

TRABAJO ORIGINAL

Prueba de supresión con Dexametasona 1mg en una población de individuos con normopeso, sobrepeso y obesidad: Estudio multicéntrico.

The Overnight 1mg Dexamethasone Test in Healthy Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity: a Multicentric Study.

Pardes, Ester; Belli, Susana; Baña, Fabiana; Contreras, Liliana; Cardoso, Estela; Costa, Liliana; Cornaló, Dora; Leal, Mariela; Martínez, Marcela; Nofal, María Teresa; Ruibal, Gabriela.

Departamento de Suprarrenal. Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Buenos Aires. Hospital Ramos Mejía (EP), Hospital Durand (BS), Hospital de San Isidro (BF), Instituto de Investigaciones Médicas Dr. Alfredo Lanari (CL y CE), Hospital Posadas (CL), Hospital Rivadavia (CD), Hospital Churruca (LM), Hospital Francés (MM), Clínica Bazterrica (NMT) y Hospital Alvarez (RG).

Resumen

La prueba de supresión con dexametasona-1mg oral nocturna evalúa la conservación del mecanismo de reoalimentación negativa normal ejercido por los glucocorticoides sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (H-H-A), siendo ampliamente utilizada en el algoritmo diagnóstico de sospecha de síndrome de Cushing (SC). Pero la concentración de cortisol sérico matinal postinhibición que define la supresibilidad normal ha sido motivo de controversia, con valores variables desde el original ≤ 5 ug/dl (≤ 138 nmol/L) hasta una cifra $\leq 1,8$ ug/dl (≤ 50 nmol/L) últimamente. Asimismo, es controvertida la respuesta en la obesidad, donde está descripta una alteración del eje H-H-A. Por lo tanto, el Departamento de Suprarrenal de SAEM llevó a cabo este estudio multicéntrico con el objetivo de definir la concentración de cortisol sérico obtenida luego de la administración de dexametasona 1mg nocturna, en una población de sujetos sanos de nuestro país con peso normal; concomitantemente, se evaluaron individuos con sobrepeso y con obesidad simple para comparar su respuesta respecto de los sujetos normopeso. Se estudiaron 80 individuos sanos, 60 mujeres y 20 hombres, de 15 a 66 años de edad, que fueron divididos en tres grupos según el índice de masa corporal (IMC): Normopeso, $IMC=19-24,9$ kg/m², n=39; Sobrepeso, $IMC=25-29,9$ Kg/m², n=21; y Obesos, $IMC \geq 30$ kg/m², n=20. Se administró dexametasona 1 mg vía oral a las 23 hs. y se determinó la cortisolemia a las 8hs. de la mañana siguiente. Las determinaciones se centralizaron en un solo laboratorio y fueron realizadas por el equipo de radioinmunoensayo (RIA) de DSL, sensibilidad analítica de 0,5 ug/dl. Paralelamente en 10 sujetos, se determinó la cortisolemia postinhibición en las mismas muestras con otro equipo analítico, RIA-DPC.

Dirección Postal: Hospital Ramos Mejía, División Endocrinología, Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina.

Palabras clave: dexametasona 1 mg supresión cortisol respuesta normal obesidad nugen eje hipotálamo - hipófiso - adrenal

Key words: 1 mg dexamethasone test Nugent normal suppression obesity response hypothamic pituitary adrenal axis

Recibido: mayo de 2007

Aprobado: junio de 2007

Resultados: Los resultados de la cortisolemia postsupresión en los tres grupos estudiados se expresan como $X \pm DS$ (rango): en el grupo normopeso fue de $2,10 \pm 0,77$ ug/dl (0,78-3,40); en el sobrepeso, $1,94 \pm 0,66$ ug/dl (0,96-2,90); y en los obesos, $1,86 \pm 0,63$ ug/dl (0,85-3,30), no observándose diferencias significativas entre los tres grupos estudiados (test de Kruskal Wallis Dunn, $p=0,319$). En los 10 sujetos cuyas muestras fueron simultáneamente analizadas por RIA-DSL y por RIA-DPC, se observaron marcadas diferencias en 8/10, siendo la mediana de cortisol sérico obtenida por RIA-DPC de $0,5 \mu\text{g/dl}$, significativamente menor a la obtenida por RIA-DSL, de $2,2 \mu\text{g/dl}$ (test de Wilcoxon, $p=0,002$).

Conclusiones: Debemos destacar que este es el primer estudio multicéntrico que evalúa la respuesta a la inhibición con dexametasona 1 mg en nuestro medio. En esta primera etapa, demostramos que una concentración de cortisol sérico post 1 mg de dexametasona oral nocturna $\leq 3,4 \mu\text{g/dl}$ ($\leq 93,8 \text{nmol/L}$), determinada por RIA-DSL, caracteriza la respuesta normal de nuestra población de sujetos sanos. Ello es independiente del peso corporal, ya que los sujetos con normopeso, sobrepeso y obesidad suprimieron a valores similares. No se observó falta de supresión en ningún caso estudiado. Por otra parte, dadas las marcadas diferencias de valores halladas en las mismas muestras cuando son analizadas por equipos diferentes de RIA, es fundamental referir los resultados al método y equipo utilizados y estandarizar las pruebas clínicas con la metodología específica empleada en cada laboratorio. (Rev Argent Endocrinol Metab 44:78-85, 2007)

Abstract

The overnight oral dexamethasone test assesses the normal negative feedback of cortisol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (H-P-A) ¹. It is widely used in the screening of Cushing's Syndrome (CS) ^{3,4,5}. But the cut-off values for the normal response remains controversial: originally it was considered as $5 \mu\text{g/dl}$ and in the last years it was reported as $1.8 \mu\text{g/dl}$ ⁴. Likewise, there is no agreement about the suppression values in obesity, where a hyperactivity of the H-P-A axis has been reported. Therefore, the Adrenal Department of the Argentine Society of Endocrinology and Metabolism (SAEM) studied 80 healthy subjects recruited from ten hospitals of Buenos Aires in order to assess the normal response in our population. Sixteen women and twenty men, aged 15-66 years old ($X = 39.2\text{ys}$), were classified into three groups, according to their body mass index (BMI): normal weight, BMI- $19-24.9 \text{kg/m}^2$ ($n=39$); overweight, BMI- $25-29.9 \text{kg/m}^2$ ($n=21$) and obese subjects, BMI $> 30 \text{kg/m}^2$ ($n=20$). They had to be euthyroid and free of corticosteroid treatment, contraceptive pills, hormone replacement therapy, rifampicin and psychotropic drugs at the time of the study. Subjects referring drug abuse, alcoholism, depression, cardiovascular, and renal disorders and, obviously, adrenal diseases were excluded from the study.

Dexamethasone 1mg per os was administered at 11p.m. and blood was withdrawn at 8 a.m. on the next morning to determine plasma cortisol concentration. Determinations were centralized in one laboratory and the RIA-DSL (Diagnostic System Laboratories-radioimmunoassay) was used. Additionally, in ten subjects plasma cortisol was also determined in the same blood samples by another radioimmunoassay kit, RIA-DPC (Diagnostic Products Corporation).

The Kruskal-Dunn test was used to compare the plasma cortisol levels post-1mg dexamethasone among the three groups studied. In the 10 patients whose determinations were made in the same blood samples by two different RIA-kits (DSL and DPC), the Wilcoxon test was used to compare the results of plasma cortisol between RIA-DSL and RIA-DPC.

Results: The results are expressed as $X \pm SD \mu\text{g/dl}$ (range). Plasma cortisol levels after 1mg-dexamethasone were: $2.10 \pm 0.77 \mu\text{g/dl}$ (0.78- 3.40 $\mu\text{g/dl}$) in the normal weight group; $1.94 \pm 0.66 \mu\text{g/dl}$ (0.96-2.90) in the overweight group and $1.86 \pm 0.63 \mu\text{g/dl}$ (0.85-3.30) in the obese subjects (Table I); no significant differences were observed among the three groups ($p=0,319$). According to these results, the cut-off value for plasma cortisol post-dexamethasone in the normal weight subjects was considered as $\leq 3.4 \mu\text{g/dl}$ (93.8nmol/L) using RIA-DSL. Similar suppression values were obtained in the overweight and obese subjects - 2.9 and 3.3 $\mu\text{g/dl}$, respectively. No false positive results were observed, either individually or in each group (Fig 1). In the 10 subjects whose

blood cortisol was simultaneously determined in the same samples by RIA-DSL and RIA-DPC, the median for plasma cortisol was 2.2 ug/dl for the first and 0.5 ug/dl for the latter, respectively, with a significant difference between both RIA kits ($p=0.002$). (Table II).

Conclusions: In this first stage, the present multicentric study shows that a plasma cortisol level post - 1mg dexamethasone suppression of ≤ 3.4 ug/dl (93.8 nmol/L) defines our normal population response, with no significant differences among normal weight, overweight and obese subjects. Furthermore, we wish to point out that the cortisol values must be referred to the method and commercial kits used in each laboratory, since significant differences can be observed in the same blood samples when different kits are used, such as we and other authors have observed. We wish to remark the importance of our study, which is the first in its characteristics in Argentina. Furthermore, in a second stage, we plan to enlarge the sample number and to determine blood cortisol in the same samples by using different methods, in order to obtain a standardized cortisol suppression level. We also plan to study patients with confirmed CS and pseudocushing states in order to assess the sensitivity and specificity of the 1mg-dexamethasone suppression test in our population.

(Rev Argent Endocrinol Metab 44:78-85, 2007)

Introducción

La prueba de supresión con dexametasona-1mg oral nocturna evalúa la conservación del mecanismo de retroalimentación negativa normal ejercido por los glucocorticoides sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (H-H-A)¹. Desde la descripción original de Charles Nugent en 1965² continúa vigente y es considerada como un estudio de primera línea en la evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de Síndrome de Cushing (SC)^{3,4,5}. Sin embargo, la concentración de cortisol sérico que define el valor de supresión normal ha sido motivo de controversia, describiéndose en la literatura desde la cifra inicial de 5 ug/dl (138 nmol/L) hasta 1,8 μ g/dl (50 nmol/l) en los últimos años^{6,7}. Cabe destacar que estos niveles de cortisol sérico han sido obtenidos con diferentes metodologías y está referido que pueden hallarse valores muy diferentes en las mismas muestras cuando se realiza la determinación por distintos métodos⁸.

La sospecha de SC aparece en pacientes que pueden presentar, entre otras características, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, insulinoresistencia y dislipidemia, por lo cual el diagnóstico diferencial entre los portadores de SC y aquellos con fenotipo similar puede ser dificultoso. Siendo la obesidad un motivo frecuente de consulta endocrinológica en nuestro país, se debe mencionar que distintos trabajos han descripto en sujetos obesos y/o con síndrome metabólico alteraciones de la acti-

vidad del eje H-H-A -sin establecer claramente el sitio primario del defecto^{9,10,11,12,13}. Hace más de dos décadas, se propuso que el trastorno residía en el mecanismo de retroalimentación negativa ejercido por el cortisol sobre el eje H-H-A¹⁴, comprobándose posteriormente que la resistencia de estos sujetos a los glucocorticoides era la consecuencia de un defecto central mediado primariamente por la insensibilidad de los receptores a mineralocorticoides- receptores tipo 1 (de unión preferencial a aldosterona) y no por los receptores a glucocorticoides clásicos- tipo 2¹⁵. La literatura internacional, utilizando diferentes niveles de corte de cortisol sérico, describe que 3-13 % de los sujetos obesos no suprimen adecuadamente las concentraciones matutinas de cortisol con el test de Nugent^{16,17,18,19}. En nuestro país, sin embargo, no se han reportado publicaciones sobre el nivel de cortisol sérico alcanzado con este test en la población argentina normal actual. Por lo tanto, el Departamento de Suprarrenal de SAEM ha llevado a cabo este estudio multicéntrico con el objetivo de definir la concentración de cortisol sérico obtenida luego de la administración de 1mg de dexametasona oral nocturna en una población de sujetos sanos con peso normal. Asimismo, se estudiaron sujetos con sobrepeso y obesidad simple para determinar si la supresibilidad del cortisol sérico en estos grupos era similar o diferente a la hallada en los sujetos con normopeso.

Material y Métodos

Se estudiaron 80 individuos sanos, 60 mujeres y 20 hombres, de 15 a 66 años de edad. Se dividió a la población en tres grupos de acuerdo al índice de masa corporal (IMC): Normopeso- IMC: 19-24,9 kg/m², n= 39; Sobrepeso- IMC: 25-29,9 kg/m², n= 21; y Obesos- IMC \geq 30 kg/m², n= 20. Fueron excluidos los sujetos con enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, diabetes, hipertensión arterial, depresión, patología suprarrenal, alcoholismo y drogadicción así como, también, aquellos tratados con glucocorticoides, anovulatorios orales, estrogénoterapia de reemplazo, psicofármacos y drogas de inducción enzimática (ej:rifampicina,hidantoinatos). Además, los individuos debían hallarse eutiroideos al momento del estudio.

Se administró 1mg de dexametasona por vía oral a las 23 hs. y se determinó la concentración del cortisol plasmático a las 8 hs. de la mañana siguiente. Las determinaciones se centralizaron en un mismo laboratorio, y todas las muestras fueron congeladas hasta su determinación. Se utilizó el equipo comercial de radioinmunoanálisis (RIA) de DSL (Diagnostic System Laboratories) para determinar la cortisolemia. La sensibilidad analítica del método fue de 0,5 µg/dl y su coeficiente de variación fue menor al 8 %. Además, en 10 sujetos se determinó paralelamente la cortisolemia en las mismas muestras con otro equipo analítico, RIA-DPC (Diagnostic Products Corporation).

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kruskal-Dunn para comparar los resultados de la concentración de cortisol

plasmático post-1mg de dexametasona en los 3 grupos divididos según IMC. Además, en los 10 sujetos cuyas cortisolemias fueron determinadas paralelamente por dos equipos comerciales diferentes de radioinmunoensayo (DSL y DPC), se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar los resultados.

Resultados

Los resultados de los tres grupos divididos según IMC (normopeso,sobrepeso y obesos) se expresan como media \pm DS. La concentración de cortisol plasmático postsupresión con dexametasona-1 mg en el total de la población evaluada fue de 2,01 \pm 0,68 µg/dl (55,5 \pm 18,8 nmol/l) con un rango de 0,78 a 3,40 µg/dl (21,5 a 93,8 nmol/l). En la Tabla I se muestran los resultados de cada uno de los grupos estudiados, hallándose un valor de 2,10 \pm 0,77 ug/dl (rango:0,78-3,40) en los sujetos con peso normal; un valor de 1,94 \pm 0,66 (0,96-2,90) ug/dl en el grupo con sobrepeso y de 1,86 \pm 0,63 (0,85-3,30) ug/dl en el grupo con obesidad. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos estudiados (p= 0,319) y ningún individuo mostró falta de supresión. En la Figura 1, se muestran los valores individuales de cortisolemia postsupresión en cada uno de los tres grupos estudiados. De acuerdo a estos resultados, se observó que los sujetos sanos con peso normal presentaban un valor de supresión \leq 3,4 ug/dl (93,8nmol/L), suprimiendo los sujetos con sobrepeso y con obesidad a valores de \leq 2,9 (79,75 nmol/L) y \leq 3,3 ug/dl (90,75nmol/L), respectivamente.

En la Tabla II, se observan los valores de cortisolemia postinhibición en las mismas muestras de 10 individuos, utilizando dos equipos comerciales

TABLA 1. Concentración del cortisol plasmático matinal luego de la administración de 1mg de dexametasona nocturna en sujetos con normopeso, sobrepeso y obesos. Los resultados se expresan en media \pm DS. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (p= 0,319).

Cortisol	Normopeso	Sobrepeso	Obesos
µg/dl	2,10 \pm 0,77	1,94 \pm 0,66	1,86 \pm 0,63
nmol/l	58,0 \pm 21,3	53,5 \pm 18,2	51,3 \pm 17,4

TABLA 2. Concentración de cortisol plasmático matinal post-1mg de dexametasona oral nocturna en 10 pacientes, utilizando RIA-DSL y RIA-DPC.

Paciente N°	Cortisolemia DSL µg/dl (nmol/l)	Cortisolemia DPC µg/dl (nmol/l)
1	2,2 (60,7)	0,5 (13,8)
2	1,2 (33,1)	0,5 (13,8)
3	2,8 (77,3)	2,0 (55,2)
4	0,9 (24,8)	0,5 (13,8)
5	2,5 (69,0)	1,0 (27,6)
6	2,8 (77,3)	0,5 (13,8)
7	2,4 (66,2)	0,5 (13,8)
8	1,2 (33,1)	0,5 (13,8)
9	1,9 (52,4)	1,8 (49,7)
10	2,2 (60,7)	1,1 (30,4)
Mediana	2,2 (60,7)	0,5 (13,8)
Rango	0,9-2,8 (24,8-77,3)	0,5-2,0 (13,8-55,2)

diferentes de RIA para su determinación (DSL y DPC). Se observaron marcadas diferencias en 8/10 sujetos. Con RIA-DSL la mediana fue de 2,2 µg/dl, con un rango de 0,9-2,8 ug/dl (24,8-77,3nmol/L) y con RIA-DPC, la mediana de cortisol sérico obtenida fue de 0,5µg/dl (13,8nmol/L), con un rango de 0,5-2,0 ug/dl (1,8-65,2 nmol/L), significativamente menor a la obtenida con RIA-DSL ($p=0,002$).

Discusión

En este primer estudio multicéntrico realizado en nuestro país, se demostró que los sujetos sanos con peso normal alcanzaron niveles de cortisol sérico postsupresión con 1 mg de dexametasona oral nocturna $\leq 3,4\mu\text{g/dl}$ ($\leq 93,8\text{nmol/l}$), utilizando el ensayo comercial RIA-DSL. Asimismo, se demostró que tanto los sujetos con sobrepeso como los obesos suprimieron a concentraciones similares, no hallándose falsos resultados positivos en ninguno de los gru-

pos estudiados.

En la obesidad, los reportes bibliográficos son controvertidos. Hace más de 40 años se describió un aumento de la producción de cortisol debido a la hiperactividad del eje H-H-A²⁰ secundario al incremento en el número de los pulsos de ACTH que son de menor amplitud, particularmente en los individuos con obesidad visceral²¹. La concentración plasmática de ACTH y cortisol, no obstante, se encuentran dentro del rango normal porque también está aumentado el *clearance* metabólico del cortisol en la obesidad. Incluso, otros autores han observado en sujetos obesos concentraciones séricas bajas del cortisol matinal y vespertino, asociadas a concentraciones plasmáticas elevadas de ACTH, en comparación con las obtenidas en individuos sanos normopeso. La reducción de la concentración sérica de cortisol obedecería a una alteración de la actividad de la enzima 11β-hidroxisteroide dehidrogenasa (11β-HSD) tipo 1- fundamentalmente hepática, responsable de la interconversión local de cortisona

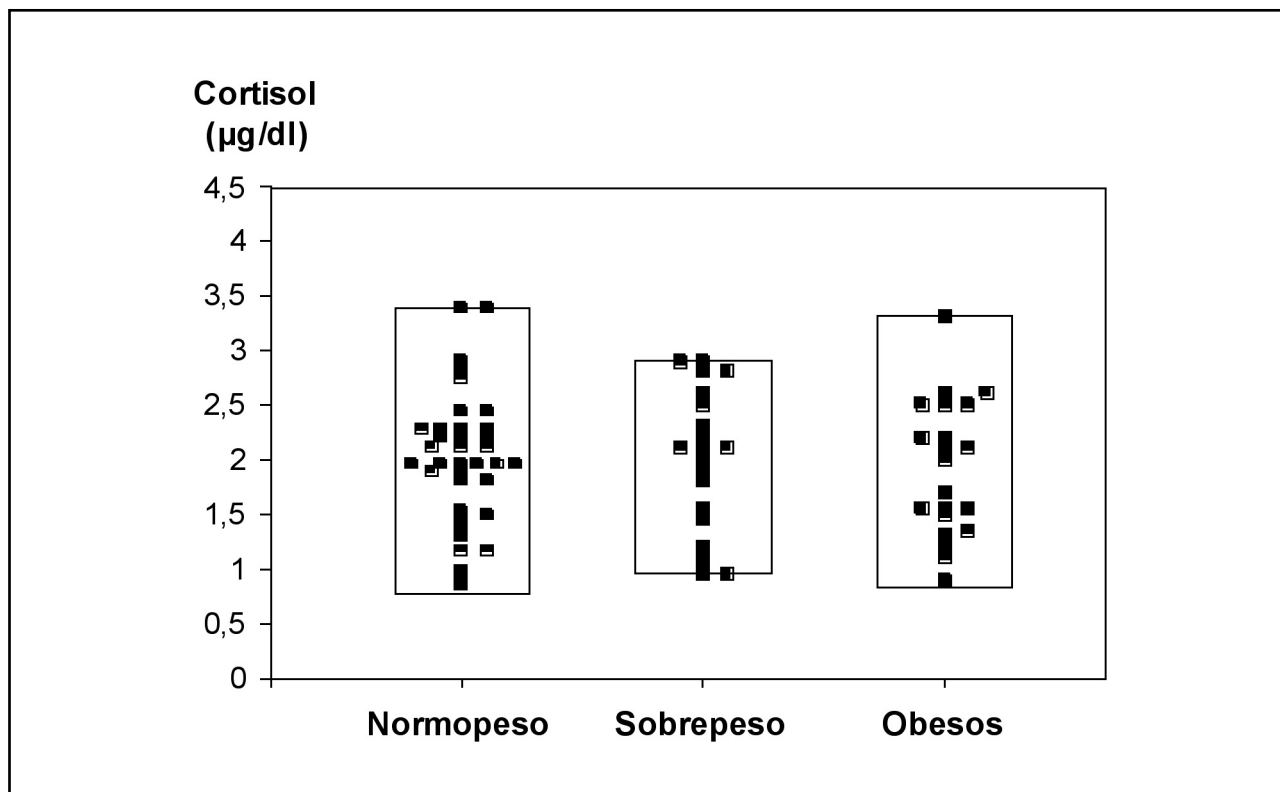


Figura 1: Concentración individual del cortisol plasmático matinal post administración de 1mg de dexametasona nocturna en sujetos con normopeso, sobrepeso y obesos.

a cortisol ²². En los sujetos obesos de nuestro estudio no se evidenció este defecto en la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación negativa ejercido por el cortisol, en concordancia con otros autores que describen la preservación de la sensibilidad del eje H-H-A a la inhibición con dexametasona en individuos obesos ²³. En el presente estudio no se observó ningún resultado falso positivo, quizás debido al limitado número de sujetos estudiados o al valor de corte hallado $\leq 3,4$ ug/dl ($\leq 93,8$ nmol/l)- que es superior al de 1,8 ug/dl (≤ 50 nmol/l) descrito por otros autores. ^{4,7}

Resultó de interés la comparación de las concentraciones de cortisol sérico postsupresión nocturna con dexametasona-1mg en 10 sujetos sanos utilizando dos metodologías comerciales de RIA diferentes, frecuentemente empleadas en nuestro país. Observamos que los niveles de cortisol medidos por RIA-DPC (mediana de 0,5 ug/dl) fueron significativa-

mente menores a los obtenidos por RIA-DSL (mediana de 2,2 µg/dl), $p=0,002$. De aquí surge con claridad la necesidad de referir los resultados al método y equipo utilizados y estandarizar las pruebas clínicas con la metodología específica empleada en cada laboratorio.

En conclusión, reiteramos la importancia de nuestro trabajo por tratarse del primer estudio en sus características que evalúa la inhibición con dexametasona-1mg en nuestro medio y en la actualidad. El presente estudio demostró en esta primera etapa que una concentración de cortisol sérico post-1 mg de dexametasona oral nocturna $\leq 3,4$ µg/dl ($\leq 93,8$ nmol/l), determinado por RIA-DSL, caracteriza la respuesta normal de nuestra población, independientemente del peso corporal. Además, hemos observado marcadas diferencias en los valores de cortisol en las mismas muestras al emplear distintos equipos para su determinación -en concordancia

con la bibliografía que demuestra resultados distintos de acuerdo al método y equipo comercial utilizados. Por ello, consideramos que será importante ampliar la población para efectuar la determinación de cortisol en las mismas muestras por distintos métodos y analizar integralmente los resultados. En una segunda etapa, resultará de interés completar este estudio para incluir a pacientes con síndrome de Cushing confirmado y

aumentar el número de pacientes con pseudocushing, con el fin de definir la sensibilidad y especificidad del test de Nugent en nuestra población.

Agradecimientos:

Deseamos agradecer a la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo por brindar su apoyo para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Aron, D.C.; Findling, J.W.; Tyrrell, J.B. Glucocorticoids and adrenal androgen. In Greenspan FS. and Gardner DG (Eds). Basic Clinical Endocrinology. USA, Lange Medical Books/Mc Graw Hill, pp362-413, 2004.
2. Nugent, C.A.; Nichols, T.; Tyler, F.H. Diagnosis of Cushing's Syndrome. Single dose dexamethasone test. Arch Intern Med 116:172-6,1965.
3. Findling, J.W.; Raff, H. Screening and Diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 34:385-402, 2005.
4. Arnaldi, G.; Angeli, A.; Atkinson, A.B. y col. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab.88:5593-5602, 2003.
5. Liu, H.; Crapo, L. Update on the diagnosis of Cushing Syndrome. The Endocrinologist 15: 165-179, 2005.
6. Wood, P.J.; Barth, J.H.; Freedman, D.B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome-recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. Ann Clin Biochem 34:222-9,1997.
7. Newell-Price, J.; Trainer, P.; Besser, G.M. y col. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing' syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19:647-72,1998
8. Odagiri, E.; Naruse, M.; Terasaki, K. y col. The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. Endocrine J. 51:295-302, 2004.
9. Findling, J.W.; Raff, H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 30 :729-47,2001.
10. Kopelman, P.G. Is the hypothalamic-pituitary-adrenal axis really hyperactivated in visceral obesity? J. Endocrinol Invest 22: 76-9, 1999.
11. Peeke, P.M.; Chrousos, G.P. Hypercortisolism and obesity. Ann NY Acad Sci 771: 665-676, 1995.
12. Pasquali, R.; Cantobelli, S.; Casimirri, F. y col. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. J Clin Endocrinol Metab 77: 341-346, 1993.
13. Douyon, L.; Schteingart, D.E. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. Endocrinol Metab Clin North Am. 31:173-89, 2002.
14. Strain, G.W.; Zumoff, B.; Kream, J. y col. Sex difference in the influence of obesity on the 24 hr mean plasma concentration of cortisol. Metabolism 31: 209-12, 1982.
15. Jessop, D.S.; Dallman, M.F.; Fleming, D. y col. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. J. Clin Endocrinol Metab 86: 4109-14, 2001.
16. Contreras, L.N.; Cardoso, E.; Lozano, M.P. y col. Detección de Síndrome de Cushing Preclínico en pacientes con sobrepeso y Diabetes Mellitus tipo 2. Medicina (BsAs) 60:326-30, 2000.
17. Baxter, J.D. y Tyrrell, J.B. The adrenal cortex. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE y Frohman LA (Eds). Endocrinology & Metabolism. Mc Graw-Hill Book Company, Philadelphia. pp 511-650, 1987.
18. Catargi, B.; Rigalleau, V.; Poussin, A. y col. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 88: 5808-13, 2003.
19. Ness-Abramof, R.; Nabriski, D.; Apovian, C.M. y col. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese. Obes Res.10:1217-21, 2002.

20. **Kokkoris, P.; Pi-Sunyer, F.X.** Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 4: 877-90, 2003.
21. **Findling JW, Raff H.** Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30: 729-43, 2001.
22. **Walker, B.R.** Steroid metabolism in Metabolic Syndrome X. In *Clinical Endocrinology & Metabolism. Disorders of Steroid Metabolism.* Seckl JR & Walker BR (Eds). BailliereTindall, London, 2001; 15 (1) 61-78.
23. **Pasquali, R.; Ambrosi, B.; Armanini, D. y col.** Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 166-75, 2002.