

Endocrinopatías y Diabetes Secundaria

Autores

Dr. Leonardo Rizzo

Médico Endocrinólogo Universitario
División Endocrinología,
Hospital de Clínicas José de San Martín
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Prof. Dr. Oscar D. Bruno

Profesor Titular Consulto de Medicina
Director de la Carrera de
Médico Especialista en Endocrinología,
Unidad Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

INDICE

INTRODUCCION	3
ACROMEGALIA.....	5
SÍNDROME DE CUSHING	10
FEOCROMOCITOMA	19
ALDOSTERONISMO PRIMARIO.....	22
GLUCAGONOMA	25
SOMATOSTATINOMA	27
HIPERTIROIDISMO	29
HIPERPARATIROIDISMO	31
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno heterogéneo en el cual factores genéticos y ambientales predisponen y precipitan respectivamente un estado de hiperglucemia. Muchos individuos genéticamente predispuestos, no llegan a expresar una intolerancia a la glucosa o una diabetes tipo 2 a lo largo de sus vidas. Sin embargo, la aparición en estos individuos de una condición patológica que pueda modificar su metabolismo hasta entonces compensado, desarrollará hiperglucemia (1, 2).

La compleja regulación de la homeostasis metabólica requiere la participación de muchas hormonas además de la insulina. Por ejemplo, la hormona de crecimiento (GH) *per se*, y a través del factor de crecimiento insulino-símil tipo 1 (IGF-1), controla diferentes aspectos del transporte de aminoácidos, la síntesis de proteínas y el metabolismo lipídico. El glucagon y las catecolaminas son las principales hormonas contrarregulatorias que protegen al organismo contra la hipoglucemia. El cortisol y la GH contribuyen en un paso posterior sólo si la hipoglucemia es severa y prolongada. Asimismo, el cortisol, por ser nuestro protector ante el estrés y las agresiones del medio, ejerce por un lado un rol permisivo en la regulación fisiológica de la gluconeogénesis y por el otro un papel fundamental para proveer de una mayor disponibilidad de glucosa durante estas situaciones. Tanto la GH como las catecolaminas, el glucagon y el cortisol son hormonas contrarreguladoras, antagonistas de la acción de la insulina. Por su parte la somatostatina es una hormona que actúa regulando los patrones secretorios de GH, insulina, glucagon y varias hormonas gastrointestinales por mecanismos de acción paracrinos y endocrinos.

Por consiguiente, la hipersecreción autónoma de cualquiera de las hormonas mencionadas podrá traducirse en una diabetes secundaria.

Ahora bien, otras enfermedades endocrinas pueden también mediante mecanismos diferentes y no del todo aclarados provocar distintos grados de alteraciones en el metabolismo de los glúcidos, desde una intolerancia a la glucosa a una diabetes manifiesta. Es el caso del aldosteronismo primario, el hipertiroidismo y el hiperparatiroidismo primario.

Es objeto de este trabajo, estudiar el papel fisiopatológico de cada una de las endocrinopatías capaces de producir una diabetes secundaria y proponer los avances en su enfoque terapéutico.

En la tabla 1 se detallan las endocrinopatías que provocan diabetes secundaria y el mecanismo fisiopatológico involucrado.

**Tabla I. Endocrinopatías y diabetes secundaria.
Clasificación y mecanismo fisiopatológico involucrado.**

Insulinorresistencia (IR)	Insulinopenia (IP)
<ul style="list-style-type: none">• Acromegalia• Síndrome de Cushing• Feocromocitoma (IR por acción predominante beta adrenérgica)• Aldosteronismo primario (IR inducida por la aldosterona)• Glucagonoma• Hipertiroidismo• Hiperparatiroidismo	<ul style="list-style-type: none">• Feocromocitoma (IP por acción predominante alfa adrenérgica)• Aldosteronismo primario (IP inducida por la hipokalemia)• Somatostatina

El control de la endocrinopatía llevará usualmente, aunque no siempre (2, 3), a la remisión de la diabetes secundaria, cuyas principales características son:

- Insulinorresistencia como principal mecanismo fisiopatológico.
- Intolerancia a la glucosa como alteración metabólica más frecuente.
- Una predisposición genética subyacente.
- Ausencia de complicaciones severas en la mayoría de los casos, como por ejemplo cetoacidosis, debido a la preservación de la secreción endógena de insulina.

Es importante diferenciar la diabetes secundaria a endocrinopatías de aquella asociada a los síndromes poliendocrinos autoinmunes (4, 5) en los cuales se conjugan distintas entidades de naturaleza autoinmune como por ejemplo la diabetes mellitus tipo 1 con tiroiditis autoinmune y enfermedad de Addison. Asimismo es también pertinente distinguir en este contexto al síndrome del ovario poliquístico de las enfermedades endocrinas que pueden ocasionar diabetes secundaria. En esta entidad, la insulinorresistencia es un fenómeno fisiopatológico aparentemente primario que conlleva a una disfunción endocrina de los ovarios que resulta en una secreción excesiva de andrógenos (6).

Acromegalia

La secreción excesiva de GH causa gigantismo en la prepubertad y acromegalia en el adulto. Descrita por Pierre Marie en 1886 (figura 1), el término acromegalia surge de las palabras griegas *akron* - extremidades y *megas* - grandes. Afecta alrededor de 40 a 70 personas por millón de la población general. La incidencia anual se ha establecido en 3 a 4 casos por millón (7). Estos datos pueden estar subestimados ya que la acromegalia suele estar presente unos 10 o más años antes de su reconocimiento clínico y diagnóstico (8, 9). La causa más frecuente (98%) es un adenoma pituitario; mucho más infrecuente es la acromegalia secundaria a una secreción ectópica de GH o bien de GHRH (hormona liberadora de GH) (8, 9).



Figura 1: Pierre Marie

Fisiopatología:

Las primeras evidencias sobre una interrelación fisiológica entre la función pituitaria y el metabolismo de la glucosa fueron descritas en 1936 por Bernardo Houssay (figura 2) quien observó una mejoría de la diabetes en animales hipofisectomizados lo que revertía tras la administración de extractos de adenohipófisis (10).

La GH ejerce una variedad de efectos sobre el crecimiento celular y el metabolismo intermedio (10):

- Aumento de la lipólisis y la oxidación de los lípidos
- Estímulo de la síntesis de proteínas
- Antagonismo de la acción insulínica
- Retención de agua, fosfato y sodio



Figura 2: Bernardo Houssay

Las acciones antagonistas sobre la insulina y, consecuentemente sobre el metabolismo de la glucosa, se

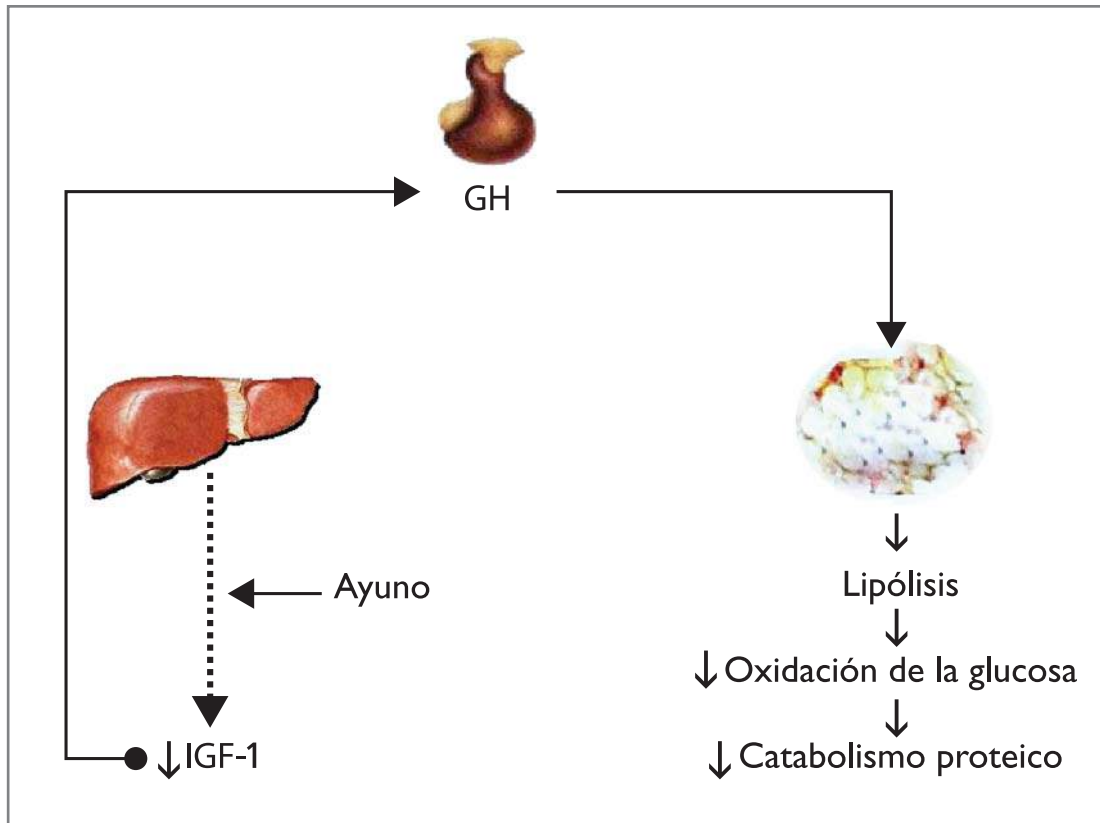


Figura 3 - Acciones metabólicas de la GH sobre el metabolismo intermedio durante el ayuno.

manifiestan ampliamente durante el ayuno. Así, este efecto metabólico de la GH constituye una adaptación clave y favorable durante este estado, impidiendo la utilización de proteínas para la gluconeogénesis. En la figura 3 se detallan las acciones de la GH sobre el metabolismo intermedio durante el ayuno.

La GH es la única hormona contrarregulatoria que combina acciones catabólicas sobre los lípidos con acciones anabólicas proteicas (10). En condiciones normales, pese a que la GH aumenta la lipólisis y la cetonemia, estas acciones son inaparentes en presencia de una secreción adecuada de insulina.

La acromegalia es un estado hipermetabólico que se caracteriza por un consumo energético elevado con aumento de la lipólisis e insulinoresistencia tanto hepática como periférica. Esto determinará una prevalencia elevada de intolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus, y en consecuencia un incremento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular (11). En pacientes acromegálicos en quienes los niveles de

GH permanecen elevados en el periodo posprandial, este antagonismo sobre la insulina resultará en alteraciones en la homeostasis de la glucosa.

Características clínicas:

La prevalencia de diabetes e intolerancia oral a la glucosa en la acromegalia varía ampliamente de acuerdo a distintas series: diabetes 19 al 56%, e intolerancia a la glucosa 16 al 46% (12). Datos más recientes utilizando los criterios actuales internacionales, refieren una prevalencia de diabetes mellitus en la acromegalia del 15% y una intolerancia a la glucosa en más del 50% de los pacientes (13). La diabetes es una de las principales causas de mortalidad, y sólo el 30% de los pacientes con diabetes al momento del diagnóstico de la acromegalia sobreviven a los 20 años (14). Se proponen como factores de riesgo de desarrollo de diabetes en la acromegalia (1, 12, 13, 15):

- La presencia de predisposición genética a la diabetes.
- La magnitud de la elevación de los niveles séricos de GH e IGF-1.
- La edad más avanzada.
- La mayor duración de la enfermedad.

Complicaciones metabólicas del exceso de GH:

La hipersecreción de GH en la acromegalia provoca insulinoresistencia secundaria a su antagonismo sobre la insulina y al aumento de los ácidos grasos libres producto de la lipólisis (13).

Se ha demostrado claramente que los acromegálicos que sufren concomitentemente de hipertensión arterial y diabetes mellitus tienen mayor compromiso cardiovascular que aquellos sin hipertensión y con tolerancia normal a la glucosa (16). El control óptimo de la hiperglucemia y de la hipertensión junto con la supresión de la GH y normalización de los niveles de IGF-1 son necesarios para revertir el riesgo cardiovascular en los acromegálicos (16).

Alrededor de un 25% de los acromegálicos con diabetes mellitus requiere insulina (14). Estos pacientes suelen tener glucemias más elevadas, valores disminuidos de insulina endógena, y respuestas muy alteradas de insulina a una sobrecarga de glucosa (1). Se especula si estos pacientes tienen una diabetes tipo 1 concomitante o bien una pérdida de la sensibilidad de la célula beta producto de un estado hiperglucémico prolongado (2, 3). La cetoacidosis diabética es el resultado de un déficit de insulina y es una complicación infrecuente en la acromegalia. También la retinopatía diabética es una complicación rara de observar en la acromegalia.

En suma:

¿Cuándo un internista debería sospechar una acromegalia en un paciente diabético?

En aquel paciente que además presente (figuras 4 y 5):

- Rasgos toscos
- Agrandamiento acral
- Cuadro reumatoide mal definido
- Apnea del sueño
- Síndrome del túnel carpiano
- Hipertrofia cardíaca inexplicada



Figura 4: Rasgos faciales característicos del paciente acromegálico.



Figura 5: Agrandamiento acral y artropatía acromegálica.

Análogos de la somatostatina y metabolismo de la glucosa:

Los pacientes acromegálicos con diabetes que reciben tratamiento con análogos de la somatostatina mejoran su control glucémico lo que se evidencia por una reducción del requerimiento de insulina, un traspaso de la insulino terapia a la terapia oral con hipoglucemiantes, o bien con la suspensión del hipoglucemiante oral y manejo exclusivamente dietético. Sin embargo, se ha especulado que la administración de análogos de somatostatina pueden en ciertos casos agravar la condición metabólica de los acromegálicos con diabetes secundaria (17). Este sería el escenario más probable, por ejemplo, en pacientes con déficit severo de insulina. Se ha observado también que la administración de dosis más altas de octreotide en acromegálicos con tolerancia normal a la glucosa pretratamiento puede promover intolerancia a la glucosa e incluso diabetes franca en el 20% y 29% de los casos, respectivamente (18). La explicación probable sería que los análogos de la somatostatina pese a inhibir la hipersecreción de GH e IGF-1, disminuyen también la secreción de insulina y glucagon. A su vez retardan la absorción intestinal de glucosa e incrementan la producción de la IGFBP 1 (“IGF binding protein1”) que actúa como un antagonista de la insulina (18). En consecuencia el tratamiento de la acromegalia con análogos de la somatostatina podría resultar en una mejoría en la tolerancia a la glucosa con control del hipersomatotrofismo o, paradójicamente, podría empeorar la tolerancia a la glucosa si el perfil secretorio de GH permanece anormal (17, 18, 19).

Se ha sugerido que el octreotide y el lanreotide tendrían efectos diferentes sobre el metabolismo de la glucosa (19). Ronchi y colaboradores describieron un menor impacto sobre el metabolismo de la glucosa con el lanreotide en comparación con el octreotide (19). Estos hallazgos no fueron confirmados en otros estudios donde no se obtuvieron diferencias significativas entre uno u otro análogo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (20). Un metaanálisis de reciente publicación sobre los efectos de los análogos de la somatostatina y la homeostasis de la glucosa, establece que los estudios evaluados han sido en su mayoría abiertos y no controlados (21). Esto ofrece una limitación importante para arribar a una conclusión, dada la carencia de estudios comparados con placebo y doble ciego. De todas maneras el balance entre los efectos positivos (disminución de GH, IGF-1 e insulinoresistencia) y los efectos negativos (disminución de la función de las células beta) de los análogos de la somatostatina, parece ser ampliamente favorable para su empleo en el manejo de la acromegalia (21). Dado que los análogos de la somatostatina además de reducir la insulinoresistencia, inhiben la secreción de insulina, algunos expertos sugieren el uso de secretagogos de la insulina (sulfonilureas) o de insulina en lugar de sensibilizadores de la insulina para el tratamiento de la diabetes secundaria a la acromegalia (20, 22). En síntesis el monitoreo glucémico debe realizarse en forma periódica en los pacientes acromegálicos bajo tratamiento con análogos de la somatostatina. En aquellos que muestren un menor control metabólico (que en definitiva resulta de un menor control de la acromegalia) será necesario considerar el reemplazo del análogo de la somatostatina por un antagonista del receptor de GH como el pegvisomant (23, 24). El pegvisomant no ha demostrado efec-

tos sobre la glucemia ni alteraciones en la tolerancia oral a la glucosa ni tampoco acciones sobre las hormonas gastrointestinales (25). Otra opción es evaluar la respuesta metabólica asociando el pegvisomant al análogo de la somatostatina (26). Se ha descrito una mayor frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con acromegalia y diabetes cuando se asocia pegvisomant al análogo de somatostatina. Estas alteraciones suelen ser leves y transitorias (26).

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing es una constelación de signos y síntomas clínicos resultantes de un exceso crónico de glucocorticoides (GC). Tal vez fuera descrito por primera vez por Sir William Osler en 1899, pero en 1912 su colega y amigo, Harvey Cushing (1869-1939) describió una paciente de 23 años con obesidad, hipertricosis y amenorrea (figura 6), y 20 años después postuló que este “síndrome poliglandular” se debía a un tumor basófilo de la hipófisis que causaba hiperplasia adrenal (27). El síndrome de Cushing puede surgir de una fuente exógena como endógena de GC, como resultado de un exceso o no de ACTH, tal como se detalla a continuación:



Figura 6: Foto de Harvey Cushing y de su paciente Minnie G con la que describe magistralmente en 1912 el síndrome que lleva su nombre. Tomado de: *Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull Johns Hopkins Hosp 1932; 50: 137-95.*

Cushing ACTH-dependiente:

- Enfermedad de Cushing propiamente dicha (por hipersecreción pituitaria de ACTH), su frecuencia es del 65 – 70%.
- Secreción ectópica de ACTH por tumores no pituitarios, su frecuencia es del 10 – 15%.
- Secreción ectópica de CRH (hormona liberadora de corticotrofina) por tumores no hipotálamicos que causan hipersecreción de ACTH, <1%.
- Síndrome de Cushing iatrogénico por administración exógena de ACTH, <1%.

Cushing ACTH-independiente:

- Síndrome de Cushing iatrogénico o facticio, esta entidad es por lejos la causa más frecuente y se debe a la administración exógena de GC.
- Adenomas y carcinomas adrenales, su frecuencia es del 18-20%.
- Enfermedad (o displasia) adrenocortical nodular pigmentaria primaria o hiperplasia micronodular adrenal bilateral, <1%.
- Hiperplasia adrenocortical bilateral macronodular por expresión aberrante de receptores de membrana ectópicos y eutópicos (este trastorno debe diferenciarse de la hiperplasia macronodular ACTH-dependiente de la enfermedad de Cushing), <1%.

Si bien los datos epidemiológicos son poco certeros, la incidencia del síndrome de Cushing estimada de acuerdo a su localización primaria es la siguiente:

- Pituitarios: 2-5 casos/millón habitantes/año
- Adrenales 2-4 casos/millón habitantes/año
- Ectópicos 1 caso/millón habitantes/año

Tampoco se conocen datos precisos en cuanto a su prevalencia, lo que puede deberse a demoras en el diagnóstico por falta de reconocimiento, incremento de casos “subclínicos” o “preclínicos” y mayores dificultades en la toma de decisión terapéutica.

En la tabla 2 detallamos la casuística de la División Endocrinología del Hospital de Clínicas de pacientes con síndrome de Cushing.

Tabla 2. Casuística de síndrome de Cushing	
(División Endocrinología Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA y Estudios Metabólicos y Endocrinos).	
Casos:	304
Edad:	13-71 años
Localización:	- Hipofisarios: 163 (53,6%) - Adrenales: 57 (18,8%) - Ectópicos: 16 (5,3%) - Indeterminados: 68 (22,3%)
Casos con diagnóstico confirmado:	236
Localización:	- Hipofisarios: 163 (68,6%) - Adrenales: 57 (24,7%) - Ectópicos: 16 (6,7%)

Fisiopatología:

En general los GC como hormonas de adaptación al estrés, son ahorradores de glucosa a través de la liberación de aminoácidos del músculo y de ácidos grasos del tejido adiposo que serán utilizados como precursores de la gluconeogénesis. Los GC regulan la transcripción genética de varias enzimas que controlan la producción y utilización de los combustibles metabólicos. Tal es el caso de la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa, enzimas claves en la gluconeogénesis (28). En condiciones fisiológicas normales, la PEPCK es subexpresada fuertemente por la insulina, promoviendo la captación de glucosa, la inhibición de la gluconeogénesis hepática y de la lipólisis e impidiendo la liberación muscular de aminoácidos. Entonces cuando la insulina es suficiente, previene la gluconeogénesis en presencia de un exceso de GC (29). También los GC tienen acciones permisivas sobre otras hormonas de contrarregulación como las catecolaminas y el glucagon (28). Las principales acciones de los GC sobre el metabolismo intermedio se resumen a continuación (28, 29):

- Promueven la síntesis hepática de glucógeno estimulando la glucógeno sintetasa e inhibiendo la glucógeno fosforilasa.
- Aumentan la gluconeogénesis hepática, por activación de enzimas claves como la PEPCK, glucosa-6-fosfatasa y fructosa-2,6-bisfosfatasa.
- Disminuyen la captación y utilización periférica de glucosa (inhiben la síntesis de GLUT con menor transporte de glucosa en adipocitos y músculo esquelético).
- Estimulan el catabolismo proteico muscular y conectivo.
- Estimulan la lipólisis con liberación de glicerol y ácidos grasos libres a la circulación.

Características clínicas:

Los síntomas y signos del síndrome de Cushing resultan directamente de la exposición crónica al exceso de GC (figura 7). El fenotipo clínico es muy variable dependiendo de la duración e intensidad del exceso de producción esteroidea y probablemente de la sensibilidad de los receptores glucocorticoideos (30). Las características típicas del exceso de GC se detallan a continuación:

- Obesidad facio-troncular con relleno supraclavicular y atrofia cutánea
- Fatiga y disminución de fuerza muscular
- Exceso de peso
- Diabetes
- Hipertensión arterial
- Depresión
- Osteoporosis



Figura 7: Paciente con los rasgos característicos del síndrome de Cushing.

Es importante resaltar que la presencia de diabetes de difícil control en un paciente obeso puede ser la clave diagnóstica de un síndrome de Cushing subyacente (31).

Complicaciones metabólicas del síndrome de Cushing:

De acuerdo a distintas series, la prevalencia de síndrome de Cushing en diabéticos es del 1 al 3% (32, 33, 34). Sin embargo, la diabetes manifiesta se observa en el 25 al 50% de los pacientes con síndrome de Cushing y la intolerancia a la glucosa se describe en el 30 al 60% de los casos (35). Debido a que no se realiza de rutina una prueba de tolerancia a la glucosa en todos los pacientes con síndrome de Cushing, es probable que estos porcentajes estén subestimados (36).

La intolerancia a la glucosa en el síndrome de Cushing resulta de la gluconeogénesis promovida por el cortisol, la insulinoresistencia secundaria a la obesidad, y la supresión directa de los glucocorticoides sobre la liberación de insulina (1, 2, 3). Se postulan como factores de riesgo de desarrollo de diabetes

en este síndrome (1, 3, 31):

- La presencia de predisposición genética a la diabetes.
- La magnitud o grado de hipercortisolismo.
- La edad más avanzada.
- La mayor duración de la enfermedad.

La diabetes secundaria a un síndrome de Cushing puede ser permanente o transitoria y su tratamiento se hará con insulinosensibilizadores como metformina o bien con insulina si las glucemias exceden los 180 mg/dL. La cetoacidosis es una complicación rara de observar en el síndrome de Cushing y de presentarse, usualmente indica la presencia de una diabetes tipo 1 desconocida puesta en evidencia por el hipercortisolismo (31).

Como los pacientes con síndrome de Cushing tienen insulinemias mucho más elevadas que los sujetos obesos no diabéticos con peso y estatura similares (3), se prestan a desarrollar síndrome metabólico. Estos niveles altos de insulina pueden persistir hasta cinco años después de la curación de la enfermedad (37). La mayor tasa de mortalidad observada en los pacientes con síndrome de Cushing se debe a la mayor presencia de enfermedad cardiovascular derivada del síndrome metabólico (38). Se ha especulado que el incremento de la grasa visceral observado en el síndrome de Cushing podría deberse a una mayor actividad de la 11 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) con la consiguiente mayor conversión de cortisona a cortisol (figura 8) (39). Sin embargo existen muchas controversias sobre la expresión y la actividad de esta enzima en el tejido adiposo humano. Hay evidencias que la generación de cortisol dentro del adipocito contribuiría al desarrollo de grasa visceral en el síndrome metabólico y en la diabetes tipo 2. Varios grupos han demostrado sobreexpresión de la 11 β HSD1 en la obesidad y su correlación con la circunferencia abdominal, el índice de masa corporal, y la insulinorresistencia. Por el contrario, en el síndrome de Cushing la enzima está disminuida en la grasa visceral, producto tal vez de una menor expresión enzimática debida al hipercortisolismo sérico (40, 41). Las manifestaciones clínicas y complicaciones compartidas por el síndrome de Cushing y el síndrome metabólico son además de la insulinorresistencia, la adiposidad visceral, la dislipidemia, las coagulopatías y la hipertensión arterial (41, 42).

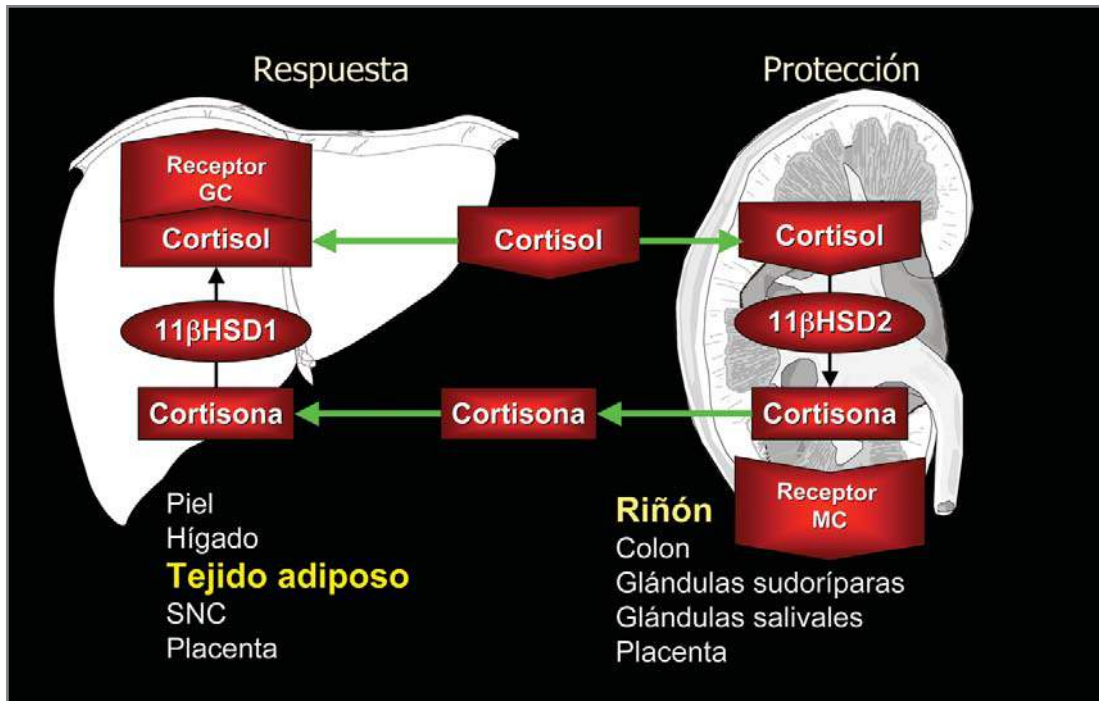


Figura 8: Papel fisiológico de las enzimas 11-β hidroxisteroide deshidrogenasas (11βHSD) en los distintos tejidos. La isoforma 1 (11βHSD 1) convierte cortisol a partir del precursor inactivo cortisona, amplificando la señal glucocorticoidea preferentemente en el tejido adiposo. Debido a la gran afinidad del receptor mineralocorticoide (MC) por el cortisol, en aquellos tejidos de retención sódica como el riñón, la isoforma 2 (11βHSD 2) anula el efecto del cortisol circulante, permitiendo la acción de la aldosterona.

En suma:

¿Cuándo un internista debería sospechar un síndrome de Cushing en un paciente diabético?

En aquel paciente que se presente con (ver figura 7):

- Obesidad centrípeta
- Hipertensión arterial de reciente aparición
- Osteoporosis
- Atrofia cutánea
- Depósito de grasa supraclavicular

Uso de terapéutico de glucocorticoides (GC) y metabolismo de la glucosa:

En pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa la administración de GC promueve un aumento en los niveles de glucemia, dificultando entonces el control metabólico. Otra situación que puede observarse es la aparición de hiperglucemia o más raramente de un estado hiperosmolar no cetósico o incluso de una cetoacidosis en pacientes hasta ese momento “sanos” que serían en realidad portadores de una diabetes subclínica subyacente desconocida. El desarrollo de una diabetes de *novo* inducida por GC en un paciente con antecedentes de tolerancia normal a la glucosa, es infrecuente (43).

En un estudio se evaluó el riesgo relativo de aparición de diabetes a consecuencia del tratamiento con GC. El riesgo de desarrollar hiperglucemia aumentó progresivamente con la dosis de GC: de 1,8 veces con dosis de prednisona menores a 10 mg/día a 10,3 veces cuando éstas fueron mayores a 30 mg/día (44). La diabetes inducida por GC mejora con la reducción de la dosis del GC y puede revertir definitivamente unos meses después de la suspensión del tratamiento. La hiperglucemia transitoria puede también ocurrir luego de la administración intraarticular de GC (43). De hecho, otras vías no sistémicas de aplicación esteroidea como la tópica o inhalatoria, que en teoría producirían menor riesgo de efectos adversos, pueden desarrollar un síndrome de Cushing exógeno (45). La diabetes sintomática o la hiperglucemia asintomática pero significativa inducida por GC debe tratarse farmacológicamente como la diabetes o intolerancia a la glucosa de aparición espontánea.

Síndrome de Cushing subclínico (SCS):

Los incidentalomas adrenales se describen en el 1 al 4% de las tomografías computadas de abdomen (figura 9), tratándose en la mayoría de los casos de adenomas. En estudios de autopsia se ha revelado la presencia de masas adrenales en el 6% de los casos (46, 47, 48). El descubrimiento de una masa adrenal obliga a considerar siempre dos situaciones:

- Si se trata de una lesión benigna o maligna.
- Si se trata de una lesión funcionante o no funcionante.



Figura 9: TAC que muestra un incidentaloma adrenal izquierdo.

En una serie italiana, sobre un total de 1096 incidentalomas adrenales evaluados, el 85% fueron no funcionantes mientras el 15% fueron funcionantes (49).

Un hecho a considerar en los adenomas no funcionantes es la posibilidad de aparición de funcionalidad y autonomía en años subsiguientes de seguimiento (particularmente esto se ha observado en adenomas inicialmente no funcionantes que evolucionaron con síntesis posterior de cortisol y catecolaminas). Por este motivo algunos autores proponen control hormonal anual durante por lo menos 4 años (50, 51, 52).

De acuerdo a distintas publicaciones, la prevalencia de SCS en incidentalomas adrenales es del 5 al 20% con una tasa promedio del 9% (49, 53, 54). Esta entidad es más frecuente que la forma clínica del síndrome con una prevalencia de 8/10.000 vs 1/500.000 en la población general respectivamente (55).

El SCS presenta las siguientes características (53, 56):

- Secreción autónoma de cortisol en ausencia de fenotipo clásico de hipercortisolismo.
- Hallazgo o presencia de incidentaloma adrenal.
- Manifestaciones clínicas tales como hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, diabetes mellitus (o intolerancia a la glucosa) y/u osteopenia (osteoporosis).

La evolución de un SCS a un síndrome de Cushing manifiesto ocurre raramente. Se describe una acumulación del riesgo de progresión de SCS a Cushing clínico en incidentalomas adrenales del orden de 11% al año y de 26% a los 5 años de seguimiento (50). Existe también la posibilidad de regresión espontánea en pacientes con SCS (50). La expresión clínica "sutil" del SCS consiste, en la presencia en grado variable de hipertensión arterial, diabetes, obesidad y osteopenia. En un estudio multicéntrico sobre 210 pacientes con incidentaloma adrenal, la prevalencia de hipertensión arterial fue de 53,8%, de diabetes de 22,4% y de obesidad de 21,4% (57). Con respecto al compromiso óseo, se ha descrito una mayor prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres con hipercortisolismo subclínico, alcanzando más del 70% en mujeres posmenopáusicas vs. un 37% en el grupo control (58). Por su parte, la prevalencia de SCS en pacientes con diabetes tipo 2 es de un 2 al 7% (33, 59).

En otro estudio comparativo entre pacientes con SCS y adenomas no funcionantes con un índice de masa corporal similar, la presencia de diabetes e hiperlipidemia fue más alta en el grupo con SCS (50% vs. 26% y 50% vs. 21%, respectivamente) (60). Esta diferencia fue mucho más ostensible en relación a la presencia de hipertensión arterial (91% vs. 34%) (60). Terzolo y colaboradores evaluaron 41 pacientes con incidentaloma adrenal a los que se les realizó entre otros estudios una prueba oral de sobrecarga de glucosa. El 36% de los pacientes presentaron intolerancia a la glucosa *versus* 14% en el grupo

Tabla 3. Pruebas diagnósticas para confirmar la presencia de SCS en un incidentaloma adrenal.

Se confirma si se alcanzan dos de los siguientes criterios (60, 61).

- Cortisol libre urinario (CLU) en 24 horas elevado.
- Ausencia de supresión del cortisol post 1 mg de dexametasona.
- ACTH suprimida (o menor a 5 pg/mL).
- DHEA sulfato sérica baja.
- Ritmo circadiano de cortisol alterado (Cortisol en saliva a la medianoche elevado).

control. Por su parte, 5% de los pacientes con incidentaloma adrenal presentaban diabetes previamente desconocida (61). En este estudio, la frecuencia de historia familiar de diabetes fue similar entre los pacientes con incidentaloma que en el grupo control, a diferencia de lo ya expresado para los pacientes con síndrome de Cushing clínico en quienes la impronta genética es un factor de riesgo importante para desarrollar diabetes mellitus (31).

Debe destacarse que, si bien los adenomas adrenales son la causa más frecuente de SCS, existen otras etiologías probables como el corticotropinoma silente y el sobretratamiento con glucocorticoides (53).

El diagnóstico de SCS se establece sobre la base de la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona (test de Nugent) y la determinación de cortisol libre urinario (CLU) en 24 horas y saliva a medianoche (42). Estos pacientes muestran una pérdida de la supresibilidad de cortisol y del ritmo circadiano, fenómenos que tendrían lugar antes que la excreción basal del cortisol se altere. La mejor estrategia de pesquisa diagnóstica del SCS es el test de Nugent. El valor de corte de cortisol para determinar la presencia o ausencia de hipercortisolismo subclínico está en discusión. Algunos proponen un valor de corte diagnóstico de cortisol $>5 \mu\text{g/dL}$ (Consenso del NIH) (63). Este valor de corte puede dar un alto porcentaje de falsos negativos. Otros entonces proponen un valor de cortisol $>3 \mu\text{g/dL}$ (53, 62). En nuestro servicio, como otros autores, consideramos que el valor de corte diagnóstico debe ser $>1,8 \mu\text{g/dl}$ (similar al consenso establecido para diagnóstico de síndrome de Cushing clínico) (42). En conclusión, para superar estas controversias diagnósticas y establecer la presencia de SCS es recomendable obtener resultados anormales en por lo menos dos pruebas de las mencionadas en la tabla 3 (53, 63).

El manejo terapéutico de pacientes con SCS es muy controvertido. Si bien la adrenalectomía ha demostrado corrección hormonal y mejoría clínica, el número de casos estudiados hasta el momento es re-

ducido (48, 54, 64). Algunos autores proponen la cirugía en pacientes con SCS que presentan ACTH suprimida y CLU elevado debido a que la progresión a la forma clínica parecería ser más rápida en estos casos (62). En particular, se recomienda esta conducta terapéutica definitiva en pacientes menores de 50 años con enfermedad metabólica y complicaciones atribuibles al SCS de comienzo reciente o refractarias al tratamiento médico o rápidamente evolutivas (62). Esta estrategia se basa puramente en un criterio pragmático y no en evidencias concretas. En conclusión, la decisión de la cirugía o una conducta conservadora deberán considerarse individualmente sobre la base del juicio y experiencia del médico y la opinión y preferencia del paciente (48, 62, 64).

Feocromocitoma

La primera descripción de esta entidad fue hecha por Félix Fränkel en Friburgo de Brisgovia, Alemania en 1886 en una joven de 18 años llamada Minna Roll que había fallecido súbitamente dos años antes: “...presentaba retinitis y ataques intermitentes de palpitaciones, ansiedad, vértigos, cefaleas, precordalgia, sudoración, vómitos y constipación”. La autopsia reveló la presencia de dos tumores adrenales bilaterales, uno del tamaño de un puño y el otro más pequeño, que los patólogos (Max Schottelius y Rudolf Maier) diagnosticaron como sarcoma en uno de ellos y angiosarcoma en el otro (65, 66). En 1908 dos médicos franceses Henri Alezais y Félix Peyron introducen el término paraganglioma para definir un tumor cromafín extra-adrenal surgido de un paraganglio (65).



Figura 10: Charles H. Mayo

El término feocromocitoma fue propuesto por el patólogo alemán Ludwig Pick en 1912. Surge del griego *phaios* (oscuro), *chroma* (color) y *cytoma* (tumor) por la coloración pardo-oscuro que toman las células tumorales a la tinción con sales de cromo.

Las primeras cirugías exitosas de estos tumores fueron realizadas por César Roux (Suiza) en 1926 y por Charles H. Mayo (EE.UU.) (figura 10) en 1927 (65).

Fisiopatología:

Las acciones de las catecolaminas sobre el metabolismo intermedio son antagonistas a las de la insulina; tal es así que incluso las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia provienen de la estimulación simpática. Las concentraciones fisiológicas de adrenalina estimulan la glucogenólisis muscular, la lipólisis, la gluconeogénesis y glucogenólisis hepáticas, y adicionalmente, inhiben la captación muscular de glucosa. Estos efectos causan un aumento neto en la producción de glucosa. Asimismo, afectan la secreción hormonal pancreática inhibiendo la secreción de insulina por efecto alfa₂ adrenérgico, y estimulando la secreción de glucagon, potenciando aún más estos efectos metabólicos.

El exceso de catecolaminas altera la secreción de insulina directa e indirectamente. Por efecto directo, la adrenalina y noradrenalina inhiben la secreción de insulina, fenómeno que se revierte con la administración de bloqueantes alfa. La adrenalina también interfiere directamente con la exocitosis de la insulina en la célula beta del páncreas. Como contrapartida, la secreción de insulina puede ser estimulada mediante el estímulo de los receptores beta adrenérgicos. Por efecto indirecto, afectan más el consumo que la producción de glucosa.

A pesar que los pacientes con feocromocitoma e intolerancia a la glucosa tienen usualmente una menor secreción de insulina, se ha descrito también hiperinsulinemia en ciertos casos (67). Estas observaciones sugieren que aunque los efectos alfa adrenérgicos sobre la secreción de insulina son usualmente los predominantes (68), los efectos beta adrenérgicos pueden manifestarse bajo ciertas circunstancias patológicas.

Características clínicas:

El feocromocitoma puede presentarse con toda su sintomatología clínica clásica, descubrirse como una masa adrenal incidental asintomática (feocromocitoma silente), o en el contexto de una forma familiar del tumor (MEN 2). La tríada clásica de presentación consiste en cefaleas episódicas e intensas, sudoración y taquicardia. Cerca del 50% de los pacientes padecen de hipertensión paroxística y el resto presenta hipertensión de tipo esencial. El 5 al 10% de los pacientes son normotensos, y esto se observa en la mayoría de pacientes con incidentaloma adrenal o incluso en aquellos sometidos a control periódico por antecedentes de feocromocitoma familiar (65, 70, 71). El hallazgo incidental de un feocromocitoma pareciera ir en aumento alcanzando en una serie reciente cerca del 30% de los casos (72). Ocasionalmente se han encontrado también feocromocitomas en estudios de autopsia. En la figura 11 se muestra una imagen característica de un feocromocitoma en una resonancia nuclear magnética.

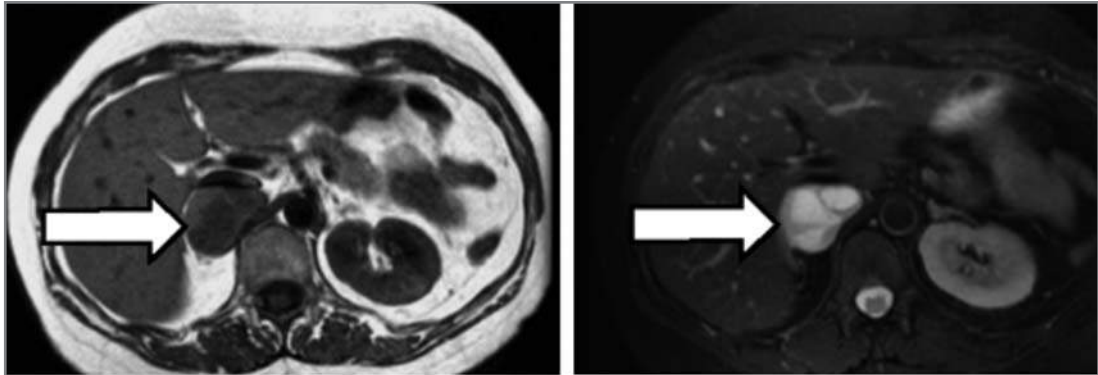


Figura 11: RNM que muestra un feocromocitoma de 4,5 cm. Obsérvese el aumento de intensidad de señal en T2 típica de este tumor.

Complicaciones metabólicas del feocromocitoma:

La incidencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con feocromocitoma varía de un 25 al 75% de acuerdo a distintas series, pero la diabetes mellitus franca es infrecuente (67). En general las glucemias en ayunas son normales, pero puede constatarse hiperglucemia durante los episodios hipertensivos, acompañándose de un nivel plasmático subnormal de insulina (la inhibición alfa adrenérgica asocia una secreción disminuida de insulina con un retardo en el pico de secreción o fase 1). En aquellos pacientes con diabetes manifiesta, la ausencia de cetoacidosis probablemente surja de un aumento paradójico de la reesterificación de los ácidos grasos observado durante la hiperglucemia. La cetoacidosis asociada a feocromocitoma es entonces una complicación extremadamente infrecuente que ha sido descrita en muy pocos casos en la literatura (69, 73, 74). Por el contrario, la acidosis láctica puede ser una manifestación más esperada en un feocromocitoma. La adrenalina aumenta la concentración de lactato como resultado del aumento de la glucogenólisis y de la glucólisis (67, 75). La administración de bloqueantes alfa adrenérgicos a menudo restaura la secreción de insulina y normaliza la tolerancia a la glucosa. De constatar hiperglucemia en concordancia con los episodios hipertensivos, puede no requerirse tratamiento o bien optar por metformina; en aquellos pacientes que presenten hiperglucemia sostenida y severa será necesaria la insulino terapia. De igual modo la resección exitosa del tumor normaliza la homeostasis de la glucosa (68, 76). Sin embargo, esta respuesta satisfactoria puede no ser inmediata y observarse recién a las cuatro o más semanas de la cirugía. Durante este período la secreción de insulina está restaurada, pero la tolerancia a la glucosa permanece subnormal. Esto indicaría la persistencia de una menor sensibilidad a la insulina, aún cuando los niveles circulantes de catecolaminas hayan retornado a los valores normales. Una recuperación lenta a la anestesia o letargia persistente luego de la extubación sugieren hipoglucemia, que se presenta en el 15 al 20% de los casos post-cirugía. Se previene

administrando inmediatamente tras la exéresis del tumor, alrededor de 100 mL/h de solución de dextrosa al 5% por vía endovenosa (68, 77). La hipoglucemia se adscribe a un rebote del hiperinsulinismo que se desencadena cuando desaparece abruptamente el efecto inhibitorio de la noradrenalina sobre la secreción de insulina ante la extirpación tumoral. La depleción preoperatoria de los depósitos de glucógeno por la estimulación previa de las catecolaminas sobre la glucogenólisis y la lipólisis puede contribuir también a la hipoglucemia post-quirúrgica (67, 77). Los beta bloqueantes pueden a su vez interferir en la recuperación a la hipoglucemia (por disminución de la liberación de sustancias gluconeogénicas e inhibición de la glucogenólisis) y pueden además enmascarar las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia. Es entonces recomendable monitorear los niveles de glucemia por lo menos durante las 48 horas posteriores a la cirugía (67, 68).

Aldosteronismo primario

En 1954 Jerome Conn (figura 12) de la Universidad de Michigan atendió a una paciente de 34 años que presentaba debilidad muscular severa con episodios de parálisis de los miembros inferiores. El examen físico no mostraba signos de síndrome de Cushing y el laboratorio revelaba la presencia de hipokalemia y alcalosis. Conn hipotetizó que la causa probable de la enfermedad podía corresponder a la hipersecreción de un corticoide con actividad sobre el metabolismo salino, probablemente aldosterona (aislada y caracterizada cuatro años antes por Simpson y Tait). Utilizando un bioensayo en ratas adrenalectomizadas, la orina de la paciente evidenció un exceso de mineralocorticoides. La sospecha de Conn sobre la presencia de un tumor productor de aldosterona se constató con la exploración quirúrgica ya que, le fue extirpada una masa adrenal de 4 cm con la resolución del cuadro clínico. Se introducía en el saber médico una nueva entidad a la que Conn denominó Aldosteronismo Primario (AP) (78).



Figura 12: Jerome Conn

Fisiopatología:

Si bien la hipokalemia en el AP promueve una menor secreción pancreática de insulina con la consiguiente intolerancia a la glucosa, en los últimos años surgieron nuevos conocimientos sobre acciones di-

rectas de la aldosterona sobre la homeostasis de la glucosa. Así el AP se asocia con hiperinsulinemia en respuesta a una sobrecarga de glucosa e insulinoresistencia, independientemente de los niveles plasmáticos de potasio (79). La resección quirúrgica del aldosteronoma y/o el tratamiento con antagonistas de la aldosterona disminuyen los niveles plasmáticos de insulina y glucosa, lo que indica una recuperación en la sensibilidad a la insulina (80). Algunos autores han observado una mayor prevalencia de síndrome metabólico y diabetes mellitus en pacientes con AP comparados con los hipertensos esenciales (8.2% versus 3.4%) (81); aunque estos resultados no han sido confirmados por otros autores (80, 82).

Una serie de evidencias actuales apuntan a que el incremento de aldosterona induce insulinoresistencia a través de acciones no genómicas en los órganos blanco (83). Por ejemplo, en el tejido adiposo esta hormona induce la producción de adipocinas pro-inflamatorias y reduce la secreción de adiponectina; mientras que en el músculo esquelético la aldosterona favorece la síntesis de especies reactivas del oxígeno (“reactive oxygen species”; ROS). Tanto las adipocinas como los ROS inducen señales que convergen en la fosforilación inadecuada del IRS (sustrato del receptor de insulina), hecho que impide el correcto acople entre el receptor insulínico (RI) y sus señales “corriente abajo” (“downstream”) (figura 13). De más está decir que la menor cantidad de adiponectina favorece la

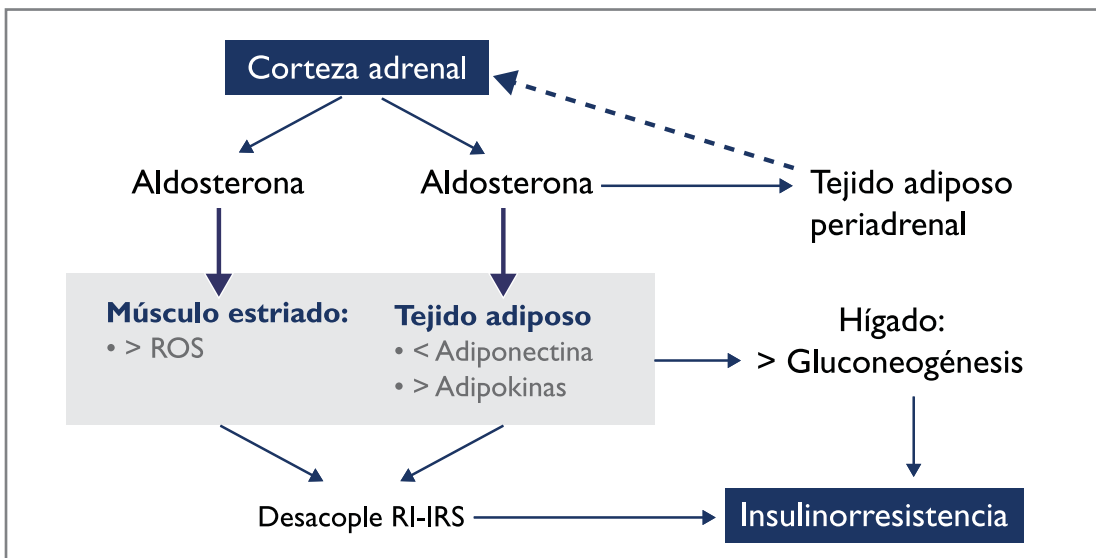


Figura 13: Contribución de la aldosterona a la insulinoresistencia. En el músculo esquelético incrementa las especies reactivas del oxígeno (ROS) que a través de quinasas específicas promueven la inadecuada fosforilación del sustrato del receptor insulínico (IRS); este desacople con el receptor insulínico (RI) no produce señales adecuadas corriente abajo que determinan una menor respuesta metabólica a la insulina. En el tejido adiposo, la mayor producción de adipocinas promueve un estado inflamatorio crónico propio del síndrome metabólico; asimismo la menor secreción de adiponectina inducida por aldosterona fuerza al hígado a producir más glucosa por la vía gluconeogénica. Finalmente, en estas condiciones, el tejido adiposo periadrenal produciría un factor parácrino de estimulación de la glomerulosa (flecha punteada) cerrando un círculo vicioso.

gluconeogénesis hepática y causa insulinorresistencia. Además parecería que el tejido periadrenal sería capaz en estas situaciones de sintetizar un hidroxido-derivado de ácido graso que en forma paracrina estimularía aun más la síntesis de aldosterona. De esta forma se cierra un círculo vicioso perjudicial entre el hiperaldosteronismo y la insulinorresistencia con deterioro vascular progresivo (83). Sumado a estas nuevas evidencias, Umpiérrez y colaboradores (84) hallaron una prevalencia de aldosteronismo primario del 14% en 100 sujetos diabéticos con hipertensión refractaria (≥ 3 antihipertensivos diferentes). Estos resultados sugieren la necesidad de descartar un aldosteronismo primario en aquellos pacientes diabéticos con hipertensión arterial de difícil control (84).

Características clínicas:

De acuerdo a diversas series publicadas el AP es la causa endocrina más frecuente de hipertensión arterial secundaria, afectando al 10 al 32% de los pacientes hipertensos (85, 86, 87). Ahora bien, el porcentaje de prevalencia de AP varía aparentemente según el grado de severidad de la hipertensión con mayor prevalencia en hipertensos severos (88).

Las distintas causas de AP se detallan en la tabla 4 (89). La mayoría de los pacientes con AP son asintomáticos. En ocasiones la hipokalemia se descubre en los estudios de rutina de un paciente hipertenso asintomático. Téngase en cuenta que una dieta hiposódica usualmente prescrita en un hipertenso enmascara la hipokalemia, por lo que el ionograma de pesquisa debe hacerse con una ingesta adecuada

Tabla 4. Causas de Aldosteronismo Primario (AP) (adaptado de 89).

- Adenoma productor de aldosterona (APA)
- Hiperplasia adrenal idiopática (HAI)
- APA renino respondiente
- Hiperplasia adrenal primaria (HAP)
- Carcinoma adrenal
- Aldosteronismo supresible con glucocorticoides (GRA)
- Aldosteronismo familiar tipo II

de sodio. En otros casos la hipokalemia se expresa con síntomas tales como nocturia, poliuria, polidipsia (secundarias a diabetes insípida nefrogénica), debilidad muscular, calambres, parestesias, y muy raramente tetania (más frecuentes en el sexo femenino) y parálisis muscular (más frecuente en la raza amarilla) (85, 90). El diagnóstico inicial (y a la vez test de “screening”) del AP se realiza mediante el cálculo del cociente entre la concentración plasmática de aldosterona (en ng/dL) y la actividad de renina plasmática (en ng/mL/h) (relación aldosterona/actividad de renina plasmática o RRA) (89). Con la introducción de la RRA como método de pesquisa diagnóstica el 60 al 70% de los pacientes con AP son normokalémicos (85, 90).

La hiperplasia adrenal idiopática (HAI) y el adenoma productor de aldosterona o aldosteronoma (APA) resultan las causas más frecuentes de AP. La primera es una hiperplasia bilateral difusa (aunque en ocasiones puede presentar nódulos) que responde al estímulo con angiotensina II y, por lo tanto, a los cambios de la renina y no guarda relación con el tenor sérico de ACTH (89). El tratamiento de la HAI es farmacológico con antagonistas de la aldosterona (espironolactona y eplerenona). El APA es un tumor adrenal benigno, en general pequeño, menor de 2 cm, y unilateral cuya producción autónoma de aldosterona no responde a la angiotensina II y depende en parte de la ACTH (89). La adrenalectomía unilateral laparoscópica es el tratamiento de elección del APA.

Glucagonoma

Los tumores gastroenteropancreáticos son tumores neuroendocrinos clínica y patológicamente heterogéneos que pueden presentarse en forma insidiosa o con síntomas oscuros e inespecíficos retardando su diagnóstico (1). La incidencia en EE.UU. de estos tumores es de 2,5 a 5 casos por 100.000 (91). Si bien el síndrome clásico del glucagonoma asociado a tumores de las células de los islotes del páncreas fue descrito inicialmente por Becker en 1942, las características clínicas atribuidas a una hipersecreción de glucagon fueron recién dilucidadas por McGavran en 1966 (92). La mayoría de estos tumores surgen de las células alfa del páncreas, conformando usualmente nódulos de consistencia aumentada, encapsulados, de tamaño variable entre 2 cm hasta 25 cm, ubicándose más a menudo en la cola del páncreas (93). Los glucagonomas son mayoritariamente esporádicos, y sólo un 5 al 17% se asocian a MEN 1 (Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1) (94). Estos tumores tal vez sean más comunes de lo clásicamente sugerido, ya que en series de autopsia se han demostrado microglucagonomas en el 0,8% de los diabéticos adultos (94).

Fisiopatología:

El principal blanco de la acción del glucagon es el hígado, donde promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis. También afecta al músculo y al tejido adiposo, promoviendo la liberación de aminoácidos y ácidos grasos libres que sirven como precursores gluconeogénicos. De esta forma el glucagon ayuda a mantener los niveles de glucemia en ayunas y post-ingesta de una comida rica en proteínas (95). En presencia de insulina, sin embargo, estos efectos catabólicos del glucagon sobre el músculo y la grasa son limitados. Además el glucagon es un potente estimulante de la secreción adrenal de adrenalina y la tasa de producción de glucosa puede aumentar aún más por mecanismos adrenérgicos. La acción paracrina directa del glucagon es muy marcada en pacientes con glucagonomas funcionantes, donde se observan en las células beta del tejido no tumoral, menor inmunorreactividad en el contenido de insulina y características ultraestructurales sugestivas de una síntesis y secreción aceleradas de la misma (96). Por consiguiente el balance de múltiples efectos de la hiperglucagonemia sobre la secreción de insulina puede determinar el grado de alteración en la tasa de disponibilidad de glucosa y, finalmente, la severidad de los defectos combinados en la producción y utilización de glucosa que resultan en una intolerancia a la misma.

Características clínicas:

A diferencia de otros tumores de las células de los islotes pancreáticos, los glucagonomas son frecuentemente malignos y se asocian a un síndrome clínico característico que incluye anemia normocítica normocrómica, estomatitis, queilitis, pérdida de peso, diabetes mellitus y un rash patognomónico, el eritema necrolítico migratorio (92). Otros síntomas incluyen trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, anorexia, diarrea o constipación. La diarrea puede reflejar hipersecreción concomitante de gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), serotonina o calcitonina. La trombosis venosa se observa en el 30% de los pacientes, y esta asociación con tromboembolismo parece ser única entre los tumores endocrinos. Los síntomas neurológicos asociados con el síndrome incluyen ataxia, demencia, atrofia óptica y miopatía proximal (93).

Aproximadamente el 75 al 95% de los pacientes con glucagonoma tienen intolerancia a la glucosa o diabetes (92, 93). Los niveles plasmáticos de glucagon están marcadamente elevados y son directamente responsables de la hipoaminoacidemia observada en el glucagonoma (96). La lesión característica en piel puede ser secundaria al déficit de aminoácidos, ya que estas lesiones mejoran luego de la infusión de aminoácidos por vía parenteral, a pesar de la hiperglucagonemia persistente (92). La presencia de eritema necrolítico migratorio en un paciente con una diabetes pobremente controlada y con niveles séricos de glucagon marcadamente elevados (900-7800 pg/mL cuando los valores normales oscilan usualmente entre 20-200 pg/mL) sugerirá el diagnóstico de glucagonoma. Debe destacarse que un valor aumentado aislado de glucagonemia no siempre distingue el glucagonoma de otras causas de hiperglucagonemia, como por ejemplo: cetoacidosis diabética y alcohólica, síndrome hiperosmolar, insuficiencia renal, pancreatitis aguda (92, 93). La resección quirúrgica completa del tumor se observa sólo en el

30% de los casos y se asocia con la rápida resolución de la hiperglucagonemia, del eritema necrolítico migratorio y de la diabetes. Lamentablemente, la mayoría de los glucagonomas cursan con metástasis al momento del diagnóstico (96). El tratamiento médico se basa en el empleo de análogos de la somatostatina e interferón alfa. Con los análogos de la somatostatina, como el octreotide se describe una reducción en los niveles séricos de glucagon, y mejoría del síndrome tanto del eritema necrolítico migratorio, como de la diabetes, la diarrea y los síntomas neurológicos (92, 93, 96). La mejoría del eritema necrolítico migratorio no siempre se correlaciona con la caída en los niveles de glucagon, lo que sugiere un posible efecto directo del octreotide sobre la dermatosis. Los análogos de la somatostatina ofrecerían un beneficio incierto en pacientes asintomáticos, no habiéndose demostrado aún una actividad antitumoral objetiva. En general se emplean dosis iniciales de 50 mcg de octreotide por vía subcutánea tres veces al día (93). La dosis se incrementa gradualmente de acuerdo a la respuesta terapéutica, pasando luego de la titulación a las formas de acción prolongada. La duración de la respuesta varía de 2 meses a 3,5 años (96). Con el lanreotide se han observado respuestas clínicas similares.

Por su parte el interferón alfa mejora los síntomas de la hiperglucagonemia en un 40 al 50% de los pacientes con glucagonomas, con estabilización del tumor en el 20 al 40% y regresión objetiva del mismo en un 15% de los casos. El agregado de interferón puede ser de utilidad en aquellos pacientes refractarios o con pobre respuesta al octreotide. Sin embargo no está aclarado si la terapia combinada es superior a la monoterapia con uno u otro fármaco.

Con respecto a la quimioterapia antineoplásica, la experiencia es limitada y el régimen tradicional sugerido es esptretozocina más doxorubicina, con respuestas terapéuticas inciertas y alta toxicidad (náuseas, mielosupresión e insuficiencia renal). Más recientemente se ha descrito cierta respuesta antitumoral con la temozolomida, un agente alquilante activo por vía oral (93).

Somatostatinoma

Los primeros casos publicados de pacientes con hiperglucemia y tumores pancreáticos productores de somatostatina datan de 1977 (97, 98). Los somatostatinomas son tumores neuroendocrinos raros de las células D del páncreas endocrino, con edad promedio de aparición a los 50 años (rango 23 a 84 años) y con distribución similar para ambos sexos (99, 100, 101). Alrededor del 50% de los somatostatinomas se ubican en el páncreas, de los cuales 2/3 se localizan en la cabeza. El 30% restante se ubica en duodeno, ampolla de Vater e intestino delgado (100), y más raramente en hígado, colon y recto (99, 101). La mayoría de estos tumores son malignos, encontrándose diferencias entre los que se ubican en duodeno en relación con los tumores pancreáticos. Los somatostatinomas duodenales contienen cuerpos de psammoma, son

más pequeños, se asocian menos frecuentemente con metástasis por lo que tienen mejor evolución y muchos de estos tumores se asocian con enfermedad de Von Recklinghausen (101, 102, 103).

Fisiopatología:

La somatostatina es un tetradecapéptido que actúa normalmente de forma paracrina inhibiendo la secreción de múltiples hormonas dependiendo del sitio de producción. En el islote inhibe la secreción de insulina y glucagón, en el tubo digestivo inhibe la secreción de gastrina, colecistokina (CCK) y otras enterohormonas, mientras que en la hipófisis lo hace con la secreción de GH y de TSH. Gracias a su efecto modifica varias funciones gastrointestinales como la secreción ácida gástrica y la secreción pancreática de enzimas y bicarbonato, y disminuye la motilidad intestinal. Además, ejerce efectos directos sobre la absorción intestinal de aminoácidos y lípidos (99).

Características clínicas:

La frecuencia de somatostatinoomas funcionantes (secretores de exceso de somatostatina) es variable. Aquellos que surgen particularmente en la ampolla de Vater o en duodeno son inmunorreactivos (gránulos de somatostatina) pero no se asocian con un síndrome funcional. Por ello, los síntomas más comunes en estos tumores son por efecto local duodenal de la masa tumoral como dolor abdominal e ictericia, acompañándose además de pérdida de peso (103). Los tumores localizados en páncreas pueden secretar un exceso de somatostatina provocando la tríada característica del llamado "síndrome somatostatinooma": diabetes mellitus, colelitiasis y diarrea con esteatorrea (99). La diabetes mellitus surge de la acción inhibitoria sobre la liberación de insulina. La colelitiasis sería consecuencia de una menor secreción de CCK, lo que lleva a una menor contracción de la vesícula biliar (99, 100). La diarrea y esteatorrea se deben a la menor secreción pancreática de bicarbonato y enzimas y a la inhibición de la absorción intestinal de lípidos. También se describe hipoclorhidria gástrica en algunos pacientes por menor secreción de gastrina.

Los somatostatinoomas pueden ocasionalmente diagnosticarse en una laparotomía, aunque usualmente se detectan como masas pancreáticas o duodenales en la evaluación de pacientes con dolor abdominal, ictericia y/o pérdida de peso. Si se sospecha de un somatostatinooma pre-cirugía sobre la base de la tríada clínica característica, o si se sospecha la presencia de un tumor de las células del islote del páncreas deberá medirse (de ser posible) somatostatina plasmática en ayunas. Una concentración mayor de 160 pg/mL es sugestiva de diagnóstico de somatostatinooma. Estos tumores tienen un mal pronóstico debido a que el 75% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico. La supervivencia a los 2 y 5 años es del 30 y 15% respectivamente, siendo la evolución más favorable en los somatostatinoomas del duodeno (97, 100). Si bien el tratamiento de elección es la cirugía, ésta raramente resulta en la curación debido al alto porcentaje de metástasis. Los análogos de la somatostatina se han empleado en algunos casos con respuesta clínica favorable, y disminución de los niveles de

somatostatina en un 40 a 80% después de un año de tratamiento (102). Usando quimioterapia, los mejores resultados se han obtenido con la combinación de estreptozocina y doxorubicina (100).

Hipertiroidismo

En la literatura médica suelen emplearse indistintamente los términos hipertiroidismo y tirotoxicosis para hacer referencia a la condición que surge como consecuencia de un aumento significativo de los niveles circulantes de las hormonas tiroideas. Sin embargo, desde un aspecto semántico se define como hipertiroidismo al cuadro resultante de un exceso de hormonas tiroideas proveniente de una mayor síntesis y secreción hormonal desde la tiroides. Por su parte se entiende por tirotoxicosis, a aquella condición que cursa con exceso de hormonas tiroideas circulantes independientemente de su origen (ya sea endógeno: tiroideo y extra-tiroideo o exógeno) (104). Existen diversas entidades nosológicas capaces de provocar tirotoxicosis (tabla 5). Es importante identificar la etiología correcta de-

Tabla 5. Causas de tirotoxicosis (adaptado de 104).

Asociadas a hipertiroidismo	No asociadas a hipertiroidismo
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Graves-Basedow • Enfermedad de Plummer: adenoma tóxico, bocio multinodular tóxico* • Síndrome de Marine-Lenhart • Hipertiroidismo por exceso de yodo • Tumores trofoblásticos • Tirotoxicosis gestacional transitoria • Hipertiroidismo gestacional familiar • Tirotropinoma • Resistencia pituitaria a las hormonas tiroideas • Hipertiroidismo congénito por mutaciones del receptor de TSH (autosómico dominante no autoinmune) • Struma ovárico • Carcinoma folicular metastásico 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis subaguda o enfermedad de de Quervain • Tiroiditis silente • Tiroiditis posparto • Radiotiroiditis • Tiroiditis traumáticas • Tiroiditis inducidas por fármacos: amiodarona, litio, interferón alfa, etc. • Infarto de adenoma tiroideo • Hemorragia intranodular • Tirotoxicosis facticia (por ingesta subrepticia de hormonas tiroideas). • Hipertiroidismo iatrogénico (por sobretratamiento del hipotiroidismo o por administración de preparados tiroideos en recetas magistrales indicados en el tratamiento de la obesidad).

* Algunos autores clasifican en forma separada al adenoma tóxico (enfermedad de Plummer) y al bocio multinodular tóxico.

bido a que el tratamiento adecuado dependerá del mecanismo responsable de este síndrome. Las dos causas más comunes de hipertiroidismo son la enfermedad de Graves-Basedow y la enfermedad de Plummer, abarcando entre ambas más del 95% de los casos de tirotoxicosis.

Fisiopatología:

Aunque las hormonas tiroideas no son hormonas contrarregulatorias, la tirotoxicosis puede interferir en el metabolismo de la glucosa. Si bien la mayoría de los pacientes con tirotoxicosis tienen glucemias en ayunas normales, las concentraciones posprandiales pueden ser un poco más elevadas que en los sujetos eutiroideos (105). Kreines y colaboradores describieron por primera vez la asociación de tirotoxicosis con intolerancia a la glucosa en 1965 (106). Si bien los datos de la literatura con relación al impacto de la tirotoxicosis sobre el metabolismo de la glucosa son escasos, algunas revisiones más recientes estiman una intolerancia a la glucosa en más del 50% de los pacientes con tirotoxicosis (105, 106). Los mecanismos implicados podrían ser (105, 106):

- el aumento de la gluconeogénesis y del catabolismo proteico,
- el aumento de la glucogenólisis hepática,
- el aumento de la absorción intestinal de glucosa,
- la disfunción de la célula beta pancreática,
- el aumento del clearance de insulina junto con una menor sensibilidad periférica a la hormona,
- y, adicionalmente, el aumento de la lipólisis y cetogénesis.

Las hormonas tiroideas propician efectos metabólicos beta adrenérgicos que se oponen a la insulina tales como lipólisis o glucogenólisis tendiendo a la hiperglucemia. Más importante aún, es que el hipertiroidismo incrementa la lipólisis basal, aumenta la respuesta máxima de la lipólisis al estímulo con noradrenalina, y reduce la capacidad de inhibir la lipólisis por la insulina. Además alteran directamente la actividad de varias enzimas del metabolismo glucídico como la glucógeno sintetasa hepática y muscular, y también alteran en hígado la señal supresiva de la insulina sobre la glucogenólisis y gluconeogénesis.

La mayor absorción intestinal de glucosa podría deberse a un vaciado gástrico más acelerado y a un incremento del flujo venoso portal. La mayor expresión y actividad de GLUT2 en la membrana de los hepatocitos contribuyen al aumento en la salida hepática de glucosa, cuya producción está a su vez incrementada por la glucogenólisis y gluconeogénesis inducidas por el exceso de hormonas tiroideas (106).

Los niveles séricos de insulina, péptido-C y proinsulina están elevados en la tirotoxicosis así como su metabolización y excreción. Precisamente, debido a que el exceso de hormonas tiroideas acelera el metabolismo de la insulina, los pacientes con tirotoxicosis asociada a diabetes tipo 1 requieren dosis más elevadas de insulina para controlar las glucemias (105).

La disponibilidad de glucosa en particular en los adipocitos se ve afectada en la tirotoxicosis. El transporte de glucosa estimulado por insulina está mínimamente aumentado, y este efecto está asociado con un incremento de los GLUT4 en la membrana plasmática de los adipocitos (106). En las mujeres hipertiroideas obesas los efectos sobre la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina parecen ser más pronunciados, tal vez debido a que el descenso en el metabolismo no oxidativo de la glucosa causado por el hipertiroidismo no puede ser compensado adecuadamente. En pacientes obesos con tirotoxicosis la insulinoresistencia puede ser mayor y puede asociarse a un mayor riesgo de desarrollar parálisis periódica hipokalémica (107).

Cabe también mencionar por último, que la tirotoxicosis si no es tratada adecuadamente puede descompensar gravemente a un paciente con diabetes previa, desencadenando complicaciones severas como una cetoacidosis (106, 108).

Hiperparatiroidismo

Se ha descrito en algunas publicaciones, una mayor frecuencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en el hiperparatiroidismo (109, 110, 111). Los mecanismos fisiopatológicos propuestos no están completamente dilucidados, aunque pareciera que el exceso de PTH sería un factor promotor de insulinoresistencia.

Un metaanálisis reciente describe un mayor índice de masa corporal en sujetos con hiperparatiroidismo comparados con controles normales. Este incremento del índice de masa corporal podría explicar la asociación de hiperparatiroidismo con enfermedad cardiovascular, hipertensión e intolerancia a la glucosa (112).

Se describe que en pacientes con hiperparatiroidismo primario y alteraciones del metabolismo de los glúcidos (glucemia en ayunas inadecuada, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus) la paratiroidectomía exitosa corrige generalmente estas alteraciones (113). Por su parte existen datos controverti-

dos sobre un impacto potencial de las formas asintomáticas o subclínicas del hiperparatiroidismo y el metabolismo de la glucosa (111, 114). En un estudio reciente no se evidenciaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa ni en la sensibilidad insulínica en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático comparados con controles normales evaluados durante un período de 18 meses de seguimiento (114).

Conclusiones

La aparición de diabetes secundaria a distintas endocrinopatías es una complicación de frecuente observación. La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus manifiesta son actores protagónicos del escenario clínico de la acromegalia y el síndrome de Cushing. Precisamente la morbilidad y mortalidad cardiovascular presentes en estas entidades son en parte consecuencia de la insulinoresistencia que comúnmente se desarrolla en la evolución de las mismas. Otras entidades como el feocromocitoma y el aldosteronismo primario se acompañan de manera dispar con alteraciones en el metabolismo de la glucosa donde pueden prevalecer como factores fisiopatológicos en ciertas ocasiones la insulinoresistencia y en otras un déficit de insulina. Los glucagonomas y somatostatínomas, si bien muy infrecuentes, se presentarán con diabetes en la mayoría de los casos. Con respecto al hipertiroidismo, la endocrinopatía más frecuente de todas las aquí mencionadas, es curiosamente la menos estudiada en relación a su potencial repercusión sobre el metabolismo de la glucosa. Por su parte, el hiperparatiroidismo primario manifiesto puede desarrollar insulinoresistencia por mecanismos no del todo aclarados. El tratamiento de la diabetes secundaria a las endocrinopatías se centrará por cierto en la corrección de la enfermedad endocrina subyacente. No obstante, hasta que se alcance este objetivo, o bien si esto no fuera posible, los pacientes deberán ser tratados sobre la base fisiopatológica de su diabetes. El tratamiento dietético y los antidiabéticos orales pueden ser exitosos en ciertos casos, en particular en aquellos pacientes que mantengan una secreción preservada de insulina. En otros, será necesario instituir insulinoterapia para alcanzar el control metabólico adecuado.

Finalmente, es probable que en algunos pacientes persista la diabetes definitivamente pese a la curación de la enfermedad de base.

Agradecemos la invaluable colaboración del Dr Héctor A. Serra.

Bibliografía

- 1- **Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D.**
Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities.
Acta Diabetol 2009; 46: 85-95.
- 2- **Catanese VM, Kahn CR.**
Secondary forms of diabetes mellitus.
En: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd ed. Becker KL ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; pp 1327-36.
- 3- **Lebovitz HE.**
Hyperglycemia secondary to nondiabetic conditions and therapies.
En: Endocrinology, 5th ed. DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2006; pp 1119-31.
- 4- **Eisenbarth GS, Gottlieb PA.**
Autoimmune polyendocrine syndromes.
N Engl J Med 2004; 350: 2068-79.
- 5- **Kahaly GJ.**
Polyglandular autoimmune syndromes.
Eur J Endocrinol 2009; 161: 11-20.
- 6- **Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE.**
Polycystic ovary syndrome.
Lancet 2007; 370: 685-97.
- 7- **Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A.**
Extensive clinical experience: changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades.
J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2035-41.

- 8- **Katznelson L.**
The diagnosis and treatment of acromegaly.
The Endocrinologist 2003; 13: 428-34.

- 9- **Ben Shlomo A, Melmed S.**
Acromegaly.
Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37: 101-22.

- 10- **Jorgensen JOL, Moller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS.**
Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects.
Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36: 75-87.

- 11- **Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU.**
Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1972-8.

- 12- **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.**
Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management.
Endocrine Reviews 2004; 25: 102-52.

- 13- **Coculescu M, Niculescu D, Lichiardopol R, Purice M.**
Insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic acromegalic patients.
Exp Clin Endocrinol Diab 2007; 115: 308-16.

- 14- **Melmed S.**
Acromegaly.
En: Endocrinology, 5th ed. DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2006; pp 411-28.

- 15- **Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M.**
Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly.
Braz J Med Biol Res 2001; 34: 1429-33.

- 16- **Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferrette E, Ferone D, Gargiulo P, Petretta M, Tamburrano G, Lombardi G, Liuzzi A.**
Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 193-9.
- 17- **Ben-Shlomo A, Melmed S.**
The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 963-8.
- 18- **Koop BL, Harris AG, Ezzat S.**
Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly.
Eur J Endocrinol 1994; 130: 581-6.
- 19- **Ronchi C, Epaninonda P, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Arosio M.**
Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly.
J Endocrinol Invest 2002; 25: 502-7.
- 20- **Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi MR, Ribaud NC, Paoloni A, D'Amico E, Ferrerri E, Baratta R, Liuzzi A, Trichitta V, Tamburrano G.**
Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment.
Clin Endocrinol Oxf 2003; 59: 492-9.
- 21- **Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A.**
Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: A metaanalysis of acromegaly studies.
J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1500-8.
- 22- **Steffin B, Gutt B, Bidlingmaier M, Dieterle C, Oltmann F, Schopohl J.**
Effects of the long-acting somatostatin analogue Lanreotide Autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly.
Eur J Endocrinol 2006; 155: 73-8.

- 23- **Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G.**
Efficacy of 12-month treatment with GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-1 levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance.
Eur J Endocrinol 2006; 154: 467-77.
- 24- **Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML.**
Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5684-91.
- 25- **Parkinson C, Drake WM, Roberts ME, Meeran K, Besser GB, Trainer PJ.**
A comparison of the effects of pegvisomant and octreotide on glucose, insulin, gastrin, cholecystokinin, and pancreatic polypeptide responses to oral glucose and a standard mixed meal.
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1805-9.
- 26- **Neggers SJ, de Herder WW, Janssen JA, Feelders RA, van der Lely AJ.**
Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients.
Eur J Endocrinol 2009; 160: 529-33.
- 27- **Stewart PM.**
The Adrenal Cortex.
En: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, eds. Philadelphia: Saunders-Elsevier 2008; pp 445-503.
- 28- **Arlt W, Stewart PM.**
Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action.
Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34: 293-313.
- 29- **Munk A, Naray-Fejes-Toth A.**
Glucocorticoid physiology.
En: *Endocrinology*, 5th ed. DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2006; pp 2287-2309.

- 30- **Boscaro M, Arnaldi G.**
Approach to the patient with possible Cushing's syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3121-31.
- 31- **Nieman LK.**
Clinical manifestations of Cushing's syndrome.
En: UpTo-Date? CD-ROM (ISSN: 1090-3496), Wellesley, MA, Windows Vol 17, N° 2, 2009.
- 32- **Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ.**
Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients.
- 33- **Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A.**
Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes.
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5808-13.
- 34- **Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassone F, Bovio S, Borretta G, Angeli A, Terzolo M.**
Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus.
Clin Endocrinol Oxf 2007; 67: 225-9.
- 35- **Findling JW, Raff H.**
Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. Cushing's Syndrome.
Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34: 285-402.
- 36- **Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A.**
The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's síndrome.
Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34: 327-39.
- 37- **Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filipella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G.**
Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure.
J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2664-72.

- 38- **Pivonello R, De Martino MC, Tauchmanova L, Faggiano A, Lombardi G, Colao A.**
Cushing's syndrome: Aftermath of the cure.
Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51: 1381-91.
- 39- **Stewart PM.**
Tissue-specific Cushing's syndrome, 11 α hydroxysteroid dehydrogenases and the redefinition of corticosteroid hormone action.
Eur J Endocrinol 2003; 149: 163-8.
- 40- **Mariniello B, Ronconi V, Rilli S, Bernante P, Boscaro M, Mantero F, Giacchetti G.**
Adipose tissue 11 α hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome.
Eur J Endocrinol 2006; 155: 435-41.
- 41- **Espindola-Antunes D, Kater CE.**
Adipose tissue expresión of 11 α hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in Cushing's syndrome and in obesity.
Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51: 1397-1403.
- 42- **Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Finfling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M.**
Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement.
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5593-602.
- 43- **Saag KG, Furst DE.**
Major side effects of systemic glucocorticoids.
En: UpTo-Date? CD-ROM (ISSN: 1090-3496), Wellesley, MA, Windows Vol 17, N° 2, 2009.
- 44- **Gurwitz JH; Bohn RL; Glynn RJ; Monane M; Mogun H; Avorn J.**
Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy.
Arch Intern Med 1994; 154: 97-101.

- 45- **Hopkins RL, Leinung MC.**
Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal.
Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34: 371-84.
- 46- **Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B.**
Incidentally discovered adrenal masses.
Endocr Rev 1995; 16: 460-84.
- 47- **Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV, Angeli A, Terzolo M.**
Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography.
J Endocrinol Invest 2006; 29: 298-302.
- 48- **Young WF Jr.**
The incidentally discovered adrenal mass.
N Engl J Med 2007; 356: 601-10.
- 49- **Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alí A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A.**
A survey on adrenal incidentaloma in Italy.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 637-44.
- 50- **Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M.**
Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma.
Eur J Endocrinol 2003; 149: 273-85.
- 51- **Libé R, Dall' Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B.**
Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas.
Eur J Endocrinol 2002; 147: 489-94.
- 52- **Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JKT, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS.**
Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma").
Ann Intern Med 2003; 138: 424-9.

- 53- **Terzolo M, Bovio S, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A, Reimondo G.**
Subclinical Cushing's syndrome.
Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51: 1272-9.
- 54- **Chervín RA, Danilowicz K, Pitoia F, Gómez RM, Bruno OD.**
Estudio de 34 pacientes con incidentaloma suprarrenal.
Medicina (Buenos Aires) 2007; 67: 341-50.
- 55- **Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas.**
A disease of modern technology.
Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 233-53.
- 56- **Meinardi JR, Wolffenbuttel BHR, Dullart RPF.**
Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge.
Eur J Endocrinol 2007; 157: 245-54.
- 57- **Terzolo M, Bovio S, Pia A, Conton PA, Reimondo G, Dall'Asta C, Bemporad D, Angeli A, Opocher G, Mannelli M, Ambrosi B.**
Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma.
Eur J Endocrinol 2005; 153: 307-15.
- 58- **Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisà M, Trischitta V, Scillitani A.**
Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status.
J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2237-41.
- 59- **Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G, Trischitta V.**
Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients.
Eur J Endocrinol 2005; 153: 837-44.

- 60- Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G.
Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1440-8.
- 61- Terzolo M, Pia A, Alí A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A.
Adrenal incidentaloma: A new cause of the metabolic syndrome?
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 998-1003.
- 62- Reincke M.
Subclinical Cushing's Syndrome.
Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 43-56.
- 63- NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma").
NIH Consens State Sci Statements 2002; 19 (2): 1-25.
- 64- Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A.
Management of adrenal incidentaloma.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:233-43.
- 65- Young WF Jr.
Endocrine hypertension.
En: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, eds. Philadelphia: Saunders-Elsevier 2008; pp 505-37.
- 66- Neumann HPH, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C.
Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma.
N Engl J Med 2007; 357: 1311-5.
- 67- Weisner TD, Blüher M, Windgassen M, Pashke R.
Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma.
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3632-6.

- 68- **Bravo EL.**
Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma.
Endocr Rev 1994; 15: 356-68.
- 69- **Douma S, Petidis K, Kartali N, Mahera K, Sabanis C, Zamboulis C.**
Pheochromocytoma presenting as diabetic ketoacidosis.
J Diabetes Complications 2008; 22: 295-6.
- 70- **Pacak K, Chrousos GP, Koch CA, Lenders JWM, Eisenhofer G.**
Pheochromocytoma: Progress in diagnosis, therapy, and genetics.
En: Adrenal Disorders. Margioris AN, Chrousos GP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. 2001; pp 379-413.
- 71- **Bravo EL, Tagle R.**
Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospects.
Endocr Rev 2003; 24: 539-53.
- 72- **Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, Venz M, Beuschlein F, Reincke M, Reisch N, Quinkler M.**
Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma.
Eur J Endocrinol 2009; 161: 355-61.
- 73- **Edelman ER, Stuenkel CA, Rutherford JD, Williams GR.**
Diabetic ketoacidosis associated with pheochromocytoma.
Cleve Clin J Med 1992; 59: 423-7.
- 74- **Ishii C, Inoue K, Negishi K, Tane N, Awata T, Katayama S.**
Diabetic ketoacidosis in a case of pheochromocytoma.
Diabetes Res Clin Pract 2001; 54: 137-42.
- 75- **Bravo EL, Gifford RW Jr.**
Pheochromocytoma.
Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 329-41.

- 76- **Diamanti-Kandarakis E, Zapanti E, Peridis MH, Ntavos P, Mastorakos G.**
Insulin resistance in pheochromocytoma improves more by surgical rather than medical treatment.
Hormones (Athens) 2003; 2: 61-6.
- 77- **Gifford RW Jr, Manger WM, Bravo EL.**
Pheochromocytoma.
Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23: 387-404.
- 78- **Loriaux DL.**
Jerome W. Conn.
The Endocrinologist 2008; 18: 159-60.
- 79- **Jandeleit-Dahm K, Cooper ME.**
Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system.
Endocrinol Metab Clin North Am 2006; 35: 469-90.
- 80- **Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Novello M, Favret G, Melis A, Cavarape A, Sechi LA.**
Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study.
J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3457-63.
- 81- **Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P.**
Prevalence and characteristics of the metabolic síndrome in primary aldosteronism.
J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 454-9.
- 82- **Matrozoza J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF.**
Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study.
Hypertension 2009; 53: 605-10.
- 83- **Sowers JR, Whaley-Connell, Epstein M.**
The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic síndrome and resistant hipertensión.
Ann Intern Med 2009; 150: 776-83.

- 84- **Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, Palacio A, Temponi D, Luster D, Chapman A.**
Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension.
Diabetes Care 2007; 30: 1699-1703.
- 85- **Edwards CRW, Stowasser M.**
Primary mineralocorticoid excess syndromes.
En: Endocrinology, 5th ed. DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2006: pp 2461-90.
- 86- **Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P.**
Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension.
Hypertension 2002; 40: 892-6.
- 87- **Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortes P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J.**
Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1863-7.
- 88- **Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Ávila F, Montero J Huete A, Gederlini A, Fardella CE.**
Primary aldosteronism and hypertensive disease.
Hypertension 2003; 42: 161-5.
- 89- **Gómez RM, Juri A.**
Aldosteronismo primario - Parte 2: de la fisiopatología a la terapéutica.
Separata Montpellier 2008; 16 (1): 1-40.
- 90- **Al Fehaily M, Duh QY.**
Clinical manifestations of aldosteronoma.
Surg Clin North Am 2004; 84: 887-905.
- 91- **Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E.**
Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1282-9.

- 92- **Van Beek AP, de Haas ERM, van Vloten WA, Lips CJM, Roijers JFM, Canninga-van Dijk MR.**
The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review.
Eur J Endocrinol 2004; 151: 531-7.
- 93- **Rosenberg PM, Goldfinger SE.**
Glucagonoma and the glucagonoma syndrome.
En: UpTo-Date? CD-ROM (ISSN: 1090-3496), Wellesley, MA, Windows Vol 17, N° 2, 2009.
- 94- **Simon P, Spilcke-Liss E, Wallaschofski H.**
Endocrine tumors of the pancreas.
Endocrinol Metab Clin North Am 2006; 35: 431-47.
- 95- **Drucker DJ.**
Glucagon and the glucagon-like peptides.
En: Endocrinology, 5th ed. DeGroot LJ, Jameson JL, eds.
- 96- **Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV.**
The glucagonoma syndrome.
Medicine (Baltimore) 1996; 75: 53-63.
- 97- **Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS, Legg MA, Chick WL, Patel YC, Ebeid AM, Gabbay KH, Reichlin S.**
"Somatostatinoma": a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas.
N Engl J Med. 1977; 296: 963-7.
- 98- **Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ, Ingemansson S, Kühl C, Jensen SL, Lundqvist G, Rehfeld JF, Schwartz TW.**
Pancreatic somatostatinoma. Clinical features and physiological implications.
Lancet 1977; 1: 666-8.
- 99- **Goldfinger SE.**
Somatostatinoma.
En: UpTo-Date® CD-ROM (ISSN: 1090-3496), Wellesley, MA, Windows Vol 17, N° 2, 2009.

- 100- **Mao C, Shah A, Hanson DJ, Howard JM. Von**
Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma. Contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas.
J Surg Oncol 1995; 59: 67-73.
- 101- **Angeletti S, Corleto VD, Schillaci O, Marignani M, Annibale B, Moretti A, Silecchia G, Scopinaro F, Basso N, Bordi C, Delle Fave G.**
Use of the somatostatin analogue octreotide to localise and manage somatostatin-producing tumours.
Gut 1998; 42: 792-4.
- 102- **O'Brien TD, Chejfec G, Prinz RA.**
Clinical features of duodenal somatostatinomas.
Surgery 1993; 114: 1144-7.
- 103- **Anene CA, Thompson JS, Saigh J, Badakhsh S, Ecklund RE I.**
Somatostatinoma: Atypical presentation of a para-pancreatic tumor.
Am J Gastroenterol 1995; 90: 819-21.
- 104- **Rizzo L, Niepomniszcz H.**
Tirotoxicosis: definición, etiología, clínica y enfoque diagnóstico.
En: *Hipertiroidismo*. Gauna A, Novelli JL, Sánchez A, eds. Rosario: UNR. 2008; pp 65-78.
- 105- **Franklyn JA.**
Metabolic changes in thyrotoxicosis.
En: *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text, 8th ed.* Braverman LE, Utiger RD, eds. Lippincott, Williams & Wilkins 2000; pp 667-72.
- 106- **Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT.**
Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism.
Endocr Pract 2009; 15: 254-62.
- 107- **Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A.**
Insulin resistance in subjects with a history of thyrotoxic periodic paralysis.
Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 794-7.

- 108- **Yeo KF, Yang YS, Chen KS, Peng CH, Huang CN.**
Simultaneous presentation of thyrotoxicosis and diabetic ketoacidosis resulted in sudden cardiac arrest.
Endocrine Journal 2007; 54: 991-3.
- 109- **Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, Mawer EB, France M, Hosker JP, Davies M, Boulton AJ.**
Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism.
Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40: 47-53.
- 110- **Procopio M, Borretta G.**
Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism.
J Endocrinol Invest 2003; 26: 1136-42.
- 111- **Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A; Pia A, Molineri N, Borretta G.**
The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism.
Diabet Med 2002; 19: 958-61.
- 112- **Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR.**
Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: A meta-analysis.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1525-30.
- 113- **Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH.**
Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy.
Diabetes Metab Res rev 2007; 23: 43-8.
- 114- **Ayturk S, Gursoy A, Tutuncu NB, Ertugrul DT, Demirag NG.**
Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4260-3.