

## Acromegalia y resistencia a la insulina. Reporte de un caso

José Jesús Mejía Cornejo,\* Juan Antonio Peralta Calcáneo,\*\* Valentín Sánchez Pedraza,\*\* Edwin Pavel Palacios Ruiz\*\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** reportar un caso clínico de acromegalia asociada con resistencia a la insulina.

**Presentación del caso:** paciente femenina, con diabetes mellitus tipo 2 a los 55 años de edad y acromegalia a los 60 años. Los estudios paraclínicos confirmatorios con IGF-1 fueron de 690 nmol/L (75-212 nmol/L RIA), hormona de crecimiento basal de 98.5 ng/mL (QL) en hiperglucemia y resonancia magnética nuclear hipofisaria con macroadenoma. Recibió tratamiento neuroquirúrgico transcraneal en dos ocasiones. En el periodo posquirúrgico cursó con acromegalia activa y remanente tumoral hipofisario. Tuvo diversas hospitalizaciones en la Unidad de Endocrinología por descontrol glucémico. Mantiene regular apego al plan de alimentación y tratamiento farmacológico. En abril de 2012 se hospitalizó para ajustar el tratamiento y los requerimientos totales de insulina. Los promedios de las glucometrías reportaron: día uno con 92 UI y glucosa capilar de 260 mg/dL; día dos con 126 UI y glucosa capilar de 187 mg/dL; día tres 144 UI y glucosa capilar de 210 mg/dL; día cuatro 142 UI y glucosa capilar de 165 mg/dL; y día cinco 134 UI y glucosa capilar promedio de 145 mg/dL; se documentaron los requerimientos de insulina de 2.27 U/kg/día. La mejoría glucémica se logró asociando un sensibilizador al esquema intensivo de insulina.

**Comentario:** la resistencia severa a la insulina se define como los requerimientos elevados de insulina con la finalidad de alcanzar metas de control glucémico y disminuir o retrasar las complicaciones crónicas de la diabetes y la mortalidad y mejorar la calidad de vida. En el paciente diabético pueden coexistir diversos escenarios que dificultan el control glucémico y suscitan retos en las decisiones terapéuticas del médico.

**Palabras clave:** acromegalia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, glucosa anormal en ayuno.

### ABSTRACT

**Objective:** Case report of acromegaly associated with insulin resistance.

**Case report:** Woman with diabetes mellitus (DM) type 2 diagnosed at 55 years and acromegaly at 60 years of age. Her laboratory studies confirmed IGF-1 levels of 690nmol / L (75-212 nmol / L RIA), GH (Growth Hormone) 98.5ng/ml baseline (QL) in hyperglycemia and nuclear magnetic resonance (NMR) with pituitary macroadenoma. Transcranial neurosurgical treatment received twice. Persisted in the postoperative period with active acromegaly and pituitary tumor remnant. She was admitted several times to the endocrinology unit because persisted with uncontrolled blood glucose. She kept regular adherence to diet and pharmacological treatment. In April 2012 was admitted to the hospital for treatment adjustment; and total insulin requirements with the averages of the reported glucometrics in the day one were with 92 UI and capillary glucose 260 mg/dL, day two with 126 UI and capillary glucose 187 mg/dL, day three 144 UI and capillary glucose 210 mg/dL; day four 142 UI and capillary glucose 165 mg/dL, and day five 134 UI and average blood glucose levels 145 mg/dL, documenting 2.27 U/kg/día insulin requirements. She improved her glucose levels by associating a sensitizer to the intensive insulin scheme.

**Comment:** severe insulin resistance is defined by elevated insulin requirements in order to achieve glycemic control targets and reduce or delay chronic complications of diabetes, reduce mortality and improve quality of life. Importantly, several scenarios that can coexist in the diabetic glycemic control and difficult challenges arise in the doctor's treatment decisions.

**Key words:** Acromegaly, diabetes, insulin resistance, glucose intolerance, abnormal fasting glucose.

\* Residente de cuarto año de Medicina Interna. Instituto de Salud del Estado de México.

\*\* Médico internista y endocrinólogo, adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital General de México, OD.

\*\*\* Residente de tercer año de Medicina interna del Hospital General de México OD.

México. Correo electrónico: josejesus01@hotmail.com  
Recibido: 20 de junio 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Mejía-Cornejo JJ, Peralta- Calcáneo JA, Sánchez-Pedraza V, Palacios-Ruiz EP. Acromegalia y resistencia a la insulina. Reporte de caso. Med Int Mex 2010;28(6):612-617.

Correspondencia: Dr. José Jesús Mejía Cornejo. Calle Villa Hermosa y Colina s/n, colonia Valle Ceylán. Tlalnepantla 54150 Estado de

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

El concepto de resistencia a la insulina lo propuso Himsworth hace más de 60 años. Desde aquella época se consideró su posible participación etiopatogénica en el curso clínico de las enfermedades metabólicas.<sup>1</sup> La resistencia a la insulina es una situación en donde, por diferentes factores, ésta produce una respuesta tisular menor a la esperada y, por consiguiente, condiciona el aumento de la síntesis y liberación de la insulina sérica “hiperinsulinemia”, como fenómeno para compensar la ineficiencia de la hormona.<sup>2</sup>

Desde el punto de vista bioquímico, la resistencia a la insulina en pacientes que requieren insulina exógena se define como la situación en la que se requieren 1.5 UI/kg/día o 200 UI o más de insulina para controlar el metabolismo. Es un fenómeno complejo, frecuentemente multicausal, cuya concentración sérica de insulina (200 UI) se estableció empírica y arbitrariamente. En tal sentido, se ha estimado que un adulto normal produce diariamente 30-40 UI de insulina para cubrir sus necesidades metabólicas. Por ello es necesario aclarar que este límite no es racional farmacológica ni fisiológicamente, porque la resistencia a la insulina ocurre en situaciones variadas y con mayor o menor intensidad. Con base en el HOMA-IR (HOMA = modelo homeostático) propuesto para la población México-estadounidense, la resistencia a la insulina de manera bioquímica se establece con un punto de corte mayor de 3.8 [HOMA-IR = (insulina en plasma en ayuno x glucosa plasmática en ayuno en mg/dL)/22.5].<sup>3</sup>

La acromegalia es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por el crecimiento exagerado y de proporción distorsionada debido a concentraciones y actividad aumentada de la secreción de hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento es un polipéptido que consta de 191 aminoácidos, con peso molecular de 22 kDa y que se sintetiza en el somatotropo de la adenohipófisis. Una persona adulta, normalmente, secreta entre 0.4-0.5 mg/dL cada 24 h de hormona de crecimiento.<sup>8</sup>

Se estima que la incidencia de acromegalia en el mundo es de 50-70 casos por cada millón de personas. Es dos veces más frecuente en mujeres, sobre todo en edades jóvenes. En México, la cantidad de pacientes con acromegalia registrados hasta diciembre de 2010 era de 1,328, lo que implica una incidencia de 13 casos por cada millón de habitantes. La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus son manifestaciones comunes de la acromegalia. La diabetes mellitus es más frecuente en pacientes con

acromegalia que en el resto de la población. Se diagnostica en 13 a 56% de las personas que padecen acromegalia, lo que le confiere 3.7 veces más riesgo de padecerla en comparación con la población general. La intolerancia a la glucosa ocurre en 16 a 46% y la glucosa anormal en ayuno prevalece en 19% en este tipo de pacientes.<sup>5</sup> En la población mexicana con acromegalia la alteración del metabolismo de los carbohidratos se reporta en 28%; 17% con intolerancia a la glucosa y 17% más con glucosa anormal en ayuno.<sup>4</sup>

En el decenio de 1980 Jan Bolinder y su grupo investigaron los mecanismos subyacentes de la resistencia a la insulina en pacientes con acromegalia. La investigación consistió en obtener tejido adiposo de nueve pacientes con acromegalia y con resistencia a la insulina y tejido adiposo de 14 participantes sanos. Se determinó la unión de la insulina a su receptor y los efectos antilipolíticos en el tejido adiposo de ambos grupos. También se investigó la acción de la insulina para inducción de la oxidación de la glucosa mediante la determinación de la concentración fisiológica de hexosa en segmentos de grasa. Los resultados reportados en las células grasas de pacientes con acromegalia después de una noche de ayuno demostraron que a concentraciones bajas de la hormona de crecimiento, la unión de la insulina fue significativamente reducida en 20 a 30% y la oxidación de la glucosa no respondió a los efectos de la insulina. También se investigó la acción de la insulina 60 minutos posteriores a la ingestión de una carga de 100 g de glucosa por vía oral mediante la obtención de tejido adiposo de ambos grupos de pacientes y demostró que la resistencia a la insulina en pacientes con acromegalia fue de 1.5 veces más alta comparada con el grupo de pacientes sanos. De esta forma se documentó que después de la ingestión de glucosa en pacientes con acromegalia la resistencia a la insulina es aún mayor y el efecto antilipolítico de la insulina es disfuncional, condiciones que contribuyen, globalmente, al efecto diabetogénico en esta enfermedad.

Bolinder y su grupo concluyeron que esta alteración del efecto de la insulina en los pacientes con acromegalia frente a un exceso de glucosa, acelera la inhibición del acoplamiento entre el receptor de la insulina y su ligando o en combinación con mayor disminución en la unión de la insulina a su receptor, lo que puede explicar el aumento en la resistencia a la insulina después de la ingestión de glucosa.<sup>6</sup>

De manera simultánea, la hormona de crecimiento juega un papel importante en la resistencia a la insulina. La exposición aguda o crónica de la hormona de crecimiento incrementa la producción endógena de glucosa y disminuye su metabolismo periférico en el músculo.<sup>7</sup> En pacientes con acromegalia se agrega el efecto de las concentraciones persistentemente elevadas de hormona de crecimiento, una acción antagónica directa de la insulina en los tejidos, y en el hígado. La hormona de crecimiento tiene la función de promover la glucogenólisis evitando la activación de las vías de señalización de la insulina e incrementando la producción hepática de glucosa, lo que de manera secundaria mantiene las concentraciones glucémicas aumentadas en el plasma, lo que finalmente genera insulino-resistencia hepático-sistémica.

El efecto de la hormona de crecimiento en la gluconeogénesis puede ser estimulante o no; por tanto, hasta el momento, no se ha evidenciado que este mecanismo juegue un papel determinante en la fisiopatología de la resistencia a la insulina.<sup>9-12</sup> La participación total de la hormona de crecimiento en la resistencia a la insulina en sus diversos mecanismos no se ha establecido a satisfacción. Se sugieren, por lo menos, cuatro mecanismos a través de los que esta hormona induce resistencia a la insulina. El primero induce el incremento en la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, lo que se asocia con mal acoplamiento de la insulina con sus receptores en los tejidos. El segundo inhibe la absorción de glucosa en el tejido adiposo. El tercero tiene que ver con la familia de proteínas SOCS (supresores de la señalización de las citocinas), en particular las SOCS-1 y SOCS-3, que se asocian con resistencia a la insulina y regulación a la baja de las vías de señalización de la insulina. El cuarto mecanismo es a través de incrementar la expresión de la subunidad reguladora p85-alfa de la fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K). La subunidad reguladora p85-alfa funciona como *switch* molecular que, en caso de existir en exceso, bloquea la señalización de la insulina, contribuyendo a la resistencia de la misma.<sup>13,16</sup>

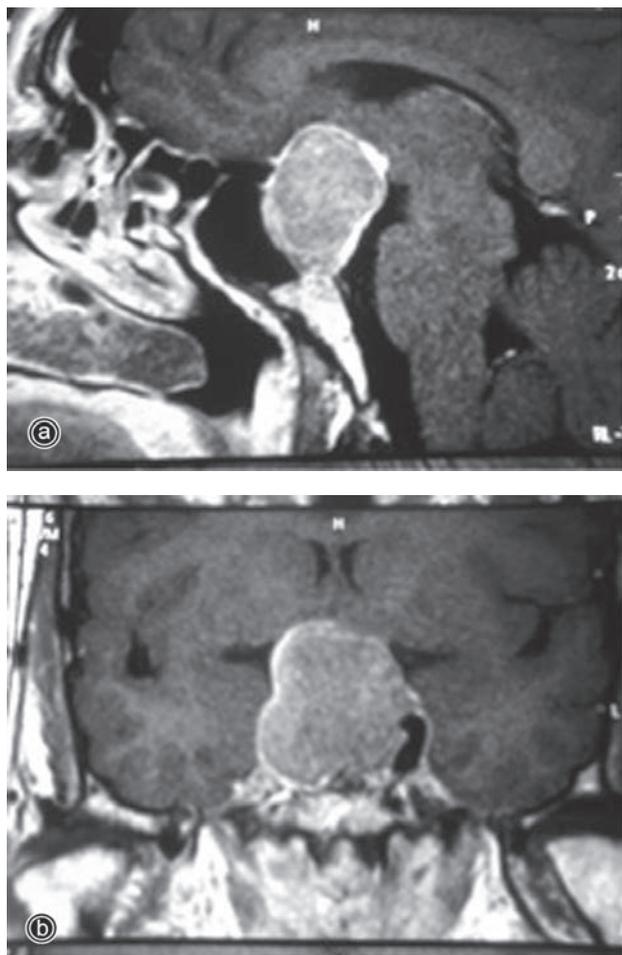
En otras palabras, la hormona de crecimiento no actúa directamente sobre los receptores de insulina, más bien su relación es post-receptor inhibiendo las vías de señalización de la insulina.<sup>13,15</sup> La hormona de crecimiento, al ser una hormona anabólica, induce la producción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).<sup>15</sup>

El IGF-1 es un péptido muy similar a la pre-insulina, consta de 70 aminoácidos de una sola cadena, contiene tres puentes disulfuro y su peso molecular es de 7,649 daltons. Se sintetiza en el hígado y afecta, prácticamente, a todas las células del organismo. Tiene efectos importantes en el crecimiento y el metabolismo. Los más destacados son los similares a los de la insulina, que son determinantes en el metabolismo de los carbohidratos, cuyo efecto predominante es suprimir la secreción de insulina, lo que condiciona un estado de isulinorresistencia. Esto se suma a la serie de alteraciones provocadas por la hiperglucemia *per se* y por la hormona de crecimiento.<sup>13,16</sup> Convierte a la fisiopatología en un círculo vicioso que dificulta el control glucémico en la mayoría de los pacientes acromegálicos.<sup>17</sup>

#### Presentación del caso clínico

Paciente femenina de 63 años de edad que, a los 55 años, se le diagnosticó diabetes mellitus tipo 2 y se prescribió tratamiento con glibenclamida a la dosis de 5 mg cada 12 h y 850 mg de metformina cada 8 h durante cinco años, con cumplimiento irregular. A los 60 años de edad se le indicó tratamiento con insulina NPH con dosis de 30 UI al día y modificaciones subsecuentes hasta establecer la dosis actual con 88 UI de insulina glargina al día y 36 UI de insulina lispro preprandiales al día y 850 mg de metformina por vía oral, tres veces al día. Los médicos sospecharon el diagnóstico de acromegalia a los 60 años por lo que fue atendida en el servicio de Endocrinología del Hospital General de México. Los resultados de laboratorio en octubre de 2009 reportaron IGF-1 690 nmol/L (75-212 ng/dL RIA), hormona de crecimiento sérica basal (hormona del crecimiento) en condición bioquímica de hiperglucemia de 98.5 ng/mL (QL) y la resonancia magnética nuclear de hipófisis con medio de contraste documentó macroadenoma hipofisario con destrucción parcial de la silla turca y crecimiento paraselar (Hardy III-D) (Figura 1).

La conclusión diagnóstica fue de macroadenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento y diabetes mellitus. En enero de 2010 fue hospitalizada por descontrol glucémico y recibió tratamiento neuroquirúrgico por vía transcraneal. Se realizó un segundo procedimiento neuroquirúrgico transcraneal, al siguiente año por persistencia tumoral. En la evaluación posquirúrgica continuaba con acromegalia activa por determinación bioquímica y con remanente tumoral del macroadenoma, por resonancia magnética, por lo que se propuso un tercer procedimiento quirúrgico.



**Figura 1.** Resonancia magnética nuclear de la hipófisis con medio de contraste. a) Sagital y b) Coronal. Se observa un macroadenoma con destrucción parcial de la silla turca con crecimiento supraselar y paraselar y desplazamiento de los senos cavernosos (HARDY-IIID).

La paciente ha requerido hospitalización en la unidad de Endocrinología en cuatro ocasiones por descontrol glucémico. La paciente refiere mantener adecuado apego al plan de alimentación y de tratamiento farmacológico con altos requerimientos de insulina y sin lograr mantener metas de control glucémico. En abril de 2012 se decidió hospitalizarla para ajustar el tratamiento antihiper glucémico con duración de cinco días de estancia; en su primer día de estancia requirió dosis de insulina rápida de 32 UI con 60 UI de NPH matutina (92 UI total) con glucosa capilar promedio 260 mg/dL; el segundo día requirió 36 UI de insulina rápida y 60 UI de NPH matutina y 30 UI nocturna (126 UI total) con glucosa capilar promedio de 187 mg/dL; el tercer día requirió 50 UI de insulina rápida y 64 UI de

NPH matutina y 30 UI nocturna (144 UI total) con glucosa capilar promedio de 210 mg/dL; el cuarto día requirió 40 UI de insulina rápida y 68 UI de NPH matutina y 34 UI de NPH nocturna (142 UI total) con glucosa capilar promedio de 165 mg/dL. Finalmente, el quinto día con mejor control glucémico con requerimiento de 28 UI de insulina rápida y 70 UI de NPH matutinas y 36 UI nocturnas (134 UI total) con glucosa capilar promedio de 145 mg/dL. Se hacen evidentes los incrementos de insulina en esquema intensivo con insulina basal y preprandial para mejorar el control glucémico de 2.27 U/kg/día de insulina. Se egresó con prescripción de 850 mg de metformina tres veces al día, 28 UI de insulina rápida y 70 UI de NPH matutina y 36 UI de NPH nocturna (134 UI total). El descenso de insulina rápida se asocia con ajuste del plan de alimentación, con reducción del aporte de carbohidratos. (Cuadro 1)

**Cuadro 1.** Resumen de los requerimientos de insulina y concentraciones de glucosa con los ajustes realizados durante su hospitalización.

Días de estancia	Insulina rápida UI	Insulina intermedia UI	Insulina total en UI	Insulina por kg de peso ideal por día*	Glucosa capilar promedio en mg/dL
1	32	60	92	1.56 UI/kg	260
2	36	90	136	2.31 UI/kg	187
3	50	94	144	2.44 UI/kg	210
4	40	102	142	2.41 UI/kg	165
5	28	106	134	2.27 UI/kg	145

\* Peso ideal de la paciente: 58.8 kg (talla 1.60 e IMC ideal de 23)

## DISCUSIÓN

La manifestación clínica de la acromegalia y la diabetes forma parte de una interacción bioquímica y metabólica muy importante y, a la vez, compleja en donde el descontrol de una de ellas es capaz de alterar el círculo fisiopatológico que engloba a ambas enfermedades, influyendo en menor o mayor grado en el pronóstico del paciente que la padece. Esto queda de manifiesto al revisar los datos epidemiológicos, en donde el retraso en el diagnóstico de la acromegalia de cuatro a diez años, contribuye a mayor morbilidad y mortalidad, con una tasa 2 a 3 veces mayor que la población general.<sup>18</sup> Si a esto se le suman las complicaciones del descontrol crónico de la diabetes, tenemos por resultado una acelerada mortalidad y

una baja calidad de vida para el paciente. En este contexto es de importancia decisiva mantener un control óptimo de las concentraciones séricas de glucosa en pacientes con acromegalia que ya padecen diabetes, independientemente de las cantidades de insulina requeridas para lograrlo, porque dentro de la interacción de ambas enfermedades el descontrol de la acromegalia y la resistencia a la insulina y el descontrol crónico de la glucosa son factores de mal pronóstico que terminan por desembocar su cauce en las múltiples comorbilidades que acompañan a los pacientes acromegálicos; entre ellas las cardiovasculares, principalmente.<sup>18,19</sup>

Nuestra paciente lleva ocho años con diabetes mellitus tipo 2 y en ese tiempo ha requerido ser internada en cuatro ocasiones, por descontrol persistente de sus concentraciones séricas de glucosa; sin embargo, también ha persistido con actividad secretora de hormona de crecimiento por parte del macroadenoma, lo que pone de manifiesto el difícil control de la glucosa cuando coexiste con el descontrol de la acromegalia.

En la bibliografía existen numerosos reportes de asociación de acromegalia y diabetes; sin embargo, en escasas ocasiones se mencionan esquemas terapéuticos que orienten a su mejor control. En este caso se reportan las dosis de insulina utilizadas por kg de peso ideal (Cuadro 1) y, en cifras totales, para poner de manifiesto la gran resistencia a la insulina que sobreviene cuando coexisten ambas enfermedades y que, independientemente de las unidades de insulina requeridas, nunca debemos perder de vista el objetivo principal: alcanzar las metas de glucosa en ayuno con cifras entre 70 y 110 mg/dL, glucemia postprandial a las dos horas de menos de 140 mg/dL y, con base en la hemoglobina glucosilada menor a 6.5%.<sup>20</sup>

Se ha estimado que la esperanza de vida en pacientes acromegálicos se tiende a igualar con la de la población general siempre y cuando permanezcan controladas las concentraciones de hormona de crecimiento.

Del caso aquí reportado se concluye que a pesar de la resistencia severa a la insulina y de los requerimientos excesivos de la misma, lo prioritario es mantener las metas de control glucémico con el propósito de disminuir al máximo la progresión hacia las complicaciones crónicas de la diabetes, tratar de igualar la mortalidad con la de la población general, brindarle al paciente mejor calidad de vida, misma que poco a poco se ha ido dejando a un lado, cuando por el contrario debe ir a la par de las otras

prioridades terapéuticas, sin olvidar que el paciente es primeramente un ente biopsicosocial que deposita en nosotros tal vez la última esperanza para mantenerse con vida.

## REFERENCIAS

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
2. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999;10:3-19.
3. Qu H, Li Q, Rentfro A, et al. The definition of insulin resistance using HOMAIR for Americans of Mexican descent using machine learning. *FALTA REVISTA* 2011;6(6):e21041.
4. Acevedo K, y col. Registro nacional de acromegalia, Epiacro. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2010;18:176-180.
5. Gierach M, Gierach J, Pujanek M, Skowrońska A, et al. Aberrations in carbohydrate metabolism in patients with diagnosed acromegaly, hospitalized in the Endocrinology and Diabetology Department of Collegium Medicum University of Nicolaus Copernicus in Bydgoszcz in the years 2001-2009. *Endokrynol Pol* 2010;61:260-2633.
6. Bolinder J, Ostman J, Werner S, Arner P. Insulin action in human adipose tissue in acromegaly. *J Clin Invest* 1986;77:1201-1206.
7. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest* 2006;116: 1756-1760.
8. Moller N, Jorgensen J. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009;30:152-77.
9. Ghanaat F, Tayek J. Growth Hormone Administration Increases Glucose Production by Preventing the Expected Decrease in Glycogenolysis Seen with Fasting in Healthy Volunteers. *Metabolism* 2005;54:604-609.
10. Hoybye C, Chandramouli V, Efendic S, et al. Contribution of Gluconeogenesis and Glycogenolysis to Hepatic Glucose Production in Acromegaly before and after Pituitary Microsurgery. *Horm Metab Res* 2008;40:498-501.
11. Kaplan W, Sunehag A, Dao H, Haymond M. Short-Term Effects of Recombinant Human Growth Hormone and Feeding on Gluconeogenesis in Humans. *Metabolism* 2008;57:725-732.
12. Brooks N, Trent C, Raetzsch C, et al. Low Utilization of Circulating Glucose after Food Withdrawal in Snell Dwarf Mice. *J Biol Chem* 2007;282:35069-35077.
13. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:1-7.
14. Peppas M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010:1-13.
15. Dominici F, Turyn D. Growth hormone-induced alterations in the insulin signaling system. *Exp Biol Med* 2002;227:149-57.
16. Fan Y, Menon R, Cohen P, et al. Liver-Specific Deletion of the Growth Hormone Receptor Reveals Essential Role of Gh Signaling in Hepatic Lipid Metabolism. *J Biol Chem* 2009;284(30):19937-1944.

17. Mauras N, O'Brien K, Welch S, et al. Insulin-Like Growth Factor I and Growth Hormone (Gh) Treatment in Gh-Deficient Humans: Differential Effects on Protein, Glucose, Lipid, and Calcium Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1686-1694.
18. Betanzos R, Durán E, Arellano S, Pedraza V, Moreno O. Acromegalia. *Med Int Mex* 2009;25:468-480.
19. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:1-17.
20. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-63.