

DETECCION DE SINDROME DE CUSHING PRECLINICO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2*

LILIANA N. CONTRERAS¹, ESTELA CARDOSO¹, MARIA PIA LOZANO², JOSEFINA POZZO²,
PATRICIA PAGANO², HARALDO CLAUS-HERMBEG²

¹ Departamento de Endocrinología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; ² Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán, Buenos Aires

Resumen El síndrome de Cushing preclínico (SCP) es un estadio previo al síndrome de Cushing maniifesto (SC). El objetivo de este estudio fue detectar SCP en 48 pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso (DM). Los controles fueron 40 obesos normoglucémicos (Ob) y 36 sujetos sanos normopesos (N). En 47/48 DM el cortisol urinario/día (CLU) fue similar a Ob y N. El cortisol urinario vespertino (Cuv) fue significativamente superior a Ob (p: 0.0001) y N (p: 0.03), sin superar 44 ng/mg creatinuria (límite máximo normal). El 31% de los DM y el 22% de los Ob demostraron falsos resultados positivos al test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona. En una mujer con DM se detectaron repetidamente niveles elevados de CLU y Cuv con ausencia de inhibición de la cortisolemia luego de la administración nocturna de 1 mg de dexametasona oral. Se diagnosticó SCP. Post cirugía hipofisaria remitió el hiperfuncionamiento, lográndose buen control glucémico con dieta solamente. Sugerimos la búsqueda de síndrome de Cushing preclínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y mal control glucémico.

Abstract *Detection of preclinical Cushing's syndrome in overweight type 2 diabetic patients.* Preclinical Cushing's syndrome (PCS) is a condition in which cortisol excess is not associated to clinical features of Cushing's syndrome. The aim of this study was to detect PCS in 48 ambulatory overweight type 2 diabetic patients (DM). Controls were 40 normoglycemic obese (Ob) and 36 normoweight healthy subjects (N). In DM (47/48) total urinary cortisol (UF) levels were similar to those found in Ob and N. Evening urinary cortisol (Spot F) was significantly higher than either Ob (p: 0.0001) or N (p: 0.03), although values did not overcome the upper normal limit (44 ng/mg creatinine). False positive results to the overnight 1 mg dexamethasone suppression test were found in 31% and 22% of DM and Ob, respectively. In a DM female an elevated UF and Spot F associated to absence of cortisol inhibition to the overnight 1 mg dexamethasone suppression test was repeatedly detected. Diagnosis of PCS was performed. Remission of hypercorticism and glycemic control were achieved after pituitary surgery. It would be useful to screen DM patients with poor glycemic control for PCS.

Key words: Cushing's syndrome, diabetes mellitus type 2, urinary cortisol, evening urinary cortisol

El síndrome de Cushing endógeno (SC) es una enfermedad de alta morbimortalidad y baja incidencia. La Enfermedad de Cushing es la causa más frecuente (70%), siendo la etiología adrenal (adenoma y/o carcinoma) y por secreción ectópica de ACTH y/o CRH de menor prevalencia (15%)¹.

El SC afecta 8 veces más a la población femenina, presentando en el 75% de los casos obesidad facio-troncular y sólo en el 10% diabetes mellitus maniifesta². El síndrome de Cushing preclínico (SCP) es un estadio previo por el cual atraviesan todos los pacientes con síndrome de Cushing maniifesto. Esta etapa se caracteriza

por alteración de la secreción de cortisol asociada a un deterioro progresivo de los mecanismos normales de regulación. Este trastorno es inicialmente insuficiente para causar un síndrome clínicamente evidente^{3, 4}. Un estudio reciente realizado por Leibowitz en Israel describe una incidencia del 3% de síndrome de Cushing preclínico en obesos diabéticos con mal control metabólico⁵.

Considerando la alta prevalencia de diabetes mellitus en la población argentina y la ausencia de estudios destinados a detectar en esta población hiperfunción adrenocortical en estadio subclínico nos propusimos:

a) Identificar la presencia de síndrome de Cushing preclínico en una población de pacientes ambulatorios con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2.

Dirección postal: Liliana N. Contreras, Departamento de Endocrinología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Avenida Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4523-8947

* Este trabajo compartió el Premio Montuori instituido por la Fundación Gador otorgado por la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) durante su reunión anual en Mar del Plata, noviembre 1999.

b) Definir la importancia de incorporar en la consulta inicial del paciente diabético un test sensible para excluir SCP.

Sujetos

Se utilizó el índice de masa corporal (IMC), resultado de dividir el peso/altura m^2 , para diagnosticar sobrepeso-obesidad (IMC ≤ 25.0 : normopeso; 25.0-26.9: sobrepeso; 27.0-29.9: obesidad; 30.0-34.9: obesidad moderada; 35.0-39.9: obesidad severa; > 40.0 : obesidad mórbida). La obesidad ha sido definida como el grado de sobrepeso que se asocia a aumento de la morbilidad. La obesidad central fue diagnosticada calculando la relación de la circunferencia de la cintura y el máximo de la circunferencia de la cadera. Una relación cintura/cadera (W/H) > 0.85 en mujeres o 1.0 en hombres, definió obesidad central⁶.

Se estudiaron 48 pacientes ambulatorios (20 mujeres y 28 hombres) en edades entre 40 y 77 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM) y sobrepeso. La evolución de la diabetes oscilaba entre 1 y 28 años. El IMC fue de 29.7 kg/m^2 , 25.5-46.3 kg/m^2 (mediana y rango). La relación cintura/cadera (W/H) medida en 21 DM fue > 0.85 en el 90.4% de los casos. El control glucémico se determinó considerando el valor medio de las determinaciones trimestrales de HbA_{1c} en el último año (6.85%; 5.7-10%). En 46 pacientes el tratamiento consistió en dieta e hipoglu-cemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas) y en dos casos se instituyó terapia con insulina. El 75% de los pacientes cursaban con hipertensión. En todos los casos la función hepática fue normal y el clearance de creatinina fue de por lo menos 50 ml/min.

El grupo Ob lo constituyeron 40 sujetos ambulatorios (30 mujeres y 10 hombres) obesos (IMC: 35 kg/m^2 ; 30-41 kg/m^2) normoglu-cémicos en edades entre 18 y 58 años. El grupo N estuvo integrado por 36 sujetos sanos ambulatorios (26 mujeres y 10 hombres) normopesos (IMC: 23; 20-25 kg/m^2) en edades entre 40 y 75 años. Ninguno de los sujetos de los grupos Ob y N recibían medicación ni presentaban patología endócrina asociada. En todos los casos el peso corporal de los últimos tres meses previos al estudio permaneció estable.

La composición de los sujetos en las tres poblaciones estudiadas fue equitativa y comparable en cuanto a sexo y edad. Dentro de cada una de ellas los sujetos se distribuyeron en grupos etarios (menores de 40 años, 40 a 50 años, 50 a 60 años y 60 a 77 años) integrados por 12 sujetos como mínimo.

Todos los pacientes fueron informados del objetivo del estudio y dieron su consentimiento para realizarlo.

Material y métodos

El diagnóstico de SCP se realizó en base a la determinación de cortisol urinario total (CLU), cortisol urinario vespertino (Cuv)⁷ y respuesta al test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona oral.

El cortisol urinario de 24 horas (CLU) permite estimar la producción diaria de cortisol. Tiene una sensibilidad y especificidad del 100% y 98% respectivamente para el diagnóstico de Síndrome de Cushing. La determinación de cortisol urinario vespertino (22 a 23 horas) (Cuv) es un método que permite evaluar la variación circadiana de cortisol (nadir). Es de alta sensibilidad y especificidad diagnóstica (93 y 100%, respectivamente), habiéndose demostrado su utilidad para el diagnóstico positivo de Síndrome de Cushing. En la detección de Síndrome de Cushing la combinación de CLU y Cuv permiten evaluar dos aspectos fundamentales de la dinámi-

ca adrenocortical con mayor eficiencia diagnóstica^{7, 8}. El test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona evalúa el mecanismo inhibitorio de retroalimentación ejercido por los glucocorticoides sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. La dexametasona, potente glucocorticoide, normalmente suprime la liberación de ACTH hipofisaria causando un descenso de los niveles plasmáticos y urinarios de cortisol⁸.

Los sujetos realizaron el siguiente protocolo:

Día 1: recolección de orina de 24 horas para la determinación de CLU.

Día 2: recolección de una muestra horaria de orina (Cuv). Cada sujeto vació su vejiga a las 22 horas y recolectó el volumen emitido a las 23 horas en un recipiente conteniendo ácido bórico como conservador. La recolección se realizó con previo ayuno de 2 horas y en condiciones de reposo y sin ingesta previa de alcohol. Luego de obtenida la muestra para Cuv se les administró a las 23.00 horas 1 mg de dexametasona oral (DEX).

Día 3: obtención a las 8.00 horas de una muestra de sangre para determinación de cortisol sérico (F, $\mu g/dl$).

En todas las muestras urinarias se determinó cortisol y creatinina.

El cortisol se valoró por radioinmunoanálisis de fase sólida mediante un kit comercial (Diagnostic Products Corporation, USA). En las muestras de orina se realizó la extracción del esteroide con diclorometano previo al ensayo. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 5 y 6% respectivamente. La creatinina se determinó por autoanalizador (Technicon RA500). El rango normal de creatinuria de 24 horas fue de 13.0-25.0 mg cr/kg/día.

El cortisol urinario de 24 horas (CLU) se expresó en $\mu g/24$ horas. El Cuv se expresó en ng/mg creatinina (ng/mg cr).

La HbA_{1c} se determinó por cromatografía de intercambio iónico en columna.

Análisis estadístico

Los datos de cada grupo se expresan en mediana y rango. El análisis se realizó utilizando los tests de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney. El estudio de correlación se realizó mediante el test de Spearman. Se consideró significativo $p < 0.05$.

Resultados

Cortisol urinario de 24 horas (CLU): En 47/48 DM el CLU ($\mu g/día$) fue de 38.0 (14.0-112.0). En los Ob fue de 51.2 (30.0-87.0) y en N fue de 44.0 (26.0-91.0). No hubo diferencias significativas entre los grupos (Fig. 1).

Cortisol urinario vespertino (Cuv): En 47/48 DM el Cuv (ng/mg cr) fue de 14.0 (0.1-44.0). En los Ob fue de 4.5 (0.1-37.5) y en los N fue de 5.5 (0.1-44.0). El Cuv de los DM fue significativamente superior al de los Ob y N (p : 0.001 y p : 0.03, respectivamente), sin superar el valor máximo normal (44.0 ng/mg cr) (Fig. 2).

Cortisol sérico 8.00 horas post supresión con 1 mg de dexametasona oral: En N, el valor máximo de cortisol sérico (F, $\mu g/dl$) post supresión con 1 mg de dexametasona (DEX) fue ≤ 1.4 . Este valor concuerda con la literatura^{8, 9, 10}. En 47/48 DM, F post DEX fue significativamente superior (1.2; 0.4-1.8) al de Ob (0.1; 0.1-2.6) y N (1.0; 0.7-1.4) p : 0.001 y p : 0.019, respectivamente.

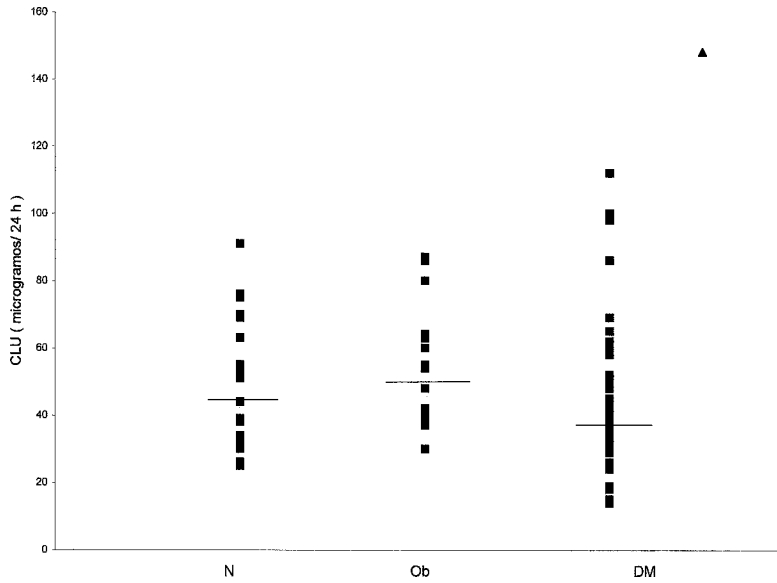


Fig. 1.- Niveles de cortisol urinario diario (CLU) en sujetos normopesos, obesos y diabéticos tipo 2. El CLU se expresa en microgramos/24 h. La línea horizontal representa la mediana de cada grupo: N (normopesos), Ob (obesos), DM (diabéticos). No hubo diferencias significativas entre los grupos. ▲ Representa el CLU/día de una paciente con hipercorticismo (dato excluido de la estadística)

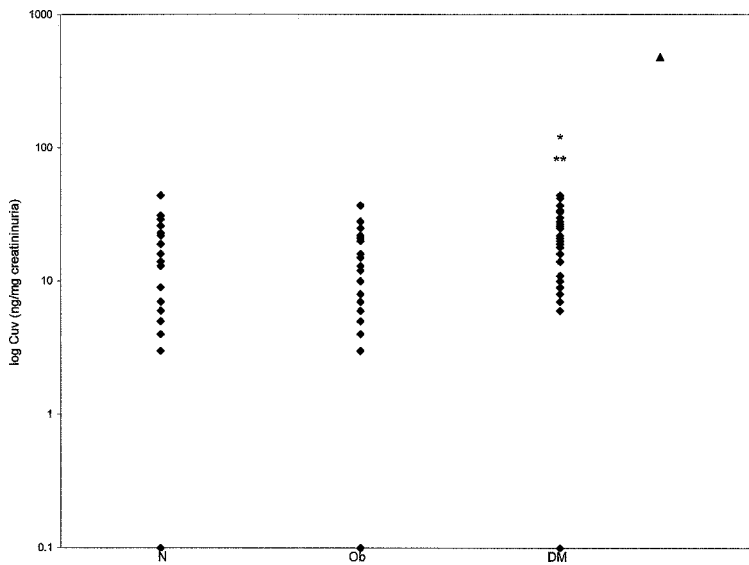


Fig. 2.- Niveles de cortisol urinario vespertino (Cuv) en sujetos normopesos (N), obesos y diabéticos (Ob) tipo 2 (DM). El Cuv se expresa en ng/mg creatinuria (ng/mg cr). No hubo diferencias significativas entre N y Ob. * DM vs N: p: 0.03. ** DM vs Ob: p: 0.0001. ▲ Representa el Cuv de una paciente con hipercorticismo (dato excluido de la estadística).

Cortisol urinario vespertino (Cuv) y F post DEX: su correlación con el control glucémico, W/H e IMC: El Cuv y el F post DEX en DM no se correlacionaron significativamente con la HbA_{1c} (r: -0.097 y r: 0.077, respectivamente), ni con el W/H en los 21 DM en quienes se registró este índice (r: 0.149 y r: 0.372, respectivamente). En DM, Ob y N no se demostró correlación significativa entre Cuv y F post DEX con IMC (r < 0.3 en todos los casos).

Cortisol urinario vespertino (Cuv) y edad: su correlación en DM: No se encontró correlación significativa entre el Cuv y la edad en todos los grupos estudiados: DM (r: 0.226), Ob (r: 0.100) y N (r: 0.210).

Detección de síndrome de Cushing preclínico: En una paciente de sexo femenino (edad: 62 años) con diabetes mellitus tipo 2 de 3 años de evolución, mal control metabólico (HbA_{1c} ≥ 9.0%), hipertensión arterial e hipercolesterolemia, se detectó: CLU de 148.0 µg/día y Cuv de 481 ng/mg cr (Fig. 1 y 2). Estos valores superaron el límite máximo de los N. La paciente demostró ausencia de supresión a 1 mg de dexametasona, siendo el F post DEX de 19.0 µg/dl. Estos hallazgos fueron reconfirmados en una segunda oportunidad, demostrándose aumento de la producción de cortisol, pérdida de la variación circadiana y ausencia de la supresibilidad normal a bajas dosis de dexametasona oral (CLU: 160 µg/día; Cuv: 385 ng/mg cr; F post dexametasona: 18.0 µg/dl). Se diagnosticó hipercorticismismo endógeno.

Discusión

La prevalencia de diabetes mellitus en la Argentina es del 7.2%. La diabetes mellitus tipo 2 es la variante más frecuente y comprende el 92% de la población total diabética^{11,12}. Todas las enfermedades asociadas y/o factores agravantes de la diabetes mellitus constituyen un área de continuo estudio e investigación científica.

El presente trabajo fue realizado en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2. La selección de los pacientes se realizó abarcando un amplio rango de edades y tiempo de evolución de la enfermedad. Esto obedeció a la ausencia de datos en la literatura que relacionen SCP con edad y tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. El 20% de los DM tenían mal control metabólico. Todos los pacientes presentaban sobrepeso, predominando la distribución abdominal de la grasa. El 75% de los DM cursaban con hipertensión arterial sistólica. En ningún caso se detectaron signos clínicos de exceso de cortisol.

El estudio de la dinámica adrenocortical en los DM demostró cortisolurias totales semejantes a los sujetos obesos y normopesos. La concentración vespertina de cortisol en estos pacientes fue significativamente mayor respecto de los sujetos normopesos y obesos (sin supe-

rar en ningún caso el rango máximo normal). El Cuv no demostró correlación con el IMC ni con el control metabólico. Estos resultados coinciden con un estado de hiperactividad hipotálamo-hipófiso-adrenal descrito en DM de etiología no dilucidada^{13,14}.

El grupo Ob, con IMC significativamente superiores a DM, demostró cortisolurias totales y vespertinas estadísticamente no diferentes a los sujetos normopesos. El IMC no parecería ser un factor determinante de las modificaciones del Cuv observadas en DM.

El 31% de los DM y el 22% de los Ob demostraron una respuesta anormal a la supresión con bajas dosis de dexametasona (F > 1.4 µg/dl). En todos estos casos se constataron repetidamente concentraciones normales de cortisol urinario total y vespertino (datos no incluidos). A diferencia de Leibowitz y col. quienes describen sólo un 2.2% de falsos resultados positivos en sujetos obesos diabéticos⁵, nuestros datos coinciden con Crapo y Roy y col., demostrando la baja especificidad del test¹⁵.¹⁶. El defecto del mecanismo de retroalimentación negativa en DM obedecería a una alteración de la sensibilidad hipotálamo-hipofisaria a dosis supresivas de glucocorticoides y/o a un estado de hiperactividad del eje adrenocortical^{17,18}.

En una paciente femenina de 62 años con diabetes mellitus de 3 años de evolución y antecedentes familiares de diabetes tipo 2, se detectó hipercorticismismo endógeno. Los resultados de la investigación etiológica del síndrome de Cushing fueron: ACTH 151.0 pg/ml (rango normal: 5-60 pg/ml), cortisol (post 8 mg de dexametasona oral nocturna) supresión mayor del 50% del valor basal. La resonancia magnética nuclear de la región selar evidenció un aracnoidocele intraselar, sin lesión tumoral visible. El cateterismo venoso selectivo del seno petroso inferior luego del estímulo con CRH reveló un gradiente de ACTH mayor de 3.0 (probando la etiología hipofisaria del síndrome). En la exploración quirúrgica de la hipófisis no se encontró adenoma, realizándose hipofisectomía total. En el post operatorio inmediato la paciente evolucionó con hipocorticismismo (valores de cortisol sérico y urinario indetectables). Con la remisión del hipercorticismismo los niveles de glucemia se redujeron, lográndose buen control glucémico con dieta solamente. Post cirugía, luego de un período de tres meses, la paciente disminuyó 8.0 kilogramos de peso, manifestó mejoría del sueño, estabilidad emocional y aumento de la fuerza muscular. Este caso concuerda con Leibowitz y Boyle, quienes postularon que la mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing e hiperglucemia manifiesta tenían diabetes mellitus primaria^{5,19}. El exceso de cortisol asociado sería el responsable del desarrollo de hiperglucemia no controlable.

El diagnóstico y resolución clínica y bioquímica de este caso fortalece la búsqueda de síndrome de Cushing preclínico en nuestra población diabética con mal control

metabólico. La determinación de cortisol urinario de 24 horas constituiría un método sensible para la detección preclínica del Síndrome de Cushing en esta población.

Bibliografía

1. Yanovski JA, Culter GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. In: Aron DC and Tyrrell JB, (eds). Cushing's Syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders 1994, 23: 487-509.
2. Aron DC, Tyrrell JB. Glucocorticoids & Adrenal androgens. In: Greenspan F & Baxter JD (eds). Basic & Clinical Endocrinology. Connecticut. Appleton & Lange, 1994; 307-46.
3. Kaye TB, Crapo L. The Cushing's Syndrome: An update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 434-44.
4. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. In: Aron DC and Tyrrell JB (eds). Cushing's Syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 23: 539-46.
5. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Preclinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 717-22.
6. Bessesen DH. Obesity. In: Mc Dermott MT (ed). Endocrine Secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc, 1998; 50-61.
7. Contreras LN, Hane S, Tyrrell JB. Assessment of pituitary-adrenal function: Utility of 24 hour and spot determinations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 965-9.
8. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 647-72.
9. Findling JW, Tyrrell JB. Controversy in the evaluation of Cushing's Syndrome, *Meet the Professor Handouts*, The Endocrine Society's 81ST Annual Meeting (ed) 1999; 105-8.
10. Wood PJ, Barth HJ, Friedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression to screen for Cushing's syndrome recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 222-9.
11. Arrieta J, Alzueta G, Bauchi J, et al. Modificación en la frecuencia de diabetes de acuerdo a la clasificación actual. *Rev Soc Arg de Diabetes* 1998; 32: 103.
12. Karam JH. Type II Diabetes and Syndrome X. Pathogenesis and glycemic management. In: Karam JH (ed). Diabetes Mellitus. Perspectives on therapy. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders 1992; 21: 2, 329-50.
13. Cameron OG, Thomas B, Tiogco D, et al. Hypercortisolism in Diabetes Mellitus. *Diab Care* 1987; 10: 662-3.
14. Cameron OG, Kronfol Z, Greden JF, et al. Hypothalamic-Pituitary-adrenocortical activity in patients with Diabetes Mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1090-5.
15. Roy M, Collier B, Roy A. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis dysregulation among diabetic outpatients. *Psychiatry Research* 1990; 31: 31-7.
16. Crapo L. Cushing's Syndrome: A Review of Diagnostic Tests. *Metabolism* 1979; 28: 955-77.
17. Hudson JI, Hudson MS, Rothschild AJ, et al. Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1086-9.
18. Tsigos C, Young RJ, White A. Diabetic neuropathy is associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 554-8.
19. Boyle PJ. Cushing's disease, glucocorticoid excess, glucocorticoid deficiency and diabetes. *Diabetes Rev* 1993; 1: 301-8.

Un cuadro no se proyecta ni se decide de antemano. Al hacerse, va cambiando a la par de nuestras ideas, y cuando se termina sigue cambiando según el estado de ánimo del que lo mire. Un cuadro tiene vida como cualquier criatura... sólo vive a través de la persona que lo mira.

Pablo Picasso (1881-1973)