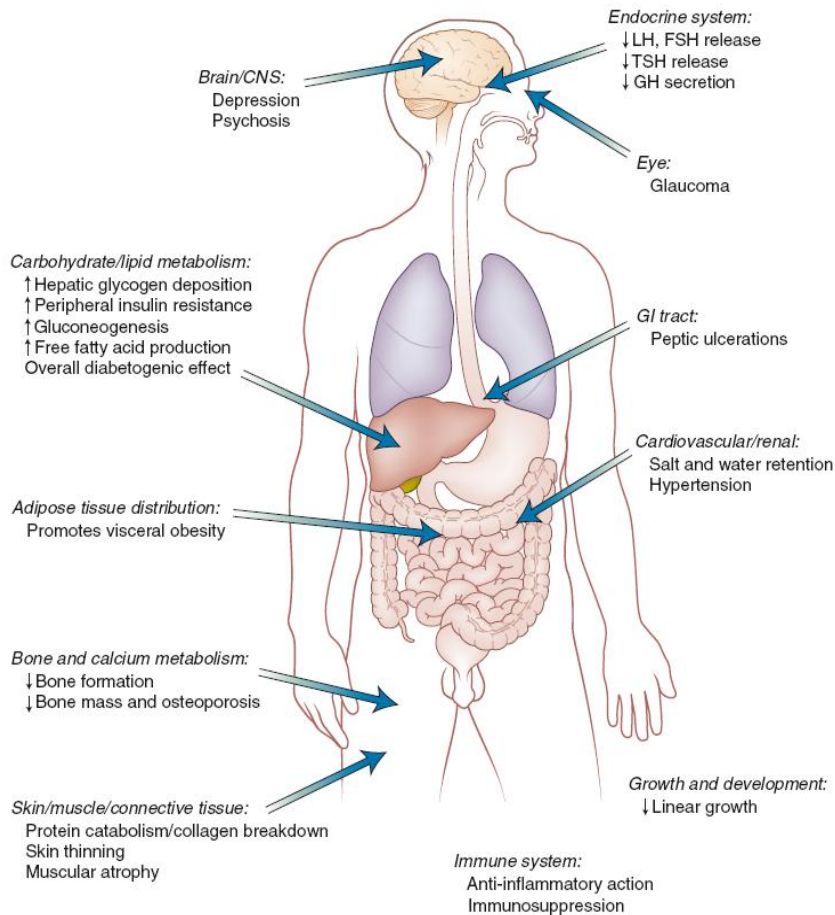


Daño Endotelial y Respuesta trombótica en el Síndrome de Cushing: Enfoque traslacional

Gloria Aranda, Rebeca Fernandez, Marta Palomo, Mireia Mora, Irene Halperin, Mónica Romo, Yaiza Esteban, Oscar Vidal, Joaquim Enseñat, Maria Díaz-Ricart, Felicia A. Hanzu.

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Laboratorio de Hemostasia y Hemoterapia. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

Síndrome de Cushing Endógeno



Enfermedad cardiovascular:

- Eventos aterotrombóticos
- Disfunción endotelial

Hipertensión

Dislipidemia

Obesidad central, insulinoresistencia

DM/IOG

Osteoporosis

Trastornos neurológicos y psiquiátricos

- Depresión

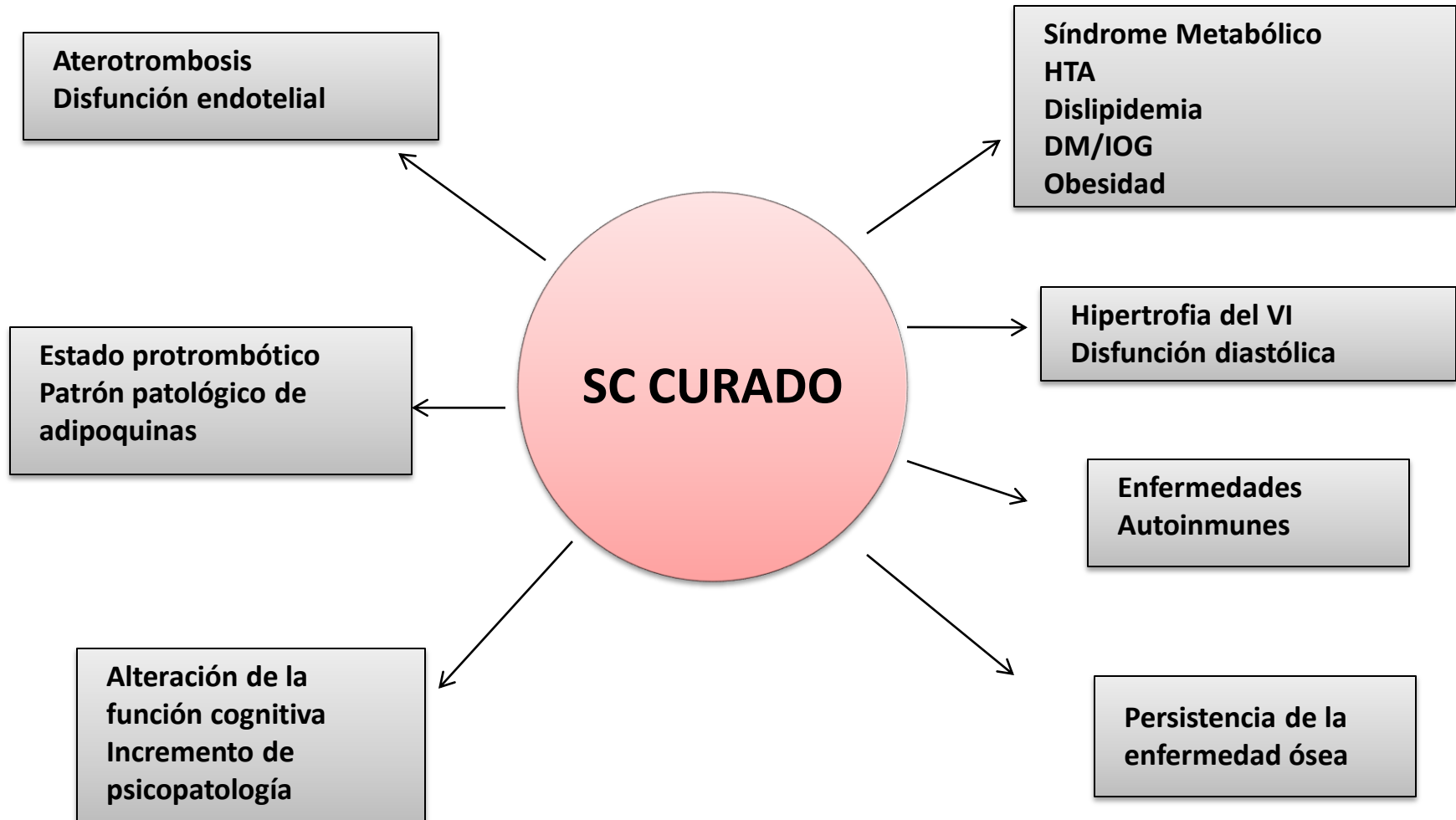
- Déficits cognitivos

Miopatía proximal

Inmunosupresión: Infecciones

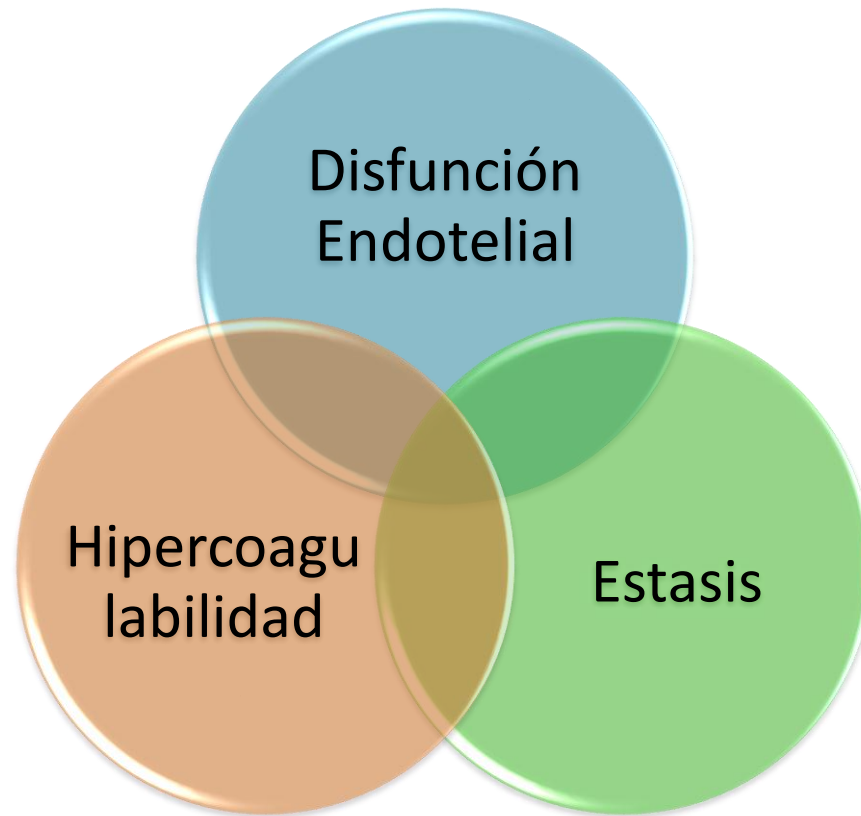
Mortalidad del 50% a los 5 años (sin tto)

Características del Síndrome de Cushing Curado



Aterotrombosis en el SC

Mecanismos implicados en las complicaciones tromboembólicas – Triada de Virchow



Aterotrombosis en el SC

Disfunción endotelial

- **ICAM/VCAM**
gran
variabilidad
antes y
después de
la curación

Estasis

- Recuento de
plaquetas –
gran
variabilidad
en estudios.

Hipercoagulab ilidad

- Incremento
de factores
coagulación
(VIII, IX, Von
Willebrand)
- Alteración de
la fibrinólisis
(↑ PAI1)

Objetivo

Investigar en el Síndrome de Cushing Curado (SCC) la enfermedad cardiovascular clínica y subclínica *in vivo* e *in vitro* en un modelo de daño endotelial aterotrombótico establecido.

Metodología

Estudio transversal en pacientes con **SC Curado** (n:10) con un tiempo mínimo de curación de 2 años, sin déficits hormonales, del mismo perfil hormonal sexual (solo mujeres pre-menopáusicas), **SC Activo** (n:10) y **controles** (n:10) apareados por edad, sexo e IMC.

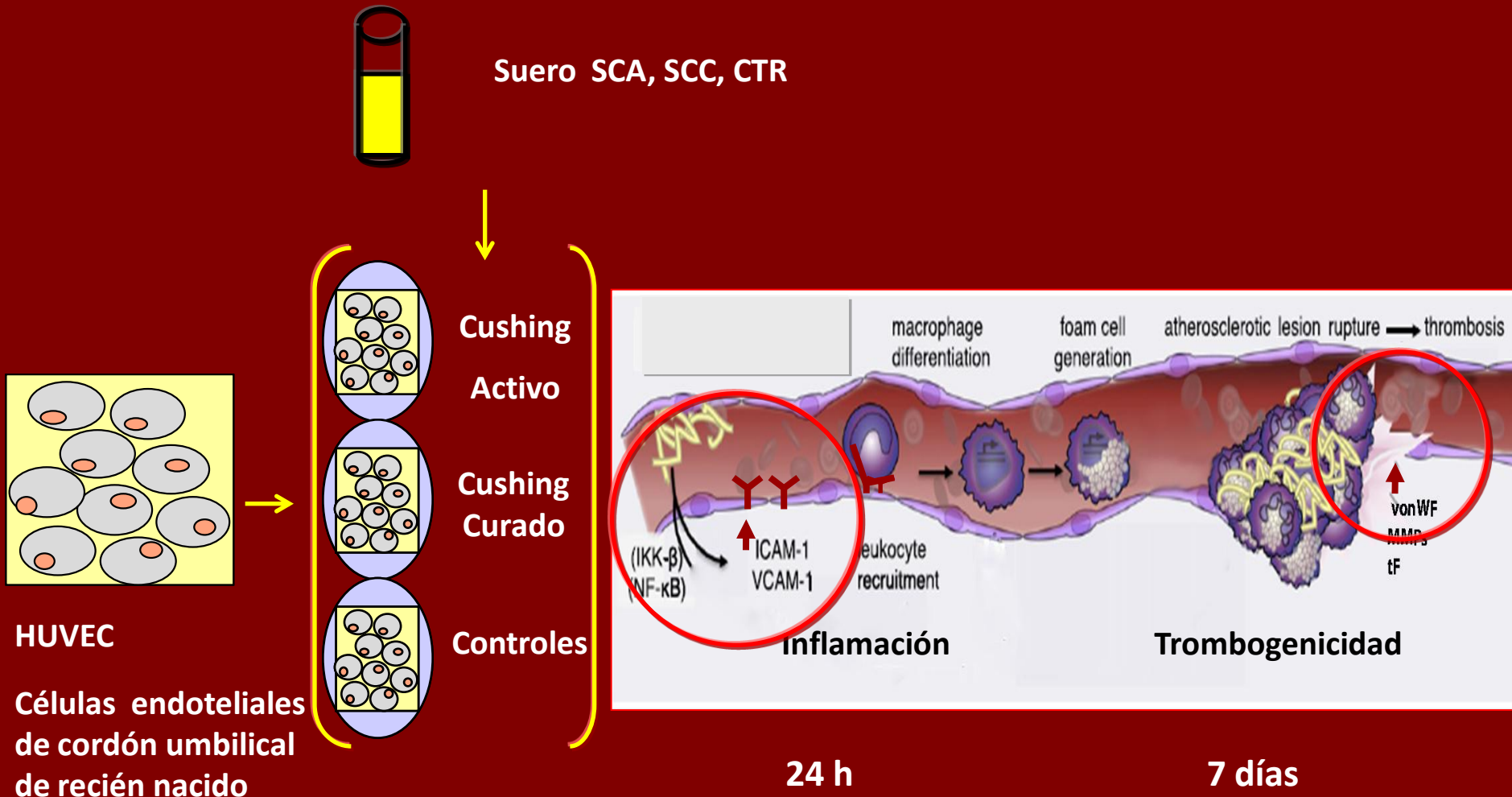
Estudio In Vivo

- Datos antropométricos
- Biomarcadores de riesgo cardiovascular y metabólicos
- Composición corporal mediante DEXA.
- Disfunción endotelial mediante FMD y marcadores séricos (VCAM, ICAM, PCRus) + factores trombóticos (VWF, Fb)
- GIMC mediante ecografía carotídea

Estudio In Vitro – Modelo de daño endotelial aterotrombótico (en células endoteliales de cordón umbilical, HUVEC)

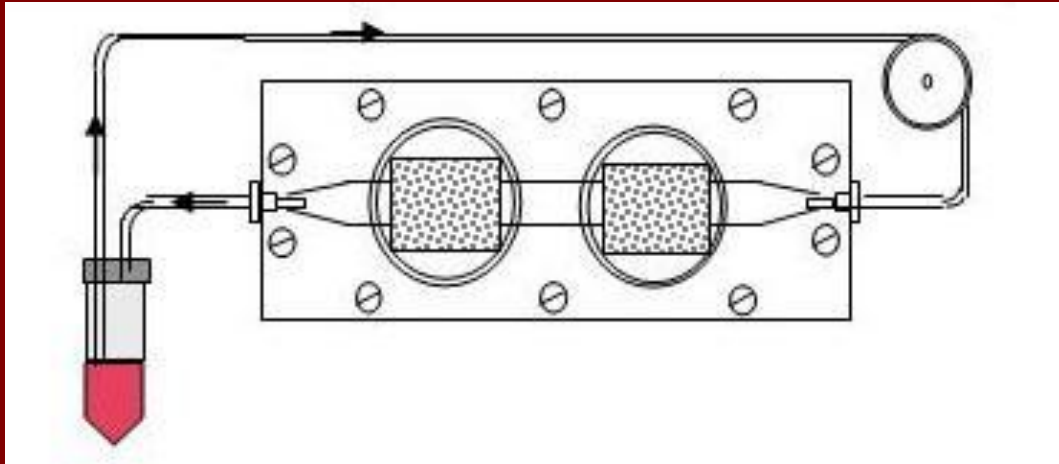
- Respuesta endotelial inflamatoria (ICAM, VCAM) inducida- Estudio en tripletes individuales.
- Trombogenicidad endotelial (FVW) y subendotelial (perfusión y adhesión plaquetaria subendotelial)

Modelo de Disfunción Endotelial *in vitro*

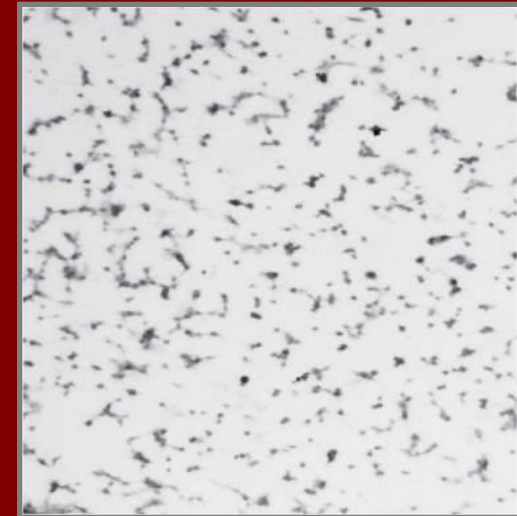


Trombogenicidad: Adhesión Plaquetaria a la Matriz Subendotelial

Perfusión



Morfometría



Cushing Activo

Cushing Curado

Controles

Resultados – Estudio in vivo

Características basales y datos antropométricos

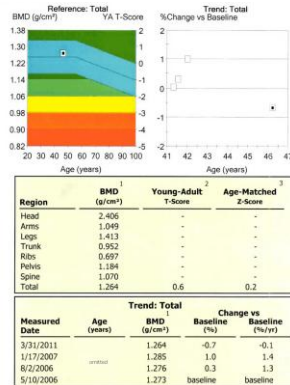
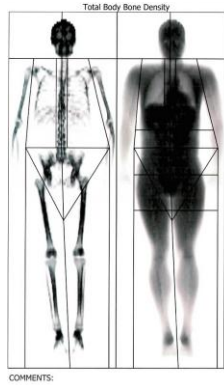
Variables	SC Activo (n:10)	SC Curado (n:10)	Control (n:10)	P value
Edad (años)	37,8±5,7	37,3±6,7	38,3±6,4	0,947
Sexo (V/M)	2/8	2/8	2/8	1
IMC (Kg/m2)	26,5±2,1	26,7±3,5	25,6±3,7	0,761
PC (cm)	91,5±13,8	87,1±13,9	81,6±12,3	0,390
Ratio CC	0,9±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,447
DM2 (%)	2(6,6)	0%	0%	0,159
HTA (%)	4(13,3)	2(6,6)	1%	0,289
DLP (%)	1(3,3)	1(3,3)	0%	0,501

Resultados – Estudio in vivo

Parámetros metabólicos e inflamatorios

Variables	SC Activo (n:10)	SC Curado (n:10)	Control (n:10)	P value
Glucosa (mg/dl)	103,0±22,5	88,3±7,6	96,0±11,6	0,220
HbA1C (DCCT)	6,2±0,8	4,9±0,1	5,4±0,3	0,009
CT (mg/dl)	182,1±31,8	189,4±26,1	176,0±18,5	0,653
LDL (mg/dl)	105,1±24,1	117,0±23,0	98,5±23,9	0,370
HDL (mg/dl)	54,4±11,6	55,8±13,4	70,6±25,8	0,169
TG (mg/dl)	102,3±51,7	92,5±36,8	86,0±53,7	0,788
PCRus (mg/dl)	0,22±0,09	0,11±0,04	0,08±0,07	0,001
Leucos (mm3)	8590,0±1475, 3	6857,1±1407, 0	5922,8±1497, 5	0,004
Neutros (mm3)	5880,0±1448, 9	3928,5±116,1	3300,0±1170, 4	0,001

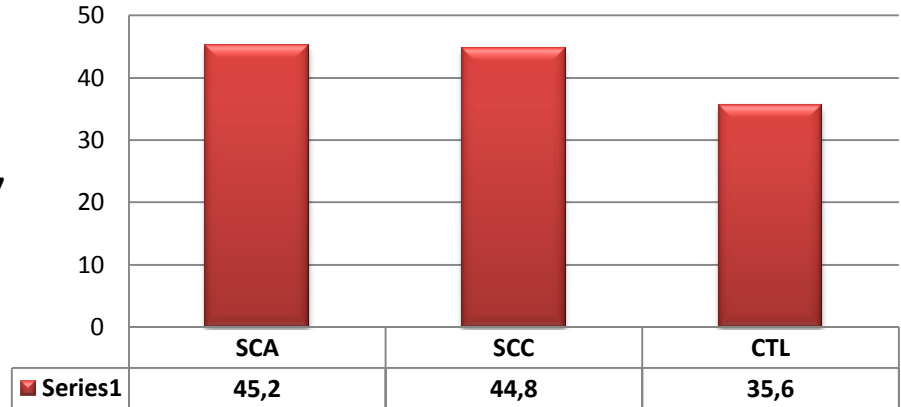
Resultados – Estudio in vivo: Composición corporal



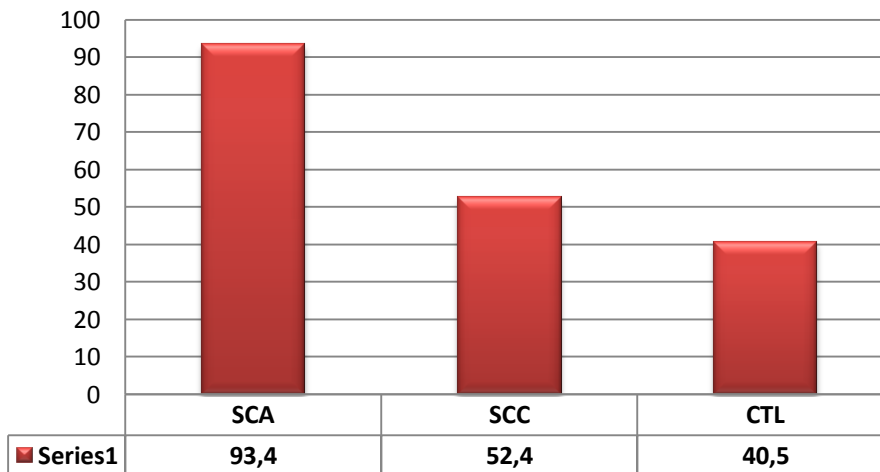
n:10/grupo

p=0,167

% Masa Grasa del tronco entre SC activos, curados y controles



Distribución Androide de la grasa corporal

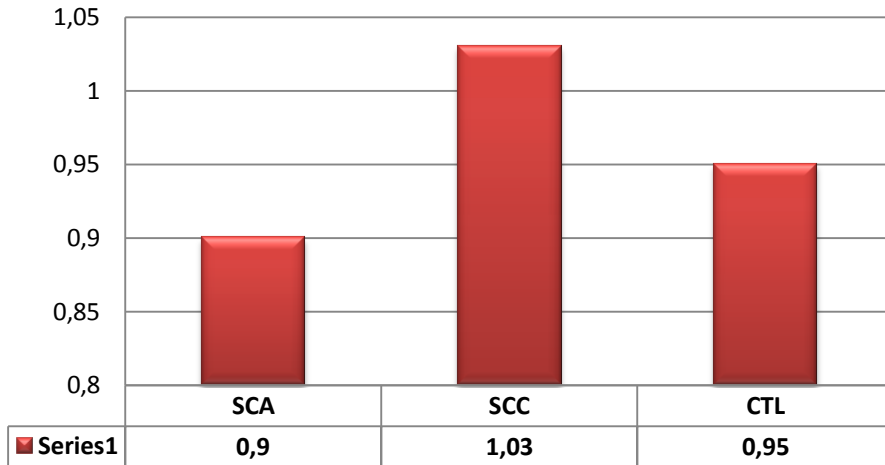


p=0,616

Resultados – Estudio in vivo: Composición corporal

Cociente Androide/Ginoide

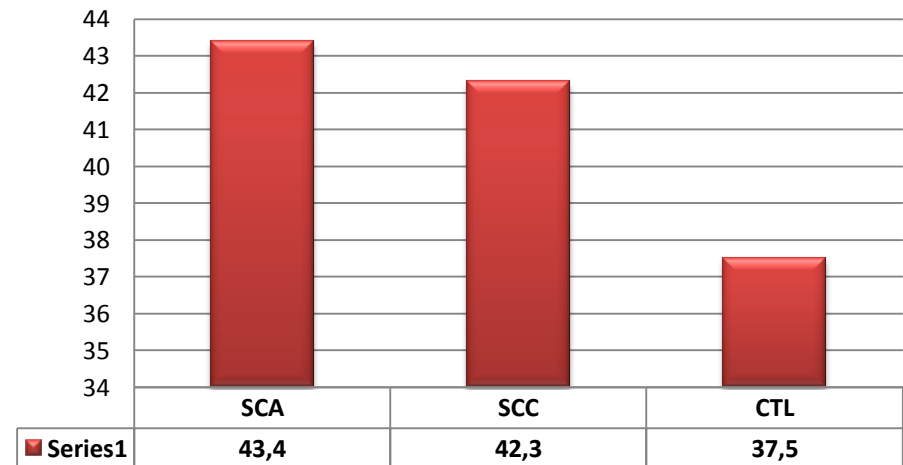
n:10/grupo



p=0,106

Masa grasa total

p=0,327



Resultados – Estudio in vivo

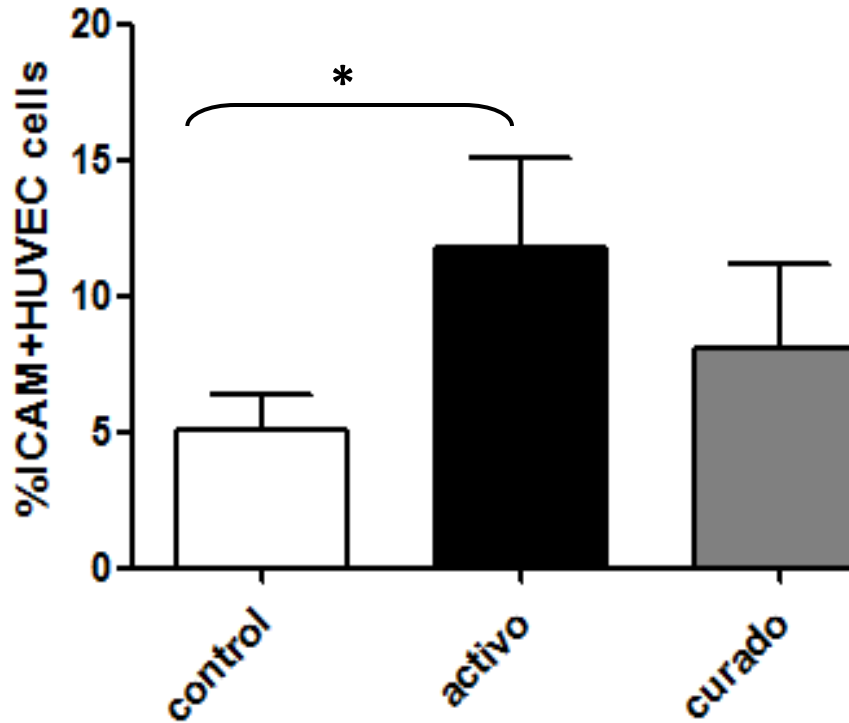
Disfunción Endotelial e Hipercoagulabilidad

Variables	SC Activo (n:10)	SC Curado (n:10)	Control (n:10)	P value
Plaquetas (mm3)	296.500±77.518	244.428±31.962	232.571±56.829	0,094
PFACE (seg)	145,9±57,7	163,57±50,5	133,8±33,8	0,547
PFACA (seg)	97,7±18,7	124,1±43,7	100,1±19,8	0,161
Fibrinógeno (g/l)	4,1±0,7	3,4±0,6	2,9±0,2	0,007
F Von Willebrand (%)	99,9±44,7	66,5±41,2	63,1±25,4	0,133
VCAMs (ng/ml)	587,7±87,6	579,3±45,9	619,8±111,8	0,663
ICAMs (ng/ml)	257,8±85,3	240,2±44,7	210,3±58,5	0,720
BBAD (mm)	3,4±0,4	3,2±0,6	2,8±0,3	0,366
FMD(%)	5,1±2,2	10,9±4,2	11,9±2,7	0,016

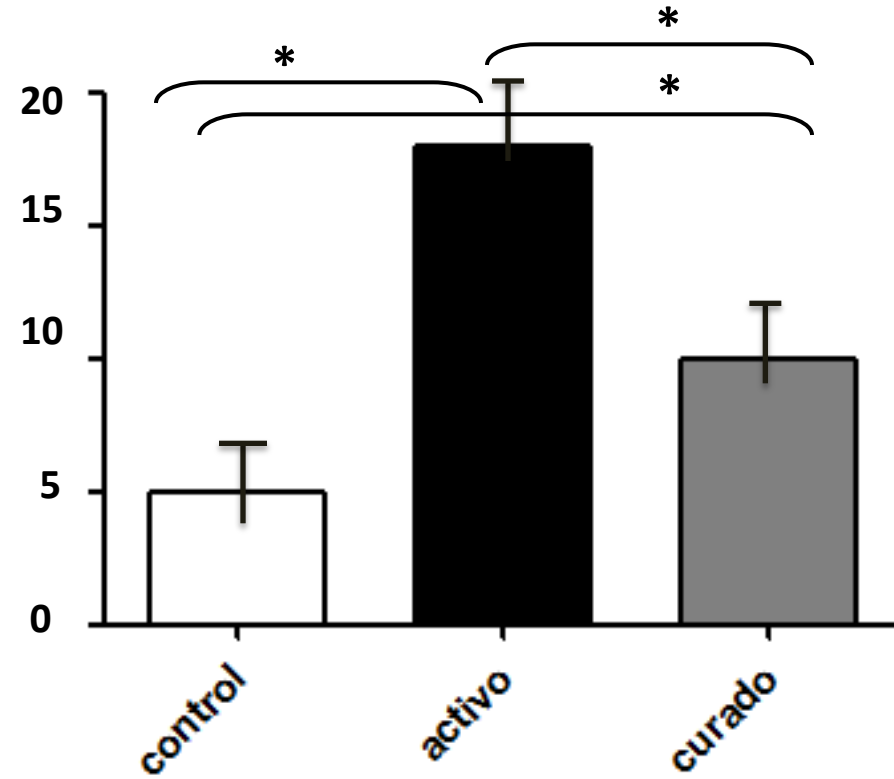
PFA-100 (PFACE/PFACA), BBAD: Diámetro basal del vaso. FMD: Flow mediated dilation

Estudio In vitro - Activación endotelial: moléculas de adhesión

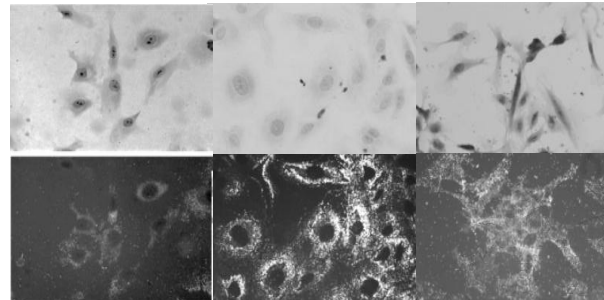
ICAM-1



VCAM-1



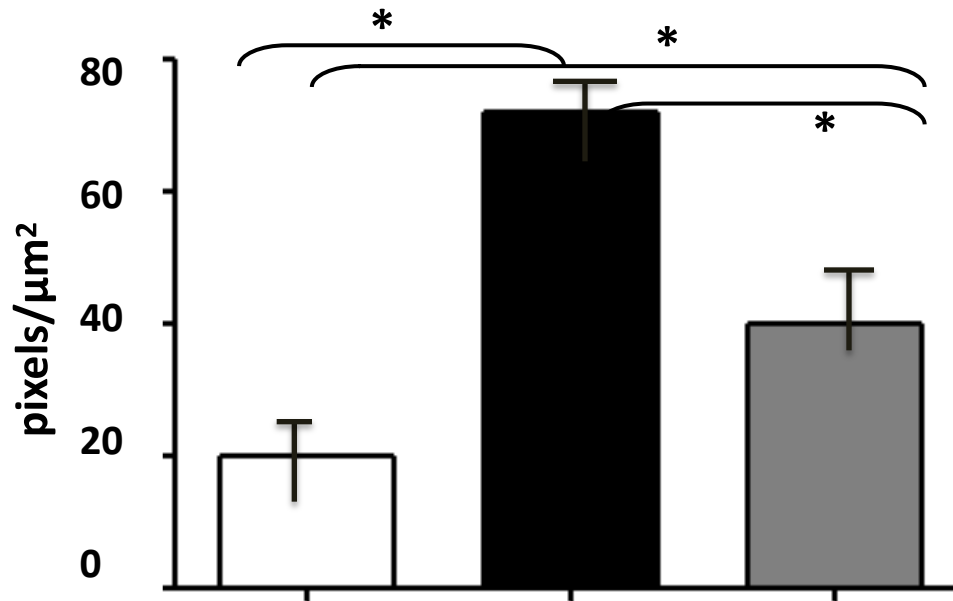
Inmunofluorescencia



n=8, tripletes
Media±SEM
* p<0.05

Estudio In Vitro -Trombogenicidad: factor von Willebrand

FVW

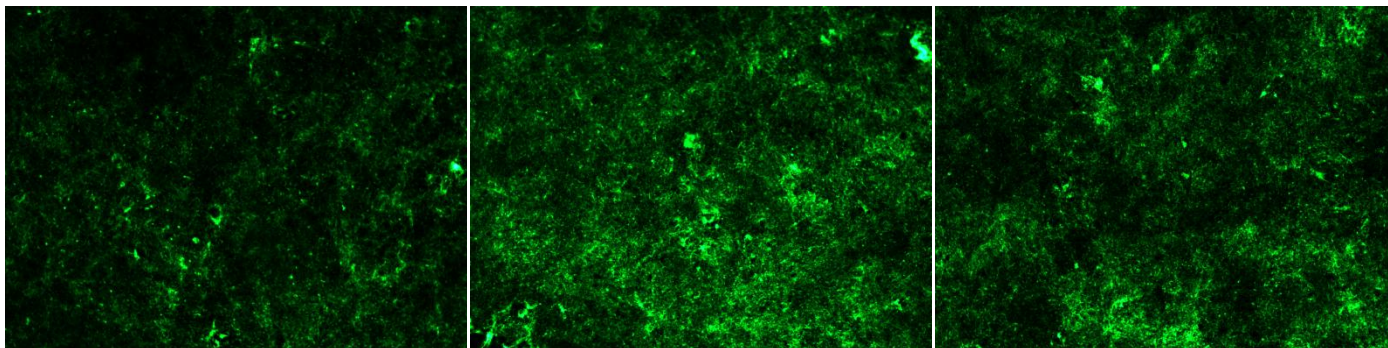


n=8, tripletes
Media±SEM
* p<0.05

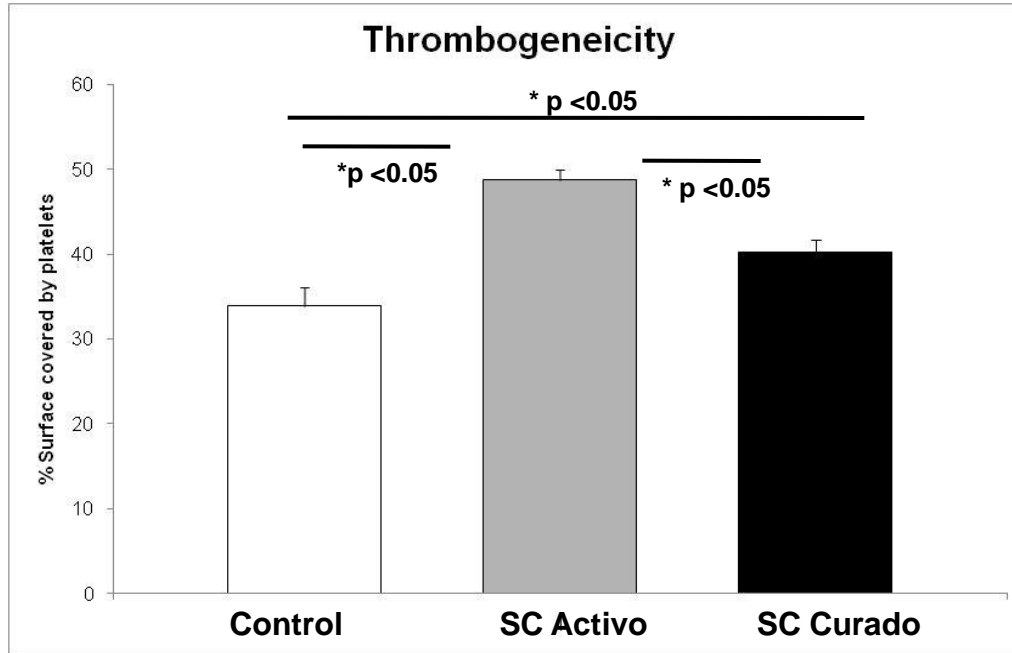
vWF MEC Control

vWF MEC C Activo

vWF MEC C Curado

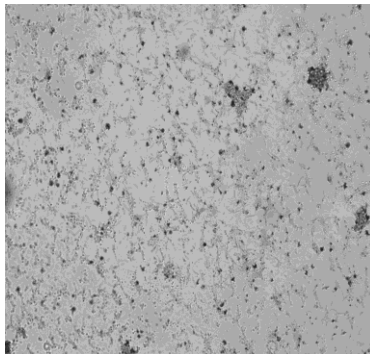


Estudio In Vitro - Trombogenicidad: Adhesión Plaquetaria a la matriz subendotelial

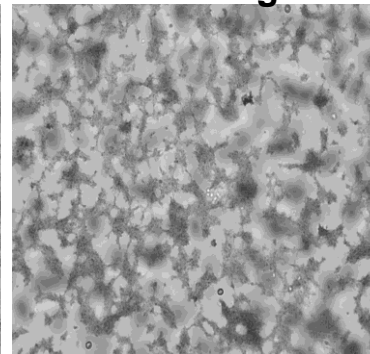
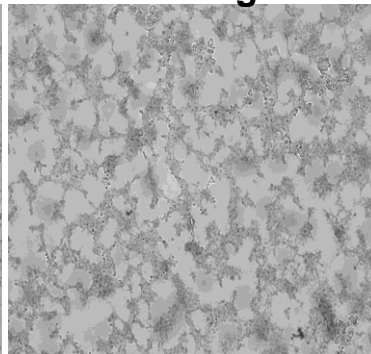


n=8,
Media±SEM
* p<0.05

MEC Control



MEC Cushing Curado MEC Cushing Activo



Correlaciones in vivo-in vitro

CLU 24hs	r	P value
FMD	-0,567	0,028
VCAM Tisular	0,564	0,008
Leucocitos	0,521	0,009
Fibrinógeno	0,491	0,038

Regresión lineal -Variables	Exponente B	IC 95%	P value
VCAM Tisular	0,859	5,5 – 10,23	0,000
Fibrinógeno	-0,181	-58,7 – 11,14	0,140
Leucocitos	0,200	-0,005 – 0,033	0,122
FMD	-0,327	-16,2 - -1,2	0,031

Correlaciones in vivo-in vitro

Leucocitos	r	P value
IMC	0,439	0,046
CLU24hs	0,521	0,009
VCAM Tisular	0,519	0,016
ICAM Tisular	0,667	0,001

Regresión lineal - Variables	Exponente B	IC 95%	P value
IMC	-0,124	-333,86 – 179,8	0,528
CLU24	0,103	-4,44 – 7,4	0,596
VCAM Tisular	0,366	-5,58 – 88,57	0,079
ICAM Tisular	0,664	49,73 – 202,63	0,003

Conclusiones

En el estudio de **enfermedad subclínica** cardiovascular objetivamos

- una menor respuesta en la disfunción endotelial mediante FMD en los pacientes con SC activo con una correlación negativa con los niveles de CLU24hs.

En el estudio ex vivo de los marcadores de activación endotelial y trombogenicidad subendotelial:

- Plaquetas: Un mayor recuento plaquetario en los pacientes con SC activo y curado
Una mayor tendencia a hemorragia (disfunción plaquetaria?) en los pacientes con SC curados
- FVW: Mayores niveles en pacientes con SC activo y curado
- Fibrinógeno: Incremento significativo de los niveles en los pacientes con SC activo.
- Niveles heterogéneos de VCAMs, ICAMs
- PCRs: Incremento significativo en los pacientes con SC activo

Estudio in vitro de aterotrombosis en HUVEC:

- Incremento significativo de la activación endotelial (ICAMtis, VCAMtis)
- Incremento significativo de la trombogenicidad del subendotelio (FVW, adhesión plaquetaria)

Conclusiones

En el suero de los pacientes con SC curado, se mantienen post-curación, factores que perpetúan el ambiente aterotrombótico de activación endotelial inflamatoria y trombogenicidad.

Gracias

A group of seven hands of various skin tones are holding up large, colorful letters that spell out the word "Gracias". The letters are: a blue 'G', a lime green 'r', a red 'a', a purple 'c', a yellow 'i', a light blue 'a', and a pink 's'. The hands are positioned below each letter, supporting them from underneath. The background is plain white.