-6, receptor activador del factor nuclear kappa beta ligando B y TNF alfa^{43,44}. La promoción de la osteoclastogénesis y la resorción ósea parece ser particularmente relevante en pacientes con acromegalia en los que el recambio óseo se incrementa como un efecto de exceso de HC³.

Existen diversos factores que pueden estar implicados en la determinación de la variabilidad de la DMO en la acromegalia. En primer lugar, los pacientes con acromegalia son frecuentemente afectados por la osteoartritis con modificaciones estructurales de la columna vertebral que consiste en la formación de osteofitos y la hipertrofia de la carilla articular, que puede dar lugar a una sobreestimación de la DMO medida en la columna lumbar⁴⁵ como ya se expuso previamente. Por otra parte la medición de la DMO en la acromegalia puede ser subestimada debido a la ampliación del hueso causada por exceso de HC¹². Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con acromegalia, la DMO fue normal o aumentada incluso en presencia de los huesos más amplios, consistente con el concepto de que el exceso de HC puede aumentar la DMO en diferentes áreas del hueso^{11,13,46,47}.

Curiosamente, los efectos anabólicos se demostraban sólo en el hueso cortical, mientras que el trabecular y su microarquitectura se mostraron afectados negativamente por exceso de HC^{12,29,36,48}. La ADX no distingue entre la cortical y el hueso trabecular, y los resultados están influenciados en gran medida por la distribución variable de estos compartimentos en los diferentes sitios del esqueleto^{24,29}. Consistentemente, varios estudios han informado mayor DMO en el cuello femoral (es decir, un sitio enriquecido de hueso cortical) en pacientes con acromegalia, en comparación con los sujetos control. Otro factor potencialmente que puede influir en la DMO en la acromegalia era el estado gonadal²⁹. En diversos análisis se ha demostrado que los pacientes con hipogonadismo tuvieron una menor DMO en la columna lumbar y cuello femoral en comparación a pacientes con la función gonadal normal. Con base en el hallazgo de que la DMO baja se produjo en una minoría de los pacientes, algunos autores argumentaron que el exceso de HC no predispone a la fragilidad del esqueleto³². Esta hipótesis fue apoyada por primera vez por los análisis de bases de datos que no encontraron un aumento de la prevalencia de fracturas clínicas en pacientes con acromegalia³³. Sin embargo, este enfoque, incluso así fuera rentable para los estudios epidemiológicos, no era fiable para la investigación de la verdadera prevalencia e incidencia de fracturas vertebrales en pacientes con acromegalia incluso, sólo alrededor de un tercio de las fracturas vertebrales se reconoce clínicamente⁴⁹ y el enfoque radiológico y morfométrico ha surgido como el método de elección para la evaluación de la verdadera prevalencia e incidencia de fracturas en la población⁵⁰.

Poco trabajos reportan la relación calcio/creatinina en orina y su relación con la HC. En nuestro análisis se evidencio que los niveles de hormona del crecimiento eran inversamente proporcionales a los de la relación calcio/creatinina en orina, en un estudio realizado por Biermasz y cols. Donde se evaluaron a 79 individuos con diagnóstico de acromegalia, en donde se reporta que dicho radio no presenta diferencias entre el grupo con el diagnóstico de osteoporosis y aquellos sin este⁵¹. En un estudio realizado a mujeres evaluando la

relación calcio/creatinina y la osteoporosis reportan que no hay una correlación entre los niveles y los iones de calcio en suero y la DMO, sin embargo hay una débil correlación negativa entre la relación calcio/creatinina en orina y la DMO⁵².

Conclusión

Se evidencia un comportamiento en el cual la HC es inversamente proporcional a los valores de DMO estimados por la T score de columna y fémur similar a lo evidenciado al evaluar al IGF-1 esté relacionado inversamente al T score de fémur. Este análisis puede servir de estudio piloto para futuras investigaciones en pacientes con acromegalia. En la actualidad se necesitan más estudios donde se investigue la verdadera función biológica de la HC dentro del metabolismo óseo y se busque disminuir la influencia de otros factores asociados y obtener resultados adecuados, de igual manera un diagnóstico temprano de la acromegalia es obligatorio con el fin de reducir la gravedad de las alteraciones óseas, ya que son significativamente más altas en pacientes con mayor duración de la enfermedad. La evaluación integral y vigilancia de la salud ósea es obligatorio el momento del diagnóstico e incluso después de un tratamiento exitoso.

Bibliografía

- Shlomo, M. (2006) Acromegaly. *New England Journal of Medicine*, 355:2558-2573.
- Giust, D, Scavo, L. y Butler, A. (2001) What is the role of circulating IGF-1?. *Trends Endocrinol Metab*, 12:48-52.
- Giustina, A., Mazziotti, G. y Canalis, A. (2008) Growth hormone, insulin-like growth factors and the skeleton. *Endocrine Reviews* 29:535-559.
- Canalis, E., Giustina, A. y Bilezikian, J. (2007) Medical progress: mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 357:905-916.
- Dennison, E., Hindmarsh, P., Kellingray, S., Fall, C. y Cooper, C. (2003) Growth hormone predicts bone density in elderly women. *Bone*, 32(4):434-440
- Patel, M., Arden, N., Masterson, L., Phillips, D., Swaminathan, R. Syddall, H., Byrne, C., Wood, P., Cooper, C. y Holt, R. (2005) Investigating the role of the growth hormone-insulin-like growth factor (HC-IGF) axis as a determinant of male bone mineral density (BMD). *Bone* 37:833-841
- Doga, M., Bonadonna, S., Gola, M., Mazziotti, G., Nuzzo, M. y Giustina, A. (2005) HC deficiency in the adult and bone. *J Endocrinol Invest*, 28(8):18-23.
- Ueland, T., Fougner, S., Godang, K., Schreiner, T. y Bollerslev, J. (2006) Serum HC and IGF-1 are significant determinants of bone turnover but not bone mineral density in active acromegaly: a prospective study of more than 70 consecutive patients. *European Journal of Endocrinology*;155(5):709-715.
- Giustina, A., Casanueva, F., Cavagnini, F., Chanson, P., Clemmons, D., Frohman, L., Gaillard, R., Ho, K., Jaquet, P., Kleinberg, D., Lamberts, S., Lombardi, G., Sheppard, M., Strasburger, C., Vance, M., Wass, J. y Melmed, S. (2003) Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest*, 26:1242-1247.
- Scillitani, A., Battista, C., Chiodini, I., Carnevale, V., Fusilli, S. Ciccarelli, E., Terzolo, M., Oppizzi, G., Arosio, M., Gasperi, M., Arnaldi, G., Colao, A., Baldelli, R., HCiggi, M., Gaia, D., Di Somma, C., Trischitta, V. y Liuzzi, A. (2003) Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and gonadal status. *Clinical Endocrinology*, 58(6):725-731.
- Bolanowski, M., Wielgus, W., Milewicz, A. y Marciniak, R. (2000) Axial bone mineral density in patients with acromegaly. *Academic Radiology*, 7: 592-594.
- Ueland, T., Ebbesen, E., Thomsen, J., Mosekilde, L., Brixen, K., Flyvbjerg, A. y Bollerslev, J. (2002) Decreased trabecular bone biomechanical competence, apparent density, IGF-1 and IGF-1 content in acromegaly. *European Journal of Clinical Investigation*, 32: 122-128.
- Bonadonna, S., Mazziotti, G., Nuzzo, M., Bianchi, A., Fusco, A., De Marinis, L. y Giustina, A. (2005) Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20: 1837-1844.
- Philippe, C. y Sylvie, S. (2008) Acromegaly. *Orphanet. Journal of Rare Diseases*, 3:17-27.
- Daly, A. F., Rixhon, M., Adam, C., Dempegioti, A., Tichomirowa, M. A., & Beckers, A. (2006). HiHC prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 4769-4775.
- Banerjee, A., Patel, K., & Wren, A. M. (2006). Acromegaly. *Hospital Pharmacist*, 50(13), 274.
- Rosario, P. W. (2010). Measurement of basal HC in the diagnosis of acromegaly. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 54(7), 668-669.
- Giustina, A., Barkan, A., Casanueva, F. F., Cavagnini, F., Frohman, L., Ho, K., & Melmed, S. (2000). Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement 1†. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(2), 526-529.
- Padova, G., Borzi, G., Incorvaia, L., Siciliano, G., Migliorino, V., Vetri, M., & Tita, P. (2011). Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, 8(3), 37-43.
- Killinger, Z., Payer, J., Lazúrová, I., Imrich, R., Homerova, Z., Kužma, M., & Rovenský, J. (2010). Arthropathy in acromegaly. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 36(4), 713-720.
- Bolanowski, M., Daroszewski, J., Mędraś, M., & Zadrozna-Sliwka, B. (2006). Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *Journal of bone and mineral metabolism*, 24(1), 72-78
- Lesse, G. P., Fraser, W. D., Farquharson, R., Hipkin, L., & Vora, J. P. (1998). Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *CLINICAL ENDOCRINOLOGY-OXFORD-*, 48, 59-65.
- AlbriHct, F., & Reifstein, E. C. (1948). The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. *The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease*.
- Riggs, B. L., Randall, R. V., Wahner, H. W., Jowsey, J., Kelly, P. J., & SinHC, M. (1971). The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 78(5), 822.
- Halse, J., Melsen, F., & Mosekilde, L. (1981). Iliac crest bone mass and remodeling in acromegaly. *Acta endocrinologica*, 97(1), 18-22.
- Seeman, E., Wahner, H. W., Offord, K. P., Kumar, R., Johnson, W. J., & Riggs, B. L. (1982). Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *Journal of Clinical Investigation*, 69(6), 1302.
- Hübsch, P., Kotzmann, H., Svoboda, T., Kainberger, F. M., Bankier, A., & Seidl, G. (1993). [Bone density of the lumbar spine and femur in acromegaly]. *Der Radiologe*, 33(8), 457-461.
- Kaji, H., Sugimoto, T., Nakaoka, D., Okimura, Y., Kaji, H., Abe, H., & Chihara, K. (2001). Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. *Clinical endocrinology*, 55(2), 175-181.
- Diamond, T., Nery, L., & Posen, S. (1989). Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly: the effects of excess growth hormone and hypogonadism. *Annals of Internal Medicine*, 111(7), 567-573.
- Ho, P. J., Fig, L. M., Barkan, A. L., & Shapiro, B. (1992). Bone mineral density of the axial skeleton in acromegaly. *J Nucl Med*, 33(9), 1608-12.
- Kotzmann, H., Bernecker, P., Hübsch, P., Pietschmann, P., Woloszczuk, W., Svoboda, T., & Luger, A. (1993). Bone mineral density and parameters of bone metabolism in patients with acromegaly. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8(4), 459-465.

32. Kayath, M. J., & Vieira, J. G. H. (1997). Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporosis International*, 7(3), 226-230.
33. Vestergaard, P., & Mosekilde, L. (2004). Fracture risk is decreased in acromegaly—a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporosis international*, 15(2), 155-159.
34. Mazziotti, G., Bianchi, A., Bonadonna, S., Cimino, V., Patelli, I., Fusco, A., Pontecorvi, A., Marinis, L. y Giustina, A. (2008) Prevalence of Vertebral Fractures in Men with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 12 (93):4649 – 4655.
35. Battista, C., Chiodini, I., Muscarella, S., Guglielmi, G., Mascia, M., Carnevale, V., Scillitani, A. (2009) Spinal volumetric trabecular bone mass in acromegalic patients: a longitudinal study. *Clin Endocrinol*, 70(3):378-82.
36. Madeira, M., Neto, L. V., Torres, C. H., de Mendonça, L. M. C., Gadelha, M. R., & de Farias, M. L. F. (2013). Vertebral fracture assessment in acromegaly. *Journal of Clinical Densitometry*, 16(2), 238-243.
37. Mazziotti, G., Bianchi, A., Porcelli, T., Mormando, M., Maffezzoni, F., Cristiano, A., ... & Giustina, A. (2013). Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(8), 3402-3410.
38. Claessen, K. M., Kroon, H. M., Pereira, A. M., Appelman-Dijkstra, N. M., Versteegen, M. J., Kloppenburg, M., ... & Biermasz, N. R. (2013). Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4808-4815.
39. Brzana, J., Yedinak, C. G., Hameed, N., & Fleseriu, M. (2014). FRAX score in acromegaly: does it tell the whole story?. *Clinical endocrinology*, 80(4), 614-616.
40. Mazziotti, G., Gola, M., Bianchi, A., Porcelli, T., Giampietro, A., Cimino, V., ... & Giustina, A. (2011). Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. *Endocrine*, 40(1), 102-108.
41. Mazziotti, G., Bianchi, A., Bonadonna, S., Cimino, V., Patelli, I., Fusco, A., Pontecorvi, A., Marinis, L. y Giustina, A. (2008) Prevalence of Vertebral Fractures in Men with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 12 (93):4649 – 4655.
42. Barake, M., Klibanski, A., & Tritos, N. A. (2014). Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(3), 852-860.
43. Renier, G., Clement, I., Desfaits, A. C., & Lambert, A. (1996). Direct stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor-alpha production. *Endocrinology*, 137(11), 4611-4618.
44. Uronen-Hansson, H., Allen, M. L., Lichtarowicz-Krynska, E., Aynsley-Green, A., Cole, T. J., Höidén-Guthenberg, I. & Klein, N. (2003). Growth hormone enhances proinflammatory cytokine production by monocytes in whole blood. *Growth hormone & IGF research*, 13(5), 282-286.
45. Öruk, G., Tarhan, F., Argin, M., & Özmen, M. (2013). Is every joint symptom related to acromegaly?. *Endocrine*, 43(2), 404-411.
46. Scillitani, A., Chiodini, I., Carnevale, V., Giannatempo, G. M., Frusciantè, V., Vilella, M., ... & Fusilli, S. (1997). Skeletal involvement in female acromegalic subjects: the effects of growth hormone excess in amenorrheal and menstruating patients. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(10), 1729-1736.
47. Matsuyama, J., Eshima, N., Fukunaga, T., Hori, S., Kobayashi, H., & Isono, M. (2003). Various risks of osteoporosis in patients with pituitary adenomas. *Journal of bone and mineral metabolism*, 21(2), 91-97.
48. Jockenhövel, F., Rohrbach, S., Deggerich, S., Reinwein, D., & Reiners, C. (1996). Differential presentation of cortical and trabecular peripheral bone mineral density in acromegaly. *European journal of medical research*, 1(8), 377-382.
49. Cooper, C., Atkinson, E. J., Michael O'Fallon, W., & Melton, J. L. (1992). Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in rochester, minnesota, 1985-1989. *Journal of Bone and Mineral Research*, 7(2), 221-227.
50. Griffith, J. F., & Genant, H. K. (2012). New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine*, 42(1), 39-51.
51. Biermasz, N. R., Hamdy, N. A., Pereira, A. M., Romijn, J. A., & Roelfsema, F. (2005). Long-term maintenance of the anabolic effects of HC on the skeleton in successfully treated patients with acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 152(1), 53-60.
52. Rull, M. A. O.-H., Cano-García, M. del C., Arrabal-Martín, M., & Arrabal-Polo, M. A. (2015). The importance of urinary calcium in postmenopausal women with osteoporotic fracture. *Canadian Urological Association Journal*, 9(3-4), E183-E186. <http://doi.org/10.5489/cuaj.2695>.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



www.cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net