

11213
36

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGIA
Y NUTRICION**

**PERIODOS POSPRANDIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
CUSHING A TRAVES DE UN ESTIMULO DE DESAYUNO MIXTO ESTANDAR
DE 500 CALORIAS, GLUCOSA BUCAL DE 75 GRAMOS Y 25 GRAMOS
INTRAVENOSA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

PRESENTA

DR. EDUARDO VASQUEZ FERNANDEZ

**ASESOR DE TESIS:
DR. DAVID GONZALEZ BARCENA
DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS**

MÉXICO D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCIÓN GENERAL MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA**

**PERIODOS POSTPRANDIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
CUSHING A TRAVES DE UN ESTIMULO DE DESAYUNO ESTANDAR DE 500
CALORIAS, GLUCOSA BUCAL DE 75 GRAMOS Y 25 GRAMOS INTRAVENOSA.**

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

JEFE DE DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA

**SERIS Y ZAACHILA, COL LA RAZA MÉXICO, D.F. 02990; TEL· 724 59 00 EXT.
1810**

INVESTIGADOR ASOCIADO

DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS

ENDOCRINOLOGO

DRA. GUADALUPE ALVAREZ ESPINOSA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE LABORATORIO DE ANÁLISIS CLINICO

DRA. MARIA ASUNCIÓN NORMANDIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR

LIC. NUT. AMERICA LAURA HIDALGO ORTIZ

LICENCIADA EN DIETOLOGIA Y NUTRICION

EDUARDO VASQUEZ FERNANDEZ

**MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
ENDOCRINOLOGIA**

(TESIS DE ESPECIALIDAD)

MÉXICO, D.F.

JUNIO DEL 2001



[Handwritten signature]



DR. JESUS ARENAS OSUMA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"

[Handwritten signature]

DR. DAVID GONZALEZ BARCENA
TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION.

ASESOR DE TESIS

[Handwritten signature]

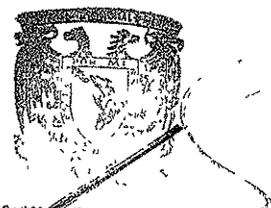
DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA, HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"

[Handwritten signature]

DR. EDUARDO VASQUEZ FERNANDEZ
RESIDENTE DE 4TO AÑO DE ENDOCRINOLOGIA

NUMERO DE PROTOCOLO

2001-690 - 0105



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE TITULOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A DIOS TODO PODEROSO: POR ILUMINAR SIEMPRE MI CAMINO, Y
ACOMPañARME EN ESTE PASO POR LA VIDA.

A MIS PADRES: CON EL MAS GRANDE AMOR Y AGRADECIMIENTO ETERNO
POR SUS INNUMERABLES ESFUERZOS POR HACER POSIBLE ESTE
TRIUNFO

A MI ESPOSA AUXILIADORA CON TODO MI AMOR ASI COMO A MIS HIJOS
EDUARDO ALBERTO Y DIEGO ALEXANDER, COMO LA FUERZA QUE
SIEMPRE ME ACOMPAÑA, Y POR DARME SIEMPRE SU APOYO
INCONDICIONAL.

AL DR. ANDREZ MUÑOS SOLIZ POR CONFIANZA ENTREGADA PARA LA
REALIZACIÓN DE ESTE TRABJO DE INVESTIGACION

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AL DR PEDRO TORRES AMBRIZ POR SU APOYO INCONDICIONAL

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVO.....	15
MATERIAL Y METODO.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXO.....	29

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

TITULO: periodos posprandial en pacientes con enfermedad de Cushing a través de un estímulo de desayuno estándar de 500 calorías, glucosa bucal de 75 gramos y 25 gramos intravenosa.

OBJETIVO: evaluar los niveles de glucosa serica posteriores a una carga oral de 75 gramos de glucosa en pacientes con enfermedad de cushing

PACIENTES Y METODO: se evaluaron 20 pacientes con diagnostico de enfermedad de Cushing, se les realizo pruebas consecutivas en días continuos por tres días y con toma de muestra de 8 ml de muestra sanguínea en tiempo basal, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos, se excluyeron del estudio los pacientes con diagnostico previo de diabetes mellitus o bajo tratamientos que puedan en un momento presentar alteraciones de glucemias como uso de esteroides

RESULTADOS: fueron 20 mujeres con edad X: 42 años(22-62) todos con diagnostico de enfermedad de cushing, la glucosa basal fue de X: 89.5mg/dl(52-143mg/dl)5 pacientes(25%)mostraron una glucemia mayor de 200mg/dl antes de las 2 horas que confirman el diagnostico de DM, 4 pacientes (20%)mostraron intolerancia a los carbohidratos y11 pacientes(45%)tuvieron una respuesta normal. Los resultados de CTOG y GIV fueron similares en resultados.

CONCLUSIÓN: los pacientes con enfermedad de cushing muestran alteraciones metabólicas en periodo posprandial, con presentación de intolerancia a la glucosa hasta DM, esta puede ser secundaria, debido a altos niveles de Cortisol plasmático que presentan los pacientes con enfermedad de cushing, se ha considerado que la diabetes mellitus que en ellos se presenta es secundaria, pero aun es difícil de demostrar que sea la única causa de aparecimiento de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVES: enfermedad de cushing, Cortisol plasmático, diabetes secundaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY

TITLE: periods posprandial in patient with illness of Cushing through an I stimulate of standard breakfast of 500 calories, buccal glucose of 75 grams and intravenous 25 grams.

OBJECTIVE: to evaluate the levels of glucose later serica to an oral load of 75 grams of glucose in patient with Cushing illness

PATIENT AND METHOD: 20 patients were evaluated with I diagnose of illness of Cushing, they are carried out serial tests in continuous days for three days and with taking of sample of 8 ml of sanguine sample in basal time, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes, they were excluded of the study the patients with I diagnose previous of diabetes mellitus or low treatments that can in a moment to present glucemias alterations like use of steroids

RESULTS: they were 20 women with age X: 42 year(22-62) all with I diagnose of Cushing illness, the basal glucose was of X: 89.5mg/dl(52-143mg/dl)5 pacientes(25%) they showed a glucemia bigger than 200mg/dl before the 2 hours that confirm the I diagnose of DMK, 4 patients (20%) they showed intolerance to the carbohydrates y11 pacientes(45%) they had a normal answer. The results of with the other test were similar in results.

CONCLUSION: the patients with Cushing illness show metabolic alterations in period posprandial, with presentation of intolerance to the glucose until DMK, this it can be secondary, due to high levels of plasmatic Cortisol that the patients present with Cushing illness, it has been considered that the diabetes mellitus that is presented in them is secondary, but it is even difficult to demonstrate that it is the only cause of presentation of this illness.

KEY WORDS: Cushing illness, plasmatic Cortisol, secondary diabetes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Cushing es el resultado a una larga exposición de glucocorticoides, presentando cambios dramáticos en el estado físico y mental de los pacientes ^{1, 2, 3} su etiología puede ser por exposición exógena excesiva a glucocorticoides o por una elevada producción de cortisol, producido por glándulas suprarrenales como producción autónoma, o por estímulo de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) provocando una hipersecreción de cortisol en ausencia de un ciclo circadiano normal, así como ausencia de retroalimentación inhibitoria de ACTH por concentraciones fisiológicas de glucocorticoides así persiste la hipersecreción de ACTH a pesar de la concentración elevada de cortisol ^{2-4,5} Y da como resultado exceso crónico de glucocorticoides. La secreción episódica de ACTH y cortisol da como resultado valores plasmáticos variables que muchas veces pueden estar dentro del intervalo normal, sin embargo, la medición del índice de producción de cortisol, cortisol libre, urinario o muestras de múltiples concentraciones de cortisol en 24 horas, confirman la hipersecreción de este. Además, debido a la ausencia de variabilidad diurna, la ACTH y el cortisol plasmáticos continúan elevados durante el día y la noche, el aumento general en la secreción de glucocorticoides provoca las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing ¹⁻⁴⁻⁵⁻⁶

La enfermedad de Cushing es la causa más frecuente de hipercortisismo endógeno espontáneo en adultos y representa aproximadamente el 70% de los casos, es más frecuente en mujeres que en varones con una relación de 8:1, suele aparecer entre los 20 y los 40 años ¹⁻⁴, y en 90% de los casos se

demuestra la existencia de adenoma hipofisario, de estos aproximadamente 50% son microadenomas ^{1,3, 4, 6,7}, casi siempre son microadenomas menores de 10mm de diámetro los cuales son benignos, y un 50% tienen menos de 5mm de diámetro, y se han descrito algunos incluso hasta de 1mm. ^{1, 2-4, 5, 6, 7} La hipertensión arterial es una característica de la enfermedad de Cushing; suele estar en más de 75% de los casos ^{3,4,5, 6}

Las alteraciones metabólicas se presentan como un aumento de resistencia a la insulina de 50% de los casos. Lo cual se manifiesta como intolerancia a los carbohidratos con alteraciones en lípidos y proteínas, siendo el resultado de secreción de hormonas contrarreguladoras ^{1, 2, 4-6, 7, 8, 9,10}.

La tolerancia a la glucosa constituye un estado metabólico intermedio entre la normalidad y la diabetes mellitus, en la actualidad se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de dicha entidad, en los pacientes con enfermedad de Cushing, se ha demostrado que la disminución de la tolerancia a la glucosa se relaciona en forma significativa con la muerte de origen cardiovascular, cáncer y otras ²². La obesidad, es causa asociada frecuentemente como un padecimiento crónico con cambios metabólicos importantes, y con probabilidades altas de presentar diabetes mellitus ^{8-12, 13,16}

La ausencia del ritmo diurno-nocturno normal, se ha considerado la característica del síndrome de Cushing. La secreción de cortisol normalmente es episódica, con un ritmo diurno paralelo a la secreción de ACTH. Los valores por lo común son mayores en la mañana y disminuyen gradualmente en el transcurso del día.

Prueba de supresión de cortisol con 1 mg de dexametasona.

La no supresión de cortisol plasmático de la mañana siguiente a la administración de 1 mg de dexametasona a las 23 horas, igual o superior a 5ug/dl(137nmol/l) ¹⁻⁵⁻⁶. se considera diagnostico de enfermedad de Cushing. Tiene una adecuada sensibilidad de 98-100%(26) o, mejor aún, después de la prueba de inhibición débil con 2 Mg. de dexametasona durante 2 días. ¹⁰⁻¹¹⁻¹² La prueba de inhibición rápida con 1 Mg. de dexametasona, al igual que la inhibición débil, presenta una elevada incidencia de resultados falsos positivos sobre todo en personas con gran obesidad, alcohólicos, depresivos y pacientes tratados con fármacos como fenilhidantoina, fenobarbital o primidona, que aceleran el metabolismo de la dexametasona ⁴⁻¹²⁻¹³

Supresión con dexamentasona a altas dosis.

Una de las pruebas realizadas para la investigación y seguimiento de la enfermedad de Cushing, es la prueba de altas dosis de dexamentasona, la cual se administra dosis única de 8 Mg. durante la mañana, con seguimiento con tomas de niveles de Cortisol en las siguientes muestras en 8 horas (basal) 2, 4, 6 y 7 horas. Encontrando supresión de las concentraciones de cortisol. Y además un seguimiento de la enfermedad ante el tratamiento medico ^{6, 9, 10, 11- 13, 14-17-19}

La resonancia magnética es capaz de identificar un adenoma hipofisario entre el 22 y el 59% de los pacientes con enfermedad de Cushing ¹⁵ Las técnicas de imagen como la Resonancia magnética representa el método de elección, en su mayoría estos corresponden a microadenomas con un diámetro inferior a 5 mm, entre 50% o menos de los pacientes explorados presentan macroadenomas, la administración combinada de contraste magnético con gadolinio, facilita la diferenciación de tejido adenomatoso del normal de forma que permita tumores de

3-4mm de diámetro. A pesar de ello, solo el 40% o menos de los pacientes portadores de un microadenoma hipofisario es posible detectar su presencia.⁷⁻¹⁶.

En la actualidad la únicas alternativas terapéuticas para la enfermedad de Cushing son la cirugía y la radioterapia, quedando el tratamiento farmacológico solo como una alternativa temporal de control ^{20, 21,22-24}.

Dentro del componente metabólico encontrado en pacientes con enfermedad de Cushing, se conoce muy poco, Una de las formas de investigación realizadas en la actualidad, es la presentación de alteraciones metabólicas posprandiales y que es la relacionada directamente con los cambios endoteliales referidos como productores, o iniciadores de las complicaciones crónicas de pacientes con patologías endocrinológicas. En estudios realizados la forma de identificación de hiperglucemia o resistencia a la insulina es un clamp euglucémico hiperinsulinémico. De la misma forma se describe que la dosificación de 25 gramos de glucosa intravenosa, tiene la misma capacidad para liberar insulina en su primera fase, al igual que una carga oral de glucosa de 75 gramos, es capaz de estimular la liberación de insulina, cuantificándose de forma adecuada la segunda fase de liberación de insulina. Otros autores refieren utilizar dietas mixtas para provocar la liberación de insulina, ya que la capacidad de liberar insulina es sinérgica al mezclar con aminoácidos y lípidos como estímulo local del sistema nervioso central. Las técnicas descritas son baratas y fácilmente reproducibles, puede estas pruebas realizarse en forma abierta a la población y tiene un margen de error mínimo tomándose medidas necesarias de toma y procesamientos de las muestras. La mas documentadas es la hiperglucemia y hipertrigliceridemia posprandiales, se requiere observación hormonal y seguimientos de las mismas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

para poder llegar al diagnóstico y aportar algún tipo de tratamiento, El cambio en el estilo de vida ha influido mucho en los padecimientos con alteración a los carbohidratos, encontrándose datos en la actualidad de disminución de su aparición en un 58% en la población con riesgos de la diabetes mellitus. Lo que sugiere que la aparición de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas pueden en su momento ser modificada ^{2-5,6 17, 19}

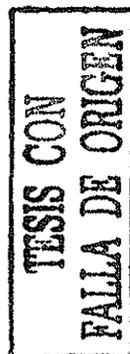
Las medidas no farmacológicas siguen siendo un pilar importante en la ruptura del ciclo hipernsulinemia-resistencia a la insulina, los cuales consisten en ejercicios aeróbicos, cuando es suficiente en intensidad y duración, otras formas son reducción del tabaco así como el consumo moderado del alcohol.

En la última década se ha intentado utilizar medicamentos con capacidad de romper la resistencia a la insulina, como inhibidores de alfa glucosidasa, se reporta en estudios farmacológicos una sensibilidad a la insulina de 20 a 45% en sujetos con intolerancia a carbohidratos, pero no se ha reportado el mismo efecto en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Las sulfonilureas que se caracteriza por la potencialización de la secreción de insulina a través de aumento de los canales de potasio en las células de los islotes pancreáticos, también facilita la translocación del GLUT 4 y GLUT 1.

Biguanidas, este tipo de fármaco como la metformina, incrementa el consumo de la glucosa en tejidos periféricos, favorece la translocación de GLUT 4 en adipositos y músculo.

Tiazolidinedionas: se considera drogas sensibilizantes de insulina ya que incrementa la disposición de glucosa en tejido periférico en pacientes con resistencia a la insulina, incluyendo con diabetes mellitus tipo 2. pacientes con



Síndrome de ovario poliquístico, estos fármacos favorecen la expresión y translocación del GLUT 4 en el adiposo.

Sulfato de vanilo, mejora la actividad de la tirosinasa del receptor de insulina disminuyendo la resistencia a la misma.

Péptido semejante a glucagón 1 incrementa la secreción de insulina estimulada por alimentos, aun no existe información sobre el efecto sobre resistencia a la insulina in vitro y otros como Inhibidores de oxidación de ácidos grasos han demostrado actividad antihiperlipémica, inhibiendo la gluconeogénesis hepática y disminuyendo la concentración de triglicéridos plasmáticos, incrementa la sensibilidad a la insulina, Hormona de crecimiento: asociado a restricción dietética, disminuye la grasa visceral, incrementa la grasa muscular y mejora la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. así como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.

Son pocos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Cushing, donde además de presentar alteraciones metabólicas por resistencia debido a hormonas contrarreguladoras circulantes como el cortisol, cuentan con aumento significativo de peso, lo que determina una fuerte probabilidad de presentar intolerancia a carbohidratos o diabetes mellitus.

La investigación realizada en el presente estudio se dio como finalidad de determinar los niveles de glucosa en tiempos basal, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos, posterior a la administración de una dieta mixta estándar de 500 calorías, el cual se formo con 50% de carbohidratos, 30% grasas y 20% de proteínas, este con la posibilidad de desencadenar una mayor respuesta a la liberación de insulina por el contenido de hidratos de carbono, aminoácidos y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

grasas, ya que induce en forma directa la liberación de insulina de las células beta pancreáticas así como hormonas gastrointestinales. La administración bucal de 75 gramos de glucosa, y 25 gramos de glucosa intravenosa en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing.

Es una forma fácilmente reproducible y barata y no requiere de personal especializado para llevar a cabo esta investigación en pacientes con altos riesgos de sufrir o estar presentando intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus no diagnosticada.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

OBJETIVO:

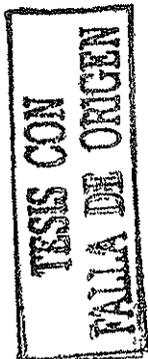
Determinar niveles de glucosa en pacientes con enfermedad de Cushing bajo estímulo de desayuno estándar de 500 calorías, 75 gramos de glucosa bucal y 25 miligramos de glucosa intravenosa

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL Y METODO

El presente estudio fue realizado en el departamento clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidad del Centro Medico La Raza, en pacientes con diagnostico clínico imagenologico y hormonal de enfermedad de Cushing que no tuvieran antecedentes de diabetes mellitus o diagnostico del mismo.

Se captaron pacientes adscritos a nuestro departamento clínico, a quienes se lleva control y seguimiento de la enfermedad, firmaron el consentimiento informado, fueron internados en el área clínica de Endocrinología, donde se recabo dirección, teléfono, edad, sexo, fecha de diagnostico y exploración física completa que incluyo mediciones antropométricas como talla, peso, índice de masa corporal(IMC) así como químicas sanguíneas y mediciones clínicas como tensión arterial, frecuencia cardiaca y valoración de su estado físico según ejercicios realizados. Se canalizo una vena periférica en la región antecubital con catéter numero 19, el primer día de internamiento, posterior a un ayuno de 8 horas, se administro un desayuno estándar de 500 calorías(50% hidratos de carbono, 30% de grasas y 20% de proteínas) se tomaron muestras sanguíneas en dos tubos de ensayo con 5 y 3 milímetros respectivamente en los tiempos basal(cero minutos) 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos para determinación de glucosa, al día siguiente se realizo prueba con 75 gramos de glucosa bucal y se toman muestras sanguíneas en dos tubos, con 5 y 3 milímetros respectivamente, en los tempos basal, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos, al tercer día se realizo prueba con 25 gramos de glucosa, tomándose muestras sanguíneas en tubos de ensayo



con 5 y 3 milímetros, con tiempos basal, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos. (Anexo 1)se continuo vigilancia y control de peso en el área clínica de Endocrinología semanalmente(viernes) de los cuales a quien se identifico con intolerancia a la glucosa, como diabetes mellitus, se inicio tratamiento, seguimiento y control

Los niveles de glucemia fueron realizados inmediatamente por el laboratorio de análisis clínico con técnica de hexoquinasa y reportado en mg/dl

Se guardaron en refrigeración y con formas de medidas necesarias, muestras con separación de sueros, para la determinación de estudios posteriores.

Los resultados fueron analizados con medidas de tendencia central y dispersión, y análisis con estadística no paramétrica.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS:

Fueron 20 pacientes, mujeres(100%) con edad promedio de 42 años DS 10 33 (22 mínimo-62 máximo), presentando índice de masa corporal promedio de 29.605 Kg/mt². (24.94-35 22) DS 2 97, con peso promedio de 78 50(63-96) DS de 8.91(anexo 2) nuestra población de pacientes con enfermedad de Cushing en el área del Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza, es de 63, y consta solamente de 2 pacientes masculinos, los cuales presentan diabetes mellitus, por lo que no ingresaron a este estudio

Todos los pacientes tenían el diagnostico establecido de enfermedad de Cushing con un periodo de evolución promedio de 60 meses, (4-132) DS 34 21. todos los pacientes están bajo tratamiento y no presentaron signos de actividad al momento de estudio.

En los días de estudio, en el desayuno estándar mixto de 500 calorías se observo glucosa de ayuno basal de 89.5mg/dl DS 25.13 (52-143) a los 5 minutos 101mg/dl con DS 29.51(53-156), en los 10 minutos 135 5mg/dl DS 55.95(65-274), a los 15 minutos de 146.5 DS 55 25(77-267) en 30 minutos glucemia de 167.5 mg/dl con DS 47.28 (315-96), a los 60 minutos glucemia de 181mg/dl DS 60.40(76-369) en 90 minutos de 171.5mg/dl DS 63.18(62-357) a los 120 minutos glucemia de 148 5mg/dl DS 64.92(57-304) en 150 minutos, se encontró glucemia de 157mg/dl DS 49.53(90-241) y en 180 minutos se encontró glucemia de 128mg/dl DS 32.69(69-187) ver anexo 4 y grafica 1.

En su Segundo día se realizo prueba con 75 gramos de glucosa bucal, después de 10 horas de ayuno, donde se observó glucemia basal de 99.5 DS 19.27(64-

134) glucosa en 5 minutos de 104mg/dl DS 26.27(69-156) a los 15 minutos con glucemia de 124mg/dl DS 35.34(77-267) en los 30 minutos con glucemia de 167mg/dl DS 42.13(118-267) a los 60 minutos con glucemia de 187mg/dl DS 37.97(136-287) en los 90 minutos se encontró glucemia de 175.5mg/dl DS 47.86 (132-289) en el minuto 120 se encontró glucemia de 156.5mg/dl DS 51.24(122-301) glucemia a los 150 minutos de 134mg/dl DS 39.51(104-241) en los 180 minutos de 114.5 DS 28.59(89-187).

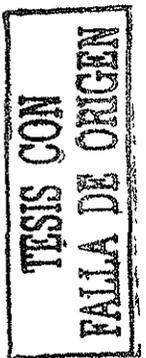
En el tercer día de prueba se tomo muestra basal y administración en forma intravenosa 25 gramos de glucosa previo ayuno de 10 horas y seguidamente tomas de muestras a los 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos, demostrando glucosa basal de 105mg/dl DS 20.54(62-144) con glucosa a los 5 minutos de 137mg/dl DS 23.73(76-167) a los 10 minutos se encontró glucemia de 154mg/dl DS 25.88(92-189) el 15 minutos se encontró glucemia de 167.5mg/dl DS 30.26(107-233) en 30 minutos con glucemia de 173.5mg/dl DS 32.58(119-231) a los 60 minutos con glucemia de 182.5mg/dl DS 39.21(109-243) en 90 minutos con glucemia de 165mg/dl DS 36.64(100-256) la glucemia a los 120 minutos con 143mg/dl DS 31.75(94-211) muestra a los 150 minutos con glucemia de 134mg/dl DS 24.88(84-167) y en muestra de glucemia de a los 180 minutos de 125mg/dl DS 18.26(79-151).

Durante la realización de toma de muestras y seguimiento de pacientes no presentaron complicaciones, se presentaron glucemias con valor de 369mg/dl, a minuto 60 durante la administración de dieta estándar de 500 calorías, sin embargo, se dio seguimiento y vigilancia con posterior remisión sin uso de insulina.

DISCUSION

Las alteraciones metabólicas tempranas observadas en pacientes con obesidad, y familiares de pacientes con diabetes mellitus a sido objeto de muchas investigaciones, con el fin de identificar un factor común desencadenante de una cascada metabólica que culmina con la presentación de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus y sus complicaciones. La mayoría de los informes descritos en la literatura medica se han identificado importantes alteraciones metabólicas en pacientes con obesidad así como en pacientes con enfermedad de Cushing, presentándose con alteraciones importantes en sistemas vitales como cardiovascular, sistema nervioso central, hematológico y óseo, así como músculo, tejidos y estado mental de pacientes. El cortisol presente en la enfermedad de cushing, con valores muy por arriba de los parámetros normales, se considera como causa de hiperinsulinismo, lo cual se ha considerado como una resistencia endotelial a los efectos mismos de la insulina que se presenta durante la evolución de la enfermedad, sin precisar la presentación de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, la cual se ha considerado solo la "punta del Iceberg" de una alteración metabólica que tiene efectos deletéreos en nuestro sistema vascular, tejidos y órganos su efecto esta mas expresado a la resistencia a nivel de receptores de insulina en membranas celulares, por tal razón actualmente la importancia de la resistencia a la insulina radica en la detección temprana de este Síndrome metabólico.

Los mecanismos desencadenantes de resistencia a la insulina, favorece la liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación a través de las vías de la



lipasa, la lipoproteín lipasa y el complemento, producto lítico estimulado por acetilación. El incremento de ácidos grasos libres estimula en el hígado la síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad(VLDL) favoreciendo la hipertrigliceridemia. Además, las VLDL estimula el intercambio de esteres de colesterol en lipoproteínas de baja densidad y alta densidad(LDL-HDL) La apoproteína ApoA-1 se disocia de las HDL enriquecidas con triglicéridos. Esta ApoA-1 es depurada rápidamente en el plasma, en parte por excreción del riñón, reduciendo consecutivamente la disponibilidad de HDL para el transporte del colesterol. Las HDL enriquecidas con triglicéridos por vía de la lipólisis se convierte en más densas y pequeñas. La presencia de bajos niveles de HDL y niveles altos de LDL pequeñas y densas son considerados como factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Mecanismo que se ven interactuados con niveles de Cortisol u otra hormona contrarreguladoras La hipertensión arterial esta asociada a resistencia a la insulina, el factor común parece ser un efecto en la estimulación del oxido nítrico por las células endoteliales mediados por la insulina, se presentan factores de crecimiento celular presentado hiperplasia endotelial. Además, el hiperinsulinismo puede favorecer la resorción de sodio y agua por las células tubulares renales y pueden asociarse a hipertensión mediada por volumen.

Hay un incremento del fibrinógeno bajo persistencia hiperinsulinica, que aun no es muy claro su mecanismo, aunque puede estar mas asociado a hiperlipemias. La actividad del factor VII de coagulación se incrementa durante la hiperlipemia posprandial. Y a nivel hepático y endotelial en respuesta a niveles elevados de insulina sintetizan y secretan inhibidores de activador de plasminogeno.

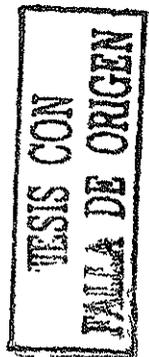


En nuestro grupo de pacientes se identifico una estrecha relación entre la enfermedad de cushing con intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus, sin embargo, no se puede hacer una correlación de la presentación de la enfermedad con relación en tiempo de aparición de intolerancia o diabetes mellitus, porque se presento intolerancia a la glucosa en paciente con tiempo de evolución de enfermedad de cushing de recientes diagnostico, y no encontrando alteraciones en otros pacientes con larga evolución de la enfermedad, lo que nos sugiere que no es la única causa de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus sean presentados con solo la presencia de hipercortisolismo. Considerando entonces la presencia multifactorial de dichas entidades patológicas en pacientes con algún tipo de alteración metabólica. Es de gran importancia la investigación no solo de una determinada valoración de glucemia, sino encaminar una forma de exámenes que identifiquen las alteraciones metabólicas en su totalidad como insulina, péptido C, IGF-1, Cortisol, glucagon y nivel lipidico que lo demuestren alteraciones sutiles en el Síndrome de resistencia a la insulina.

Una de las formas que pueden en un momento modificar la evolución natural de resistencia a la insulina es el ejercicio aeróbico, cuando este es suficiente en intensidad y duración, además de un control nutricional que proporcione un balance en cantidades necesarias de carbohidratos lípidos y proteínas.

Demostrado en estudios en personas no diabéticas familiares en primera línea de pacientes diabéticos, con una prevención de 58% en aparecimiento de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.

El comportamiento de glucemias durante las pruebas hechas a través del estímulo de desayuno estándar de 500 calorías, glucosa bucal de 75 gramos y 25 gramos



de glucosa intravenosa, se encontró con valores mayores al estímulo con desayuno(X. 271 5mg/dl) Encontrando elevación de valores a los 30 minutos y desayuno (X 271 5)descendiendo a los 120 a 150 minutos, sin embargo no presentaron la primera fase de liberación de insulina esperada, esto nos explica la pobre respuesta de los pacientes con enfermedad de Cushing a estímulo de glucosa, con una evidente alteración de la primera fase de liberación de insulina 4 pacientes presentaron glucemias mayores de 200mg/dl durante los exámenes lo cual establece el diagnóstico de diabetes mellitus Llegando a valores menores de 125mg/dl en 16 pacientes(60%) y 4 pacientes presentaron cifras mayores. Hasta los 180 minutos En la prueba de glucosa bucal de 75 gramos se encontró similares valores(X 254mg/dl), sin embargo, estas se presentaron en los primeros 15 minutos. Con descenso a los 150 minutos. En la prueba con 25 gramos de glucosa se encontró con valores menores(X 200mg/dl) se encontró, además, 5 pacientes con valores mayores a 125mg/dl y menores de 200mg/dl a las 2 horas, dándose diagnóstico de intolerancia oral a la glucosa, pacientes que se inicio su tratamiento en primera línea con dieta y ejercicio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES:

- 1 LA ENFERMEDAD DE CUSHING PRESENTA ALTERACIONES METABÓLICAS QUE INDUCEN INTOLERANCIA A LA GLUCOSA O DIABETES MELLITUS
2. LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING ES UN GRUPO DE PACIENTES CON UN ALTO REIZGO DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS E INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS.
3. LAS DETERMINACIONES AISLADAS DE GLUCEMIA PLASMÁTICA, NO SON DETERMINACIONES CONFIABLES PARA REALIZAR DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING
4. LA UTILIZACIÓN DE CARGA ORAL DE 75 GRAMOS DE GLUCOSSA BUCAL, SIGUE SIENDO PRUEBA NECESARIA PARA LA IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS O DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING

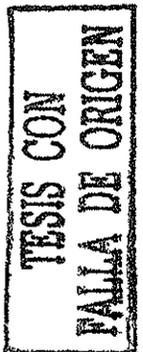
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSAS A TRAVES DE DESAYUNO ESTÁNDAR DE 500 CALORIAS DIETA, 75 GRAMOS DE GLUCOSA ORAL Y 25 GRAMOS DE GLUCOSA ENDOVENOSA, NO ES UNA PRUEBA PARA REALIZAR DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS O INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE CUSHING QUE PRESENTA DIABETES MELLITUS PROBABLEMENTE SECUNDARIA A HIPERCORTISOLEMIA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1 David N. Orth, M,D, Cushing's Síndrome N Engl J Med 1997;12: 791-803
Yanovski J A. Cutler G B Glucocorticoid actino and the clinical features of
Cushing Syndrome, Endocrinol Metab Clinic North Am 1994; 23: 487-510
- 2 Aron DC, Tyrrell JB(editors): Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin
North Am 1994, 23: 451, 925.
- 3 Vale W, River C, Brown MR, et al. Chemical and biological characterization
of corticotropin releasing factor. Recent Prong Horm Res 1983; 39: 245-
270.
- 4 Owen MJ. Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-
releasing factor Pharmacol Rev 1991; 43: 425-473.
- 5 Yanovski J.A. Cutler G.B. Glucocorticoid actino and the clinical features of
Cushing Syndrome, Endocrinol Metab Clinic North Am 1994; 23: 487-510
- 6 Tsigos C, Chrousos GP: clinical presentation, diagnosis, and treatment of
cushing's Syndrome. Curr Opin Endocrinal Diabetes 1995;2:203.
- 7 Cushing H. The Basophil adenomas of the pituitary body and their clinical
manifestations(pituitary basophilism). Bull John Hopkins Hosp 1932; 50:
137-195.
- 8 Bull Johus Hopkins Hosp, Cushing H. The basophil adenoms of the
pituitary body and their clinical manifestations. 1932; 50: 135-195.
- 9 Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. 1995 A
single sleeping midnight cortisol has 100% sensitive for the diagnosis
cushing's syndrome. Clin Endocrinol(Oxf). 43:545-550.



- 10 Magiakou MA, Mastorakos G, Olfeld EH, Cushing's syndrome in children and adolescents presentation, diagnosis, and therapy N Engl J Med 1994; 331: 629-636.
- 11 Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocr Rev 1984;5:1-24
- 12 Hagles J.M. Michens. M. Booze G W. et al, Cushing syndrome from the therapeutic use of intramuscular dexametasone acetato. Arch Intenal Med, 1996, 146, 1845- 1849
- 13 Malerbi DA, Mendoca BB, Libermen B The Dismopressin stimulation test in the diferencial diagnosis of Cushing's síndrome Clin Endocrinol 1993; 38: 463-472
- 14 Hershell Raff, Jonathan L. Raff, and James W. Findling: Late-Night Salivary Cortisol as a Screening Test for Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2681-2686.
- 15 arcia H, Tapia JC, Vicuña J, Garcia de los Rios M: Intolerancia a la glucosa. Rev Med Chile 1980; 108:1125-30
- 16 Bjorntorp P: The assiciation between obesity, adipose tissue distribution and disease. Acta med Scand 1998, 723(suppl):121-34.
- 17 Kannel WB, Abott RD: Incidence and prognosis of unrecognized myocardial ischemia: an update of the Framingham Study. N Engl J Med 1984; 311: 1144-1147.
- 18 Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routine inferior petrosal sinus samplinin the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)dependent

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic Endocrinol
Metab1982,55:1017-9

- 19 indling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23: 511-537.
- 20 Oldfiel EH, Doppman JL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome, N Engl J Med 1991, 325. 897-905
- 21 Miller JW, Crapo L. The medical treatment of Cushing's syndrome. Endocrev 1993; 14: 443-458.
- 22 Bochicchio D et al.: Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transphenoidal surgery: A retrospective study by the European Cushing's Disease Surgery Study Grup. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3114
- 23 Devoe DJ, Meller WL, conte FA, Kaplan S. Long-term outcome in children and adolecents after transphenoidal surgery for Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3196-3202.
- 24 Orth DN, Kovascs WJ, DeBold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996: 489-619.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

TABLAS Y GRAFICOS

TABLA 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO

EDAD EN AÑOS	SEXO	PESO EN KILOGRAMOS	IMC	TIEMPO DE DX DE ENF DE CUSHING EN MESES
22	FEM	73	27.47	4
29	FEM	81	32.30	67
34	FEM	64	26.29	54
26	FEM	72	27.77	32
44	FEM	78	29.32	67
43	FEM	86	30.79	87
56	FEM	89	32.07	60
45	FEM	76.5	28.72	84
39	FEM	96	35.22	76
43	FEM	86.7	34.44	8
47	FEM	79.6	31.30	17
56	FEM	87.9	32.81	29
31	FEM	79	29.84	34
62	FEM	66	24.94	109
39	FEM	78	28.76	84
43	FEM	91	32.70	132
51	FEM	82	30.78	72
28	FEM	69	26.19	9
37	FEM	63	24.00	27
41	FEM	75	29.37	60

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TABLA 2. SEGUIMIENTO DE TOMAS DE MUESTRA EN LOS DIFERENTES TIEMPOS EN LAS DINAMICAS(tiempo en minutos)

Parámetro	0'	5'	10'	15'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Glucosa	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Insulina	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Glucagón	X				x	x	x	x		

TABLA 3. CARACTERÍSTICA DEL GRUPO ESTUDIADO

GENERO	Nº PACIENTE	PORCENTAJE
MASCULONO	0	0%
FEMENINO	20	100%

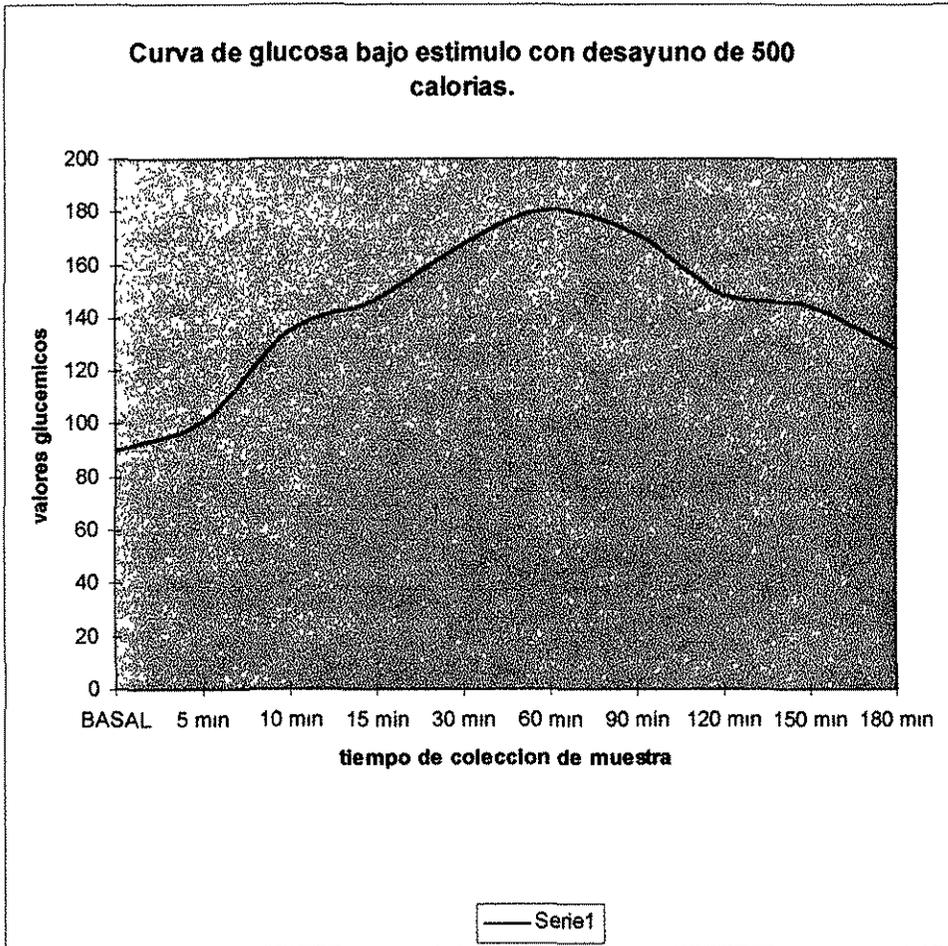
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TABLA 4 COMPORTAMIENTO DE CURVA DE GLUCOSA BAJO ESTIMULO DE DESAYUNO ESTANDAR DE 500 CALORIAS

TIEMPO EN MINUTOS	GLUCOSA PROMEDIO	GLUCOSA MINIMA	GLUCOSA MAXIMA	DESVIACIÓN ESTANDAR
BASAL	89.5	52	143	25.13
5	101	53	156	29.51
10	135	65	274	55.95
15	146.5	77	276	47.28
30	167.5	96	315	60.40
60	181	76	369	63.18
90	171.5	62	367	64.92
120	148.5	57	304	46.53
150	144	72	241	32.69
180	128	69	187	19.27

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICO 1.



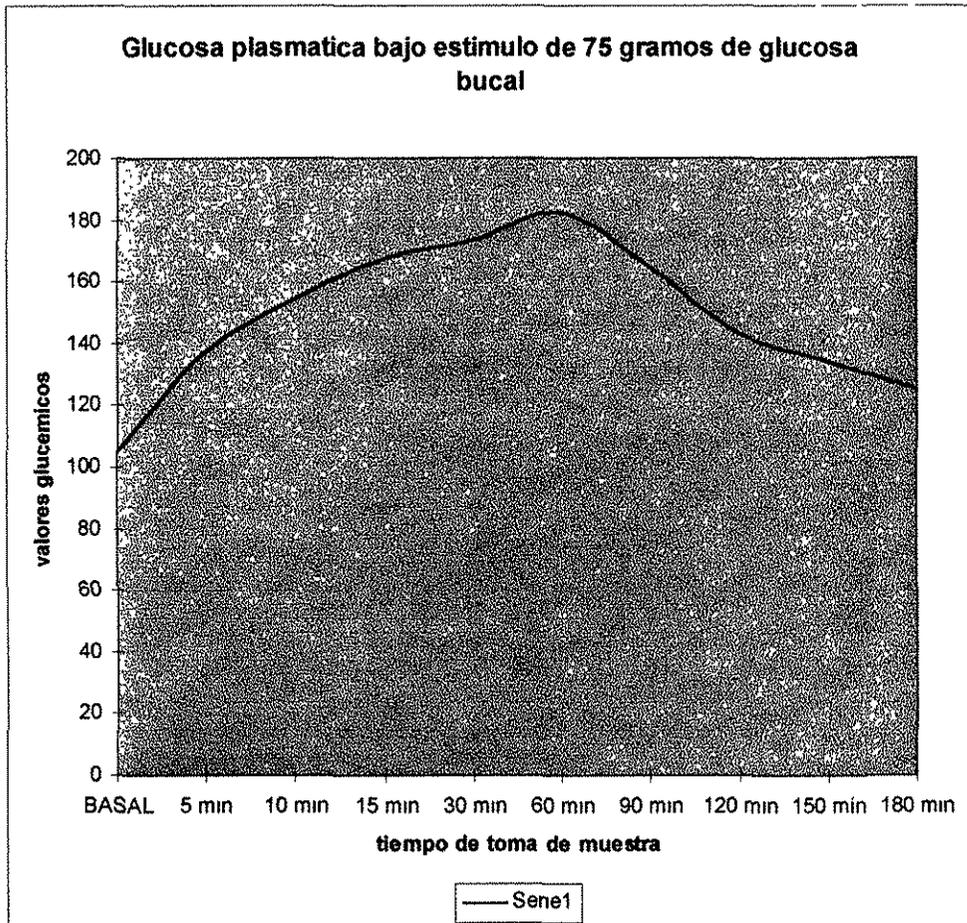
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 5. COMPORTAMIENTO DE CARGA DE GLUCOSA BUCAL DE 75 GRAMOS

TIEMPO EN MINUTOS	GLUCOSA PROMEDIO	GLUCOSA MINIMA	GLUCOSA MAXIMA	DESVIACIÓN ESTANDAR
BASAL	99.5	64	134	19.27
5	104	69	156	26.27
10	124	69	233	35.34
15	150.5	77	267	49.38
30	167	118	267	42.13
60	187	136	289	37.97
90	175.5	132	301	47.86
120	156.5	122	241	51.24
150	134	104	187	39.51
180	114.5	89	144	28.59

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 2.



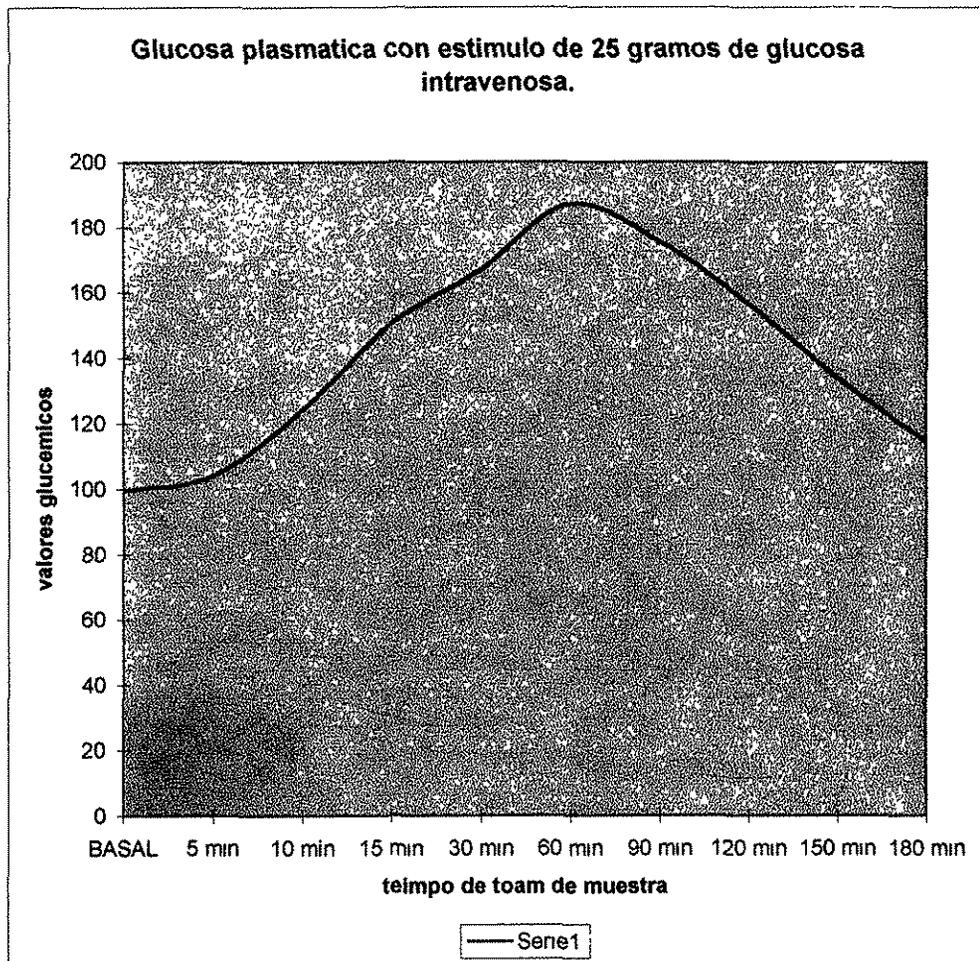
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 6. COMPORTAMIENTO DE GLUCOSA PLASMÁTICA CON ESTIMULO DE 25 GRAMOS DE GLUCOSA INTRAVENOSA.

TIEMPO EN MINUTOS	GLUCOSA PROMEDIO	GLUCOSA MINIMA	GLUCOSA MAXIMA	DESVIACION ESTANDAR
BASAL	105	62	144	20.54
5	137	76	167	23.73
10	154	92	189	25.88
15	167.5	107	233	30.26
30	173.5	119	231	32.58
60	182.5	109	243	39.21
90	165	100	256	36.64
120	143	94	211	31.71
150	134	84	167	24.88
180	125	79	152	18.20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 3.



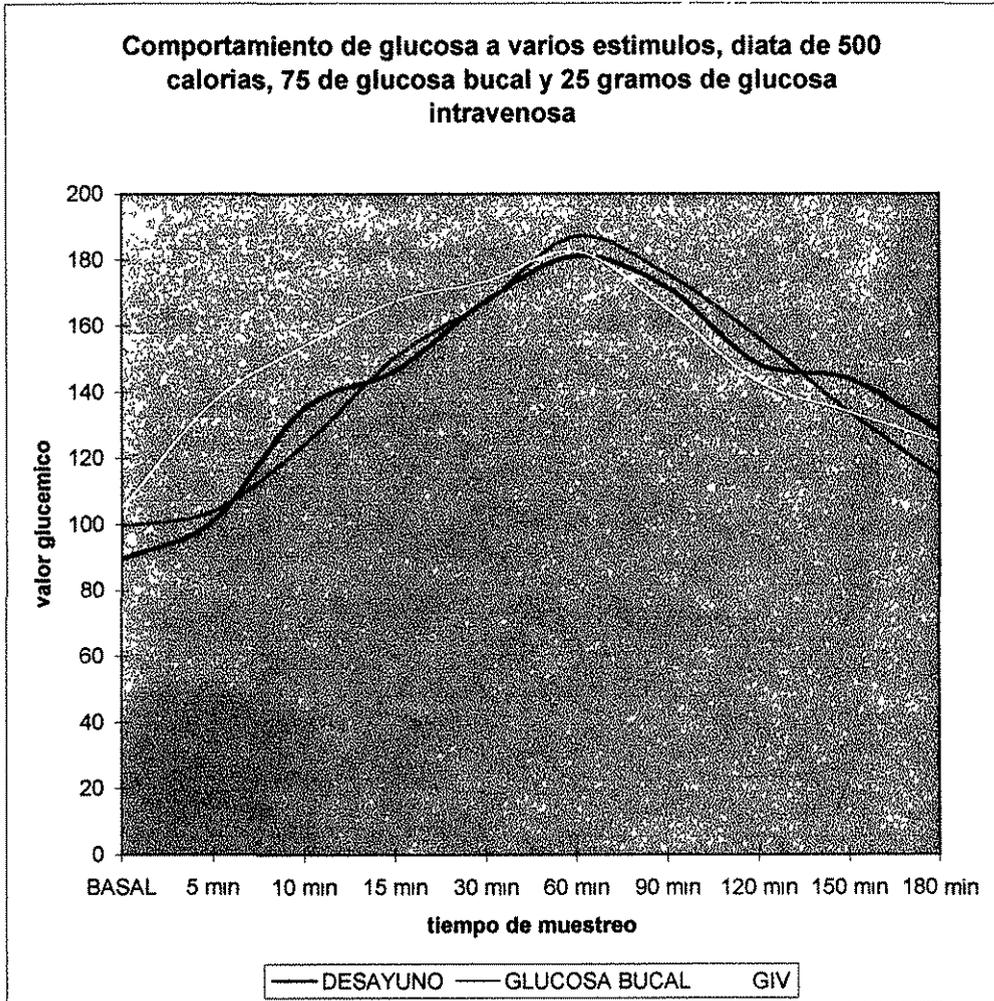
**TESIS CON
FALSA DE ORIGEN**

TABLA 7. ALTERACION IDENTIFICADAS CON ESTIMULO DE 75 GRAMOS DE GLUCOSA BUCAL EN EL GRUPO ESTUDIADO

PADECIMIENTO	NO DE PACIENTES	PORCENTAJE
DIABETES MELLITUS	4	20%
INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	5	25%
SANOS	11	55%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 4.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN