

## **NEWSLETTER FASEN - ABRIL 2024.**

*Andrea Amaro.*

Bioquímica (UNLP). Esp. Bioquímica Clínica área Endocrinología (UBA). Presidente Sociedad Platense de Endocrinología y Diabetes (SO.P.EN.D). Miembro Comisión Directiva FASEN.

*Estefania Pustilnik.*

Médico (UAI). Esp. Clínica Médica. Esp. Endocrinología. Esp. Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Ex Presidente Sociedad Endocrinología, Metabolismo y Nutrición de Rosario (SEMNRo) 2022/2023. Miembro Comisión Directiva FASEN. Miembro Departamento Endocrinología Ginecológica FASEN.

### **Liraglutide for Lower Limb Perfusion in People With Type 2 Diabetes and Peripheral Artery Disease. The STARDUST Randomized Clinical Trial.**

**Paola Caruso, PhD; et al.**

**Original Investigation | Diabetes and Endocrinology.**

**JAMA Network Open. 2024;7(3):e241545.**

**doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.1545**

La diabetes mellitus genera consecuencias en morbilidad, mortalidad y calidad de vida. Mucho de ello está relacionado con el daño vascular y aterosclerosis conllevando, entre otros, a enfermedad arterial periférica (EVP) la cual es determinante principal de úlceras en pié y amputaciones no traumáticas en extremidades inferiores en esta población. Esto está directamente relacionado a un incremento de los eventos cardiovasculares (ECV) y por ello su aproximación se basa en el manejo conjunto de todos los factores de riesgo CV (FRCV).

Varios estudios de peso utilizando agonistas del receptor GLP1 (AR-GLP1) (SUSTAIN-6, EXSCEL, LEADER) han demostrado el beneficio cardio-renal en aquellos con diabetes mellitus tipo II (DMT II) y ECV debido a reducción de eventos CV mayores (MACE). **Aunque la EVP es un determinante de ECV, no fue evaluada como objetivo primario.** De allí el diseño de STARDUST (Effects of the GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide on Lower Limb Perfusion in People With Type 2 Diabetes and Peripheral Artery Disease: An Open-Label Randomized Clinical Trial).

Estudio unicéntrico, abierto, randomizado a 6 meses que incluyó 55 pacientes de 35 años o más con DMT II y hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 6,5 y 8%; EVP evaluada por ultrasonografía doppler, angiografía o angiografía de extremidades inferiores durante el año precedente y una presión transcutánea de oxígeno (PTcO<sub>2</sub>) en pié entre 49 y 30 mmHg. Como exclusión: uso de AR-GLP1 o su contraindicación, uso de inhibidor de dipeptidilpeptidasa-4 (-DDP4), embarazo, evento coronario o cerebrovascular agudo en los 14 días previos, plan o indicación de procedimiento de revascularización, ClCr <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, neoplasia o

enfermedad mental. 27 pacientes en grupo de tratamiento con liraglutide subcutáneo diario desde 0,6 mg e incremento semanal hasta 1,8 mg o máximo tolerado. 28 pacientes en el grupo control. El objetivo co primario: diferencia del cambio desde el basal en la presión de perfusión entre grupos y la comparación de la proporción de pacientes con incremento de >10% en PTcO2 desde basal entre grupos. Los objetivos secundarios fueron metabólicos y glucémicos.

La edad media fue de 67,5 años con duración media de DBT II 15,8 años; Hba1c media 6,9% y PTcO2 40,3 mmHg.

Es de destacar que **PTcO2 incrementó >10% en 24 pacientes (89%) del grupo liraglutide vs 13 (46%) del grupo control** (RR 1,91 IC 1,26-1,9;  $p < 0,001$ ), con una **diferencia en la PTcO2 significativa hacia el final del estudio (6 meses) favoreciendo al grupo liraglutide** (diferencia estimada 11,2 mmHg IC 8-14,5 mmHg  $p < 0,001$ ).

Este trabajo destaca por que focaliza en EVP y compara dos poblaciones basalmente similares en demografía y estatus metabólico, con igual manejo de otros FRCV durante el estudio, sometidos a evaluación y seguimiento objetivo de PTcO2 y demostrando el aumento de la presión de perfusión en extremidades inferiores en pacientes con DBT II. Este **efecto es probable sea por un mecanismos micro y macrovascular**, ya que también se observaron diferencias favorables hacia el grupo de liraglutide en proteína C reactiva (PCR), relación albumina/creatinina urinaria (RAC) y test de caminata de 6 minutos. Anteriormente en estudios pre clínicos, clínicos y observacionales evidencia de vasodilatación periférica, reducción de estrés oxidativo y grosor de la íntima media arterial.

**TSH and FT4 Reference Interval Recommendations and Prevalence of Gestational Thyroid Dysfunction: Quantification of Current Diagnostic Approaches.**

Joris A.J. Osinga; et al.

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024, 109, 868–878.

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgad564>

La correcta disponibilidad de hormonas tiroideas es necesaria para mantener el incremento metabólico durante el embarazo, crecimiento y desarrollo (general y neurológico) del feto. Anormalidades en los test de función tiroidea como: hipotiroidismo clínico o subclínico (Ht-C, Ht-SC), hipotiroxinemia aislada o hipertiroidismo clínico o subclínico (Ht+C, Ht+SC); han sido asociados a resultados gestacionales adversos (diabetes

gestacional, nacimiento pre término, recién nacido pequeño para la edad gestacional, deterioro del desarrollo neurocognitivo del recién nacido).

Otros estudios informan aumento de pérdida fetal y déficit del coeficiente intelectual en los infantes nacidos de madres con hipotiroidismo no diagnosticado, hipotiroxonemia o anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPOAb) positivos. (1)

Las concentración de tirotrófina (TSH) y tiroxina (T4) cambian marcadamente durante la gesta: 1) incremento de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) al doble o triple, lo que provoca un cambio en los rangos de referencia de T4T y triyodotironina total (T3T) hacia las 16 semanas de gestación (1,5 veces más respecto de no embarazadas); 2) disminución en la TSH sérica durante el primer trimestre por actividad estimulante sobre la tiroides de la gonadotropina coriónica humana (hCG). El pico de hCG y el nadir de TSH se producen simultáneamente alrededor de las 10 a 12 semanas de gestación; 3) expresión placentaria de deiodinasa tipo 3; 4) paso transplacentario de T4. Éste descenso de TSH durante el primer trimestre del embarazo se asocia con un modesto aumento de T4L. A partir de entonces, en el segundo y tercer trimestre se ha consensuado una disminución de T4L y T3L de aproximadamente entre el 20% y el 40% por debajo de la media normal. (1)

La evaluación de la función tiroidea durante el embarazo requiere rangos de referencia (RR) específicos para cada trimestre, para cada método, aplicables a poblaciones yodo-suficientes, sin auto inmunidad tiroidea y acordes a la etnia. Guías internacionales recomiendan que si no existieran rangos propios disponibles para TSH deberían usarse los siguientes RR: **primer trimestre: 0,1-2,5mIU/l; segundo trimestre: 0,2-3,0mIU/l, y tercer trimestre: 0,3-3,0mIU/l.** En cuanto a T4L, la variación metodológica usando inmunoensayos es aún mayor que para TSH, pudiendo sus niveles ser menores que los de la no embarazada en el segundo y tercer trimestres. (2)

A pesar de esta recomendación vemos, de forma recurrente, la falta en el informe bioquímico del rango de referencia por trimestre, región y metodología empleada o la no aplicación rutinaria de los mismos; en cambio sí, el uso de aproximaciones alternativas.

En el estudio se procedió a comparar la repercusión en el diagnóstico e indicación terapéutica del uso de: 1) intervalos de referencia calculados para cada trimestre, 2) uso de límite máximo fijo de TSH de 4 mUI/L, 3) límite superior modificado por sustracción del 0,5 mUI/L del límite superior de referencia para no embarazadas, 4) intervalos de referencia históricos no ajustados a embarazo. Para la decisión de tratamiento se utilizó la indicación en la Guía de la Asociación Americana de Tiroides 2017.

Con 52.496 participantes incluidas, la modalidad de intervalos de referencia ajustados por trimestres **demostró una mayor prevalencia de anomalías totales en la función tiroidea** vs las alternativas, tanto en 1er y 2do trimestre, excepto para Ht+SC.

Si comparamos el uso de las referencias por trimestre de gestación vs límite superior fijo, límite con sustracción o parámetros para no embarazadas durante el 1er trimestre; permitió **re clasificar** el 34,9%, 34,8% y 44,5% de las pacientes **con indicación de tratamiento** respectivamente. El 30,6%, 30,6% y 39,2% **a una categoría de considerar tratamiento** y el 4,2%, 4,3% y 5,3% **a categoría de no tratamiento**.

También queda en evidencia la necesidad de desarrollar límites de referencia por trimestre para T4L, ya que su ausencia contribuyó a la inexactitud diagnóstica, particularmente al momento de diagnosticar Ht-C.

Los datos demuestran la importancia de tener y usar los límites de referencia para TSH y T4L por trimestre de embarazo; resaltando el mal diagnóstico y sobre tratamiento cuando no se utilizan y que los resultados de estudios clínicos sobre eventos adversos se basan en TSH y T4L trimestre específicos.

- 1) Liliana M. Bergoglio. Bioquímica. Endocrinóloga. Jorge H. Mestman. Médico. Endocrinólogo. TEMAS DE INTERÉS: Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea (Reproducido con permiso de la National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, D.C). Acta bioquím. clín. latinoam. v.40 n.3 La Plata jul./sep. 2006
- 2) Marcos Abalovich; et al. Guía de tiroides y embarazo. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Vol. 53. Núm1: pág 5-15 (Enero - Marzo 2016). DOI: 10.1016/j.raem.2016.05.003

**Metabolic syndrome, insulin resistance and menopause: the changes in body structure and the therapeutic approach.**

**Alessandro D. Genazzani; et al.**

**Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism 2023; 4(2-3):86-91.**

**S**implificando, podemos definir a la obesidad como una acumulación excesiva de grasa. Pues existen dos regiones distintivas de “ese acúmulo graso”: visceral / central (androide) característica del hombre y mujer post menopáusica definida por una índice cintura / cadera  $>0,8$ ; y periférica (ginoide) localizada en región caderas y glúteos característica de la mujer en edad reproductiva. Éstos adipocitos presentan diferencias: mientras que los localizados en glúteos presentan mayor insulino sensibilidad (IS) y receptores de estrógenos (E) favoreciendo el depósito graso; los localizados en cintura son más andrógeno sensibles, producen y liberan factores pro inflamatorios (adipocitokinas) a la circulación portal.

Es de destacar que aún con índice de masa corporal (IMC) normal un **incremento del perímetro de cintura (PC)** se asocia con perfil metabólico / cardiovascular adverso y por ello la Federación Internacional de Diabetes (FID) lo toma como el **principal criterio diagnóstico de síndrome metabólico (SM)**. A su vez, la **piedra angular fisiopatológica del SM es la insulino resistencia (IR)**. Cabe mencionar que ciertos pacientes presentan un mayor **índice de Extracción Hepática de Insulina**; demostrando que en realidad una gran parte de la insulina circulante se debe a una reducción del clearance hepático con el consecuente aumento en la vida media y no solo a mayor producción pancreática.

La transición menopáusica (TM) precede en 8 a 10 años al cese menstrual y los cambios en el peso corporal durante el mismo son objeto de debate. Es obvio que los cambios de peso se relacionan a la tasa consumo de energía / gasto (actividad física y gasto energético en reposo). **La ganancia de peso durante la TM también se asocia a cambios progresivos del ambiente hormonal**. Éste período se caracteriza por ciclos alternados de hipoestrogenismo / hiperestrogenismo (E) con bajos niveles de progesterona. (P), hasta el cese definitivo de la función ovárica. El clásico aumento de la relación P/E en fase lútea (FL) conduce a un incremento de la temperatura corporal del  $0,4^{\circ}\text{C}$  y en consecuencia un incremento del metabolismo basal de 50 kcal/día. Esto significa que en TM o menopausia hay una disminución del gasto energético basal 600-700 kcal/mes. Existen otros determinantes: la proporción corporal de masa magra al momento de iniciar la TM, la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), el estatus

endócrino y los cambios fisiológicos propios del envejecimiento (descenso del metabolismo basal, que es mayor en TM).

La progresión de TM hacia menopausia (M) conduce a un hipoestrogenismo persistente lo cual se asocia a lento pero progresivo incremento del cortisol y descenso de la hormona de crecimiento (GH), que predispone a mayor depósito de grasa abdominal. Finalmente podemos mencionar un incremento plasmático de orexina A (neuropéptido involucrado en la conducta alimentaria) asociado al hipoestrogenismo de la menopausia.

A la hora de analizar la aproximación terapéutica, existen **dos consideraciones relevantes en TM**: 1) el estado ponderal basal de la paciente, 2) sus antecedentes personales de IR / SOP en edad fértil, condiciones que lleven a IR (PEG, RCIU) o antecedente familiar de diabetes mellitus (DBT).

En aquellas mujeres normo peso (evitar incremento ponderal) o con sobrepeso / obesidad (minimizar la ganancia de peso e identificar y tratar complicaciones metabólicas) el paso inicial es dieta hipocalórica y actividad física. En mujeres en TM con normo peso y síntomas climatéricos, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) vía transdérmica, tibolona o raloxifeno protegen contra los cambios en la composición corporal.

En quienes presentan sobrepeso / obesidad o antecedentes familiares de DBT, se recomienda terapias integrativas: metformina, mio inositol (MYO) solo o con D- Chiro inositol (DCI) o ácido alfa lipoico (ALA), orlistat, carnitina / L-arginina / N- acetil cisteína, otros.

En caso de pacientes con SOP y antecedente familiar de DBT existe un defecto enzimático en la conversión de MYO en DCI o síntesis de ALA intra mitocondrial; por ello que se recomienda el uso integrado de DCI o ALA antes que MYO.