

Conclusiones
El riesgo de DM disminuye con el consumo de café
No encuentran relación entre consumo de café y DM
No encuentran relación entre consumo de café y DM
El consumo de café se asocia con bajo riesgo de diabetes
El riesgo de diabetes disminuye con el consumo de café
El alto consumo de café se relaciona con un riesgo reducido de DM e IGT
El consumo de café se asocia a glucemias e insulinemias más bajas tras una SOG
Hay una relación inversa entre consumo de café y prevalencia de hiperglucemia en ayunas
El café se relacionó de manera inversa con el riesgo de presentar diabetes o intolerancia a la glucosa
Relación directa entre el consumo de café y té, y la insulinosensibilidad pero no con la insulino secreción

ción la temperatura que alcanza la infusión puede ser mayor que utilizando otros métodos y, por tanto, los componentes resultantes pueden ser distintos<sup>19</sup>.

En un estudio transversal llevado a cabo en España con 1.020 sujetos, las personas que toman habitualmente café (al menos una taza al día) presentan glucemias e insulinemias tras una sobrecarga oral de glucosa inferiores que aquellos que no toman nunca café<sup>20</sup>. En la misma línea, Isogawa et al<sup>21</sup>, también en un estudio transversal, demuestran que hay una relación inversa entre consumo de café (como café o convertido a consumo de cafeína) y prevalencia de hiperglucemia en ayunas, tras ajustes por sexo, edad, antecedentes de diabetes e IMC. Esto no sucede con la ingesta de otras bebidas con cafeína, como el té. La relación que encuentran es más fuerte con la cafeína del café solo que con el total de cafeína (la del café más la del té). Por tanto, según concluyen los autores, o no es la cafeína la que protege de la diabetes o valoran mal la cafeína del té.

En un estudio transversal realizado en Suecia sobre cerca de 8.000 sujetos<sup>22</sup>, el consumo de café se relacionó de manera inversa con el riesgo de presentar diabetes o intolerancia a la glucosa (ya conocida o diagnosticada durante el estudio por medio de SOG). Sin embargo, mientras que en las mujeres con tolerancia normal a la glucosa el consumo de café se asocia a un riesgo reducido de resistencia a la insulina (HOMA), en los sujetos con diabetes y en las mujeres con into-

lerancia a la glucosa, el alto consumo de café (más de 5 tazas diarias) se relacionaba de manera inversa con la sensibilidad o la insulina y la función de célula beta (HOMA), resultados que indican la posible existencia de una interacción entre la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, el sexo y el consumo de café.

Sin embargo, en otro estudio se ha observado una relación directa entre el consumo de café y té y la sensibilidad a la insulina pero no con la insulino secreción medidas por medio de un pinzamiento<sup>23</sup>.

También en Suecia, el seguimiento de una pequeña cohorte de mujeres ha demostrado una relación inversa entre consumo de café e incidencia de diabetes. En este estudio, el consumo de café se relaciona con los valores de colesterol y triglicéridos séricos<sup>24</sup>.

En la tabla 1 se presenta un resumen de las características más relevantes de los estudios comentados.

## EFFECTOS DEL CAFÉ EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La mayor parte de los trabajos estudian el efecto de la administración aguda de cafeína en la respuesta a una prueba de tolerancia a la glucosa. Los efectos del café, como tal, se han estudiado sobre todo en los años sesenta y setenta, aunque ahora este tipo de estudios está cobrando gran interés debido a los resultados de los estudios de cohortes.

En un estudio de intervención sin grupo control<sup>25</sup>, el consumo incrementado de café durante 14 días reduce la glucemia, mientras que la sustitución de café normal por descafeinado durante 20 días no afecta a la glucemia. Sin embargo, en 2 experimentos controlados con altas ingestas de café durante 2 a 4 semanas se ha encontrado un incremento en la insulinemia pero no en la glucemia, lo que parece indicar un aumento de la resistencia a la insulina<sup>26</sup>. El estudio indica también que dentro de un período de 4 semanas se induce tolerancia a los efectos en la glucemia basal, pero no a los efectos sobre la noradrenalina y la liberación de ácidos grasos libres.

Al administrar a sujetos con diabetes tipo 2 una taza de café soluble junto con una dosis de glucosa por vía intravenosa, las curvas de glucemia resultantes son más elevadas que si se administra agua junto con la dosis de glucosa<sup>27</sup>; sin embargo, no se encuentran diferencias significativas en las curvas de insulinemia. Lo contrario sucede en sujetos normales tras una sobrecarga oral de glucosa administrada con y sin café: el café produce glucemias significativamente más bajas a los 30 y 60 min de la SOG, similares a los 120-180 min y no se aprecian diferencias en la insulinemia ni en el valor de ácidos grasos libres<sup>28</sup>, aunque estos son más elevados que el grupo control a los 180 min de la SOG, cuando los efectos supresores de la glucosa sobre la lipólisis desaparecen. Estos autores especulan que la ingestión de café podría influir en las

hormonas gastrointestinales, secretina, pancreozimina o *glucagon like peptide* (GLP).

Este aspecto no se ha estudiado hasta que recientemente Johnston et al<sup>29</sup> han evaluado específicamente la influencia del café sobre el sistema incretor de la insulina por medio de la ingesta en sujetos sanos de glucosa con y sin café. Estos autores hallaron que la ingesta de café, con y sin cafeína, atenúa significativamente la secreción posprandial de GIP, elevando los valores de glucemia (el café con cafeína), sin alterar la concentración de insulina. Estos datos sugieren que el café disminuye la tasa de absorción intestinal de glucosa. Además se produce un significativo aumento tardío del GLP-1 con la ingesta de café descafeinado, compatible con una absorción de glucosa más tardía, efecto que puede deberse al ácido clorogénico presente en el café. Las diferencias halladas en los perfiles de glucosa, insulina y hormonas intestinales confirman las potentes acciones de la cafeína y sugieren que el ácido clorogénico tiene un efecto antagonista sobre el transporte de la glucosa.

### *El café descafeinado y la diabetes*

No hemos hallado ningún estudio que evalúe como principal objetivo la relación entre el consumo de café descafeinado y la diabetes. En las cohortes estudiadas por Salazar-Martínez et al<sup>16</sup> se encontró un cierto efecto protector que no llegaba a ser estadísticamente significativo, pero en el resto de los estudios no se examina el consumo de descafeinado o éste es demasiado bajo como para poder obtener conclusiones válidas. La determinación de la relación entre el café descafeinado y la enfermedad está dificultada, no sólo por el bajo consumo de éste en la población general, sino porque suele ser un sustituto del café con cafeína en sujetos dietéticamente intervenidos por enfermedades metabólicas o cardiovasculares.

La ingestión de café descafeinado con una carga de glucosa oral disminuye la secreción de GIP y aumenta la de GLP-1, sin cambiar los valores de glucemia e insulinemia respecto a un control sin café<sup>29</sup>.

### **Sustancias del café activas sobre el metabolismo de la glucosa**

#### *Ácido clorogénico*

Es un compuesto fenólico que se encuentra en gran variedad de plantas, que *in vitro* se comporta como antioxidante y quelante. Algunos de sus derivados son agentes hipoglucémicos y pueden afectar al metabolismo lipídico<sup>1</sup>.

En ratas Zucker obesas, hiperlipémicas y resistentes a la insulina, el tratamiento crónico con ácido clorogénico aumenta la tolerancia a la glucosa y disminuye los lípidos plasmáticos y tisulares<sup>30</sup>. Se ha demostrado que reduce la absorción de glucosa y el estrés oxidativo *in vitro*, e inhibe la hidrólisis de la glucosa 6-fosfato, un inhibidor específico de la glucosa 6-fosfato translocasa<sup>31</sup>, efecto que podría reducir la liberación de glucosa por el hígado por inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis.

Aunque no se ha estudiado, el ácido clorogénico podría interferir con la alfa-glucosidasa, ya que se ha descrito cómo diversos compuestos fenólicos actúan como inhibidores de esta enzima<sup>32</sup>.

#### *Magnesio*

El magnesio es un cofactor de muchas enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa, y tiene un importante papel en la acción de la insulina. Las concentraciones de magnesio intracelulares son bajas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o con hipertensión, y existe en las personas con diabetes una relación inversa entre el magnesio plasmático y el valor de resistencia a la insulina<sup>33</sup>. El magnesio mejora la sensibilidad a la insulina y su secreción y su ingesta se asocia a riesgo bajo de diabetes mellitus tipo 2.

El estudio de una gran cohorte ha demostrado una relación inversa entre la ingesta de magnesio y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus<sup>34</sup>, similares resultados ha encontrado Song et al<sup>35</sup>, aunque sólo en mujeres con IMC superior a 25.

#### *Ácido cafeico*

Es un compuesto fenólico que se encuentra tanto en el café como en otros muchos vegetales. Su administración aguda a ratas diabéticas o insulinoresistentes provoca una disminución inmediata de la glucemia, pero no se observa efecto alguno en ratas normales<sup>36</sup>. También reduce la hiperglucemia de ratas insulinoresistentes a las que se administra una sobrecarga de glucosa y, puesto que otro efecto demostrado es el aumento de captación de glucosa por adipocitos en cultivo, posiblemente su mecanismo de acción esté basado en un aumento en la utilización de la glucosa por los tejidos.

#### *Cafeína*

La cafeína es una de las sustancias farmacológicamente activas consumidas con más frecuencia. Además de en el café, se encuentra en el té, el chocolate y las bebidas de cola, y forma parte de muchos medicamentos de uso común (p. ej., anticatarrales). En una revisión reciente se ha puesto de manifiesto que en la población sana una ingesta moderada de cafeína (hasta 400 mg/día) no se asocia con efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, sobre el balance de calcio, alteraciones del comportamiento en adultos e incremento de la incidencia de cáncer<sup>37</sup>. Sin embargo, aunque no se ha demostrado que tenga efectos perniciosos sobre la fertilidad, la evidencia en la bibliografía parece indicar un cierto riesgo para mujeres en edad fértil y niños, que deberían moderar su consumo<sup>37</sup>.

Los efectos de la cafeína sobre el sistema cardiovascular son los mejor estudiados. La ingesta aguda de

cafeína incrementa la presión arterial, y esta respuesta es mayor en los sujetos ya hipertensos<sup>38</sup>. Los estudios controlados a largo plazo (varias semanas) demuestran también una asociación entre la ingesta de café y un incremento de la presión arterial, especialmente la sistólica<sup>39</sup>, pero los estudios epidemiológicos de asociación entre ingesta de cafeína e hipertensión obtienen resultados contradictorios<sup>38,39</sup>.

La cafeína posee 2 efectos moleculares: es antagonista no selectivo de los receptores de adenosina e inhibe la fosfodiesterasa en diversos tejidos, como el músculo, o el sistema nervioso, adiposo e hígado. Debido a ello posee múltiples efectos, parte de los cuales podrían ser directos sobre los tejidos, mientras que otros podrían estar mediados por sus efectos sobre las catecolaminas. Es difícil identificar los efectos deletéreos a la cafeína por 3 razones<sup>40</sup>:

1. Los receptores de adenosina están muy ampliamente distribuidos y su activación provoca una multitud de efectos a veces contradictorios. Posiblemente, la disminución de la sensibilidad a la insulina producida por la cafeína en algunos estudios esté mediada por sus efectos sobre las catecolaminas<sup>41</sup>.

2. La adenosina es una sustancia con acción contrarreguladora cuya importancia es mayor cuando sus concentraciones intersticiales aumentan (durante isquemia o estrés) y tiene menos importancia en reposo.

3. Existe un fenómeno de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la cafeína<sup>42</sup> cuando se toma de manera continuada posiblemente explicada por un aumento en el número de los receptores de adenosina. La ingesta crónica conduce a tolerancia en 1 a 4 días. No hay efectos a largo plazo y, tras 7 días de ingesta, la retirada no produce síndrome de abstinencia.

Esta inducción de tolerancia podría explicar la disparidad entre los efectos agudos de la cafeína y la ausencia de consecuencias deletéreas que se ponen de manifiesto en los estudios epidemiológicos.

Parece que la cafeína deteriora la tolerancia a la glucosa en personas con diabetes y disminuye la sensibilidad a la insulina en personas sanas cuando se consume "agudamente". Durante un pinzamiento la cafeína disminuye la captación de glucosa mediada por insulina en reposo y el almacenaje de hidratos de carbono<sup>43</sup>.

La ingestión de cafeína produce un incremento de ácidos grasos libres, glicerol y epinefrina basales pero al iniciar una sobrecarga oral de glucosa estos parámetros disminuyen hasta alcanzar los valores de los resultados del placebo<sup>44</sup>. En la SOG con cafeína las áreas bajo las curvas de insulina, péptido C y glucosa son mayores. Estos autores concluyen que la ingesta de cafeína provoca insulinoresistencia<sup>44</sup>.

Thong y Graham<sup>45</sup> proponen que los efectos antagonistas de la cafeína sobre la insulina *in vivo* están mediados por la elevación de la adrenalina, más que por el antagonismo con los receptores de adenosina. Por tanto, la tolerancia que se induce sobre la secreción de

epinefrina podría explicar también la aparición de una tolerancia a largo plazo a la inducción de efectos insulinoresistentes por la cafeína.

Aunque en algunos antiguos trabajos se han encontrado glucemias basales más bajas en sujetos normales o con diabetes cuando se les administraba cafeína<sup>46</sup>, trabajos más recientes ha demostrado que la cafeína no afecta a los valores en ayunas de glucosa e insulina, pero eleva la glucemia e insulinemia posprandial<sup>47</sup>, efecto comprobado en diversos trabajos tanto con sujetos con diabetes<sup>48</sup>, como en sujetos no diabéticos obesos o delgados<sup>48,49</sup>. Por otra parte la cafeína no parece afectar los niveles de glucosa e insulina en ausencia de adrenalina<sup>50</sup>, o inhibiendo su acción por medio de bloqueadores beta<sup>51</sup>, lo que parece indicar que el efecto de la cafeína sobre el metabolismo glucídico es más bien a través de las catecolaminas y no por su acción sobre los receptores de adenosina.

Por otra parte, la cafeína estimula la producción de ácidos grasos libres tanto a través de la epinefrina como de su efecto antagónico sobre la supresión de la lipólisis inducida por adenosina, lo que puede contribuir a una cierta insulinoresistencia periférica.

La disminución de la sensibilidad a la insulina se podría revertir con el uso crónico de la cafeína. Sin embargo, debido a que la aparición de tolerancia se correlaciona con la vida media de la cafeína en sangre, y esta es variable según los sujetos, puede que no se desarrolle tolerancia en sujetos que metabolizan rápidamente la cafeína. Y, además, puede suceder que no todos los efectos de la cafeína estén sujetos a tolerancia.

El ejercicio reduce los efectos deletéreos de la cafeína sobre la acción de la insulina en el músculo<sup>52</sup>, efectos relacionados con elevadas concentraciones de epinefrina y adenosín monofosfato cíclico (AMPC) en el músculo.

En ratones hiperglicémicos y obesos la inyección de cafeína intensifica los síntomas de diabetes<sup>53</sup> pero el mismo tratamiento en ratones delgados provoca hipoglucemia.

La cafeína activa el metabolismo energético promoviendo la liberación de catecolaminas. Se ha probado, en ratones, que la cafeína incrementa la tasa metabólica y la termogénesis en el tejido adiposo marrón y activando las UCP en el tejido adiposo así como en el músculo<sup>54</sup>.

Aunque la cafeína estimula el gasto energético, la oxidación grasa, la movilización de glucógeno muscular y la liberación de ácidos grasos libres (lipólisis), en los estudios epidemiológicos el consumo de café no se asocia a un menor IMC<sup>16</sup>, incluso en el estudio de Tuomiletho<sup>17</sup> se asocia a una cifra mayor. Posiblemente esto se deba a que los efectos agudos de la cafeína son transitorios y no pueden ser extrapolados a los efectos de la ingesta continuada.

Estudios *in vitro* han demostrado que la cafeína puede estimular la secreción de insulina por la célula  $\beta_{55}$  probablemente a través de la activación de los canales de calcio del retículo plasmático<sup>56</sup>.

## CONCLUSIONES

Las relaciones entre el consumo de café y el riesgo de presentar diabetes mellitus están lejos de ser establecidas definitivamente. Posiblemente, la relación entre el consumo de café y la salud esté condicionada no sólo por la presencia de sustancias bioactivas en el café (que además poseen, por ejemplo, efectos opuestos sobre el metabolismo glucídico), sino también por la forma de preparar la bebida (filtrado, hervido, expreso, instantáneo, natural o torrefacto), que altera su composición final, y por otro lado, por la asociación entre el consumo de café y otros hábitos dietéticos o no (ingesta de alcohol, tabaquismo, actividad física, incluso costumbre de dormir la siesta) que pueden influir de manera directa en los aspectos de la salud en los que también parecen influir los componentes del café.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gutierrez A. Café, antioxidantes y protección de la salud. *Medisan*. 2002;6:72-81.
2. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Caffeinated coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;147:999-1004.
3. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Gentile A, Tavani A. Decaffeinated coffee and acute myocardial infarction. A case-control study in Italian women. *Ann Epidemiol*. 1993;3:601-4.
4. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Kokkinos P, Toutouzias P, Stefanadis C. The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *J Nutr*. 2003;133:3228-32.
5. El-Khairi L, Ueland PM, Nygard O, Refsum H, Vollset SE. Lifestyle and cardiovascular disease risk factors as determinants of total cysteine in plasma: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:1016-24.
6. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G, et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:136-43.
7. Urgert R, Schulz AG, Katan MB. Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:149-54.
8. Happonen P, Voutilainen S, Salonen JT. Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. *J Nutr*. 2004;134:2381-6.
9. Tavani A, Bertuzzi M, Gallus S, Negri E, La Vecchia C. Risk factors for non-fatal acute myocardial infarction in Italian women. *Prev Med*. 2004;39:128-34.
10. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Caffeinated coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;147:999-1004.
11. Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol*. 1999;149:162-7.
12. Casiglia E, Mormino P, Spolaore P, Maschio O, Cernetti C, Costa F, et al. Cardiovascular effects of coffee consumption in the aged: the CASTEL epidemiologic study. *Cardiologia*. 1990;35:827-32.
13. Van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002;360:1477-8.
14. Reunanen A, Heliovaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361:702-3.

15. Saremi A, Tulloch-Reid M, Knowler WC. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2211-2.
16. Salazar-Martínez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;140:1-8.
17. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*. 2004;291:1213-9.
18. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, Ylonen K, Lounamaa R, Akerblom HK, et al. Is children's or parents' coffee or tea consumption associated with the risk for type 1 diabetes mellitus in children? Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Eur J Clin Nutr*. 1994;48:279-85.
19. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2001;153:353-62.
20. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Esteva I. Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:321-3.
21. Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361:703-4.
22. Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, Efendic S, Grill V, Hammar N, et al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J Intern Med*. 2004;255:645-52.
23. Arnlöv J, Vessby B, Riserus U. Coffee consumption and insulin sensitivity. *JAMA*. 2004;291:1199-201.
24. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med*. 2004;255:89-95.
25. Naismith DJ, Akinyanju PA, Szanto S, Yudkin J. The effect, in volunteers, of coffee and decaffeinated coffee on blood glucose, insulin, plasma lipids and some factors involved in blood clotting. *Nutr Metab*. 1970;12:144-51.
26. Van Dam RM, Pasman WJ, Verhoef P. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and insulin concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. *Diabetes Care*. 2004;27:2990-2.
27. Jankelson OM, Beaser SB, Howard FM, Mayer J. Effect of coffee on glucose tolerance and circulating insulin in men with maturity-onset diabetes. *Lancet*. 1967;1:527-9.
28. Feinberg LJ, Sandberg H, De Castro O, Bellet S. Effects of coffee ingestion on oral glucose tolerance curves in normal human subjects. *Metabolism*. 1968;17:916-22.
29. Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:728-33.
30. Rodríguez de Sotillo DV, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *J Nutr Biochem*. 2002;13:717-726.
31. Hemmerle H, Burger HJ, Below P, Schubert G, Rippel R, Schindler PW, et al. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. *J Med Chem*. 1997;40:137-45.
32. Matsui T, Ebuchi S, Fukui K, Matsugano K, Terahara N, Matsumoto K. Caffeoylsophorose, a new natural alpha-glucosidase inhibitor, from red vinegar by fermented purple-fleshed sweet potato. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004;68:2239-46.
33. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magn Res*. 2004;17:126-36.
34. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2004;27:134-40.



35. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004;27:59-65.
36. Hsu FL, Chen YC, Cheng JT. Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats. *Planta Med*. 2000;66:228-30.
37. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*. 2003;20:1-30.
38. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:831-9.
39. Jee SH, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension*. 1999;33:647-52.
40. Biaggioni I, Davis SN. Caffeine: a cause of insulin resistance? *Diabetes Care*. 2002;25:399-400.
41. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2002;25:364-9.
42. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest*. 1981;67:1111-7.
43. Greer F, Hudson R, Ross R, Graham T. Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes*. 2001;50:2349-54.
44. Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, Marko N, Greer F, Battram D. Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79:559-65.
45. Thong FS, Graham TE. Caffeine-induced impairment of glucose tolerance is abolished by beta-adrenergic receptor blockade in humans. *J Appl Physiol*. 2002;92:2347-52.
46. Feinberg LJ, Sandberg H, De Castro O, Bellet S. Effects of coffee ingestion on oral glucose tolerance curves in normal human subjects. *Metabolism*. 1968;17:916-22.
47. Lane JD, Barkauskas CE, Surwit RS, Feinglos MN. Caffeine impairs glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2047-8.
48. Robinson LE, Savani S, Battram DS, McLaren DH, Sathasivam P, Graham TE. Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes. *J Nutr*. 2004;134:2528-33.
49. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, Duncan AM, McLaren DH, Conquer JA, et al. Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:22-8.
50. Van Soeren M, Mohr T, Kjaer M, Graham TE. Acute effects of caffeine ingestion at rest in humans with impaired epinephrine responses. *J Appl Physiol*. 1996;80:999-1005.
51. Thong FS, Graham TE. Caffeine-induced impairment of glucose tolerance is abolished by beta-adrenergic receptor blockade in humans. *J Appl Physiol*. 2002;92:2347-52.
52. Thong FS, Derave W, Kiens B, Graham TE, Urso B, Wojtaszewski JF, et al. Caffeine-induced impairment of insulin action but not insulin signaling in human skeletal muscle is reduced by exercise. *Diabetes*. 2002;51:583-90.
53. Kuftinec DM, Mayer J. Extreme sensitivity of obese hyperglycemic mice to caffeine and coffee. *Metabolism*. 1964;13:1369-75.
54. Yoshioka K, Kogure A, Yoshida T, Yoshikawa T. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361:703.
55. Shi CL. Effects of caffeine and acetylcholine on glucose-stimulated insulin release from islet transplants in mice. *Cell Transplant*. 1997;6:33-7.
56. Bruton JD, Lemmens R, Shi CL, Persson-Sjogren S, Westerblad H, Ahmed M, et al. Ryanodine receptors of pancreatic beta-cells mediate a distinct context-dependent signal for insulin secretion. *FASEB J*. 2003;17:301-3.

# Síndrome de Cushing debido a hiperplasia suprarrenal macronodular independiente de ACTH tratado mediante adrenalectomía unilateral: dos casos

### CUSHING'S SYNDROME DUE TO ACTH-INDEPENDENT MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA TREATED THROUGH UNILATERAL ADRENALECTOMY: REPORT OF TWO CASES

R. BOENTE-VARELA, A. DÍAZ-PÉREZ Y P. DE MIGUEL-NOVOA

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.*

The causes and treatment of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia as a cause of Cushing's syndrome remain unclear. A pituitary adenoma could be responsible for the adrenal hyperplasia, but the adrenal gland could be the primary problem in many cases. Less aggressive treatments such as unilateral laparoscopic adrenalectomy are increasingly used. We present two cases of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. These cases led us to reopen the debate about the etiology of the disease, given the presence of pituitary nodules in both patients and initially elevated ACTH values in the second patient. In both patients, unilateral adrenalectomy of the dominant gland (evaluated through computed tomography and scintigraphy) was performed with satisfactory outcomes in the medium term.

*Key Words:* Cushing's syndrome. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. GIP,  $\beta$ HCG, 5-hydroxytryptamine. Aberrant adrenal hormone receptors. Receptors

La hiperplasia adrenal bilateral macronodular como causa de síndrome de Cushing es una entidad debatida en cuanto a su etiología (hipofisaria frente a adrenal) e incluso en cuanto a su tratamiento idóneo. Cada vez más se opta por medidas terapéuticas menos agresivas como la suprarrenalectomía unilateral. A continuación, se presentan 2 casos cuyo proceso diagnóstico nos ha servido para reabrir el debate del origen de la enfermedad, dada la presencia de nódulos hipofisarios en ambos casos y una determinación inicialmente elevada de corticotropina en el segundo. En cuanto al tratamiento, se ha practicado suprarrenalectomía unilateral de la glándula dominante (valoración realizada mediante imágenes de tomografía y gammagrafía) en ambos casos, con resultado satisfactorio en la evolución a medio plazo.

*Palabras clave:* Síndrome de Cushing. Hiperplasia adrenal macronodular bilateral independiente de ACTH. Expresión aberrante de receptores de GIP,  $\beta$ HCG, 5-hidroxitriptamina. Receptores

## INTRODUCCIÓN

Se presenta un primer caso de una paciente con clínica y diagnóstico bioquímico de síndrome de Cushing independiente de corticotropina (ACTH) donde las pruebas de imagen abdominal revelaron la presencia de una hiperplasia suprarrenal, y la resonancia magnética cerebral, un nódulo hipofisario de 3 mm. Con el diagnóstico de hiperplasia adrenal macronodular bilateral independiente de ACTH se realizó suprarrenalectomía unilateral, con evolución favorable en su seguimiento.

En el segundo caso el diagnóstico resultó más complejo por la presencia inicial de ACTH elevada junto con nódulo hipofisario (en el seno de una paciente con clínica de síndrome de Cushing, cortisol plasmático y urinario [CLU] elevados que no suprimían con dosis altas de dexametasona). En el estudio repetido tras varios meses, se halló una ACTH suprimida, junto con la presencia

Correspondencia: Dra. R. Boente Varela.  
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos.  
 Galileo, 82, 5 D. 28015 Madrid. España.  
 Correo electrónico: rboente@yahoo.es

Manuscrito recibido el 24-1-2005; aceptado para su publicación el 30-5-2005.

de hiperplasia suprarrenal en la tomografía, si bien destacó la presencia de un nódulo dominante hiper-captante en la gammagrafía. Tras una suprarrenalectomía unilateral, la respuesta y evolución a medio plazo fue igualmente favorable.

Una de las entidades causantes de síndrome de Cushing independiente de ACTH, al margen del adenocarcinoma suprarrenal, es la hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral. Inicialmente el cuadro se asociaba a la adquisición de autonomía en las suprarrenales tras un estímulo prolongado de ACTH que proviene de una hipófisis alterada (microadenoma)<sup>1-4</sup>. Sucesivos hallazgos de investigación han demostrado la existencia de alteraciones intrínsecas en la glándula suprarrenal causantes de hipersecreción hormonal *per se*<sup>3-12</sup>. Las pruebas de imagen presentan hallazgos similares en este cuadro (agrandamiento de las glándulas, múltiples nódulos o un solo nódulo en la tomografía y aumento de captación sobre todo del nódulo dominante en la gammagrafía) y son de gran peso en el diagnóstico. El diagnóstico hormonal está bien establecido (presencia de cortisol plasmático y cortisol libre urinario elevado, no supresión con dosis altas de dexametasona, ACTH suprimida). La aproximación terapéutica ha sido variada (suprarrenalectomía bilateral, cirugía hipofisaria), aunque cada vez más se tiende a la realización de medidas conservadoras, como la suprarrenalectomía unilateral.

### Caso 1

Mujer de 41 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia en tratamiento farmacológico y sobrepeso de grado II. Fumadora. Osteoporosis diagnosticada por densitometría. Histerectomizada en 2003 por carcinoma *in situ* del cuello uterino. Trastorno de personalidad y síndrome depresivo con intento autolítico a los 18 años de edad, en tratamiento farmacológico.

La paciente consulta porque, desde hace 1 año, refiere ganancia progresiva de peso, con aumento predominante de la cara y el tronco. Presenta debilidad muscular en la cintura pelviana. Sufre equimosis con pequeños traumatismos. Ha empeorado su cuadro depresivo en el último trimestre y presenta poliuria, polidipsia y polifagia en los últimos meses.

En la exploración física presenta un peso de 77 kg una talla de 167 cm, un índice de masa corporal (IMC) de 27,6 kg/m<sup>2</sup> y una circunferencia de cintura de 99 cm. El índice de cintura/cadera es de 1,02 y la presión arterial (PA), de 130/85 mmHg.

En la exploración de cabeza y cuello se observa una cara de luna llena, dermatitis seborreica, fondo de ojo normal y tiroides normal. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal son normales. Las extremidades no muestran signos de atrofia muscular, con disminución de fuerza de predominio proximal en los miembros inferiores. No se aprecia atrofia de piel ni hematomas.

### Pruebas complementarias

Hemograma: sin alteraciones. Bioquímica: glucosa 143 mg/dl, hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) 6,4%, colesterol total 402 mg/dl, triglicéridos 545 mg/dl, GPT 108 U/l, GOT 50 U/l, GGT 125 U/l. Hormonas: tirotopina (TSH) 1,59

mU/l, tiroxina libre (T4L) 0,97 ng/dl, triyodotironina (T3) 0,71 ng/ml, hormona foliculostimulante (FSH) 12,9 mU/l, hormona luteinizante (LH) 7,1 mU/l, E2 26 pg/ml, prolactina (PRL) 22,4 ng/ml, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) 179 ng/ml, testosterona total 63 ng/l, Δ4-androstenediona 2,2 ng/ml, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) 198 μg/ml, cortisol libre urinario de 24 h (2 muestras) 236 μg/24 h y 511 μg/24 h (normal hasta 122) y ACTH 6-5 pg/ml (normal, 9-54).

Ritmo de cortisol: basal (8.00 h) de 320 ng/ml (normal hasta 220 ng/ml) y nocturno (23.00 h) de 270 ng/ml (hasta 75 ng/ml) Supresión débil con 1 mg de dexametasona (DXM) nocturna: cortisol a las 8.00 h de 310 ng/ml. Test de supresión fuerte con 2 mg/DXM/6 h durante 2 días: cortisol plasmático basal previo a supresión (8.00 h) de 260 ng/ml y tras supresión de 250 ng/ml.

Resonancia magnética (RM) de hipófisis: nódulo hipocaptante de 3 mm en el lado izquierdo de la hipófisis. Tomografía computarizada (TAC) abdominal: masas suprarrenales bilaterales de baja atenuación. Hígado graso.

Gammagrafía con <sup>131</sup>I colesterol presentó en aumento de captación intensa en suprarrenal derecha que persiste tras 7 días de la administración de DXM.

De acuerdo con los resultados se estableció el diagnóstico de síndrome de Cushing por hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral con nódulo predominante en la glándula derecha.

Antes de la adrenalectomía derecha por laparoscopia se inició tratamiento con ketoconazol (600 mg/día durante 15 días) y heparina de bajo peso molecular.

En la evolución en el postoperatorio la paciente presentó un episodio de disnea e hipoxemia (pO<sub>2</sub> 57 mmHg) brusca. La radiografía de tórax mostró una atelectasia subsegmentaria del lóbulo inferior derecho. Gammagrafía de ventilación-perfusión con baja probabilidad de tromboembolia pulmonar (TEP). En la broncoscopia y el cepillado bronquial con catéter telescópico se observó únicamente mucosidad bronquial. Ziehl fue negativo y se realizó cultivo para hongos y bacterias, que fue negativo.

La anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue de células monomórfas de gran tamaño con citoplasma microvacuolado, acidófilo y granular. Se observaron cambios hiperplásicos en el resto del parénquima suprarrenal conservado.

Se extirpó una formación nodular de aspecto anaranjado de 5 × 4 × 3 cm y 74 g de peso.

### Evolución

La paciente presentó una mejoría clínica ostensible, y mantuvo la PA controlada con un solo fármaco (antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II]), perdió 4 kg de peso. Presentó glucemias normales sin tratamiento farmacológico en un período de 2 meses tras la cirugía.

Las pruebas hormonales a los 2 meses tras cirugía fueron: cortisol basal (8.00 h, tiempos 0-30 min) 54-49 ng/ml, ACTH basal 7-6 pg/ml y CLU 40 μg/24 h.

En el momento actual sigue tratamiento con ARA-II, fenofibrato, antidepresivos e hidroaltesona, 10 mg/día.

### Caso 2

Mujer de 36 años con antecedentes personales de hábito tabáquico, dislipemia en tratamiento dietético, trastorno depresivo y en tratamiento con 7 fármacos (depakine 500, meleril 50, zyprexa10, loramet 25, riperdal, anafranil 75 y sinogan).

La paciente fue remitida desde psiquiatría para estudio ante un fenotipo indicativo de Cushing. La paciente refirió ganancia de peso con aumento marcado del perímetro abdominal. Desde hace 1,5 años presenta oligomenorrea y amenorrea desde hace 6 meses. Presenta astenia de 1 año de evolución, con debilidad de cintura escapular y pelviana. Refería gran fragilidad cutaneovascular y progresiva aparición de estrías rojizas en el abdomen y las axilas.

En la exploración física se aprecia una PA de 140/100 mmHg y un IMC de 31,8 kg/m<sup>2</sup>.

La paciente presentaba cara de luna llena, abotargada, jiba de búfalo, con ocupación grasa del espacio supraclavicular. El tiroides era normal. En la auscultación pulmonar, se observaban sibilancias aisladas en ambos campos pulmonares e hipoventilación en las bases. En la auscultación cardíaca, se apreciaba un ritmo regular, sin soplos ni extratonos. El abdomen era prominente, con estrías rojo-vinosas de 2 cm grosor, profundas. No se palpaban masas ni megalias. En las extremidades había atrofia muscular distal. La piel estaba atrofiada y era fina, con abundantes hematomas. Había estrías en las regiones axilares. Se observó debilidad muscular proximal.

### Pruebas complementarias

Hemograma: hemoglobina 14 g/dl, volumen corpuscular medio 105,2 fl, hemoglobina corpuscular media 37,2 pg. Bioquímica: colesterol total 329 mg/dl, lipoproteínas de baja densidad (LDL) 219 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad (HDL) 48 mg/dl, triglicéridos 306 mg/dl, velocidad de sedimentación globular (VSG) 22, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> normales.

La radiografía de tórax y de abdomen eran normales. Hormonas: ACTH (8 h, tiempos 0, 30 min) 44-23 pg/ml (normal, 9-54); cortisol basal (8.00 h, tiempos 0, 30 min) 275-244 ng/ml (normal, 60-220); CLU 1.004 µg/24 h (normal, 34-122). Supresión débil con 1 mg de DXM: cortisol plasmático (8.00 h) 235 ng/ml. Supresión con 2 mg de DXM cada 6 h durante 2 días: ACTH (tiempos 0, 30 min) 12-11 pg/ml; cortisol plasmático (tiempos 0, 30 min) 197-192 ng/ml; CLU 486 µg/24 h.

En el estudio realizado 5 meses más tarde, después de ser dada de alta, los resultados fueron: ACTH basal 4-4 pg/ml, cortisol basal 211-187 ng/ml; CLU 486 µg/24 h. Supresión con 1 mg DXM: 176 ng/ml. Supresión tras 2 mg de DXM cada 6 h durante 2 días: ACTH (8.00 h, tiempos 0, 30 min): 3-2,5 pg/ml; cortisol plasmático (8.00 h, tiempos 0, 30 min) 240-231 ng/ml; CLU 367 µg/24 h.

En la gammagrafía con <sup>131</sup>I-colesterol se apreció un aumento de captación intenso en la suprarrenal izquierda a partir del segundo día, que se mantuvo hasta el séptimo y que no se suprimió con DXM.

En la RM de cráneo se observa una imagen nodular de 3-4 mm en el lado derecho de la adenohipófisis.

En la TC de abdomen se aprecian lesiones nodulares suprarrenales bilaterales: masa suprarrenal izquierda de 3,3 × 3,1 cm. En la suprarrenal derecha destaca la presencia de 2 nódulos de 1 cm.

Se estableció el diagnóstico de presunción de hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral con nódulo dominante izquierdo. El planteamiento terapéutico fue de frenación de la síntesis esteroidea con ketoconazol 800 mg/día durante 20 días y suprarrenalectomía izquierda por vía laparoscópica.

Los resultados anatomopatológicos fueron:

– Macroscopia: glándula suprarrenal con nódulo de 3 × 2 × 3 cm de aspecto anaranjado al corte.

– Microscopia: glándula suprarrenal que presentó una formación nodular dependiente de ella, bien delimitada y encapsulada, formada por células de citoplasma amplio y claro con núcleo central y grupos de células eosinófilas de núcleo redondeado, sugerentes de adenoma de corteza.

En la evolución clínica posterior cabe destacar: pérdida de 10 kg de peso en 8 meses; normalización de la PA y glucemias. Mejoría de la fuerza muscular. Persistencia del trastorno psiquiátrico pero más atenuado, por lo que precisó mucha menos medicación para su control.

En el estudio endocrinológico también se normalizó la ACTH basal (5-4 pg/ml), el cortisol basal fue de 55-48 ng/ml y el CLU, de 11 µg/24 h.

## DISCUSIÓN

La hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral (AIMAH) se ha descrito como una causa de síndrome de Cushing independiente de ACTH. Algunos autores reconocen una variante de AIMAH dependiente de ACTH<sup>1,2</sup>. En estos casos la ACTH suele ser superior a 15 pg/ml. Se ha especulado con la posibilidad de que la enfermedad resulte de la progresión de un inicio hipofisario a la aparición de autonomía en la glándula suprarrenal (siempre que la hipófisis mantenga capacidad de supresión ante cantidades crecientes de cortisol).

En relación con la etiología de este cuadro, por tanto, se han barajado múltiples hipótesis, desde las que proponen un origen hipofisario de éste (inicio de estimulación suprarrenal por un adenoma de hipófisis que origina una hiperplasia suprarrenal que finalmente puede adquirir autonomía) hasta el origen puramente suprarrenal.

En este sentido, se describen diversos hallazgos en relación con su posible fisiopatología<sup>5-7</sup> como la mutación activadora del gen que codifica la subunidad α de la proteína G<sup>8</sup>. También se ha descrito en el síndrome de McCune-Albright, cuya mutación ocurre en el blastocito generando mosaicismo (la mutación germinal sería letal). La expresión aberrante del receptor de GIP, que puede ocurrir tanto en la zona fascicular como en la reticulada, produce importantes elevaciones de cortisol postingesta<sup>9</sup>. Se ha descrito también la expresión aberrante de receptores de 5-hidroxitriptamina, y en estos casos se detecta un aumento de la síntesis de cortisol tras la administración de cisaprida y metoclopramida<sup>10</sup>. Otros hallazgos en esta entidad son la expresión aberrante de receptores de vasopresina<sup>11</sup>, con expresión masiva de lugares de unión con gran afinidad betaadrenérgica (un incremento de catecolaminas aumenta las concentraciones de cortisol) y la expresión anómala de receptores de LH/gonadotropina coriónica humana β (βHCG).

Otros hallazgos a favor de la etiología suprarrenal inicial son los casos de AIMAH (hiperplasia macrono-