

CONFERENCIAS

## VI Curso Internacional de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo 12 -15 de mayo de 2016. Cartagena

### Diabetes en niños y adolescentes - no es solo diabetes tipo 1 o tipo 2

Ingrid Libman, Md, Phd

Endocrinóloga Pediatra, Profesora Asociada de la División de Endocrinología Pediátrica y Diabetes del Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC. Pittsburgh, Pensilvania, USA.

La diabetes mellitus (DM) en la infancia y adolescencia constituye un espectro. Si bien la DM tipo 2 (DM2) es la forma más frecuente en la población en general, la DM tipo 1 (DM1) constituye el tipo más común en la niñez y juventud. Más del 50% de los enfermos afectados con DM1 son diagnosticados durante los primeros años de vida. En la mayoría de los países occidentales, la DM1 constituye más del 90% de los casos diagnosticados en la infancia y adolescencia. La DM2 era considerada hasta hace poco tiempo una enfermedad propia de la edad adulta. Si bien es cierto que continúa siendo más prevalente en este grupo etario, existe evidencia de su aparición con mayor frecuencia en la adolescencia y juventud, en estrecha asociación con el aumento en la prevalencia de la obesidad. La etiología de la DM2 es multifactorial, incluyendo factores genéticos y ambientales, resultando de la combinación de un aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos asociado al incremento del tejido adiposo visceral y a una disfunción progresiva de las células  $\beta$ .

Por otra parte, una forma con características de ambos tipos, conocida como diabetes "doble" o "híbrida" ha sido descrita más recientemente. Estos jóvenes se presentan con un fenotipo que incluye manifestaciones de la DM2 (obesidad, presencia de *acantosis nigricans*) al mismo tiempo que muestran evidencia de autoinmunidad dirigida a las células  $\beta$ , ya sea la presencia de anticuerpos o una respuesta anormal de los linfocitos a antígenos celulares de los islotes, indicadores de DM1.

Nuestro grupo reportó que uno de cada cuatro niños y adolescentes afroamericanos con anticuerpos anticélulas  $\beta$  manifiestan obesidad y/o *acantosis nigricans* al inicio de la enfermedad. Otros estudios describieron hallazgos similares. Es probable que el aumento de la demanda de insulina determinado por la obesidad acelere la presentación de la DM1. A una conclusión similar llegó Wilkin, quien desarrolló la hipó-

tesis del acelerador y postula que la resistencia a la insulina asociada al aumento de peso induce o acelera en individuos genéticamente predispuestos la destrucción autoinmune de las células  $\beta$ .

En el momento del diagnóstico de DM en niños y adolescentes, sería importante intentar determinar qué tipo de diabetes está presente. En niños y jóvenes no obesos, es probablemente correcto asumir que el paciente tiene DM1. Sin embargo, en adolescentes con sobrepeso, podría ser difícil determinar el tipo de DM. La presencia de anticuerpos anticélulas  $\beta$  en estos individuos tiene una importante implicación terapéutica, ya que estos pacientes requieren insulina. Metformina, única medicación oral aprobada para uso en adolescentes con DM2, no parecería ser de utilidad en mejorar el control glucémico en pacientes con sobrepeso y DM1, como se demostró recientemente en el estudio realizado en 26 centros de endocrinología pediátrica de Estados Unidos, que incluyó 140 pacientes (Libman IM et al, JAMA 2015).

La presencia de anticuerpos es también una indicación para investigar la existencia de otras patologías autoinmunes asociadas, tales como hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto y enfermedad celiaca, cuya presencia puede pasar inadvertida.

### Tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2 en niños y adolescentes

Ingrid libman, MD, PhD

Endocrinóloga Pediatra, Profesora Asociada de la División de Endocrinología Pediátrica y Diabetes del Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC. Pittsburgh, Pensilvania, USA.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en la gran mayoría de los casos (más del 90%), es una enfermedad autoinmune en la que se produce la destrucción de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans con el consiguiente déficit en la producción de insulina. La base del tratamiento de esta enfermedad es la administración exógena de insulina, simulando en lo posible su producción fisiológica, unido a un plan alimentario y actividad física adecuados. El objetivo es conseguir un con-

control metabólico óptimo, garantizar el crecimiento y desarrollo, disminuir las complicaciones agudas, incluyendo la hipoglucemia, intentar prevenir o retrasar la aparición de complicaciones crónicas y conseguir una buena calidad de vida.

En las últimas décadas, la terapia insulínica se ha beneficiado con el desarrollo de análogos de insulina tanto de acción rápida como lenta, con un perfil de acción más fisiológico y de la introducción de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (bombas de infusión continua). Más recientemente, la tecnología ha hecho posible el desarrollo de sistemas de monitoreo subcutáneo de la glucosa (CGMS).

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en niños y adolescentes implica algunos desafíos propios. Esta enfermedad resulta de la combinación de un aumento de la resistencia a la insulina y una disfunción progresiva de las células  $\beta$ . Cambios en el estilo de vida, es decir, en el plan alimentario y la actividad física son obligatorios. Las guías actuales recomiendan el uso de metformina, la única medicación oral aprobada en población pediátrica (a partir de los 10 años) al momento del diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, si el paciente se presenta con cetosis, el uso de insulina es imperativo, medicación que también debe ser usada si no se logra control adecuado.

El manejo de la diabetes mellitus, ya sea DM1 o DM2, requiere de un equipo multidisciplinario que incluye al médico, educador diabetológico, psicólogo, nutricionista, entre otros, trabajando en colaboración con la escuela y fundamentalmente con la familia.

## ¿Qué nódulos tiroideos se operan?

Jose Luis Novelli, MD

*Cirujano de Cabeza y Cuello, Presidente de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello, Vice-Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello, Centro de Tiroides. Rosario, Argentina.*  
[www.centrodetiroides.com.ar](http://www.centrodetiroides.com.ar)

Con un nódulo en la tiroides siempre se nos plantea la duda de si estamos en presencia de una lesión benigna o no, y cuáles nódulos deben ser tratados quirúrgicamente. La mayoría de los nódulos son asintomáticos. Los nódulos pueden ser únicos o múltiples. Los cánceres de tiroides son raros, representando solo 1% de todos los cánceres y el 0,5% de todas las muertes por cáncer. Los cánceres tiroideos ocurren en aproximadamente el 5%-10% de todos los nódulos tiroideos, independientes de su tamaño.

La evaluación del nódulo de tiroides incluye un examen clínico (de la parte anterior del cuello y de los ganglios laterales),

un examen del estado funcional de la tiroides (dosificación de tirotropina (TSH), tiroxina libre (T4L), triiodotironina (T3) y anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa). Solicitamos paratohormona (PTH) cuando advertimos alterados los niveles de calcemia y también dosificamos calcitonina cuando el paciente presenta un nódulo sospechoso por su localización o tiene antecedentes familiares de MEN.

Diagnóstico por imágenes: Con el creciente uso del diagnóstico por imágenes, los nódulos de la tiroides se detectan con frecuencia como un hallazgo incidental en ecografías y en pruebas de imágenes del cuello solicitadas en el estudio de otra patología no tiroidea. La ecografía es el estudio que ha cambiado los paradigmas del diagnóstico y seguimiento de la patología nodular benigna y maligna. Es un método de bajo costo, no invasivo, y que se puede realizar en la entrevista inicial. De la evaluación ecográfica de las características de glándula, del nódulo y de los ganglios cervicales se obtienen patrones de benignidad y malignidad.

Otros estudios por imágenes que sirven para evaluar funcionalidad o extensión de la glándula tiroidea son: centellograma con  $I^{131}$ , centellograma con  $Tc^{99m}$ , radiografía de cuello, tomografía axial computada (TAC), resonancia magnética (RMI), tomografía por emisión de positrones (PET).

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es el método más sensible y con mejor costo-efectividad para la evaluación citológica de los nódulos tiroideos. Proporciona información diagnóstica de la composición celular de un nódulo. Los nódulos únicos y sólidos >10 mm deben ser evaluados por PAAF; los  $\leq 10$  mm solo deben ser punzados si hay parámetros sospechosos en la ecografía, presenta historia familiar de cáncer y/o antecedente de irradiación. Puede realizarse bajo palpación o bajo guía ecográfica; es conveniente la presencia del patólogo en el momento de la realización y revisión *in situ* de la muestra. Usualmente, el resultado citológico de la PAAF se informa según el Sistema Bethesda para categorías diagnósticas en citopatología de tiroides (*Recomendación 9 de ATA-2015*); este sistema ha significado un valioso aporte al establecer un lenguaje común a todos los anatomopatólogos para determinar terminologías más apropiadas para el diagnóstico, que permitan transmitir al médico tratante de manera clara y precisa las características del material estudiado. El procedimiento para la PAAF es generalmente bien tolerado por el paciente, con complicaciones menores de dolor local y, raramente, un hematoma. El uso de la PAAF ha conducido a una reducción en el número de pacientes que requieren cirugía y a un aumento en la identificación citológica de los cánceres.

Un nódulo solitario que es diagnosticado como benigno y con valores de TSH y T4L dentro del rango normal, no requiere un tratamiento específico. El uso de la levotiroxina (LT4) en poblaciones con suficiente yodo, con el objeto de suprimir la TSH para disminuir el tamaño o impedir el crecimiento de los nódulos tiroideos es altamente controvertido. La mayoría de

la evidencia actual parece sugerir que la terapia con LT4 no es efectiva para reducir el tamaño de los nódulos (*Recomendación 25 y 29 de ATA-2015*). La terapia con LT4 podría tener un papel en el tratamiento del bocio difuso, donde se ha documentado una reducción clínicamente evidente del bocio (15%-40% luego de tres meses de tratamiento). En los casos de bocios nodulares, los resultados son contradictorios.

## ¿Cuáles nódulos de tiroides tienen indicación quirúrgica?

Los nódulos benignos que tienen indicación quirúrgica son aquellos nódulos sólidos benignos grandes (>40 mm) que crecen, a pesar de que fueron benignos en repetidas PAAF (*Recomendación 27 de ATA-2015*), los nódulos que causan problemas estéticos por el tamaño, los que generan síntomas compresivos, los bocios cervicotorácicos. También tienen indicación quirúrgica los quistes recurrentes (*Recomendación 28 de ATA-2015*) y cuando un nódulo crece durante el seguimiento, y/o cuando hay dificultad en el seguimiento.

Los nódulos malignos con diagnóstico confirmado o con sospecha clínica deben ser tratados quirúrgicamente. También aquellos con citologías indeterminadas; incluso si el informe citológico es de “no diagnóstico” pero con criterios eco-

gráficos de sospecha de malignidad o un crecimiento mayor del 20% en dos dimensiones (*Recomendación 10 de ATA-2015*). En pacientes con antecedentes de cáncer de tiroides familiar, considerar la necesidad de cirugía. Es importante contemplar los requerimientos del paciente.

## Referencias

- Haugen BR, Alexander EK, Bible HC and col. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1-133
- José Luis Novelli, Mario Piazza y Ariel Sánchez (eds). *Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides*. Rosario: UNR Editora, 1997. ISBN 950-673-125-X
- José Luis Novelli y Ariel Sánchez (eds). *Seguimiento en el Cáncer de Tiroides*. Rosario: UNR Editora, 2005 y Reimpresión 2007 ISBN 10: 950-673-481-X ISBN 13:978-950-673-481-7
- Alicia Gauna, José Luis Novelli y Ariel Sánchez (eds). *Hipertiroidismo*. Rosario: UNR Editora, 2008. ISBN 10: 978-950-673-677-4
- Hugo Niepomniszcze, José Luis Novelli (eds). *Hipotiroidismo*. Rosario: UNR Editora, 2009 ISBN 978-950-673-765-8
- Luiz Pablo Kowalski y José Luis Novelli (eds). *Carcinoma Papilar de Tiroides*. Rosario: UNR, 2010. ISBN 978-950-673-826-6
- Hugo Niepomniszcze (ed). *Tratado Argentino de Tiroides*. E-Book. Montpellier, 2011.
- José Luis Novelli, Fernando Poenitz (eds). *Cirugía Endócrina*. Rosario: UNR Editora, 2012. ISBN 950-673-983-6
- José Luis Novelli y Laura Sterian Ward (eds) *Bocio nodular benigno*. Rosario: UNR Editora, 2014. ISBN 978-987-702-044-1
- Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, Vanelli A, Novelli JL, Mollerach A, Fadel A, San Martín A, Figari M, Cabezón C. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *RAEM* 2014; 51(2):85-118

## Tratamiento del bocio nodular benigno. Cuáles nódulos se operan. Extensión de la cirugía

Jose Luis Novelli, MD

*Cirujano de Cabeza y Cuello, Presidente de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello, Vice- Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello, Centro de Tiroides. Rosario, Argentina.*

La patología de la glándula tiroides es muy frecuente en la mujer. Los nódulos tiroideos son un problema común. Se encuentran en 4-8% de los adultos por la palpación y en 13%-67% cuando se utiliza detección de ultrasonido. En estudios de autopsia tienen una prevalencia entre 37% y 57%. La prevalencia de nódulos tiroideos aumenta con la edad y es cuatro veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Son también más prevalentes en regiones con deficiencia de yodo y en pacientes con antecedentes de irradiación en el cuello. Los nódulos de tiroides son tan frecuentes en la población general que resulta importante tener una estrategia clara de evaluación y determinar cuáles de ellos requieren cirugía y cuáles se pueden controlar clínicamente.

La glándula tiroides debe ser evaluada con un minucioso examen físico del cuello y de los ganglios laterales; debe estudiarse la función tiroidea y los anticuerpos (TSH, T4, T4libre, T3, anticuerpos antitiroideos y antitiroglobulina); en casos de sospecha de carcinoma medular familiar, y no de rutina, se solicita calcitonina. El diagnóstico por imágenes incluye una ecografía del cuello; los patrones ecográficos de benignidad del nódulo son: un nódulo anecoico, quísticos sin papilas, los contornos son regulares, los límites netos, pueden ser también sólidos o mixtos, iso o hiperecogénicos, y poseer un halo hipoecoico generalmente completo. Pueden contener en su interior artefactos en “cola de cometa” (coloide) y macrocalcificaciones. Con modo ecodoppler color se observa flujo vascular perinodular o sin vascularización. Con el objetivo de descartar malignidad se requiere una PAAF, indicada en nódulos únicos y sólidos >10 mm; los nódulos ≤10 mm, se punzan excepcionalmente, solo cuando hay historia familiar de cáncer, antecedente de radiación o parámetros sospechosos en la ecografía.

Los nódulos benignos que tienen indicación quirúrgica son aquellos nódulos grandes (>40 mm), que causan problemas estéticos por el tamaño, generan síntomas compresivos, en bocios cervicotorácicos, cuando crecen durante el seguimiento, y/o cuando hay dificultad en el mismo y si la sospecha clínica de carcinoma es alta. También en los quistes que recurren.

## Tratamiento quirúrgico, extensión de la tiroidectomía

Se indica hemitiroidectomía (lobectomía más istmectomía) en los nódulos únicos benignos, intratiroides y con el lóbulo contralateral sano (clínica y ecográficamente), sin antecedentes de tiroiditis e irradiación.

Se indica tiroidectomía total para los bocios multinodulares hiperplásicos, para las tiroiditis, en los casos con antecedentes de irradiación y/o de cáncer familiar y en los nódulos malignos.

No se debe realizar nodulectomía. La hemitiroidectomía es la menor extensión de cirugía para un nódulo único intratiroideo. El riesgo en la hemitiroidectomía es la recurrencia nodular en el lóbulo restante o permanencia de un microcarcinoma. Este problema debe comentarse con el paciente e informarle que puede ser reintervenido en el futuro.

En todos los casos debería realizarse biopsia intraoperatoria por congelación. El informe tiene un valor predominante en la extensión de la cirugía.

Los cirujanos con experiencia disminuyen los riesgos de complicaciones, por eso es importante el volumen anual de tiroidectomías que realizan.

Las complicaciones específicas de una cirugía tiroidea incluyen lesión de los nervios laríngeos recurrentes y laríngeos superiores y lesión de las glándulas paratiroides. Las lesiones pueden ser temporales o permanentes. La tasa de estas complicaciones, en centros quirúrgicos especializados, no supera el 5%. Las posibilidades de complicaciones son mayores en los bocios benignos muy grandes, los cervicotorácicos, los que presentan procesos peritiroideos y en los cánceres. El riesgo de complicaciones en la tiroidectomía total es mayor que para una hemitiroidectomía.

La internación es breve (menor de 24 horas). Indicamos analgésicos y carbonato de calcio vía oral en posoperatorio en todos los pacientes. Se disminuye la dosis de calcio en función de los valores de calcemias. Dosificamos además magnesio sérico. Los pacientes operados deben ser controlados en el posoperatorio inmediato por endocrinólogos y/o cirujanos endocrinos. Recomendamos que los operados con tiroidectomía total tengan un control anual con examen físico y medición de TSH. Y en los operados con hemitiroidectomías, adicionar una ecografía del resto tiroideo.

## Referencias

1. José Luis Novelli, Mario Piazza y Ariel Sánchez (eds). *Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroidea*. Rosario: UNR Editora, 1997. ISBN 950-673-125-X
2. José Luis Novelli y Ariel Sánchez (eds). *Seguimiento en el Cáncer de Tiroides*. Rosario: UNR Editora, 2005 y Reimpresión 2007 ISBN 10: 950-673-481-X ISBN 13: 978-950-673-481-7
3. Hugo Niepomniszcze (ed). *Tratado Argentino de Tiroides*. E-Book. Montpelier, 2011.
4. José Luis Novelli y Fernando Poenitz (eds). *Cirugía Endócrina*. Rosario: UNR Editora, 2012. ISBN 950-673-983-6
5. José Luis Novelli y Laura Sterian Ward (eds) *Bocio nodular benigno*. Rosario: UNR Editora, 2014. ISBN 978-987-702-044-1
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible HC and col. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1-133.

## Controversia en los criterios internacionales de diagnósticos de la diabetes gestacional

Carlos Ortega González, MD

*Internista, Endocrinólogo, Jefe del servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología, Profesor Asociado del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes y del INCMyN Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.*

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como "diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo que no es claramente una diabetes manifiesta". Esta enfermedad afecta a aproximadamente el 6% (rango: 4%-12%) de todos los embarazos y, si bien suele remitir con la resolución del embarazo (alrededor del 90% de los casos), su antecedente se considera un importante factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) de forma permanente, ya que hasta el 60% de las mujeres que la han presentado pueden desarrollar DM tipo 2 hasta 15 años después de la resolución obstétrica.

## Complicaciones asociadas a la diabetes mellitus gestacional

La DMG se asocia con complicaciones para la madre y el feto. Dentro de las complicaciones fetales y neonatales se encuentran las alteraciones del crecimiento fetal como la macrosomía, la distocia de hombros (con su correspondiente riesgo de lesión del plexo braquial y/o fractura de clavícula), y alteraciones metabólicas en el recién nacido, como hipoglucemia neonatal, ictericia, hipocalcemia, policitemia e insuficiencia respiratoria. Además, se asocia con un aumento del riesgo de parto pretérmino y de la mortalidad perinatal. A largo plazo, los hijos de madres con DMG tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades cardio-metabólicas como diabetes, hipertensión y obesidad.

Por otro lado, las complicaciones maternas incluyen mayor riesgo de cesárea, hipertensión gestacional y preeclampsia, así como de recurrencia de DMG en embarazos posteriores y desarrollo de DM tipo 2 en el futuro. Es importante reafirmar que estos riesgos pueden ser minimizados mediante un buen control glucémico y una atención obstétrica adecuada.

## Diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional

### Antecedentes

Los criterios diagnósticos actuales de la DMG se basan en los valores originalmente reportados por O'Sullivan y Mahan en 1964, a través de los resultados de curvas de tolerancia oral a la



glucosa de 3 h con cargas de 100 g de glucosa oral (CTOG-3 h 100 g) realizadas a 752 mujeres embarazadas. El 97% de las pruebas se hicieron durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. Se analizaron los resultados de las glucosas obtenidos en sangre total mediante la técnica de Somogy-Nelson, para cada uno de los cuatro valores de glucosa (en ayunas y 1, 2 y 3 h).

Se concluyó que la media más dos desviaciones estándar (DE) (redondeado al 5 mg/dl más cercano) serían los límites inferiores más adecuados para el diagnóstico de DMG. Para evitar la dependencia de un valor único para el diagnóstico de la DMG, se determinó que dos de los umbrales debían ser alcanzados o superados para realizar el diagnóstico.

Desde la publicación original hasta la fecha, estos umbrales diagnósticos de DMG han sufrido una serie de cambios en la forma de cuantificar la glucosa en sangre periférica. Los cambios más importantes han sido la determinación de glucosa en suero o en plasma, en vez de en sangre total, y la utilización de metodología enzimática más específica (glucosa oxidasa) para su cuantificación, ya que originalmente se usaba el método de Somogyi-Nelson, incapaz de diferenciar la glucosa medida de otros azúcares reducidos.

A partir de estos cambios, en 1979, el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG) publicó las conversiones de los criterios de O'Sullivan y Mahan. En 1982, Carpenter y Coustan sugirieron modificar los criterios de O'Sullivan restando 5 mg/dl a los valores enteros de glucosa en sangre para compensar el cambio del análisis enzimático específico, y después añadir el 14% derivado de la conversión de sangre total a suero o plasma.

## Tamizaje y diagnóstico en la población general

La búsqueda intencionada de mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar DMG se realiza mediante la prueba de escrutinio, o "tamiz de 1 h", con una carga oral de 50 g de glucosa, y en aquellos casos en los que esta prueba resulta positiva (glucosa sérica > 130 mg/dl 1 h poscarga) se debe realizar la prueba diagnóstica definitiva mediante CTOG-3 h 100 g.

Esta modalidad se conoce como abordaje "de dos pasos". Actualmente, diferentes sociedades médicas sugieren simplificar el diagnóstico y realizar el abordaje "de un solo paso", en el cual se desecha la prueba de tamiz y se sugiere realizar directamente la prueba diagnóstica definitiva con curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 h con 75 g de glucosa (CTOG-2 h 75 g). Todas las pruebas suelen realizarse en la segunda mitad del embarazo, entre las semanas 24 y 28, cuando los cambios hormonales propios de la etapa condicionan un mayor grado de resistencia a la insulina.

## Actualización de los criterios diagnósticos

Existen diversos criterios de interpretación de los resultados de la CTOG, pero tradicionalmente los de la *American Diabetes Association* (ADA) y los de la Organización Mundial

de la Salud (OMS) han sido los mayormente utilizados en todo el mundo. No obstante, recientemente se ha cuestionado su utilización, ya que los primeros fueron para predecir diabetes futura en la madre y los segundos son los mismos criterios utilizados para diagnosticar alteración en la tolerancia a los azúcares en la población general no embarazada, sin que ninguno haya sido diseñado para identificar embarazos con riesgo incrementado para resultados adversos perinatales.

A pesar de haber transcurrido poco más de 50 años desde que los criterios diagnósticos de la DMG fuesen publicados por primera vez y pese a que los riesgos perinatales asociados con la DMG son bien reconocidos, aún sigue habiendo opiniones divergentes en relación con el mejor método de abordaje diagnóstico y manejo de la DMG.

En la última década, estudios importantes en DMG han demostrado que la intervención temprana reduce las complicaciones perinatales asociadas, incluso con formas leves de intolerancia a los carbohidratos durante el embarazo. Uno de los ejemplos más importantes es el estudio HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*), quizá el más importante realizado en mujeres embarazadas y cuyo objetivo principal fue resolver la incógnita de si el riesgo de un resultado adverso para el bebé puede estar relacionado con niveles de glucosa materna por debajo de los límites convencionales establecidos para el diagnóstico de diabetes gestacional. Los resultados del estudio HAPO, junto con los del ACHOIS (*Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*) y los del estudio del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD) y de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal de EE.UU, dieron lugar a la creación de la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), que propuso nuevos criterios diagnósticos de la DMG y la diabetes pregestacional, los cuales fueron posteriormente adoptados por la ADA.

A partir de entonces, se han publicado diferentes estudios clínicos a favor y en contra de la adopción de estos nuevos criterios, sin lograrse un consenso internacional al respecto. Por este motivo, el Colegio Americano de Ginecologistas (ACOG) considera que existe la necesidad de desarrollar pruebas y criterios uniformes de diagnóstico, pero, debido a la falta de evidencia clínica contundente, ha decidido no adoptar estos nuevos criterios diagnósticos y sugiere continuar utilizando el abordaje "de dos pasos" para el diagnóstico de la DMG.

En el año 2013 se llevó a cabo una reunión entre representantes del ACOG y de la ADA, auspiciada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y, a pesar de que las conclusiones de dicha reunión fueron mantener el abordaje "de dos pasos" y realizar más estudios tendientes a corroborar la propuesta de la IADPSG, la ADA decidió mantener ambas alternativas de diagnóstico en las últimas guías publicadas en 2014.

Recientemente, diversas organizaciones internacionales (ADA, OMS, *Endocrine Society*, USPSTF y Asociación Americana

na de Médicos Familiares [AAFP], entre otros) han decidido adoptar los criterios diagnósticos propuestos por el IADPSG, en aras de alcanzar una recomendación estándar universal.

## Conclusiones y recomendaciones

La DMG es una entidad que en muchas mujeres representa la antesala de una serie de enfermedades que ponen en riesgo su salud futura, tales como DM tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial sistémica (HAS), etc. Durante los últimos años se han propuesto cambios importantes en el abordaje diagnóstico de esta enfermedad, con los cuales se espera evitar las complicaciones que ponen en riesgo la salud de la madre y de su descendencia. Sin embargo, la adopción de estos nuevos criterios supone un incremento importante en la prevalencia de la DMG, lo que ha resultado debatible, principalmente en poblaciones de bajo riesgo o en países en vías de desarrollo, en donde la adopción de estos nuevos criterios constituiría un problema de salud severo que impactaría en los sistemas de salud.

Estos criterios, si bien contradictorios, han sido recomendados y adoptados por muchas asociaciones internacionales, en un intento de homogenizar la manera de establecer el diagnóstico de DMG. No obstante, otras apoyan continuar usando los criterios anteriores hasta no contar con una evidencia contundente que justifique su adopción.

La decisión sobre qué estrategia de diagnóstico utilizar debe basarse en otros factores no comentados, como, por ejemplo, la estimación de costos y beneficios, la infraestructura disponible o la voluntad para cambiar la práctica basada en estudios de correlación en lugar de ensayos clínicos de intervención, entre otros. Sin embargo, independientemente del criterio utilizado, la búsqueda intencionada de DMG en todas las mujeres embarazadas tiene como resultado un beneficio indiscutible para el binomio madre-hijo.

## Evaluación y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico desde una perspectiva metabólica

*Carlos Ortega González, MD*

*Internista, Endocrinólogo, Jefe del servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología, Profesor Asociado del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes y del INCMMyN Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.*

**E**l síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más común en mujeres en edad reproductiva con una prevalencia de entre 6% y 18%. El diagnóstico

oportuno del SOP y un mejor entendimiento de las implicaciones cardiovasculares y metabólicas del mismo, son de enorme importancia para modificar el riesgo cardiometabólico en estas mujeres.

Aunque la etiología del SOP sigue sin dilucidarse completamente, la resistencia a la insulina (RI) aparece como un factor central en su patogénesis, resultando en una foliculogénesis desordenada y un mayor riesgo cardiometabólico más comúnmente presente como síndrome metabólico. La RI se encuentra en las mujeres con SOP, independientemente de su peso, aunque es más común en mujeres con peso y circunferencia de cintura mayores, lo cual es especialmente significativo toda vez que las mujeres con SOP son más propensas a tener sobrepeso y obesidad central en comparación con la población general.

## Efectos metabólicos del síndrome de ovarios poliquísticos

La RI, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión arterial y la hiperglucemia son componentes característicos del síndrome metabólico y todos son más comunes en las mujeres con SOP.

El papel central que la RI juega en el SOP es determinado por la alta prevalencia de la misma, incluso en mujeres delgadas con SOP, por el efecto estimulador de la insulina en la androgénesis ovárica, por el papel inhibitorio de la insulina en la síntesis hepática de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y por la exacerbación de las alteraciones reproductivas y metabólicas del SOP.

Sin embargo, no obstante que la RI tiene una prevalencia de entre el 50% y el 80% de los casos de SOP, su presencia se considera altamente contributiva en la patogénesis del síndrome mas no en la etiología del mismo.

Existe además una interacción entre la obesidad y el SOP, pero la causa exacta sigue sin determinarse. Después de ajustes por índice de masa corporal (IMC), las mujeres con SOP siguen teniendo índices mayores de RI, de dislipidemia, de hipertensión arterial, de apnea obstructiva del sueño (AOS), de síndrome metabólico, de preeclampsia, de diabetes gestacional, de macrosomía fetal y de resultados neonatales adversos. Las mujeres con SOP tienen también mayores índices de adiposidad central y de disfunción del adipocito con una reducción de la adiponectina, incluso cuando se ajusta para el IMC.

Las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de dislipidemia, con los patrones típicos que incluyen elevación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y de los triglicéridos, así como concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). La dislipidemia asociada al SOP se debe principalmente a la RI, por lo cual la capacidad de la insulina para suprimir la lipólisis disminuye, lo que conduce a un aumento en la producción de

ácidos grasos libres. Las mujeres con SOP tienen también índices más altos de hipertensión independientemente del IMC.

El SOP es un factor de riesgo importante para diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2). Un metanálisis de 30 estudios encontró que las mujeres con SOP, en comparación con la población general, tienen un OR de 2,48 para intolerancia a la glucosa y de 4,43 para DM tipo 2. Cuando se analizaron solo los estudios pareados por IMC, los OR's se mantuvieron elevados a 2,54 y 4,00 para la intolerancia a la glucosa y para la DM tipo 2, respectivamente.

La AOS es otro componente de estas complicaciones cardiovasculares y metabólicas asociadas con el SOP. Estudios de casos y controles han demostrado aumento de hasta 30 veces en la prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño mediante polisomnografía, en mujeres con SOP.

La RI fue predictiva de anomalías en la polisomnografía, no así el IMC o las concentraciones de andrógenos en suero. La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) también se asocia con síndrome metabólico y, como es de esperar, el hígado graso es más frecuente en las mujeres con SOP, especialmente en el contexto de bajos niveles de HDL-C, TG altos e insulina en ayunas elevada que son predictivos de los niveles de transaminasas elevadas.

Si este medio ambiente metabólico adverso del SOP se traduce en un aumento de enfermedad cardiovascular o de mortalidad es debatible. Se ha asumido que el SOP aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular debido a la agrupación de factores tradicionales de riesgo cardiovascular, tales como RI, dislipidemia e hipertensión arterial. El SOP se asocia además con elevación de factores no tradicionales de riesgo cardiovascular, tales como proteína C-reactiva, homocisteína, inhibidor del activador del plasminógeno-1, la lipoproteína A y productos finales de glucosilación avanzada (AGE), así como con disfunción endotelial y reducción de la fibrinólisis.

Algunos estudios han demostrado evidencia de enfermedad cardiovascular subclínica entre las mujeres con SOP, incluyendo un aumento del grosor de la íntima-media de la carótida, la calcificación de las arterias coronarias y de la masa ventricular izquierda. Algunos otros estudios han reportado mayores índices de enfermedad isquémica del corazón detectada mediante angiografía. Un sub-análisis del Estudio de Evaluación de la isquemia de la Mujer reveló mayor riesgo de infarto de miocardio, muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular; sin embargo, estos hallazgos han sido cuestionados ya que sus resultados no pudieron ser replicados.

Extrapolando los resultados de estudios de factores de riesgo y marcadores indirectos, parecería que el SOP se asocia con un aumento de enfermedades cardiovasculares y que esto es en gran parte debido a la obesidad y posiblemente también al hiperandrogenismo.

Las ramificaciones metabólicas del SOP se extienden en el embarazo con las mujeres con SOP que experimentan tasas más altas de diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia y parto prematuro en comparación con la población general.

El manejo de las manifestaciones metabólicas del SOP, incluyendo RI, obesidad, dislipidemia, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, AOS, la NAFLD, así como de la prevención del riesgo cardiometabólico asociado al SOP, implica cambios en el estilo de vida mediante intervenciones dietéticas y de actividad física para inducir la pérdida de peso y/o prevenir el aumento del mismo. La farmacoterapia y la cirugía bariátrica son opciones de segunda línea si las modificaciones en el estilo de vida fallan, sobre todo en la presencia de intolerancia a la glucosa o de diabetes tipo 2. Un enfoque multidisciplinario que incluya ginecólogos, endocrinólogos, fisiólogos del ejercicio, nutriólogos y psicólogos es útil en mujeres con SOP que cursan con complicaciones metabólicas.

## Enfoque integral de lesiones selares no adenomatosas

*Luis Vicente Syro, MD*

*Neurocirujano, Hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Medellín, Miembro Asociado de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Medellín, Colombia.*

La región selar y parasellar es un área anatómica compleja en donde pueden desarrollarse diferentes tipos de tumores. Estas lesiones pueden ser neoplásicas, quísticas, inflamatorias, granulomatosas o vasculares y corresponden al 10%-15% de las lesiones de esta área. Su diferenciación es difícil, ya que pueden simular la presentación clínica, los trastornos endocrinos y los hallazgos radiológicos de los adenomas pituitarios. Para su diagnóstico preciso se requiere un enfoque integral y multidisciplinario con una historia clínica detallada, así como también una interpretación adecuada de los estudios endocrinos, oftalmológicos, neurológicos, radiológicos y de anatomía patológica. El propósito debe ser hacer el diagnóstico tan preciso como sea posible, basado en el cuadro clínico y los estudios complementarios antes de cirugía. En muchos casos el diagnóstico y el tratamiento se pueden establecer sin necesidad de que el paciente sea llevado a cirugía.

Se presentan en forma sistemática claves clínicas, radiológicas y morfológicas que permiten hacer un diagnóstico adecuado de las lesiones selares y paraselares diferentes a los adenomas pituitarios.

# Guidelines for treatment of Chronic Hypoparathyroidism and Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism

Claudio Marcocci, MD

Endocrine Unit 2, University Hospital of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa Italy.

## Hypoparathyroidism

**H**ypoparathyroidism (HypoPT) is a rare endocrine disease characterized by low calcium and inappropriately low serum PTH levels. HypoPT is the only major endocrine condition that is in general not treated using the missing hormone. Thyroid and parathyroid surgery is the most cause of HypoPT. More rarely it may have an autoimmune pathogenesis or rare genetic defects. Recent data in Denmark indicate a prevalence of HypoPT of approximately 24/100,000, with a minority of cases (2/100,000) due to non-surgical causes.

The European Society of Endocrinology has recently developed a Guideline for the treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. The aim of treatment is to relieve symptoms of hypocalcaemia and improve the patient's quality of life. All patients with symptoms of hypocalcaemia and/or an albumin adjusted serum calcium level  $< 2.0$  mmol/L ( $< 8.0$  mg/dL/ionized serum calcium (S-Ca<sup>2+</sup>) levels  $< 1.00$  mmol/L) should be treated. The treatment should aim to maintain serum calcium levels in the low normal range, serum phosphate within the normal range, total calcium-phosphate product below  $55$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, and to avoid hypercalciuria. Standard treatment includes oral calcium salts and active vitamin D metabolites. Vitamin D supplementations, in a daily dose of 1000-2000 IU, should also be given to patients treated with activated vitamin D analogues. Hyperphosphatemia should be addressed by decreasing dietary phosphate intake and, eventually, by increasing oral calcium supplements, as calcium also acts as a phosphate binder. In the event of hypercalciuria, a thiazide diuretic accompanied by a low salt diet may be advised. Treatments with recombinant human PTH (rhPTH), using either the N-terminal fragment [rhPTH(1-34)] or intact PTH [rhPTH(1-84)], is an attractive option in patients who do not stably and safely maintain their serum and urinary calcium in the target range. The American Food and Drug Administration has recently approved the use rhPTH (1-84) (Natpara®) as a supplement to conventional treatment. Patients should undergo routine biochemical monitoring of serum levels ionized or albumin adjusted total calcium, phosphate, magnesium and creatinine (estimated glomerular filtration rate, eGFR), as well as as-

essment of symptoms of hypocalcaemia and hypercalcaemia at regular time intervals (e.g., every 3-6 months). 24-hour urinary calcium excretion should be evaluated once a year or every second year. Renal imaging should be performed if a patient has symptoms of renal stone disease or if serum creatinine levels start to rise. Pregnant women should be treated with activated vitamin D analogues and calcium supplements as in non-pregnant patients. Serum ionized calcium or albumin adjusted total calcium should be monitored regularly (every 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> week) during pregnancy and breastfeeding with levels to be kept at the lower end of the normal range.

## Hyperparathyroidism

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine disorders and is usually due to a single adenoma and less frequently to hyperplasia and very rarely carcinoma. The hallmark of the disease is the finding of hypercalcaemia associated with elevated or inappropriately normal plasma PTH.

Resection of the hyperfunctioning parathyroid tumor (parathyroidectomy) in patients with PHPT is usually curative, biochemical nephrolithiasis decreases. Some neurocognitive manifestations may also improve. Patients with symptomatic disease (symptoms related to hypercalcaemia, kidney stones, and overt bone disease) should be referred for parathyroidectomy, unless there are medical contraindications. Medical therapy is an option for patients who meet surgical criteria but who cannot undergo surgery. The 2014 Conference Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism provide Indications regarding which patients with asymptomatic disease should be referred for surgery or followed without surgery has been recently reviewed (**table**).

The revised guidelines underlie the increased risk of vertebral fracture and subclinical kidney stones in patients with asymptomatic PHPT and recommend an evaluation for morphometric vertebral fractures and further evaluation for nephrolithiasis or nephrocalcinosis, or increased risk of kidney stones (biochemical stone risk profile).

The guidelines recommend genetic testing of patients suspected of having a genetic disorder, such as those younger than 30 years, with syndromic findings and/or a positive family history of syndromic PHPT, and patients with multi-gland disease and parathyroid carcinoma.

Patients who do not meet surgical criteria or decline surgery should be regularly monitored for disease progression, as follows: annual measurement of serum calcium, serum creatinine and estimated glomerular filtration rate. BMD should be measured every 1-2 years at the spine, hip and forearm. Vertebral imaging (X-ray or VFA) should be performed if clinically indicated (height loss or new back pain). Renal imaging should



| Guidelines for surgery  | Guidelines for monitoring   |
|---|---|
| Parameter   | Parameter   |
| Serum calcium:<br>1 mg/dL (0.25 mmol/L) > upper limit of normal   | Serum calcium annually  |
| BMD by DXA:<br>T-score <-2.5 at lumbar spine, femoral neck, total hip, or distal 1/3 radius   | BMD by DXA every 1-2 years at lumbar spine, hip or distal 1/3 radius        |
| Detection of vertebral fractures<br>by X-rays, VFA, MRI or CT   | Spine X-rays or VFA when clinically indicated (e.g. back pain, height loss) |
| Serum creatinine<br>Estimated creatinine clearance <60 mL/min   | Serum creatinine annually<br>Creatinine clearance (eGFR) annually           |
| 24-hour urine:<br>Daily urinary calcium excretion >400 mg/day<br>Increased stone risk by the urinary biochemical stone risk profile | 24-hour urinary biochemical stone profile if renal stones suspected         |
| Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis (by X-ray, ultrasound or CT)  | Renal imaging (X-rays, ultrasound or CT) if renal stones suspected          |
| Age   | < 50 years  |

Abbreviations: BMD, bone mineral density; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; VFA, vertebral fracture assessment (by DXA); MRI, magnetic resonance imaging; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CT, computed tomography.

be performed if clinical suspicion of kidney stone emerge. Patients who do not meet criteria for parathyroidectomy at initial evaluation should be considered for surgery if during the monitoring serum calcium rises to >1 mg per dl above the upper normal limit; creatinine clearance falls to <60 cc per min; T-score at the spine, hip or distal one-third radius site falls below -2.5 or there is a significant reduction in bone density; or a vertebral fracture or kidney stone develops.

Calcium intake should not be restricted and should follow national guidelines. Serum 25-hydroxyvitamin D levels >20 ng/mL are recommended, although some experts suggest levels >30 ng/mL. Serum calcium should be monitored during vitamin D supplementation].

Cinacalcet, a calcimimetic, is approved for decreasing serum calcium, along specific indications by the European Medicines Agency (EMA) and the United States Food and Drug Administration (FDA). Side effects include nausea, vomiting, diarrhea and headache, but are uncommon when the single 30 mg daily dose is used.

Bisphosphonates (alendronate) may be administered to improve BMD, with result similar to those obtained following parathyroidectomy. In patients who require both a reduc-

tion in serum calcium and improvement of BMD, combination therapy with cinacalcet and alendronate is reasonable, but has only been studied in a retrospective fashion.

Normocalcemic hyperparathyroidism is a new clinical entity characterized by constantly normal ionized serum calcium and elevated PTH, in the absence of secondary causes of hyperparathyroidism. The optimal management strategy for the normocalcemic variant of PHPT has not been established, but the latest guidelines offer recommendations. Patients should be monitored as patients with classical PHPT (**table**) and referred for parathyroidectomy if they have or develop complications of hyperparathyroidism, even if they remain normocalcemic. There are little data available regarding the impact of medical therapy on patients with normocalcemic disease.

## Selenium in Graves' orbitopathy

Claudio Marcocci, MD

Endocrine Unit 2, University Hospital of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa Italy.

Graves' orbitopathy (GO) occurs in approximately 50% of Graves' disease (GD) patients. The majority of GO patients presents a mild ocular involvement and usually do not receive any active treatment but local measure (artificial tears, ointments, sun glasses). However, a substantial proportion of patients with mild GO suffer from a significant decrease in their quality of life (QoL). Furthermore, studies on the natural history of mild GO have reported a spontaneous improvement in about 50% of the patients, stability in 34%, and worsening in 16%. Hence, an intervention would be justified in these patients. Treatment should be well tolerated, safe and widely available. Based on the complex pathogenetic mechanisms, which include among others humoral and cell-mediated immunity, cytokines production and oxidative stress, selenium, which is known to have an antioxidant and immunomodulating effect, could be a therapeutic option for patients with mild GO.

Selenium is a trace mineral which is incorporated as selenocysteine in selenoproteins. The most important selenoproteins, glutathione peroxidase (GPXs), thioredoxin reductases (TRs) and deiodinases (D1, D2 or D3) are highly expressed in the thyroid and contribute to maintenance of cell reduction-oxidation balance. Selenium intake is widely variable in different parts of the world. This accounts for the broad variability of the individual selenium status in different geographical areas, which is very high in North America and low in most European countries, particularly in Eastern.

As mentioned before, selenium is incorporated into selenoproteins, mostly enzymes, in which selenium acts as a reduction-oxidation center and functions as an antioxidant. Selenium has also an immunomodulatory effect and might be beneficial in patients with autoimmune thyroid diseases.

Although its pathogenesis is still controversial, GO is believed to be due to an autoimmune reaction against antigen(s), shared by the orbital tissue and the thyroid. The activation of orbital T lymphocytes initiates a cascade of events leading to increased production of cytokines, growth factors and reactive oxygen species (ROS). The inflammatory process will lead to an increased proliferation of adipocytes and orbital fibroblasts and overproduction of hydrophilic glycosaminoglycans (GAG). As a consequence the volume of orbital structures (fibroadipose tissue and extraocular muscles) will increase and lead to impaired ocular motility, diplopia and proptosis.

The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO; <http://www.eugogo.eu>) has recently reported the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of selenium supplementation in patients with mild GO. Patients were evaluated at baseline and after 3, 6 and 12 months. The ophthalmologist was unaware of the treatment received by the patient. Quality of life (QoL) was evaluated at each visit using a disease specific questionnaire (GO-QoL). The overall ophthalmologic outcome at the end of the treatment (6 months) was significantly better in the selenium group compared to the placebo group ( $P=0.01$ ). GO improved in 61% of patients in the selenium group and in 36% of patients in the placebo group and worsened in 7% of the former and in 26% of the latter group. The ophthalmologic outcome was similar when evaluated 6 months after treatment withdrawal (12 months), indicating the persistence of the beneficial effect of selenium beyond the active treatment period. Soft tissue involvement and eyelid aperture were the major determinants of the most favorable outcome in the selenium group. Proptosis and eye motility did not change, however very few patients had motility impairment at inclusion (data not shown).

The GO-QoL includes a "visual functioning" score and an "appearance" score. Baseline GO-QoL showed a mild to moderate impairment in quality of life with no differences between the 2 groups of patients. After 6 months of treatment, a greater proportion of patients receiving selenium showed an improvement of visual functioning (33/53, 62%) and appearance (40/53, 75%) scores compared with those treated with placebo. This better outcome in patients treated with selenium was confirmed by the overall GO-QoL evaluation, which includes changes in both subscales.

No drug-related adverse effects were recorded.

In summary, this study shows a beneficial effect of selenium treatment in patients with mild GO both in terms of quality of life and ocular involvement. Therefore, it supports the hypothesis that an intervention aimed at restoring the balance of

the antioxidant/oxidant status could help patients with mild GO.

The two potential limitations of our study were the lack of information regarding the changes of serum selenium concentration after selenium selenite treatment and, secondly, the inclusion of patients coming from areas of marginal selenium deficiency. Therefore, further studies should be performed in selenium sufficient areas in order to prove a beneficial effect of selenium supplementation in non-selenium-depleted patients. Despite these limitations, the results of the study clearly show a beneficial effect of selenium supplementation in improving the natural course of GO. Thus, a 6-month selenium supplementation should be offered to all patients with mild GO.

## Sleep disorders, metabolic syndrome and diabetes

Octavian C. Ioachimescu, MD, PhD

*Internista, Neumólogo, Especialista en Medicina Pulmonar, Cuidados Críticos y Medicina del Sueño, Presidente de la Asociación de Profesionales del Sueño de Georgia, Profesor Asociado del Emory University School of Medicine. Atlanta, Georgia, USA.*

**W**e spend more than one third of our lives asleep. Only recently we started to understand more how sleep disturbances (such as short habitual sleep duration or sleep apnea) may lead to endocrine abnormalities.

The relationships between quality or quantity of sleep, circadian misalignment or other sleep impairments and obesity have been extensively examined over the past decades. Most of the studies found a significant association between obesity and short sleep in children, and some in adults (although the latter was weaker). Less stable bedtimes during the week or on the weekend were also associated with obesity. Both sleep curtailment and slow wave sleep suppression (with preserved total sleep time) have been associated with insulin resistance (without compensatory hyperinsulinemia), impaired glucose tolerance and increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Furthermore, sleep restriction is also associated with decreased serum levels of leptin (an anorexigenic hormone) and increased levels of ghrelin (an orexigenic hormone), hunger, exacerbated appetite and craving for hyper-caloric foods.

Obstructive sleep apnea (OSA) is one of the most common sleep disorders, yet still significantly under-diagnosed. Current prevalence estimates of moderate or severe OSA are 17% in men and 9% in women between 50 and 70 years of age. These prevalence rates increased by 14%-55% over the past two decades, depending on the subgroup studied. These epi-

demographic changes are strikingly similar to the obesity trends in the general population in the western world.

OSA is characterized by repetitive episodes of upper airway closure that lead to intermittent oxygen desaturations, heightened sympathetic tone and sleep fragmentation. Several autonomic nervous system abnormalities occur in association with OSA: parasympathetic activity tends to be elevated during apneas, and sympathetic tone increases at the end of the respiratory events. Sympathetic neural drive may be increased at the termination of OSA events as a result of activation of peripheral chemoreceptors in response to hypoxia, as well as from the effects of sudden arousal from sleep. In addition, elevated levels of circulating and urinary catecholamines have been observed in OSA patients both during sleep and during wakefulness.

Several large-scale, cross-sectional, and epidemiological trials suggested that OSA is an *independent* risk factor for the development of T2DM, and that as many as 15%–30% of patients with OSA have this comorbidity. Moreover, as the severity of OSA increases, so does the likelihood of T2DM or of worse glycemic control in patients with T2DM. Conversely, studies assessing the prevalence of OSA in patients with existing T2DM have found very high rates of OSA. These findings have raised the possibility that T2DM *in itself may be* a risk factor for the development of OSA. The prevalence of OSA in obese subjects with T2DM was assessed by ambulatory nocturnal respiratory monitoring in a recent trial (Sleep AHEAD study). Among 306 subjects studied in the study, 86.6% of obese subjects with T2DM in this study had sleep apnea; 30.5% had moderate OSA and 22.6% had severe OSA.

OSA is also closely associated with the metabolic syndrome. The term 'syndrome Z' has been developed to describe the links between OSA (on one side) and obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia (on the other side). The odd ratio for the presence of metabolic syndrome in patients with OSA ranges from 5 to 9-fold, when compared to subjects without OSA, independent of age and body mass index. Although it is difficult to exclude obesity as the major contributing factor for the association of OSA with metabolic syndrome, several studies provide evidence that factors other than obesity may mediate this relationship.

Another condition that has been recently associated with OSA is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a common disease characterized by excessive lipid accumulation in the liver and closely related to insulin resistance. The chronic intermittent hypoxia of OSA may lead to structural liver damage, with subsequent hepatic fibrosis and inflammation, independent of body mass (as they have been described in both obese and non-obese patients with OSA). Furthermore, there seems to be an independent association between nocturnal hypoxemia severity and the degree of hepatic steatosis that is exacerbated by preexisting obesity, in both adults and children with OSA.

Chronic sleep deprivation and fragmentation are also potential risk factors for obesity via metabolic and pro-inflammatory

effects. Sleep fragmentation seen in OSA most likely plays an important role in the development of insulin resistance in many of these patients. Several experiments on human individuals subjected to acute sleep fragmentation have found decreased insulin sensitivity. A recent animal study also found decreases in insulin sensitivity in visceral and adipose fat of mice exposed to sleep disruption during their natural sleep period. This study also proposed that sleep fragmentation reduces insulin sensitivity by increasing the number of macrophages infiltrating the visceral fat, along with increases in Nox2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2) activity, both of which are markers of increased oxidative stress.

Recent data suggested various mechanisms for pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in models of intermittent hypoxia. Lean mice exposed to chronic intermittent hypoxia during the sleep period had elevated plasma fasting insulin levels without changes in glucose levels, in the absence of compensatory pancreatic  $\beta$ -cell proliferation or hypertrophy. Insulin content was in fact reduced in the pancreatic islets, likely due to (1) down-regulation of CD38 gene expression, which is an important gene involved in insulin secretion through the mobilization of  $Ca^{2+}$ , (2) down-regulation of the enzyme prohormone convertase 1 that converts proinsulin to insulin, (3) impaired insulin synthesis and processing in the pancreatic  $\beta$ -cells, (4) increase in  $\beta$ -cell apoptosis, through an interaction between several apoptosis-related proteins (Bcl-2 - down-regulated and Bax - up-regulated), and (5) mitochondrial-derived reactive oxygen species that lead to pancreatic  $\beta$ -cell injury and dysfunction.

The long-term effects of continuous positive airway pressure (CPAP) or other therapeutic interventions in OSA have been generally flawed by either short-term follow-up, or insufficient monitoring of adherence to treatment.

## New drugs in the treatment of acromegaly and Cushing's disease

*Adriana Ioachimescu, MD, PhD, FACE*

*Internista, Endocrinóloga, Co-Directora del Emory Neuroendocrine Pituitary Center y Profesora Asociada del Departamento de Medicina y Neurocirugía. Atlanta, Georgia, USA.*

**S**urgery remains the first line of treatment for GH- and ACTH-secreting pituitary adenomas, but multimodal treatment is required in many patients. Recent years have marked a significant progress in the field of medical treatment of acromegaly and Cushing's disease. For acromegaly patients who do not achieve biochemical remission post-

operatively, options include somatostatin receptor ligands (SRL), dopamine agonists, and growth hormone receptor antagonists. For patients with persistent or recurrent Cushing's disease postoperatively, options include SRL, glucocorticoid receptor blockers, steroidogenesis inhibitors, and dopamine agonists. We present an update on recently approved medications pasireotide and mifepristone, and results of clinical trials on medications that have not yet been approved for commercial use in these diseases.

Pasireotide is a somatostatin receptor multi-ligand that binds with high affinity to type 5 somatostatin receptor and lower affinity to type 1, 2 and 3. In contrast, the first generation SRLs, octreotide and lanreotide, bind predominantly to type 2 somatostatin receptor. Pasireotide has been approved in US for use in acromegaly as a long acting intramuscular injection, and for Cushing's disease as a short-acting subcutaneous injection. A head-to-head study in acromegaly patients indicated long-acting pasireotide had higher biochemical efficacy and a similar effect on tumor volume compared to octreotide LAR. The adverse effects of long-acting pasireotide and octreotide were similar except higher prevalence of hyperglycemia in pasireotide group (57% compared with 22%). A phase 3 study in Cushing's disease patients indicated pasireotide at a dose of 900 mcg twice a day normalized urine free cortisol in 26% patients; those with severe hypercortisolemia at baseline had a poor response hyperglycemia occurred in 73% of pasireotide-treated Cushing's disease patients. The mechanisms of pasireotide-induced hyperglycemia include decreased insulin and GLP-1 secretion.

Dopamine agonists have been used off-label for treatment of acromegaly, especially somato-mamotroph or mixed GH and prolactin secreting tumors. Cabergoline is more effective than bromocriptine in achieving control of acromegaly even in absence of hyperprolactinemia, but doses required to achieve effect are higher than those used in patient with prolactinomas. The main predictor of response to cabergoline in acromegaly is baseline biochemical activity, i.e. patients with mild elevation of insulin-like factor 1 (somatomedin C) have higher chances to respond. Cabergoline has also been used in small studies of patients with Cushing's syndrome, either alone or in combination with pasireotide and ketoconazole. Results are modest and require further investigation.

Oral octreotide capsules can be absorbed in the small intestine due to transient opening of tight junctions by a permeability enhancer. A phase III trial enrolled 155 patients previously controlled on long-acting injectable octreotide and lanreotide. Octreotide capsules administered twice a day in doses of 40-80 mg/day maintained control of GH and IGF-1 in 65% patients at 7 months. Effect was maintained in 85% of patients at 13 months. Oral octreotide reduced acromegaly symptoms. Most side effects were mild to moderate and consistent with known octreotide safety profile. Initial gastroin-

testinal adverse events resolved in most patients at a median of 13 days.

Mifepristone is a cortisol receptor blocker that also affects the progesterone receptor. It is approved in the US for treatment of Cushing's syndrome at doses of 300-1200 mg daily administered orally. A 24-week open-label trial showed a significant improvement of glucose and hemoglobin A1c, as well as weight loss and decreased waist circumference. Common adverse events included fatigue, nausea, headaches, hypokalemia, arthralgia, vomiting, edema and endometrial thickening in women. Cortisol and ACTH levels both increase during mifepristone treatment; therefore, dose titration of mifepristone is gauged predominantly by the clinical response.

Osilodrostat (LCI699) is a potent 11-beta-hydroxylase inhibitor (CYP11B1 and B2) that is currently investigated in phase 3 clinical trials for patients with Cushing's disease. A phase 2 trial in 17 patients indicated that 88% of treated patients normalized urine free cortisol levels. Most frequent adverse events were gastrointestinal, adrenal insufficiency and asthenia.

While ketoconazole has been used for many decades in patients with Cushing's syndrome, it is not approved for this use in US. Levoketoconazole (COR-003) is an investigational steroidogenesis inhibitor currently tested in a phase 3 open-label clinical trial. Primary outcome of the study consists of reduction in urinary free cortisol.

In summary, availability of new medications creates a paradigm shift for treatment of acromegaly and Cushing's disease. Use of tumor markers may allow individualized treatment and faster disease control.

## What's new in the management of non functioning pituitary tumors?

*Adriana Ioachimescu, MD, PhD, FACE*

*Internista, Endocrinóloga, Co-Directora del Emory Neuroendocrine Pituitary Center y Profesora Asociada del Departamento de Medicina y Neurocirugía. Atlanta, Georgia, USA.*

**N**onfunctioning pituitary adenomas (NPPA) present with mass effect symptoms or as incidentalomas detected during imaging for unrelated reasons. Most NPPA are positive for immunohistochemistry for FSH, LH or negative for pituitary hormones (null cell adenomas). A small proportion of NPPA are "silent" ACTH adenomas, i.e. do not cause Cushing's disease despite positive immunostaining. These patients were shown to have higher ACTH levels compared with null-cell adenomas despite similar serum cortisol levels and higher rates



of invasiveness to the cavernous sinus. Rates of postoperative tumor progression vary between 20-50% in different studies, which is higher compared with ACTH-negative NFPA.

The WHO classification defines atypical pituitary adenomas by 3 elements: mitoses, p53 positivity and a proliferation index >3%. While cross-sectional studies have indicated atypical tumors present more often with cavernous sinus invasion than non-atypical, differences regarding long-term postoperative course have not been demonstrated. Some atypical tumors have an aggressive course despite multiple surgeries and radiation; on the other hand, some aggressive tumors do not fulfill the histological criteria of atypia. Another system of classification taking into account both atypia markers and tumor invasion of cavernous or sphenoid sinus was shown to predict the postoperative tumor residual and progression in one study.

Pituitary carcinomas represent less than 1% of pituitary tumors. Initial presentation usually entails mass effect symptoms from an invasive adenoma which subsequently develops non-contiguous central nervous system spread or distant metastases. Some authors consider a proliferation index >20% a concerning feature that may predict transformation of an atypical adenoma into a carcinoma ("carcinoma in situ"). Most reported cases of pituitary carcinomas were positive for ACTH and prolactin by immunohistochemistry, while null-cell carcinomas were rare. Prognosis of patients with pituitary carcinoma is guarded due to lack of targeted treatment.

Management of NFPA includes surveillance, surgery, radiation and rarely medical treatment. Nonfunctioning pituitary microadenomas and intrasellar macroadenomas can be monitored without therapy. However, for macroadenomas the risk of tumor enlargement is up 30% at 10 years. Indications for transsphenoidal surgery include mass effect symptoms (vision loss, headaches, hypopituitarism), and significant extrasellar expansion. Acute vision loss in context of apoplexy warrants urgent surgical decompression. Approach for transsphenoidal surgery can be endoscopic or microscopic. Both techniques yield similar results regarding postoperative nasal symptoms, headaches and quality of life. Some neurosurgeons are using three-dimensional endoscopes for better in-depth perception. In the hands of experienced neurosurgeons, postoperative cerebrospinal fluid leak, meningitis and vision loss are rare (<4%). New anterior pituitary hormone deficiencies occur in <15% cases and permanent dia-

betes insipidus in <8%. Extended transsphenoidal approaches for dumbbell-shaped tumors may increase rate of complications. The absence of cavernous sinus invasion has been shown to predict surgical success. Reoperation in case of recurrent macroadenomas is associated with lower total resection rates.

Radiation treatment is not indicated for patients with gross total tumor resection. For those with tumor residual or tumor recurrence, methods of pituitary radiation include stereotactic radiosurgery (SRS) and fractionated stereotactic radiation (FSR), depending on tumor volume and distance from the optic chiasm. Recent studies on gamma knife therapy showed that tumor size decreased in 56%, remained stable in 36% and increased in 7% patients. Progression-free survival after 10 years was 90%, while neurological symptoms generally improved. Some studies suggested early (within 6 months) gamma knife radiosurgery following NFPA removal is beneficial with lower rate of tumor growth and fewer endocrinopathies compared to late (>6 months) radiosurgery. On the other hand, the most common complication of pituitary radiation consists of isolated or multiple anterior pituitary hormone deficiencies. A rare complication after radiation include injury to the visual system. The issue of cerebrovascular morbidity and cognitive changes after radiation has not yet been clarified.

Medical treatment, although not specifically approved for treatment of NFPA in US, has been used in patients who are not good surgical candidates or experience tumor growth after surgery and radiation. Dopamine agonists have been used with variable success likely dependent on tumor expression of D2 dopamine receptors. Temozolomide (TMZ) is a 2<sup>nd</sup> generation oral alkylating agent used primarily in treatment of glioblastoma. Patients with lower O<sup>6</sup>methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) tumor expression (<50%) were shown to have more significant tumor shrinkage in some, but not all studies. Multimodal therapy with surgery, radiation, TMZ and conventional chemotherapy has been reported to achieve disease stabilization in some cases of pituitary carcinomas, but follow up usually was limited to few months or years.

In summary, mainstay of NFPA treatment remains transsphenoidal surgery. For patients with postoperative tumor residual, close clinical and radiological monitoring is essential as further treatment with radiation or reoperation might be required. Medical treatment can be used in selected cases of aggressive pituitary tumors, but targeted therapy is lacking.