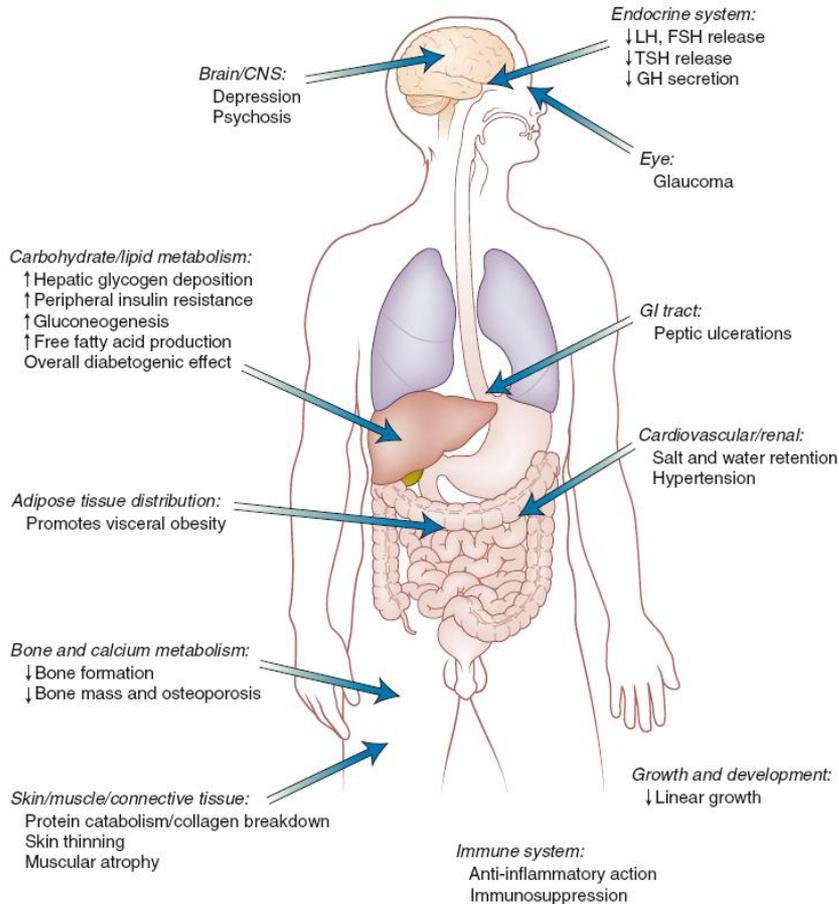


# Daño Endotelial y Respuesta trombótica en el Síndrome de Cushing: Enfoque traslacional

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

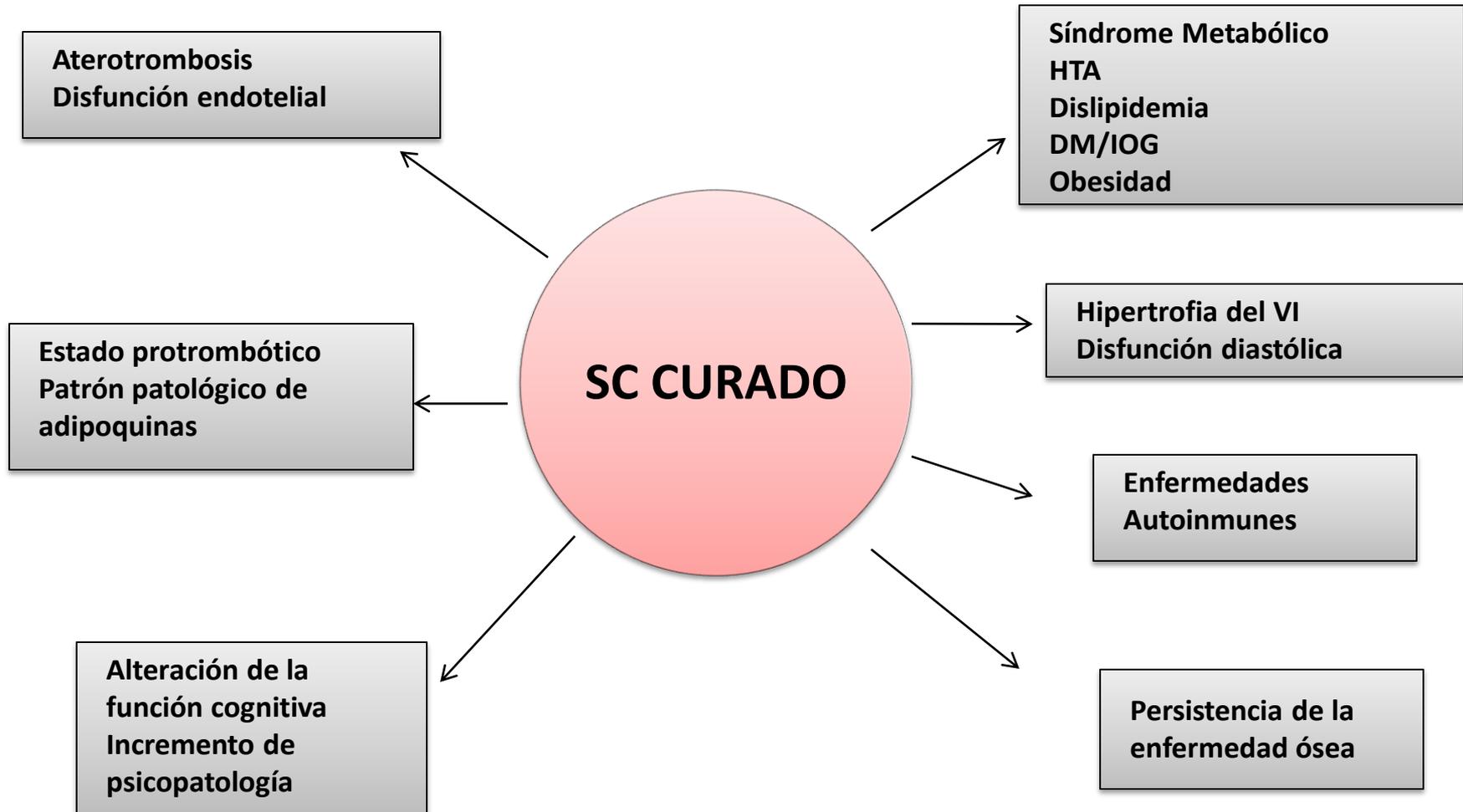
Miopatía proximal

Inmunosupresión: Infecciones

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

# Características del Síndrome de Cushing Curado

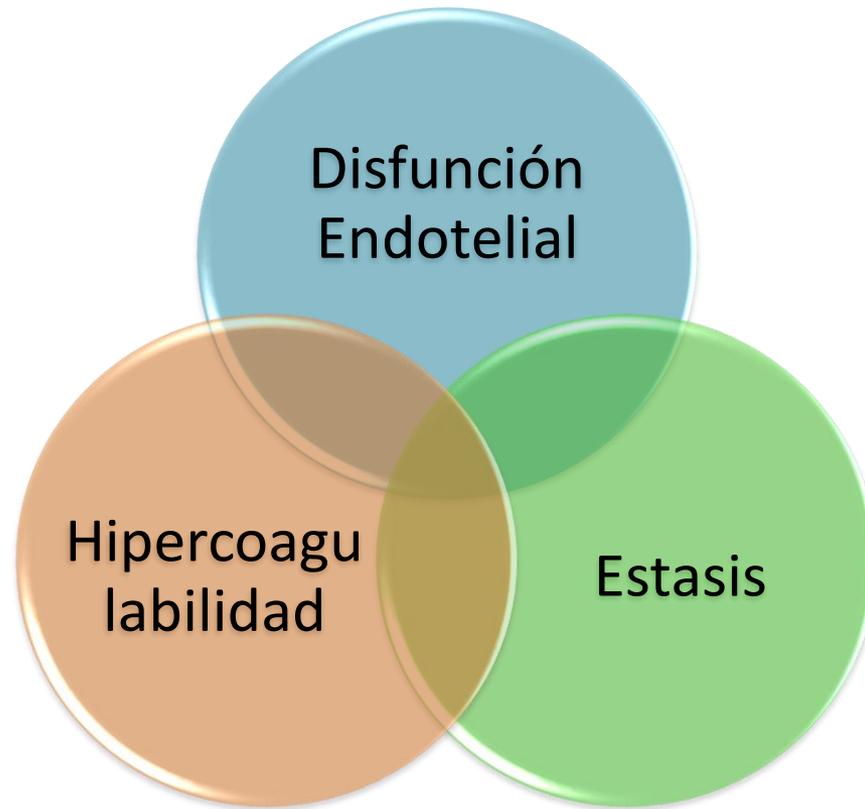
---



# 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.

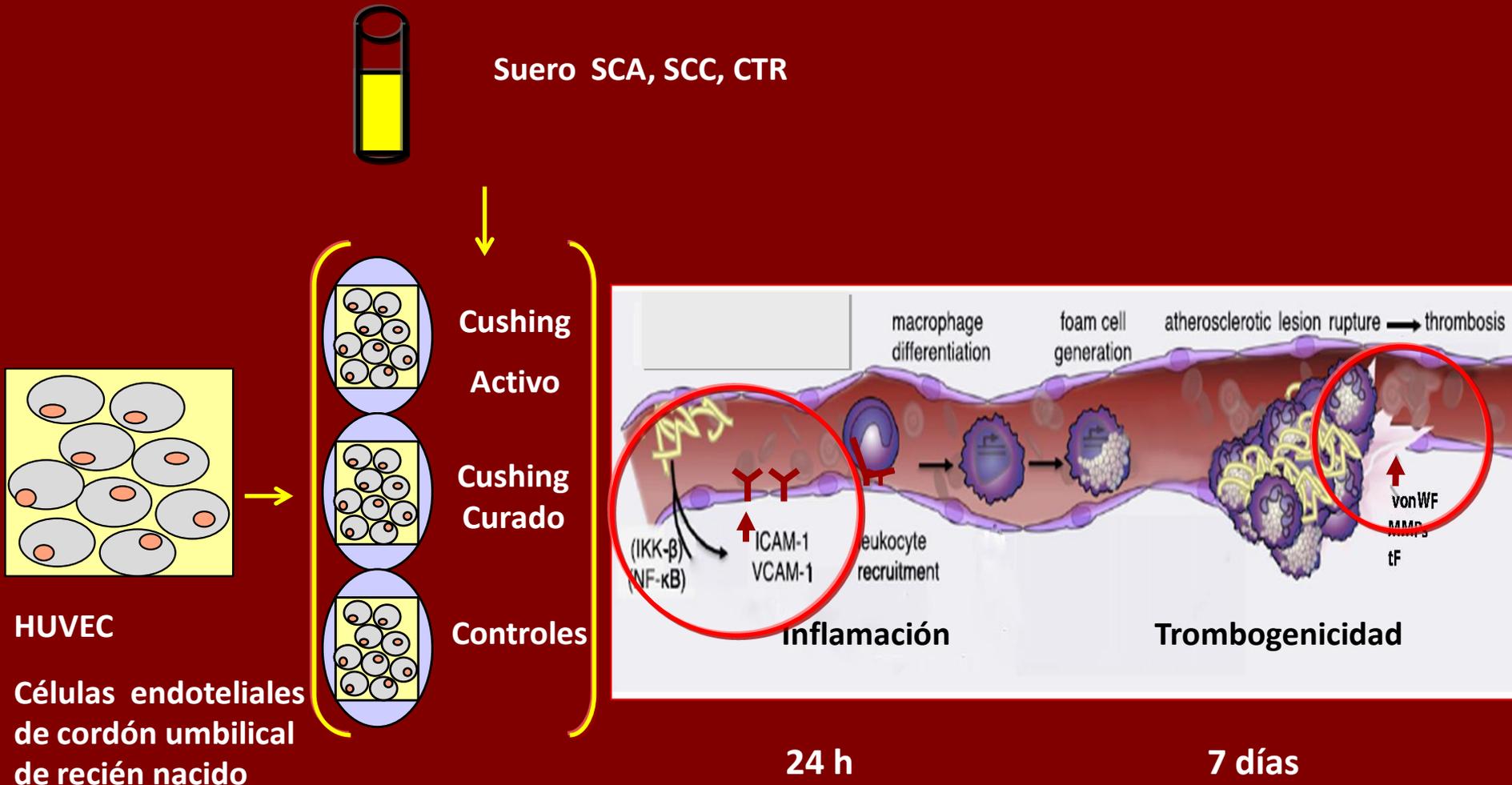
## Estudio In Vivo

- 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)

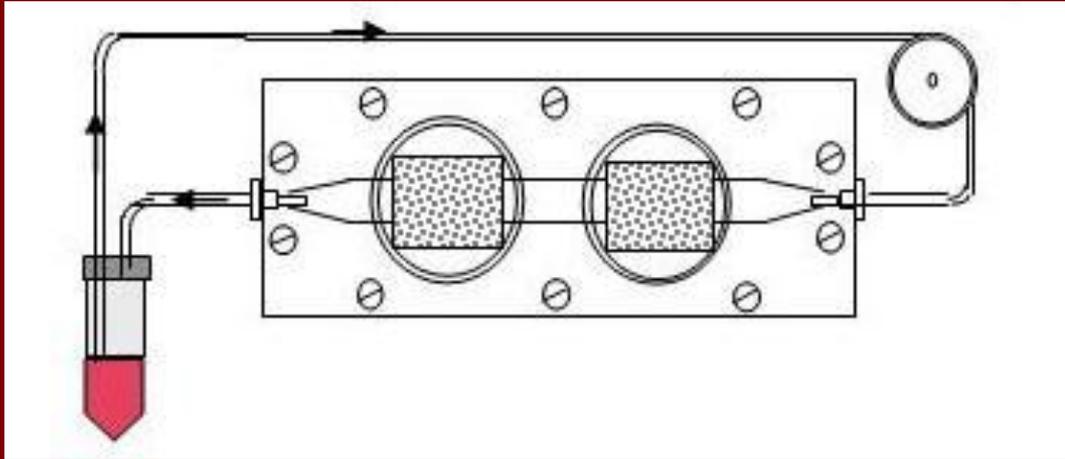
- Respuesta endotelial inflamatoria (ICAM, VCAM) inducida- Estudio en tripletes individuales.
- Trombogenicidad endotelial (FVW) y subendotelial (perfusión y adhesión plaquetaria subendotelial)

# Modelo de Disfunción Endotelial *in vitro*

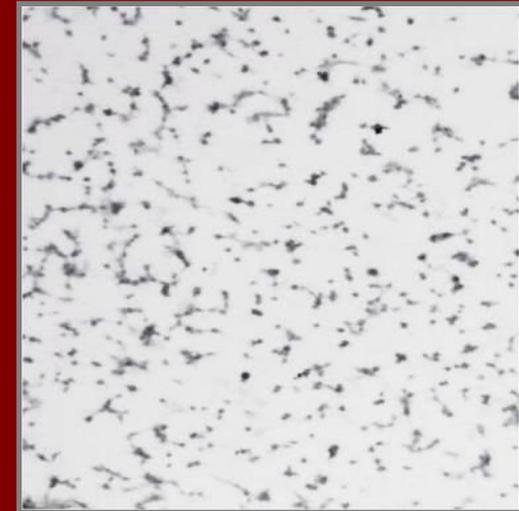


# Trombogenicidad: Adhesión Plaquetaria a la Matriz Subendotelial

*Perfusión*



*Morfometría*



Cushing Activo

Cushing Curado

Controles

# Resultados – Estudio in vivo

## Características basales y datos antropométricos

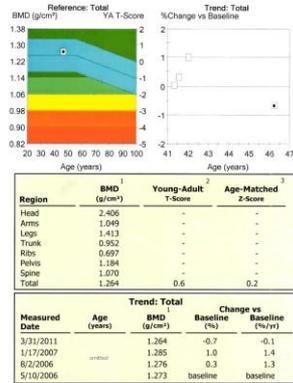
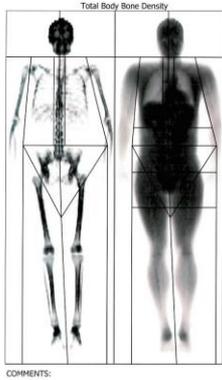
Variables	SC Activo (n:10)	SC Curado (n:10)	Control (n:10)	P value
Edad (años)	37,8±5,7	37,3±6,7	38,3±6,4	0,947
Sexo (V/M)	2/8	2/8	2/8	1
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,5±2,1	26,7±3,5	25,6±3,7	0,761
PC (cm)	91,5±13,8	87,1±13,9	81,6±12,3	0,390
Ratio CC	0,9±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,447
DM2 (%)	2(6,6)	0%	0%	0,159
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	<b>0,009</b>
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	<b>0,001</b>
Leucos (mm3)	8590,0±1475, 3	6857,1±1407, 0	5922,8±1497, 5	<b>0,004</b>
Neutros (mm3)	5880,0±1448, 9	3928,5±116,1	3300,0±1170, 4	<b>0,001</b>

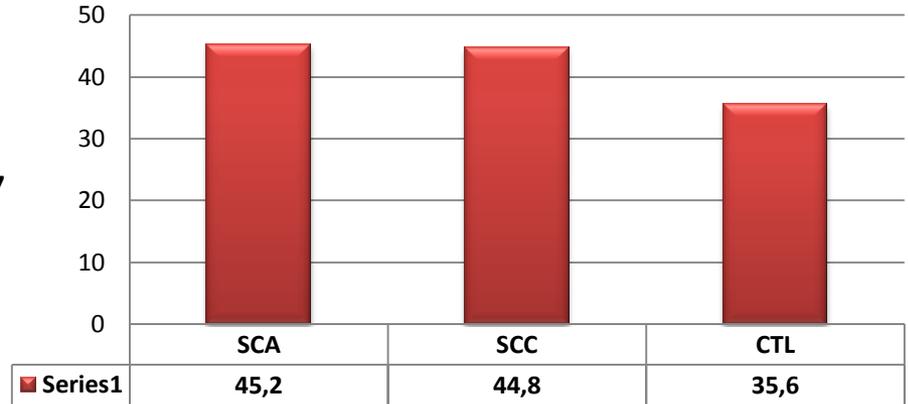
# Resultados – Estudio in vivo: Composición corporal



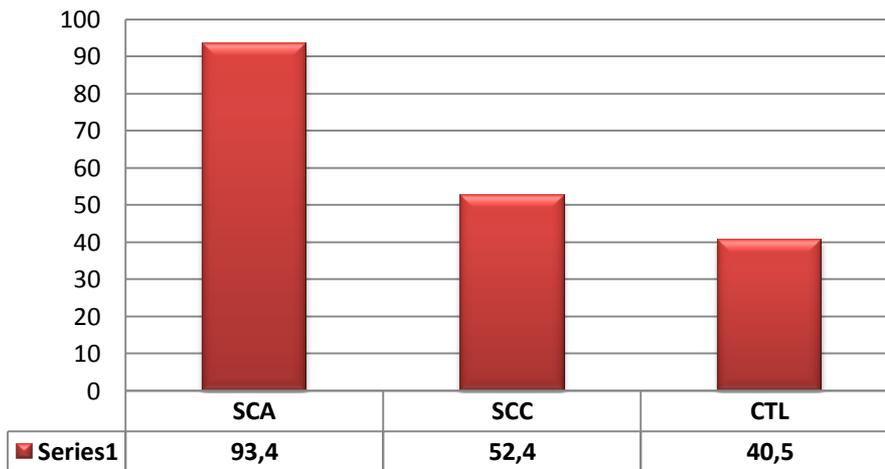
n:10/grupo

p=0,167

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



Distribución Androide de la grasa corporal

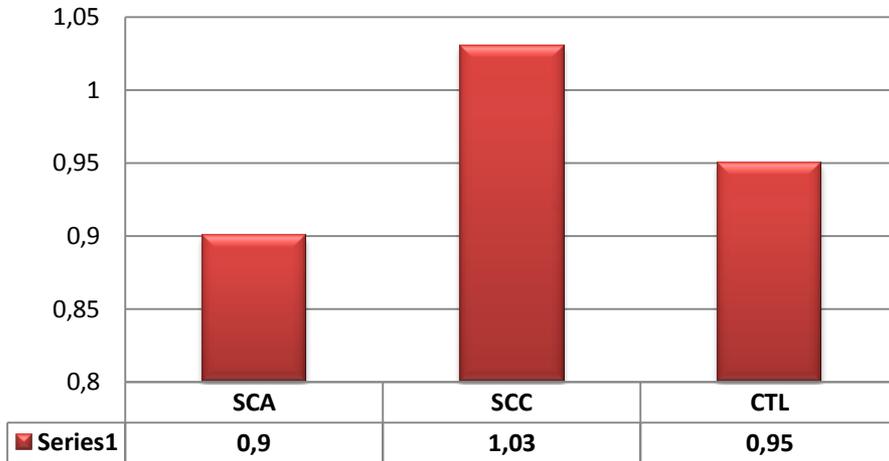


p=0,616

# Resultados – Estudio in vivo: Composición corporal

## Cociente Androide/Ginoide

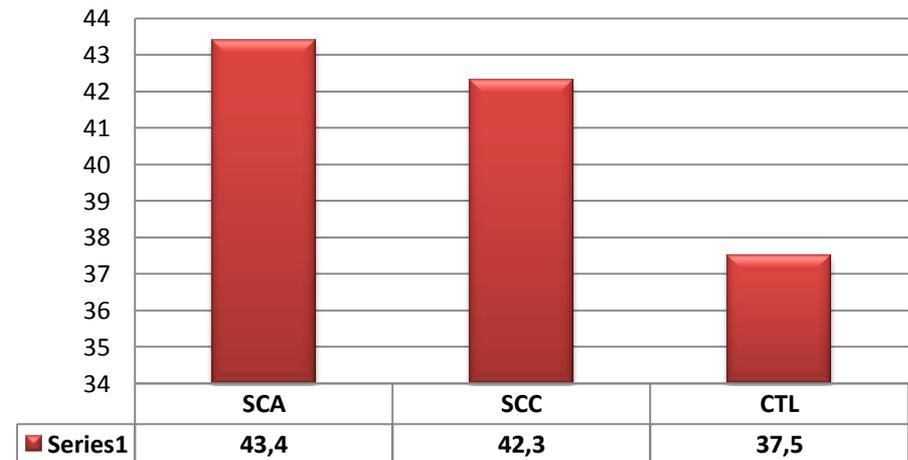
n:10/grupo



p=0,106

## Masa grasa total

p=0,327



# Resultados – Estudio in vivo

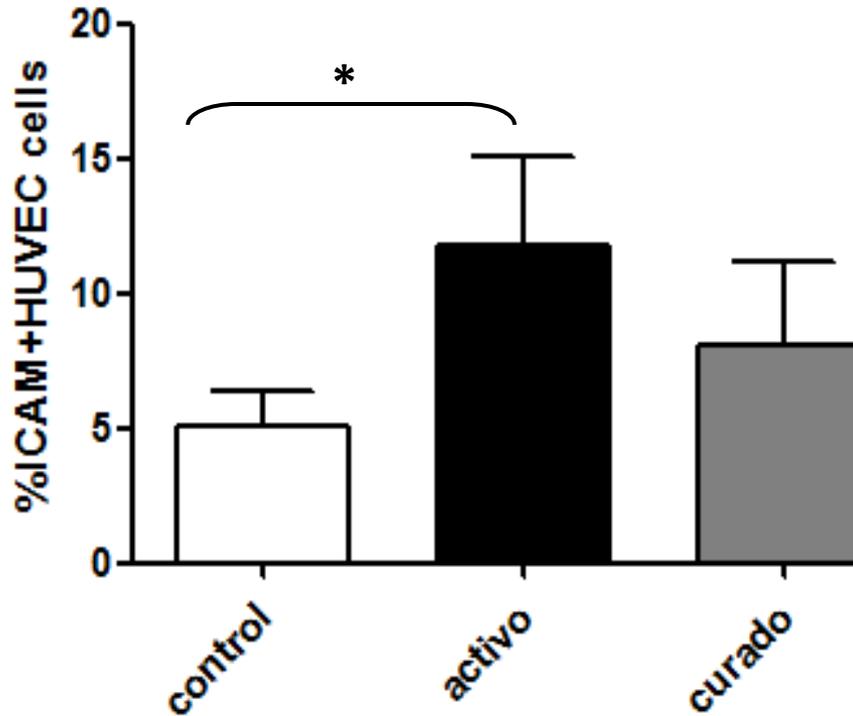
## Disfunción Endotelial e Hipercoagulabilidad

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	<b>0,007</b>
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	<b>0,016</b>

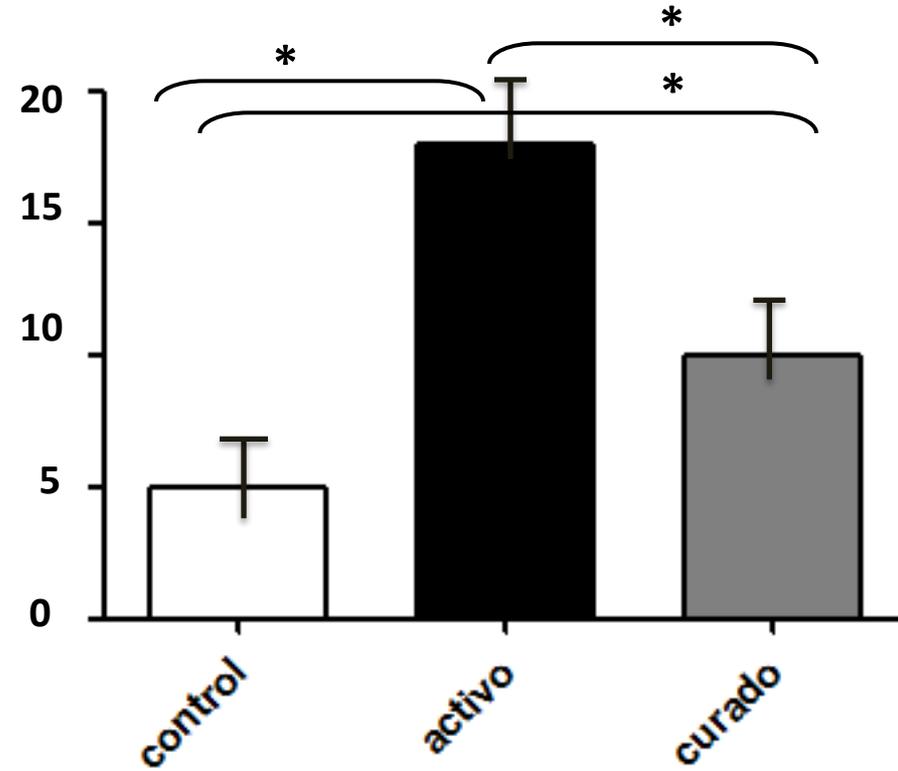
PFA-100 (PFACE/PFACA), BBAD: Diámetro basal del vaso. FMD: Flow mediated dilation

# Estudio In vitro - Activación endotelial: moléculas de adhesión

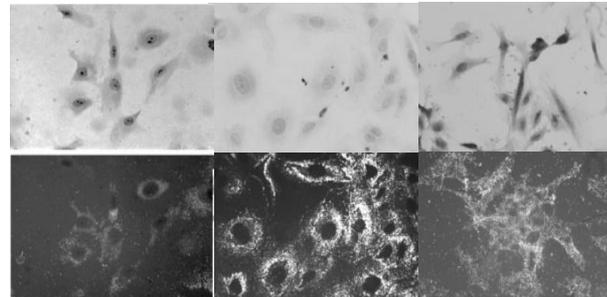
## ICAM-1



## VCAM-1



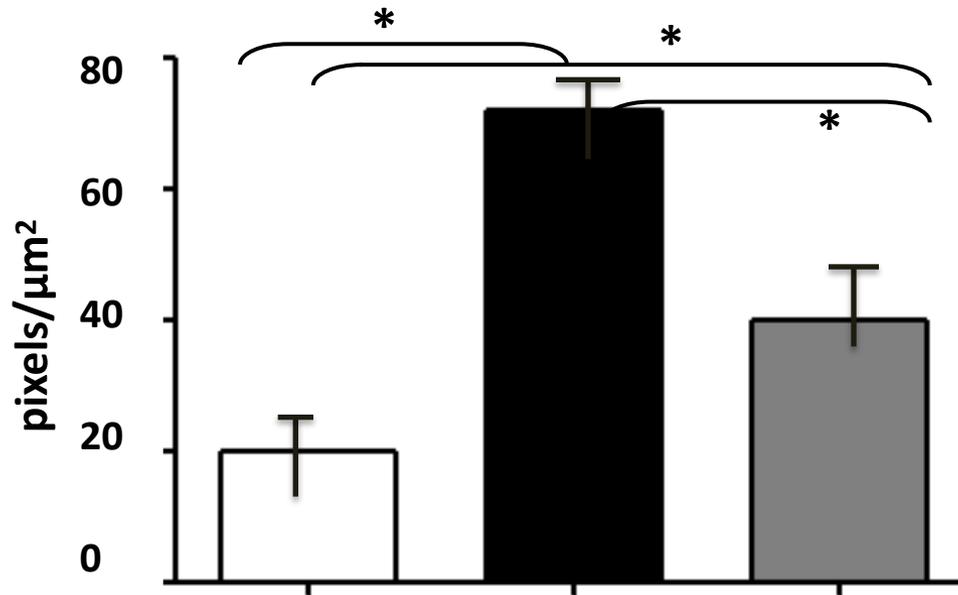
*Inmunofluorescencia*



n=8, tripletes  
Media±SEM  
\* p<0.05

# Estudio In Vitro -Trombogenicidad: factor von Willebrand

**FVW**

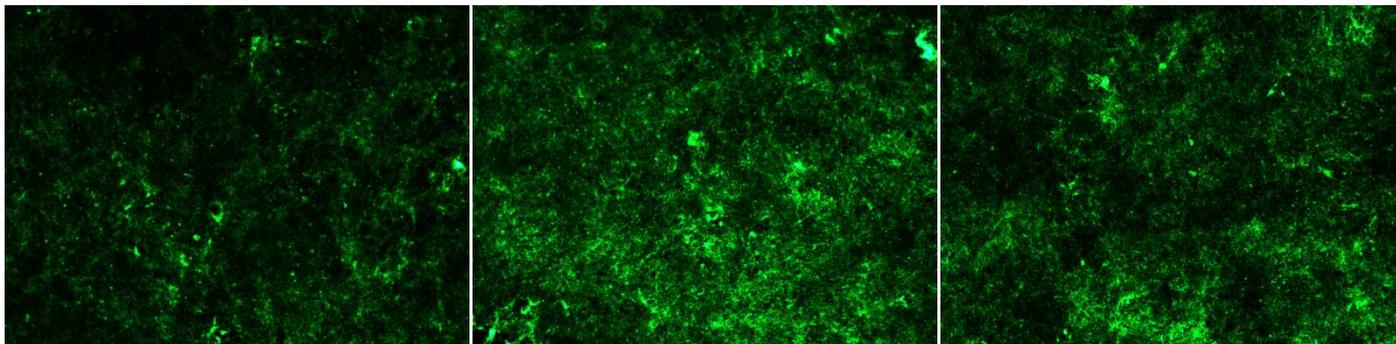


n=8, tripletes  
Media±SEM  
\* p<0.05

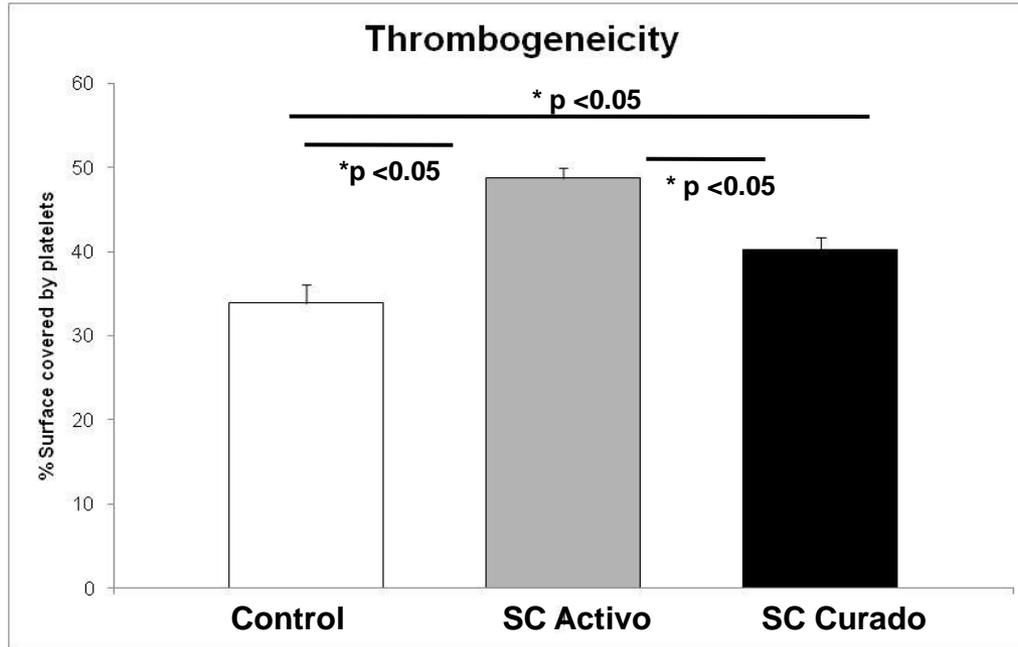
vWF MEC Control

vWF MEC C Activo

vWF MEC C Curado

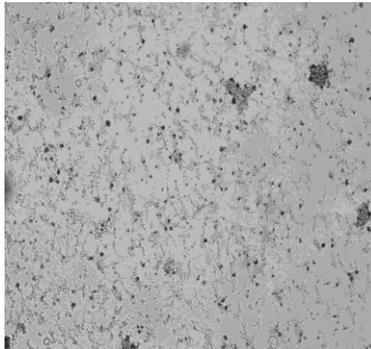


# Estudio In Vitro - Trombogenicidad: Adhesión Plaquetaria a la matriz subendotelial

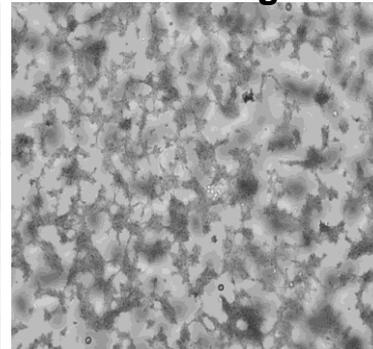
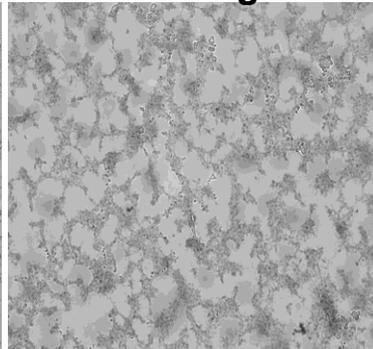


n=8,  
Media±SEM  
\* p<0.05

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.