

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Manejo de hiperglucemia asociada al uso de pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia: recomendaciones de un panel de expertos

Alejandro Pinzón-Tovar ¹, Alin Abreu Lomba ², Henry Mauricio Arenas ³,
Claudia Milena Gómez Giraldo ⁴, Doly Pantoja Guerrero ⁵, Alex Valenzuela ⁶,
Andrés Felipe García ⁷, Nathalia Buitrago-Gómez ⁷

¹Hospital Universitario de Neiva, grupo de investigación MI-Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

²Clínica Imbanaco, Grupo QuirónSalud, Cali, Colombia

³Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

⁴Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

⁵Hospital Universitario Departamental de Nariño, Pasto, Colombia

⁶Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

⁷Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Cómo citar: Pinzón-Tovar A, Abreu-Lomba A, Arenas HM, Gómez-Giraldo CM, Pantoja-Guerrero D, Valenzuela A, et al. Manejo de hiperglucemia asociada al uso de pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia: recomendaciones de un panel de expertos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e738.
<https://doi.org/10.53853/encr.9.3.738>

Recibido: 04/Abril/2022

Aceptado: 21/Julio/2022

Publicado: 18/Agosto/2022

Resumen

Contexto: la pasireotida ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia; sin embargo, es frecuente que los pacientes tratados con pasireotida presenten hiperglucemia.

Objetivo: proporcionar lineamientos y recomendaciones en Colombia para el control y el manejo de hiperglucemia secundaria a pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia.

Metodología: se utilizó la metodología de panel de expertos. Previo al panel se hizo una revisión de la evidencia disponible para las preguntas de interés formuladas por especialistas en Endocrinología, la cual fue actualizada posterior a la reunión. Participaron especialistas de diferentes zonas del país, quienes discutieron las preguntas y formularon recomendaciones para el control y el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a pasireotida en enfermedad de Cushing y acromegalia.

Resultados: se formularon 16 recomendaciones para el control y manejo de la hiperglucemia secundaria al uso de pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing y 7 para pacientes

Destacados

- La pasireotida es un análogo de la somatostatina, la cual ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia.
- Es frecuente que pacientes con acromegalia o enfermedad de Cushing tratados con pasireotida presenten alteraciones en el metabolismo de la glucosa como consecuencia de la terapia.
- Debido a la hiperglucemia tras el uso de pasireotida, es recomendable que antes de iniciar este fármaco se valore el estado de glucemia.

 **Correspondencia:** Alejandro Pinzón Tovar, Endho Colombia, calle 18 #6-30, Neiva, Colombia.

Correo-e: alepyto@yahoo.com

con acromegalia. Las recomendaciones fueron formuladas y validadas por un panel de expertos, a partir de evidencia y de su experiencia clínica.

Conclusiones: es frecuente que pacientes con acromegalia o enfermedad de Cushing tratados con pasireotida presenten alteraciones en el metabolismo de la glucosa como consecuencia de la terapia. Existe poca evidencia de alto nivel para la formulación de recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia secundaria al uso de pasireotida en ambas patologías, aquí las recomendaciones generadas fueron con base en opinión de expertos y son las primeras publicadas para Colombia.

Palabras clave: enfermedad de cushing, acromegalia, hiperglucemia, pasireotida.

Management of hyperglycemia associated with pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. Recommendations from a panel of experts

Abstract

Background: Pasireotide has demonstrated efficacy in the treatment of Cushing's disease and acromegaly; however, it is common for patients treated with pasireotide to have hyperglycaemia.

Purpose: To provide for Colombia a management guide for hyperglycemia secondary to pasireotide administration in patients with acromegaly or Cushing's disease.

Methods: The Experts panel performed a thorough review of the available evidence to answer clinical questions made by experienced endocrinologists around the country. During the panel, the experts used the updated evidence to formulate recommendations.

Results: The panel made sixteen recommendations for treating hyperglycemia in patients with Cushing's disease and seven for acromegaly receiving pasireotide. Guidance is both evidence and experience-based.

Conclusions: Although pasireotide is an effective therapy for inoperable pituitary tumors, its secondary hyperglycemia and diabetes are complications to be considered. There is little evidence to support specific recommendations to treat primary or secondary hyperglycemia in these patients, here the recommendations were based on expert opinion and are the first published for Colombia.

Keywords: Pituitary ACTH Hypersecretion, Acromegaly, Hyperglycemia, Pasireotide.

Highlights

- Pasireotide is a somatostatin analogue with efficacy in the Cushing's disease and acromegaly.
- It is common for patients with acromegaly or Cushing's disease treated with pasireotide to have alterations in glucose metabolism.
- Due to hyperglycemia after the use of pasireotide, it is recommended that the glycemic status be assessed.

Introducción

La pasireotida es un análogo de la somatostatina, la cual ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing y en pacientes con acromegalia que no pueden recibir tratamiento quirúrgico o que presentan recaída o persistencia de su enfermedad (1-4). En la Serie Colombiana de Acromegalia (Rapaco) (5), el 95,7% de los pacientes fueron

tratados con análogos de somatostatina; durante el seguimiento a pacientes con acromegalia en Colombia, la pasireotida genera un descenso significativo en los niveles de hormona de crecimiento (GH) y somatomedina C (IGF-1) (6). Pese a su efectividad, uno de los efectos secundarios más frecuentes es la hiperglucemia, debido a la afinidad que tiene el medicamento a cuatro de los cinco subtipos de receptores de somatostatina que están presentes también en

las células beta, disminuyendo la producción de insulina y afectando las células alfa productoras de glucagón en el páncreas (7-9).

Se ha observado también que en voluntarios sanos disminuye la producción de hormonas incretinas como el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP) (7), sin embargo, se ha demostrado que existe reversibilidad de la hiperglucemia inducida por el fármaco tras la suspensión de manejo con pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia (10).

El uso de esta terapia en el país genera inquietudes a los especialistas en cuanto al manejo de la hiperglucemia, debido a que los pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia pueden presentar trastorno en el metabolismo de carbohidratos. Diferentes grupos en otros países han revisado este tema (11, 12), pero no todas las recomendaciones propuestas son aplicables a nuestra población, pues en su mayoría se basan en la opinión de expertos y pueden existir diferencias en la atención por las particularidades del sistema de salud colombiano.

El objetivo del presente trabajo es generar lineamientos y recomendaciones a partir de la evidencia y de la experiencia clínica que sirvan de guía en nuestro país para la atención de pacientes que usen pasireotida.

Materiales y métodos

Especialistas en Endocrinología hicieron una revisión de la literatura existente sobre enfermedad de Cushing y acromegalia, incluyendo el diagnóstico, el tratamiento y las complicaciones en pacientes con estas patologías. Además de la revisión del tema, se buscó responder a cuatro

preguntas formuladas respecto al control y el manejo de la hiperglucemia secundaria al tratamiento con pasireotida, las preguntas fueron:

- 1) ¿Cómo debe hacerse el monitoreo glucémico en el paciente con enfermedad de Cushing que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida?
- 2) ¿Cómo debe tratarse al paciente con enfermedad de Cushing que presenta hiperglucemia, prediabetes o diabetes mellitus (DM) y que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida?
- 3) ¿Cómo debe hacerse el monitoreo glucémico en el paciente con acromegalia que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida?
- 4) ¿Cómo debe tratarse el paciente con acromegalia que presenta hiperglucemia o DM y que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida?

La evidencia hallada fue presentada a un panel de expertos en el cual participaron endocrinólogos de diferentes zonas del país, quienes luego de una discusión plantearon recomendaciones para el control y el manejo de la hiperglucemia inducida por el tratamiento con pasireotida en pacientes con alguna de las dos enfermedades citadas. Para la formulación de las recomendaciones se tuvo en cuenta tanto la evidencia existente como la experiencia clínica de los participantes en el panel.

La evidencia fue actualizada mediante una búsqueda sistemática de literatura en las bases de Pubmed, Embase y Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials – Central. Las estrategias de búsqueda utilizadas para Embase se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda usadas en Embase

| Pregunta | Estrategia de búsqueda | Resultados |
|--|---|------------|
| ¿Cómo debe hacerse el monitoreo glucémico en el paciente con enfermedad de Cushing que va a recibir o recibe tratamiento de pasireotida? | cushing disease'/exp 'cushing disease':ab,ti or 'cushing`s disease':ab,ti or 'cushings disease':ab,ti or 'adrenocortical hyperplasia, acth induced':ab,ti or 'corticotropin induced adrenocortical hyperplasia':ab,ti or 'cushing syndrome, acth induced':ab,ti or 'itsenko cushing disease':ab,ti or 'pituitary acth hypersecretion':ab,ti and ('diabetes':ab,ti or 'diabetes complications':ab,ti or 'diabetes mellitus':ab,ti or 'diabetic':ab,ti or 'hyperglycemia'/de or 'glucose blood level, elevated':ab,ti or 'glycemia, hyper':ab,ti or 'hyperglucemia':ab,ti or 'hyperglycaemia':ab,ti or 'hyperglycemia':ab,ti or 'hyperglycemic syndrome':ab,ti or 'disorders of carbohydrate metabolism'/de or 'disorders of carbohydrate metabolism':ab,ti or 'glucose metabolism disorders':ab,ti) and ('hemoglobin a 1c'/de or 'hb a1c':ab,ti or 'glycated haemoglobin a1c':ab,ti or 'glycated hemoglobin a1c':ab,ti or 'glycosylated haemoglobin a1c':ab,ti or 'glycosylated hemoglobin a1c':ab,ti or 'haemoglobin a1c':ab,ti or 'haemoglobin a (1c)':ab,ti or 'haemoglobin a 1c':ab,ti or 'haemoglobin aic':ab,ti or 'hb a (1c)':ab,ti or 'hba 1c':ab,ti or 'hba1c':ab,ti or 'hemoglobin a1c':ab,ti or 'hemoglobin a (1c)':ab,ti or 'hemoglobin a 1c':ab,ti or 'hemoglobin aic':ab,ti or 'glucose monitoring <ab,ti) | 27 |
| ¿Cómo debe tratarse el paciente con enfermedad de Cushing que presenta hiperglucemia, prediabetes o diabetes y que va a recibir o recibe tratamiento de pasireotida? | cushing disease'/exp or 'cushing disease':ti or 'cushing`s disease':ti or 'cushings disease':ti or 'adrenocortical hyperplasia, acth induced':ti or 'corticotropin induced adrenocortical hyperplasia':ti or 'cushing syndrome, acth induced':ti or 'itsenko cushing disease':ti or 'pituitary acth hypersecretion':ti and ('diabetes':ab,ti or 'diabetes complications':ab,ti or 'diabetes mellitus':ab,ti or 'diabetic':ab,ti or 'hyperglucemia':ab,ti or 'disorders of carbohydrate metabolism':ab,ti or 'glucose metabolism disorders':ab,ti) and ('antidiabetic agent'/exp or 'oral antidiabetic agent'/exp) | 75 |
| ¿Cómo debe hacerse el monitoreo glucémico en el paciente con acromegalia que va a recibir o recibe tratamiento de pasireotida? | 'acromegalia':ab,ti OR 'acromegalism':ab,ti OR 'acromegaly':ab,ti OR 'akromegalia':ab,ti OR 'megalakria':ab,ti AND ('diabetes':ab,ti OR 'diabetes complications':ab,ti OR 'diabetes mellitus':ab,ti OR 'diabetic':ab,ti OR 'glucose blood level, elevated':ab,ti OR 'glycemia, hyper':ab,ti OR 'hyperglucemia':ab,ti OR 'hyperglycaemia':ab,ti OR 'hyperglycemia':ab,ti OR 'hyperglycemic syndrome':ab,ti OR 'disorders of carbohydrate metabolism':ab,ti OR 'glucose metabolism disorders':ab,ti) AND ('hemoglobin a 1c'/exp OR 'hemoglobin a 1c' OR 'hb a1c':ab,ti OR 'glycated haemoglobin a1c':ab,ti OR 'glycated hemoglobin a1c':ab,ti OR 'glycosylated haemoglobin a1c':ab,ti OR 'glycosylated hemoglobin a1c':ab,ti OR 'haemoglobin a1c':ab,ti OR 'haemoglobin a (1c)':ab,ti OR 'haemoglobin a 1c':ab,ti OR 'haemoglobin aic':ab,ti OR 'hb a (1c)':ab,ti OR 'hba 1c':ab,ti OR 'hba1c':ab,ti OR 'hemoglobin a1c':ab,ti OR 'hemoglobin a (1c)':ab,ti OR 'hemoglobin a 1c':ab,ti OR 'hemoglobin aic':ab,ti OR 'glucose monitoring':ab,ti) | 64 |

| | | |
|---|---|-----|
| ¿Cómo debe tratarse el paciente con acromegalia que presenta hiperglucemia o diabetes y que va a recibir o recibe tratamiento de pasireotida? | acromegalia':ti or 'acromegalism':ti or 'acromegaly':ti or 'akromegalia':ti or 'megalakria':ti and ('diabetes':ab,ti or 'diabetes complications':ab,ti or 'diabetes mellitus':ab,ti or 'diabetic':ab,ti or 'hiperglucemia':ab,ti or 'disorders of carbohydrate metabolism':ab,ti or 'glucose metabolism disorders':ab,ti) and ('antidiabetic agent'/exp or 'oral antidiabetic agent'/exp) | 144 |
|---|---|-----|

Fuente: elaboración propia.

Resultados

A partir de la revisión de la literatura y de la discusión de los especialistas se generaron 16 recomendaciones para el control y el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con enfermedad de Cushing y siete recomendaciones para pacientes con acromegalia. Además, se generó una recomendación en común para ambas patologías.

Enfermedad de Cushing e hiperglucemia

El síndrome de Cushing es producido por la exposición crónica a niveles elevados de cortisol. Una de las causas más frecuentes de la elevación del cortisol es la presencia de un tumor o un adenoma hipofisario, productor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), condición que se conoce como enfermedad de Cushing y que, de acuerdo con estudios realizados en países europeos, tiene una incidencia estimada de 1,2 a 1,7 por millón de habitantes por año (13) y una prevalencia de 39,1 por millón de habitantes (en un periodo de 17 años) (14).

El tratamiento estándar en la enfermedad de Cushing es la extirpación quirúrgica del tumor hipofisario, no obstante, en algunos pacientes no es posible realizar la cirugía bien sea por la localización del tumor, por el tamaño del mismo o por comorbilidades, razón por la cual se utilizan otros tratamientos como la radioterapia o la terapia con medicamentos, donde es frecuente el uso de análogos de la somatostatina (15, 16).

Entre los diferentes trastornos metabólicos que pueden presentar los pacientes con enfermedad de Cushing están las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, que se derivan del hipercortisolismo propio de esta enfermedad (17, 18) y las alteraciones secundarias al uso de análogos de somatostatina para el tratamiento del Cushing, siendo la pasireotida el análogo que más produce hiperglucemia (1). En el primer caso, diferentes autores han estimado prevalencias de DM o intolerancia a la glucosa en pacientes con Cushing, entre el 20 y el 60% (1, 19–21), por lo que un alto número de los pacientes que van a ser tratados con pasireotida ya tienen un trastorno de los carbohidratos relacionado a su patología. En el segundo caso, Colao *et al.* encontraron que el 73% (118 de 162) de los pacientes tratados con pasireotida presentaron un evento adverso relacionado con hiperglucemia, 6% abandonaron el tratamiento por esta razón, y 13 y 10% presentaron eventos adversos grado 3 (severo) y grado 4 (con riesgo para la vida), respectivamente, relacionados con hiperglucemia o DM (1). Petersenn encontró un incremento en los niveles de HbA1c desde 5,8%, tanto en el grupo de 600 como de 900 mcg, hasta glicada de 7,2 y 7,4%, respectivamente, al sexto mes de inicio de la medicación (22).

La hiperglucemia causada por el hipercortisolismo se produce por diferentes mecanismos moleculares, que a su vez disminuyen la secreción de insulina de las células beta pancreáticas; además, la sensibilidad periférica

a la acción de la insulina se afecta en diferentes órganos que intervienen en este proceso por diferentes mecanismos (11, 23, 24):

- Anivel delaexpresióndelostransportadores de glucosa GLUT4, los glucocorticoides bloquean el transporte, haciendo que haya hiperglucemia extracelular, disminuyendo la síntesis de glucógeno y aumentando la gluconeogénesis.
- En el músculo esquelético, el aumento de cortisol puede bloquear la señal del sustrato de receptor de insulina tipo 1 (IRS-1), evitando que se desencadene la cascada Akt y bloqueando la degradación de proteínas, lo que disminuye la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y aumenta la proteólisis.
- En el tejido adiposo interviene en el bloqueo del ingreso de aminoácidos, lo que puede generar una disminución en la captación de la glucosa y un aumento en la lipólisis para producir la energía necesaria para la función celular y la producción de ATP.
- En la célula beta pancreática, los glucocorticoides bloquean el transportador GLUT2.

Discusión

En cuanto a la hiperglucemia por el uso de pasireotida, estudios en voluntarios sanos sugieren que hay una disminución en la producción de insulina y glucagón, sin observarse alteraciones en la sensibilidad a la insulina; adicional a ello, también se ha encontrado una disminución significativa en la producción de hormonas tipo incretina (7, 10, 25). En pacientes con Cushing tratados con pasireotida se evidencia aumento de la glucemia durante la primera semana de su administración produciendo una elevación aproximada del 1,5% de la HbA1c a los seis meses de tratamiento (1).

Respecto al diagnóstico y el control de alteraciones metabólicas de la glucemia en estos pacientes, la evidencia, basada principalmente en opinión de expertos, propone diferentes alternativas, algunos grupos recomiendan medir la glucemia en ayunas (12) mientras que

para otros es de mayor utilidad la prueba de tolerancia oral a la glucosa junto con la medición de hemoglobina glicada (11), bajo el concepto de que el hipercortisolismo no produce alteración de la glicemia en ayunas y usualmente la disglucemia es posprandial (11).

El monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con enfermedad de Cushing es un punto crucial para el control de la hiperglucemia. Guías de manejo en otros países recomiendan el automonitoreo, lo cual permite un seguimiento más detallado y real del metabolismo de la glucosa (11, 12), sin embargo, en nuestro país puede presentarse una barrera para la implementación de esta medida puesto que el Plan Obligatorio de Salud (POS) solo cubre el kit de glucometría a los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 que se encuentren en manejo con insulina (26).

Respecto al tratamiento de la hiperglucemia, no se cuenta con evidencia clínica en esta población, por lo que el manejo de la hiperglucemia asociada al uso de pasireotida se basa en los hallazgos de estudios en voluntarios sanos (7, 25, 27). Breitschaft *et al.* evaluaron diferentes terapias (metformina, nateglinida, vildagliptina y liraglutida) en individuos sanos que recibieron pasireotida, encontrando que luego de siete días, la glucosa plasmática posprueba de tolerancia oral aumentó en un 69% en los individuos que solo recibieron el análogo de somatostatina, mientras que este efecto se redujo desde el 13% con metformina hasta un 72% con liraglutida en los que recibieron tratamiento adicional para la hiperglucemia. Asimismo se observó que la disminución de insulina sérica fue mitigada hasta en un 71% en los sujetos que recibieron medicamentos para la hiperglucemia, específicamente con liraglutida. Con vildagliptina, la reducción del aumento de glucosa en sangre fue del 45% y se aminoró la disminución de la insulina sérica en un 34% (27); no obstante, por su mecanismo de acción, es probable que en pacientes con enfermedad de Cushing la metformina obtenga mejores resultados que los vistos en voluntarios sanos.

Henry *et al.* hallaron en su estudio, con 45 voluntarios sin enfermedad, que la administración de pasireotida produce hiperglucemia debido a la marcada inhibición de la insulina y de la secreción de

incretinas tipo GLP1 y GIP; también se observó una mínima inhibición de glucagón y no se evidenciaron cambios en la sensibilidad a la insulina (7).

Shenouda *et al.* encontraron resultados similares en los niveles de insulina de 66 hombres sanos con hiperglucemia inducida por la administración de pasireotida (25).

Al tener en cuenta lo anterior, el panel presenta las siguientes recomendaciones para el monitoreo y el manejo de la hiperglucemia en pacientes con enfermedad de Cushing que van a recibir tratamiento con pasireotida o que están siendo tratados con este medicamento:

Monitoreo glucémico en el paciente con enfermedad de Cushing que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida (figura 1)

1. Todos los pacientes que van a recibir tratamiento con pasireotida deben ser valorados para glucemia alterada en ayunas, intolerancia a los carbohidratos o DM tipo 2. En caso de no contar con la prueba de HbA1c, se debe hacer una prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 g.

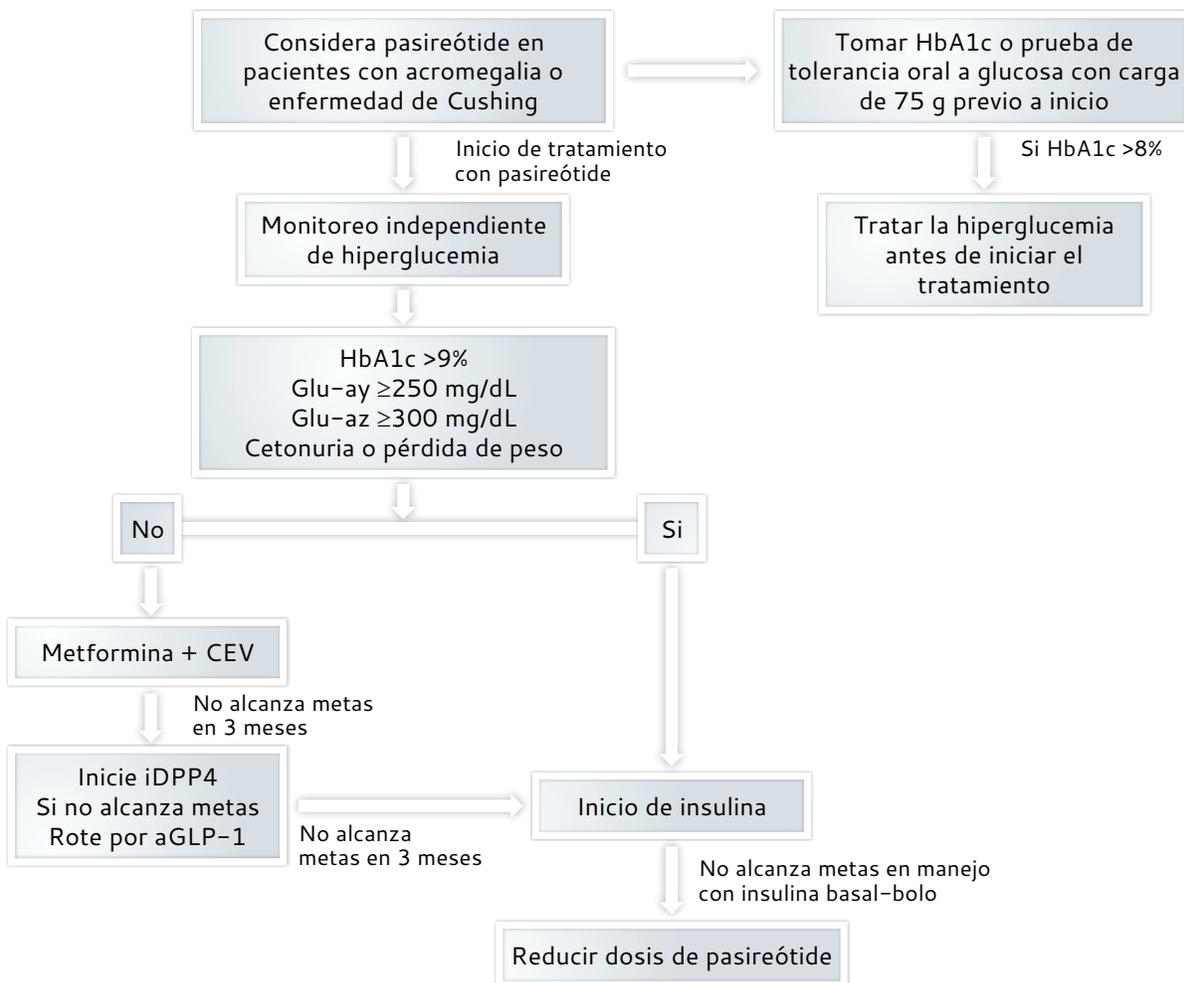


Figura 1. Algoritmo de manejo de hiperglucemia asociada a pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia

Notas aclaratorias: Glu-ay: glucemia en ayunas. Glu-az: glucemia al azar. CEV: cambios en el estilo de vida. iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. aGLP-1: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1.

Fuente: elaboración propia.

2. En pacientes con niveles de HbA1c superiores a 8% se recomienda tratar la hiperglucemia antes de iniciar el tratamiento con pasireotida.
3. Todos los pacientes tratados con pasireotida deben ser monitorizados con HbA1c, sin importar si el paciente tiene hiperglucemia o no.
4. Después de incrementar la dosis de pasireotida se deben monitorizar los niveles de glucemia durante las primeras dos a seis semanas.
5. En pacientes que usan pasireotida, la meta de HbA1c debe ser menor a 7%. Esta meta puede ser superior en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia o con corta expectativa de vida.
6. La hiperglucemia asociada al uso de pasireotida suele ser de inicio temprano, por lo que se recomienda el automonitoreo continuo de glucosa por seis días durante la primera semana de tratamiento.

En pacientes con enfermedad de Cushing que reciben pasireotida se recomienda el automonitoreo de acuerdo con el siguiente esquema:

7. En pacientes sin hiperglucemia: tomar glucometría pre y posprandial, esta última preferiblemente después del desayuno. La frecuencia recomendada es de dos veces por semana durante la primera semana y luego una vez por semana por tres meses. Se recomienda medir HbA1c cada tres meses.
8. En pacientes prediabéticos y diabéticos tratados con fármacos orales: seis veces al día, diariamente en la primera semana. Cada caso se debe individualizar y de ser necesario se debe ajustar el tratamiento. Adicional a esto se debe hacer seguimiento en las semanas 1, 2 y 4, tomar glucemia central en las semanas 1, 2, 4, 8 y 12 y tener HbA1c al inicio y luego cada tres meses.
9. En pacientes diabéticos tratados con insulina: seis veces al día durante la primera semana y después cuatro veces al día.

10. Se recomienda apoyarse en el valor de HbA1c para definir cambiar la terapia antidiabética cuando esta no funciona.

Tratamiento del paciente con enfermedad de Cushing que presenta hiperglucemia, prediabetes o DM y que va a recibir o recibe tratamiento con pasireotida

1. Se recomienda terapia con metformina y agonistas del receptor de GLP1 o inhibidor de DPP-4. La selección de uno de estos medicamentos depende del nivel de HbA1c (la disminución de este marcador con inhibidores de DPP-4 suele estar entre 0,4 y 0,7%), efectos secundarios del medicamento, vías de administración y costos.
2. La sulfonilurea es una opción para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con enfermedad de Cushing, esté o no asociada al uso de pasireotida. Se debe considerar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza esta terapia.

El tratamiento inicial con insulina basal está recomendado en pacientes con signos de falla de célula Beta.

3. En pacientes con enfermedad de Cushing e hiperglucemia que van a ser tratados con pasireotida, se recomienda el tratamiento con insulina cuando:
 - 3.1. La HbA1C inicial es $\geq 9\%$.
 - 3.2. En pacientes con glucemia en ayunas ≥ 250 mg/dL, glucosa al azar ≥ 300 mg/dL, cetonuria o con pérdida de peso no planificada y asociada a hiperglucemia.
 - 3.3. En pacientes en los que es difícil distinguir entre DM 1 o DM 2 (pacientes que tienen bajo peso o están perdiendo peso, o con cetosis).
 - 3.4. Se debe considerar la terapia con insulina basal en un paciente con DM secundaria a pasireotida que no alcanzó la meta de HbA1c a pesar del tratamiento con medicamentos no insulínicos.

4. Se debe considerar terapia con análogo de insulina de acción rápida en un paciente que no alcanzó la meta de HbA1c a pesar de tratamiento con insulina basal (si es necesario en combinación con metformina y 1 o 2 agentes adicionales).
5. Los pacientes con enfermedad de Cushing y DM deben ser tratados como pacientes con DM tipo 2, por lo tanto, se debe brindar educación en estilos de vida saludables y recomendar realizar actividad física de acuerdo con las guías de práctica clínica existentes.
6. Si la hiperglucemia persiste pese al manejo apropiado, se recomienda reducir la dosis de pasireotida y reconsiderar su uso, dependiendo de la eficacia alcanzada para el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

Acromegalia e hiperglucemia

La acromegalia es una enfermedad causada por el exceso de la hormona del crecimiento (GH) que generalmente se debe a una lesión de la glándula pituitaria y produce un aumento en los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) (28). Se considera que la enfermedad está controlada si el paciente tiene IGF-1 normal para la edad y los niveles de hormona del crecimiento (GH) son menores a 1 ug/L (29). Al igual que en enfermedad de Cushing, la primera opción de tratamiento es la cirugía (30, 31) y si hay recaída, persistencia o cirugía incompleta, se recomienda comenzar tratamiento con análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida, pasireotida), análogos de la dopamina (cabergolina) o un antagonista del receptor de la hormona de crecimiento (pegvisomant) (31, 32).

Aunque en guías de práctica clínica de otros países se recomienda el tratamiento con radioterapia en pacientes en quienes la cirugía no fue completa (29, 33, 34), algunos médicos consideran que esta opción de tratamiento debe ser usada con precaución, puesto que en estudios observacionales se ha encontrado que la radioterapia está asociada con aumento en el riesgo de mortalidad en pacientes con acromegalia (35).

En pacientes que no tienen un control bioquímico de su enfermedad después de la cirugía y el tratamiento con medicamentos o radioterapia, está recomendado el tratamiento combinado de análogos de somatostatina y pegvisomant, pues se ha observado que el control de IGF-1 puede alcanzarse hasta en el 95% de los pacientes, mejorando su calidad de vida y disminuyendo el tamaño tumoral (29). La combinación de análogos y cabergolina es otra opción que puede resultar más económica, sin embargo, solo está recomendada cuando los niveles de IGF-1 están levemente elevados (29).

Respecto a los análogos de somatostatina, se cuenta con tres medicamentos: octreotida, lanreotida y pasireotida. Ensayos clínicos sugieren que este último medicamento en su presentación de liberación extendida es más eficaz para el control bioquímico en pacientes con acromegalia que las otras dos opciones, sin embargo, aproximadamente el 48% de los pacientes presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, como DM e hiperglucemia, por lo cual es necesario su control adecuado (4, 36).

Adicional a la alteración en el metabolismo de la glucosa causada por pasireotida, la acromegalia puede cursar con hiperinsulinismo, alteración del metabolismo de la glucosa y alteración en el metabolismo de los lípidos (3, 37). Estudios en diferentes países muestran que la prevalencia de DM en estos pacientes puede estar entre el 19 y el 52,5%, y la intolerancia a la glucosa entre el 5 y el 31,6%, siendo la frecuencia de DM entre 1,3 y 4,5 veces más alta en ellos que en la población general (38-42).

El mecanismo de la hiperglucemia en pacientes acromegálicos ha sido evaluado en varios estudios desde hace varias décadas (43, 44). En uno de ellos fueron valorados seis pacientes antes y después de la cirugía, y sus resultados fueron comparados con sujetos sanos, antes de la cirugía los niveles de glucemia de acuerdo con la prueba de tolerancia y la producción de glucosa a nivel hepático eran más altos en los pacientes con acromegalia, mientras que la absorción de glucosa estaba disminuida, y posterior a la cirugía los resultados fueron similares a los sujetos del grupo control (43). En este mismo estudio, se

observó que luego de la administración de un *clamp* hiperinsulinémico hubo un aumento en la oxidación lipídica y, por lo mismo, un aumento en el nivel de ácidos grasos libres con mayor resistencia a la insulina, una disminución en la captación periférica de la glucosa y una mayor producción de glucosa; un aumento en la oxidación lipídica produjo una mayor cantidad de sustratos para la gluconeogénesis (43).

Un estudio más reciente en pacientes, antes y después de la cirugía, mostró que la sensibilidad a la insulina estaba disminuida en todos los individuos en el estado prequirúrgico y se normalizó en los pacientes que fueron curados (44). Por otra parte, el tratamiento con pasireotida, al igual que en pacientes con enfermedad de Cushing, disminuye la producción de insulina y glucagón, pero en pacientes acromegálicos existen otras condiciones asociadas al tratamiento con este medicamento que hacen que la hiperglucemia no sea tan marcada, entre ellos el retardo en la absorción gastrointestinal de glucosa, la disminución de la depuración de insulina y el aumento en la captación de glucosa en el músculo (37).

En un metaanálisis se encontró que los análogos de la somatostatina como octreotida o lanreotida disminuyen significativamente los niveles de insulina en ayunas (-0,45, 95% intervalo de confianza (IC) de -0,58 a -0,32, $P < 0,001$) sin impacto en la homeostasis de la glucosa, por lo que no alteran la glucemia en ayunas; en otros estudios de esta revisión se observó que la HbA1c tampoco presentó cambios, mientras que en la prueba de tolerancia oral a la glucosa sí se observó un aumento significativo de la glucemia. El nivel de insulina se encontró estadísticamente disminuido en pacientes acromegálicos tratados con estos medicamentos, pero desde el punto de vista clínico se consideró que esa disminución no genera mayor impacto en la homeostasis de la glucosa (45).

La evidencia sobre el manejo de la hiperglucemia en pacientes acromegálicos es muy escasa, es por esto que las recomendaciones para esta complicación se basan principalmente en opinión de expertos (46). En un estudio observacional en 70 pacientes con acromegalia y DM se encontró que las terapias más frecuentemente usadas

eran metformina sola o combinada con otros fármacos orales o insulina (65,7%), y la terapia con insulina sola o con otros medicamentos (21,5%); otras terapias fueron dieta, sulfonilureas y glinidas. En 70% de estos pacientes se logró un control adecuado de la DM (HbA1c $< 7\%$), con una mediana de glucemia en ayunas de 120,5 mg/dl (rango intercuartílico-RIQ 102-140,75) y una mediana de HbA1c de 6,4% (RIQ 5,9-7), sin encontrarse relación entre el tiempo de la acromegalia o la DM y estos desenlaces o diferencias significativas cuando se hizo el análisis por subgrupos de tratamiento para acromegalia (47); sin embargo, al considerar la evidencia experimental que demuestra el mecanismo por el cual la pasireotida genera hiperglucemia, una elección racional para su manejo sería una terapia basada en incretinas (48), para lo cual Samson *et al.* (49) recientemente publicaron un estudio de fase IV aleatorizado en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia en manejo con pasireotida, encontrando que en aquellos pacientes que desarrollan hiperglucemia, la metformina en monoterapia o en combinación con otro hipoglucemiante oral constituye una terapia apropiada de primera línea y, en caso de no control, el uso de una terapia basada en incretina es una elección efectiva para estabilizar la HbA1c, sin ser siempre requerido el uso de insulina.

Monitoreo glucémico en el paciente con acromegalia que va a recibir pasireotida o que es tratado con este medicamento (figura 1)

1. Todos los pacientes que van a recibir tratamiento con pasireotida deben ser monitorizados para glucemia alterada en ayunas, intolerancia a los carbohidratos o DM tipo 2. Inicialmente HbA1c y luego cada tres meses.
2. Se debe hacer una prueba de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de hiperglucemia en pacientes con acromegalia y tratamiento con análogos de la somatostatina. Para el diagnóstico y el control de la hiperglucemia, no se recomienda hacer prueba de glucemia en ayunas.

3. En pacientes con niveles de HbA1c superiores a 8%, se recomienda tratar la hiperglucemia antes de iniciar el tratamiento con pasireotida.

Tratamiento del paciente con acromegalia que presenta hiperglucemia o DM y que va a recibir o recibe pasireotida

1. Antes del tratamiento farmacológico para la DM o la hiperglucemia, los pacientes con acromegalia e hiperglucemia secundaria a pasireotida deben recibir recomendaciones para tener estilos de vida saludables como una opción para controlar las anormalidades en el metabolismo glucémico.
2. Se sugiere el tratamiento con metformina como primera opción para el control glucémico en pacientes con acromegalia.
3. El tratamiento hipoglucemiante en pacientes con acromegalia puede realizarse de acuerdo con las recomendaciones descritas en las guías de práctica clínica para el manejo de pacientes con DM.

Recomendación de manejo de hiperglucemia por pasireotida en enfermedad de Cushing y acromegalia

1. Iniciar manejo oral con metformina, de no lograr control en tres meses, añada otro fármaco oral, de elección un inhibidor de la DPP4. En caso de no lograr control tres meses después, cambie a terapia basada en incretinas, rotando por análogo del receptor GLP-1, manteniendo manejo con metformina. Si tras estos cambios no logra control, inicie insulina acorde con las recomendaciones de la guía de manejo de DM. El uso de inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT 2) en estos pacientes esta mucho menos estudiado. Si pese a la terapia oral e insulina basal-bolo, el paciente persiste con Hb1Ac fuera de metas, es recomendable valorar la necesidad de reducir la dosis o de retirar el pasireotida.

Conclusión

El aumento de los niveles de glucemia es un evento común en patologías como la enfermedad de Cushing y la acromegalia. Debido a los múltiples mecanismos asociados a hiperglucemia tras el uso de análogos de somatostatina y siendo la pasireotida la más asociada con este tipo de efecto adverso, es recomendable que antes de iniciar este fármaco se valore el estado de glucemia.

Como la aparición de la hiperglucemia es temprana luego del inicio de la pasireotida, el monitoreo de glucosa se recomienda desde la primera semana y se individualiza en relación con el estado basal de glucosa o del diagnóstico de prediabetes o de DM. Dentro del tratamiento, es fundamental abordar estrategias de manejo no farmacológico y tener en cuenta al arsenal terapéutico disponible: metformina, sulfonilureas, iDPP4, aGLP-1 e insulina. Las recomendaciones generadas en este documento son las primeras publicadas para Colombia.

Declaración de fuentes de financiación

El panel de expertos fue financiado por el laboratorio Novartis®.

Conflictos de interés

Alejandro Pinzón Tovar es conferencista para los laboratorios Novartis, Novo Nordisk, Sanofi y Eli Lilly.

Referencias

- [1] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, *et al.* A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):914-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105743>
- [2] Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine.* 2014;47:9-20. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0129-2>

- [3] Fleseriu M, Cuevas-Ramos D. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther.* 2016;227. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S77999>
- [4] Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, *et al.* Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X)
- [5] Castellanos-Bueno R, Abreu-Lomba A, Buitrago-Gómez N, Patiño-Arboleda M, Pantoja-Guerrero D, Valenzuela-Rincón A, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics, morbidity and treatment based on the registry of acromegalic patients in Colombia: RAPACO. *Growth Horm IGF Res.* 2021;60–1. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101425>
- [6] Ceballos-Delgado Y, Carvajal R, Buitrago-Gómez N, Delgado A, Rivera A, Osorio V, *et al.* Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;8(1):1–12. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.661>
- [7] Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: Results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3446–53. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1771>
- [8] Kumar U, Sasi R, Suresh S, Patel A, Thangaraju M, Metrakos P, *et al.* Subtype-selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR1–5) in human pancreatic islet cells: a quantitative double-label immunohistochemical analysis. *Diabetes.* 1999;48(1):77–85. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.77>
- [9] Ceccato F, Scaroni C, Boscaro M. Clinical use of pasireotide for Cushing’s disease in adults. *Ther Clin risk mangement.* 2015;11:425–34. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S37314>
- [10] Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing’s disease or acromegaly. *Pituitary.* 2016;19(5):536–43. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0734-1>
- [11] Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Chanson P, Cortet-Rudelli C. Management of hyperglycaemia in Cushing’s disease: Experts’ proposals on the use of pasireotide. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):34–41. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.10.005>
- [12] Colao A, Block C, Sonia M, Sudhesh G, Seufert J, Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing’s disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary.* 2014;17:180–6. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0483-3>
- [13] Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, *et al.* Incidence and Late Prognosis of Cushing’s Syndrome: A Population-Based Study 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117–23. <https://doi.org/10.1210/jc.86.1.117>
- [14] Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing’s disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(4):479–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x>
- [15] García JM. Hiper cortisolismo de origen suprarrenal: síndrome de Cushing. *Medicine (Baltimore).* 2008;10(15):967–75. [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)73189-8](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(08)73189-8)
- [16] Bertagna X, Guignat L, Groussin L. Cushing’s disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:607–23. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001>
- [17] Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing’s disease: Clinical and health-related

- quality of life aspects. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(3):311–26. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1095>
- [18] Ferrau F. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:M133–57. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0354>
- [19] Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, *et al.* Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2527–33. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021558>
- [20] Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(6):768–77. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02168.x>
- [21] Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, *et al.* Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4872–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011766>
- [22] Petersenn S. How to manage pasireotide, when using as medical treatment for Cushing's disease. *Endocrine.* 2015;50(3):526–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0754-z>
- [23] Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(12):499–506. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.09.001>
- [24] van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009;39(2):81–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x>
- [25] Shenouda M, Maldonado M, Wang Y, Bouillaud E, Hudson M, Nesheiwat D, *et al.* An Open-Label Dose-Escalation Study of Once-Daily and Twice-Daily Pasireotide in Healthy Volunteers. *Am J Ther.* 2014;21(3):164–73. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31824c3eb4>
- [26] Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Pópuli. 2016. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>
- [27] Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): Healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):458–65. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.011>
- [28] Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary.* 2006;9(4):297–303. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0409-4>
- [29] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- [30] Abu-Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, *et al.* Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4003–14. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2900>
- [31] Ntali G, Karavitaki N. Recent advances in the management of acromegaly [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2015, 4:1426. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7043.1>
- [32] Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, *et al.* Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243–8. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>

- [33] Cordido F, García-Arnés JA, Marazuela-Aspiroz M, Torres-Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol y Nutr.* 2013;60(8):457.e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.01.012>
- [34] Chih-Hao CK. Guías para el diagnóstico y tratamiento de acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing. *Acta Med Costarric.* 2004;46:25-36.
- [35] Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, *et al.* Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: An Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):189-98. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0084>
- [36] Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, *et al.* Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>
- [37] Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009;30(2):152-77. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>
- [38] Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary.* 2014;17(1):81-9. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0471-7>
- [39] Dreval V, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova Y, Tishenina RS, Barsukov I, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2014;3(2):93-8. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0021>
- [40] Espinosa-de los Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary.* 2011;14(3):231-5. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0284-x>
- [41] Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Brazilian J Med Biol Res.* 2001;34(11):1429-33. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2001001100009>
- [42] Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, *et al.* Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):877-84. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1050>
- [43] Møller N, Schmitz O, Jørgensen J, Astrup J, Bak J, Christensen S, *et al.* Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1012-9. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.5.1569148>
- [44] Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, *et al.* Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(5):549-55. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00986.x>
- [45] 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(5):1500-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2332>
- [46] Baroni MG, Giorgino F, Pezzino V, Scaroni C, Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2015;39(2):235-55. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0404-6>
- [47] Cambuli VM, Galdiero M, Mastinu M, Pigliaru F, Auriemma RS, Ciresi A, *et al.* Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: A study of the

- effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(2):154–9.
- [48] Samson SL. Management of Hyperglycemia in Patients With Acromegaly Treated With Pasireotide LAR. *Drugs.* 2016;76(13):1235–43. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0615-y>
- [49] Samson SL, Gu F, Feldt-Rasmussen U, Zhang S, Yu Y, Witek P, *et al.* Managing pasireotide-associated hyperglycemia: a randomized, open-label, Phase IV study. *Pituitary.* 2021;24(6):887–903. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01161-4>