

PATOLOGÍA ADRENAL

Síndrome de Cushing en remisión: del cortisol al paciente

Cushing's syndrome in remission: from cortisol to the patient

Dra. Nuria Valdés Gallego.

Jefa de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón.

Epidemiología y etiología

El síndrome de Cushing (SC) endógeno es una enfermedad rara multisistémica consecuencia del exceso de producción de cortisol debido tanto a una causa dependiente como a una independiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) ⁽¹⁾. La incidencia total del SC es 0,7-2,4/millón de personas/año, y aproximadamente sólo el 10% de los nuevos casos que ocurren cada año tiene lugar en niños ⁽²⁾. Tanto en niños como en adultos, el SC está causado frecuentemente por un tumor hipofisario productor de ACTH, lo que se conoce como enfermedad de Cushing. Otras formas de SC endógeno (15%) se deben a la producción autónoma de cortisol por tumores adrenocorticales (SC independiente de la ACTH) e, infrecuentemente, a la producción de ACTH por un tumor no hipofisario, lo que se denomina SC ectópico. Aproximadamente el 75-90% de los casos de SC en niños se debe a la enfermedad de Cushing, que es infrecuente en niños menores de 6 años; en esta edad, la causa más frecuente es la secreción de cortisol de forma autónoma por un tumor de la glándula suprarrenal, que, de forma global, tiene lugar aproximadamente en el 15% de los casos de SC en niños ^(1,2).

Aunque el SC es muy raro en niños, requiere un diagnóstico temprano y un tratamiento especializado, porque la morbilidad relacionada con el hipercortisolismo crónico es elevada ⁽²⁻⁴⁾.

Presentación clínica

La edad media de presentación en niños de la enfermedad de Cushing es de 12,3 a 14,1 años. Aunque

la enfermedad de Cushing tiene una preponderancia femenina en los adultos (con una prevalencia global del 79%), en los niños se ha documentado una preponderancia masculina, con una prevalencia global del 63% ⁽²⁾.

La rareza de la aparición del SC en niños plantea un riesgo de que se pase por alto en la práctica clínica diaria. En la mayoría de los niños, el inicio es insidioso; el síntoma más frecuente del SC en los niños es el aumento de peso y la ausencia de la ganancia del crecimiento concomitante a la ganancia de peso ⁽²⁻⁵⁾. Los cambios faciales (redondeo facial/facies de luna llena), cefaleas y el hirsutismo también son características clínicas típicas. Las manifestaciones cutáneas como acné, plétora facial, estrías violáceas, hematomas con fragilidad capilar e hiperpigmentación, pueden estar presentes, pero ninguna de ellas es una característica clave.

El proceso de diagnóstico puede revelar alteraciones como trastornos de la pubertad, hipertensión (30-55%) y trastornos del metabolismo de los carbohidratos ^(2,3,5-7). En cuanto a los trastornos de la pubertad, se pueden diagnosticar irregularidades menstruales, amenorrea y desarrollo sexual prematuro o tardío ⁽²⁻⁵⁾, y es frecuente que se diagnostique como síndrome del ovario poliquístico. Los niños pequeños pueden presentar un desarrollo sexual prematuro, maduración epifisaria acelerada y virilización (como resultado del aumento de la secreción suprarrenal de andrógenos), mientras que los niños mayores y los adolescentes pueden desarrollar retraso de la pubertad (como resultado del hipogonadismo inducido por glucocorticoides). La hipercortisolemia, además

de una serie de otros síntomas, también afecta a los cambios de humor y puede causar trastornos mentales (incluida labilidad emocional, irritabilidad o depresión), pero estos problemas se observan con menos frecuencia en los niños en comparación con los adultos (2,3). La atrofia muscular y los trastornos del sueño también se observan raramente en los niños. Por el contrario, la pérdida de masa ósea es una complicación frecuente (6,9), que afecta más al hueso trabecular que al hueso cortical.

Según los datos de la bibliografía (2-5), la duración media de los síntomas antes del diagnóstico es de 1,8 a 3 años. El reconocimiento temprano de las características clave de la enfermedad de Cushing es necesario para permitir un diagnóstico rápido y una terapia efectiva.

Evolución de las complicaciones tras la remisión

Existe cada vez más evidencia del efecto deletéreo del SC durante largo tiempo a pesar del tratamiento satisfactorio y la remisión de la enfermedad. Se ha asociado a un incremento de complicaciones somáticas y psicosociales (2,3,6-10), lo que justifica un diagnóstico temprano y un riguroso seguimiento no sólo a nivel hormonal de los valores de cortisol, sino también de todas las complicaciones clínicas asociadas al SC.

Presión arterial

Preoperatoriamente, aproximadamente el 45% de los pacientes con SC (3,5,7,11) presenta un aumento de la presión arterial media. Tras la normalización del cortisol durante un año, la presión arterial sistólica se mantuvo aumentada en el 5,5% de los pacientes (11), pero, en otro trabajo (7), esto ocurrió en el 16% de los pacientes con enfermedad de Cushing y en el 21% de los pacientes con SC secundario a un tumor suprarrenal, mientras que la presión arterial diastólica se mantuvo elevada en el 4% de los pacientes (7) y se normalizó en todos los pacientes en el otro estudio (11). Se observó una correlación significativa entre la presión arterial preoperatoria y los niveles de cortisol (7), y entre la presión arterial sistólica preoperatoria y la duración de la enfermedad (11), lo que apunta hacia los efectos nocivos del hipercortisolismo prolongado. Por todo ello, a pesar de la gran mejoría de la presión arterial tras la remisión del SC, estos pacientes tienen un riesgo residual de hipertensión arterial por lo que deben tener un seguimiento cercano y tratamiento.

Variables metabólicas

Los estudios de parámetros metabólicos han mostrado una mejora significativa en las variables bioquímicas, como la glucosa y la insulina en ayunas, el índice *Homeostatic Model Assessment* (HOMA) y el perfil lipídico durante la remisión (6). La obesidad central persiste con una correlación positiva notificada entre la circunferen-

cia de la cintura y la insulina en ayunas un año después de la remisión (5) y del índice HOMA con la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) dos años después de la normalización de los niveles de cortisol (12).

Estado psicológico

Las anomalías psicológicas y la disminución de la calidad de vida contribuyen a la compleja sintomatología del SC pediátrico (10). Se ha descrito atrofia cerebral en la enfermedad de Cushing pediátrica y, aunque mejora durante la remisión, la disminución de la función cognitiva y el rendimiento escolar aún eran evidentes un año después de la remisión (13). Se han descrito recientemente trastornos psicológicos específicos en niños después de la curación quirúrgica del SC; esto incluye cambios de comportamiento, como estallidos de ira-rabia, y síntomas afectivos, como ideación suicida, ansiedad y depresión (14). Claramente, los efectos en el cerebro y psicológicos del hipercortisolismo prolongado son potencialmente importantes y su detección forma parte del tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Cushing en remisión.

Índice de masa corporal

Como ya se ha mencionado previamente, el SC está asociado con un riesgo incrementado de sobrepeso y obesidad durante la fase activa de la enfermedad (1-6) y la bibliografía sugiere que el riesgo de un IMC elevado se mantiene tras la remisión del SC, pero estos estudios incluyen pocos pacientes (5,6,8,15,16), la mayoría de ellos con enfermedad de Cushing y con un tiempo de seguimiento de un año o menos. Por ello, llevamos a cabo un estudio (12) para conocer la evolución del peso tras la remisión e identificar factores que podrían estar asociados a ello.

Nuestra serie (12) es la más amplia publicada y con un mayor tiempo de seguimiento tras la remisión del SC. Se incluyeron datos de 73 pacientes diagnosticados de SC en el Eunice Kennedy Shriver National Institute for Child Health and Human Development: 58 (79,4%) tenían enfermedad de Cushing, 40 eran hombres (58%), con una edad media de 12 años (rango intercuartílico: 9-15), y el tiempo medio de seguimiento fue de $22,4 \pm 18,2$ meses (rango: 4-98).

En el momento del diagnóstico, sólo ocho pacientes (11%) tenían normopeso (Tabla 1). En estudios previos (5,6,8,15), en la última revisión tras la remisión se alcanzó una puntuación z del IMC de 0,88 a 1,7. En nuestra serie, tras dos años de remisión, el IMC mejoró ($2 \pm 0,7$ a $1 \pm 1,2$; $p < 0,001$), pero tampoco se normalizó, confirmando el efecto adverso del inicio de SC en niños y adolescentes sobre el IMC incluso tiempo después de la normalización de los niveles de cortisol; nuestro estudio amplía este efecto no sólo al SC de origen hipofisario, sino también al de origen suprarrenal (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas y metabólicas antes de la cirugía en los pacientes con normopeso, sobrepeso u obesidad ⁽¹²⁾.

	Peso normal N = 8	Sobrepeso N = 13	Obeso N = 52
Edad, años	12,5 (4,3)	12,4 (2,2)	11,4 (3,6)
Género, n (%)			
Mujeres	3 (37,5%)	5 (38,4%)	20 (38,4%)
Hombres	5 (62,5%)	8 (61,5%)	32 (61,5%)
HTA, n (%)	4 (50%)	11 (84,6%)	35 (67,3%)
Dislipidemia, n (%)	2 (25%)	6 (46,1%)	21 (40,3%)
Diabetes de tipo 2, n (%)	0	2 (8,7%)	2 (4,8%)
Tipo de síndrome de Cushing:			
Hipofisario (N = 58)	5 (8,6%)	11 (18,9%)	42 (72,4%)
Suprarrenal (N = 15)	3 (20%)	2 (13,3%)	10 (66,6%)
Duración de la enfermedad, años	1,8 (1,2)	1,5 (0,9) ^a	2,8 (2,5)
Cortisol de medianoche, µg/dL	16,8 (8,3)	19,2 (7,4)	15,4 (12,3)
Altura, puntuación z	-0,5 (1,9)	-1,6 (0,6) ^b	-0,7 (1,6)
Peso, puntuación z	-0,4 (0,9) ^c	0,4 (0,5) ^d	2 (0,7)
IMC, puntuación z	0,5 (0,4) ^{e,f}	1,4 (0,2) ^g	2,4 (0,3)
PAs	120,1 (20,7)	127,8 (13,6)	127,1 (13,5)
PAs, puntuación z	1,5 (1,4)	2,4 (0,9)	2,2 (1)
PAd	72 (16,2)	74,9 (12,5)	73,2 (11,5)
PAd, puntuación z	1,2 (1,2)	1,3 (0,9)	1,1 (1,1)
Glucosa, mg/dL	82,1 (9,4) ^h	90,1 (13,6)	92,8 (20,8)
Insulina, mU/L (N = 46)	11 (5,1) ⁱ	18,3 (10,8) ^j	30,3 (15,8)
HOMA-IR (N = 46)	2,2 (1,5) ^k	3,7 (2,2) ^l	7,1 (3,9)
Colesterol, mg/dL	164,6 (47,5)	225,4 (88,3)	179,2 (40)
Colesterol HDL, mg/dL	55,1 (13,4)	58,4 (12,4)	53,6 (13,9)
Colesterol LDL, mg/dL	94,1 (29,6)	147 (88,2)	114,7 (41,2)
Triglicéridos, mg/dL	65,5 (16,9) ^m	115 (83,5)	86,1 (41)
ALT, mg/dL	54,5 (83)	31,5 (10,3)	39,9 (22)
Ácido úrico, mg/dL	3,4 (0,6) ⁿ	3,9 (1,2)	4,5 (1,5)
TSH, mIU/L	3,8 (4,5)	1 (0,6)	1,3 (0,8)
Tiroxina libre, ng/dL	1 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,2)

ALT: alanina transaminasa; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAd: presión arterial diastólica; PAs: presión arterial sistólica; TSH: tirotopina. Los datos están representados como media (desviación estándar). Comparación entre pacientes con normopeso y con obesidad: ^aP<0.002, ^bP<0.001, ^cP<0.01, ^dP<0.001, ^eP<0.001, ^fP<0.02, ^gP<0.02. Comparación entre pacientes con normopeso y sobrepeso: ^hP<0.001. Comparación entre pacientes con sobrepeso y obesidad: ⁱP<0.004, ^jP<0.02, ^kP<0.001, ^lP<0.001, ^mP<0.03, ⁿP<0.001

El 44% de los pacientes permaneció con sobrepeso u obesidad a los dos de la remisión, según al estimación realizada con la curva de Kaplan-Meier. En esta cohorte de pacientes con SC y larga remisión, la prevalencia de obesidad y sobrepeso es mayor que la prevalencia esperada en la población general de niños y adolescentes americanos de 2 a 19 años (53,3% frente a 38%) ⁽⁶⁾ (Tabla 2), e incluso la prevalencia de la obesidad extrema es más de tres veces mayor que la esperada en esta población (19,1% frente a 5,8%) ⁽¹⁷⁾. Este hallazgo refleja un alto número de niños y adolescentes con un

riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus de tipo 2 y muerte prematura ⁽¹⁸⁾.

La evolución de la puntuación z del IMC se muestra en la figura 1, no hubo diferencias según el sexo o el origen del SC (hipofisario o adrenocortical).

La resistencia a la insulina es una complicación bien conocida del SC, y se considera que puede estar relacionada con la exposición crónica al hipercortisolismo según los datos de estudios en pacientes adultos

Tabla 2. Características clínicas y metabólicas en la última revisión tras remisión en los pacientes con normopeso, sobrepeso u obesidad ⁽¹²⁾.

	Peso normal N = 34	Sobrepeso N = 16	Obeso N = 52
Tiempo de seguimiento, meses	23,8 (19,6)	23,6 (25,1)	23 (20,3)
Número de visitas	2,1 (1)	2 (0,5)	2,3 (0,8)
Edad en la última visita, años	14 (2,9)	13,6 (4,3)	13,5 (4,6)
Género, n (%)			
Mujeres (%)	13 (17,8%)	9 (12,3%)	11 (15%)
Hombres (%)	21 (28,7, %)	7 (9,5%)	12 (16,4%)
Duración de la enfermedad, años	1,8 (1,2) ^a	2,8 (3,4)	3,2 (2,3)
Puntuación z del IMC en el momento del diagnóstico	1,6 (0,6) ^{b,c}	2,1 (0,5)	2,5 (0,5)
Tiempo de reemplazo de corticoides, meses	17,8 (17,6)	13,7 (8,6)	15,8 (9,1)
HTA, n (%)	0	2 (12,5%)	1 (4,3%)
Diabetes de tipo 2	0	0	0
Dislipidemia	5 (6,8%)	1 (6,2%)	7 (9,5%)
Tipo de síndrome de Cushing:			
Hipofisario (N = 58)	25 (43,1%)	14 (24,1%)	19 (32,8%)
Suprarrenal (N = 15)	9 (60%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)
Altura, puntuación z	-0,9 (0,9)	-0,5 (1,1)	-0,4 (1,4)
Peso, puntuación z	-0,4 (0,9) ^{d,e}	0,9 (0,6) ^f	1,9 (0,6)
IMC, puntuación z	0,5 (0,9) ^{g,h}	1,4 (0,2) ⁱ	2,3 (0,3)
PAs	108,8 (9,7) ^j	112,7 (9,9)	115,4 (10,6)
PAs, puntuación z	0,05 (0,8) ^{k,l}	0,6 (0,7)	0,6 (0,8)
PAd	62,7 (9,1)	63,6 (10,2)	64,3 (8,9)
PAd, puntuación z	-0,1 (0,7)	0,2 (0,8)	0,07 (0,7)
Glucosa, mg/dL	83,1 (10)	86,6 (8,1)	82,5 (19,8)
Insulina, mU/L (N = 40)	7,2 (4,5) ^m	11,0 (6,7)	22,3 (14,3)
HOMA-IR (N = 40)	1,5 (1) ⁿ	2,4 (1,5)	5,0 (3,3)
Colesterol, mg/dL	154,8 (35)	155,6 (23,3)	147,5 (30,2)
Colesterol HDL, mg/dL	51,9 (12,5)	48,6 (8,3)	47,2 (12,2)
Colesterol LDL, mg/dL	86,7 (31,4)	93,9(18,7)	79,0 (31,7)
Triglicéridos, mg/dL	78,4 (52,4)	77,3 (32,3)	106,1(42,3)
ALT, mg/dL	21,6 (18,5)	17,6 (10)	24,2 (12,3)
Ácido úrico, mg/dL	4,2 (1,2)	4,0 (0,9)	5,7 (3,8)

ALT: alanina transaminasa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAd: presión arterial diastólica; PAs: presión arterial sistólica. Los datos están representados como media (desviación estándar). Comparación entre pacientes con normopeso y con obesidad: ^aP=0.01, ^bP<0.001, ^cP<0.001, ^dP<0.001, ^eP=0.02, ^fP=0.01, ^gP=0.01, ^hP=0.01. Comparación entre pacientes con normopeso y sobrepeso: ⁱP=0.008, ^jP<0.001, ^kP<0.001, ^lP=0.02. Comparación entre pacientes con sobrepeso y obesidad: ^mP<0.001, ⁿP<0.001.

con SC que encontraron un elevado índice HOMA independientemente del IMC ^(19,20). Por el contrario, en nuestros pacientes no hay relación entre el índice HOMA y el hipercortisolismo, ni antes de la cirugía ni tras la remisión; sin embargo, este índice HOMA está asociado con el IMC tanto durante la enfermedad activa como después de la remisión (Figura 2). Varios estudios ^(21,22) han mostrado que la resistencia a la insulina,

especialmente asociada a la adiposidad, tiene un papel significativo en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular relacionados con el síndrome metabólico durante la adolescencia.

Por todo lo anterior, estos hallazgos sugieren que lograr un peso normal debería ser un objetivo del resultado del tratamiento exitoso del SC en pacientes

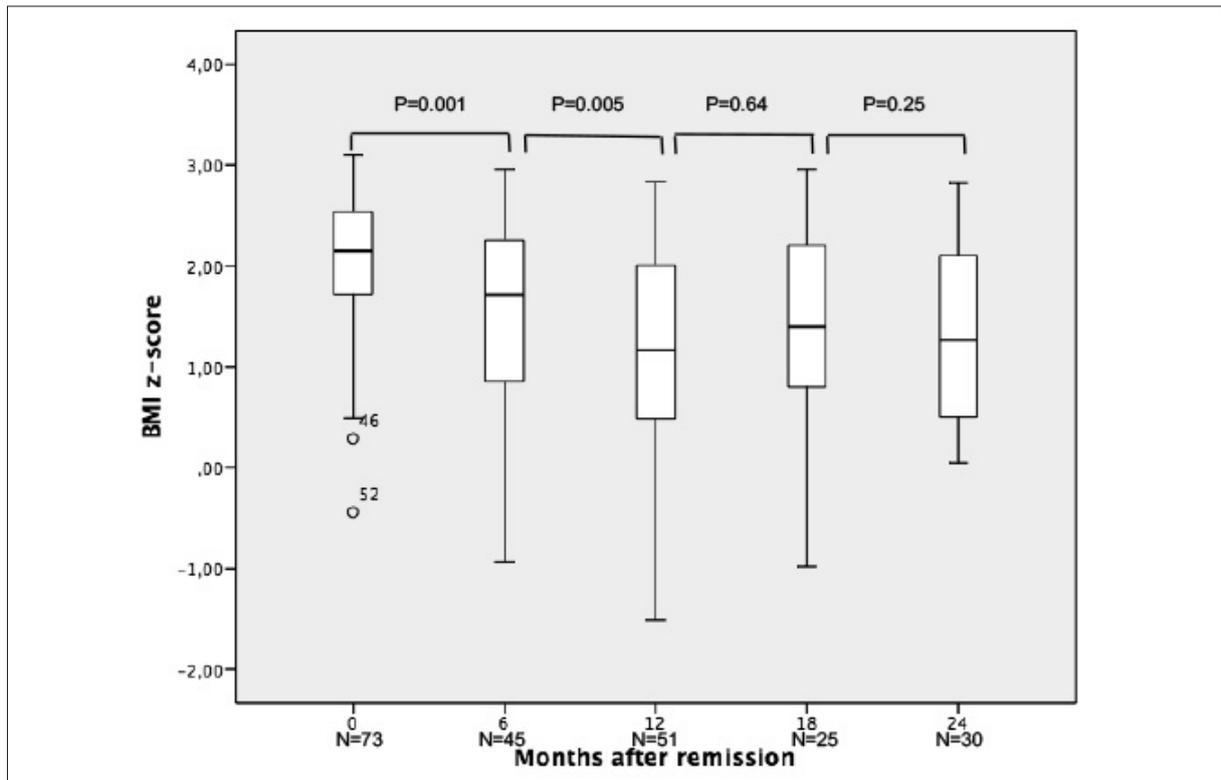


Figura 1. Diagrama de caja y patillas las puntuaciones z del índice de masa corporal medio en el diagnóstico, 6 ± 2, 12 ± 2, 18 ± 2 y 24 ± 2 meses tras la cirugía ⁽¹²⁾.

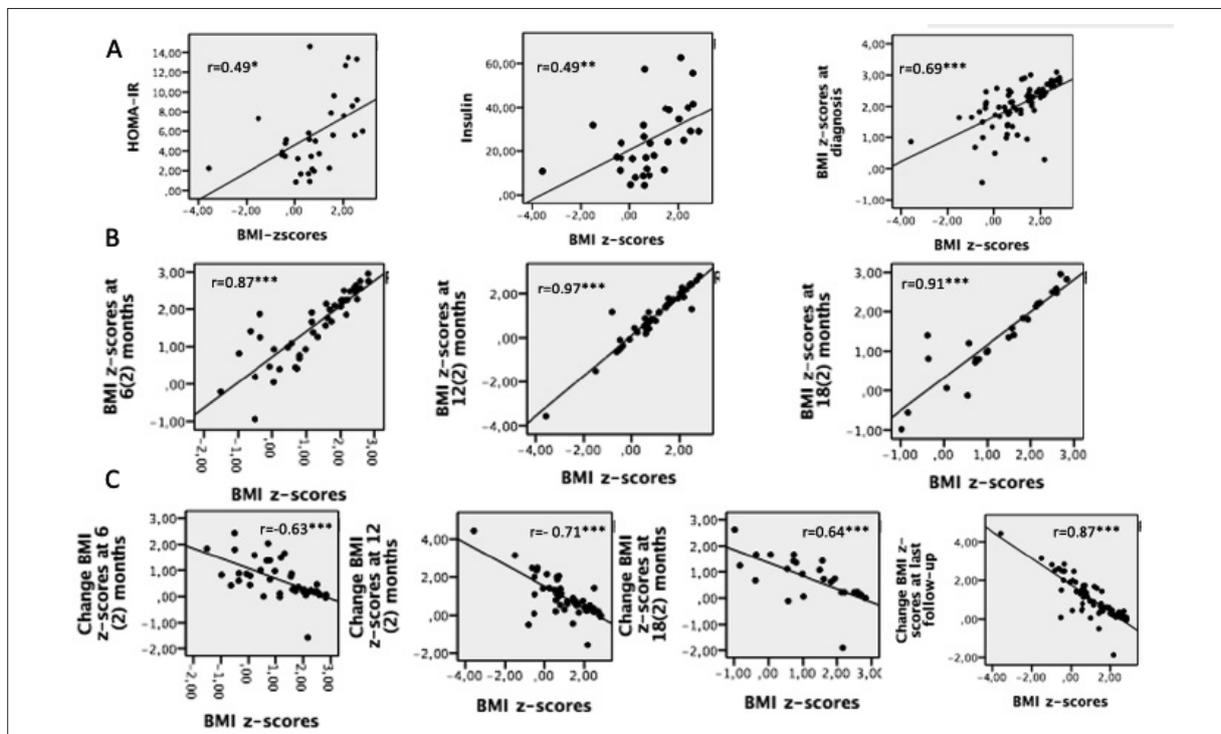


Figura 2. Correlaciones (*r*) entre las puntuaciones z del índice de masa corporal (IMC) en el último seguimiento y: a) de izquierda a derecha: *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR), niveles de insulina y puntuaciones z del IMC en el momento del diagnóstico; b) De izquierda a derecha: puntuaciones z del IMC a los 6 ± 2 meses, 12 ± 2 meses y 18 ± 2 meses; c) De izquierda a derecha: cambio de las puntuaciones z del IMC en 6 ± 2 meses, 12 ± 2 meses y 18 ± 2 meses, y último seguimiento. * $P < 0,025$. ** $P < 0,027$. *** $P < 0,001$ ⁽¹²⁾.

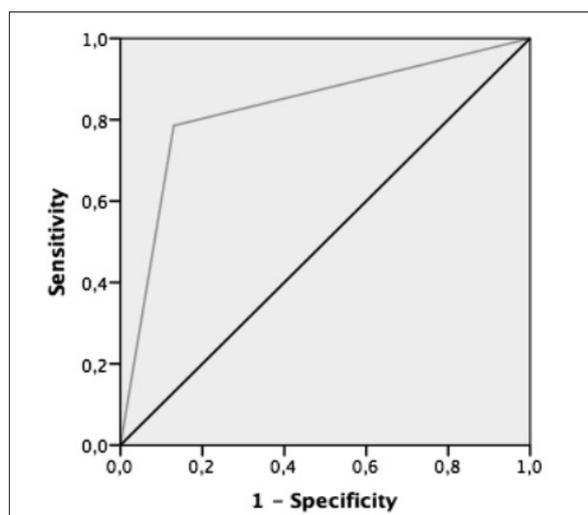


Figura 3. Curva característica operativa del receptor para alcanzar un peso normal después de la remisión con el corte para el cambio de las puntuaciones z del índice de masa corporal a los seis meses de $-0,5$, con un área bajo la curva de $0,828$ (intervalo de confianza al 95%: $0,677-0,977$; $p < 0,001$)⁽¹²⁾.

pediátricos. Sin embargo, sólo dos estudios previos, ambos con 14 pacientes, describen la evolución del IMC en esta población tras la remisión de la enfermedad^(5,8). Uno de ellos encontró una disminución en la puntuación z del IMC durante el primer año tras la cirugía⁽⁵⁾, y, en el otro⁽⁸⁾, la reducción de peso continuó hasta dos años después de la remisión. Nuestro estudio confirma claramente que la pérdida de peso ocurre principalmente durante el primer año de remisión; desafortunadamente, después de este tiempo, la disminución del peso tiende a decaer. Por lo tanto, es importante identificar las características del paciente asociadas con el éxito en la pérdida de peso a largo plazo para adaptar programas específicos y seguimiento a determinados pacientes con un mayor riesgo de mantener un IMC alto. Curiosamente, no se encontró que ninguno de los parámetros clínicos o bioquímicos específicamente asociados con el SC afectara significativamente al logro del peso normal después de la remisión. Aunque la duración del hipercortisolismo fue más corta en pacientes con un peso normal en el último seguimiento, no se encontró que fuera un factor predictivo independiente en el análisis multivariante de Cox. El nivel de hipercortisolismo en el momento del diagnóstico tampoco mostró ninguna asociación con el peso ni en el momento del diagnóstico ni después de la remisión. Además, ni el tipo de SC ni la duración del reemplazo de glucocorticoides tuvieron ningún efecto sobre el logro de la pérdida de peso después de la remisión.

Nuestro estudio reveló dos factores predictivos para el éxito de la pérdida de peso descritos anteriormente en la población pediátrica general en los programas de control de peso⁽²³⁻²⁵⁾. En primer lugar, una puntuación z del IMC basal más alta se asoció con resultados

peores: sólo el 17,5% de los pacientes con obesidad extrema alcanzó un peso normal después de dos años de normalización del SC. En segundo lugar, el cambio inicial en el peso fue un fuerte predictor de pérdida de peso exitosa a largo plazo. Desde un punto de vista clínico práctico, encontramos que un cambio en la puntuación z del IMC de $0,5$ o mayor (Figura 3) en la primera visita de seguimiento podría ser un buen predictor de alcanzar un peso normal a largo plazo. Por lo tanto, este umbral podría ser útil para identificar rápidamente a los pacientes menos o no respondedores, y programar un seguimiento cercano y un tratamiento con dieta y estilo de vida personalizados.

Conclusiones

La rareza del SC pediátrico representa un desafío para un diagnóstico precoz; en ese momento, la morbilidad que afecta al crecimiento, la pubertad, la composición corporal, la densidad mineral ósea y el estado psicológico puede estar establecida y es difícil que desaparezca tras la remisión. Es importante tener esto en cuenta para intentar el diagnóstico y el tratamiento tempranos del SC, pero, tras éstos, el seguimiento no se debe centrar sólo en los niveles de cortisol, sino también en el diagnóstico y el tratamiento tempranos de las comorbilidades que pueden mantenerse a pesar de que el SC esté en remisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-17.
2. Lodish M, Keil MF, Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab North Am* 2018; 47: 451-2.
3. Ferrigno R, Hasenmajer V, Caiulo S, Minnetti M, Mazzotta P, Storr HL, et al. Paediatric Cushing's disease: epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22: 817-35.
4. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med*. 1994; 331: 629-36.
5. Güemes M, Murray PG, Brain CE, Spoudeas HA, Peters CJ, Hindmarsh PC, et al. Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary centre. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 967-76.

6. Keil MF, Graf J, Gokarn N, Stratakis CA. Anthropometric measures and fasting insulin levels in children before and after cure of Cushing syndrome. *Clin Nutr* 2012; 31: 359-63.
7. Lodish MB, Sinaï N, Patronas N, Batista DL, Keil M, Samuel J, et al. Blood pressure in paediatric patients with Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2002-8.
8. Leong GM, Abad V, Charmandari E, Reynolds J, Hill S, Chrousos GP, et al. Effects of child- and adolescent-onset: endogenous Cushing syndrome on bone mass, body composition, and growth: a 7-year prospective study into young adulthood. *J Bone Miner Res* 2006; 22: 110-8.
9. Lodish MB, Hsiao HP, Serbis A, Sinaï N, Rothenbuhler A, Keil MF, et al. Effects of Cushing disease on bone mineral density in a pediatric population. *J Pediatr* 2010; 156: 1001-5.
10. Keil MF. Quality of life and other outcomes in childrentreated for cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2667-78.
11. Magiakou MA, Mastorakos G, Zachman K, Chrousos GP. Blood pressure in children and adolescents with Cushing's syndrome before and after surgical care. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1734-8.
12. Valdés N, Tirosh A, Keil M, Stratakis CA, Lodish M. Pediatric Cushing's syndrome greater risk of being overweight or obese after long-term remission and its predictive factors. *Eur J Endocrinol* 2021; 184: 179-87.
13. Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2531-36.
14. Keil MF, Zametkin A, Ryder C, Lodish M, Stratakis CA. Cases of psychiatric morbidity in pediatric patients after remission of Cushing syndrome. *Pediatrics* 2016; 137: e20152234.
15. Davies JH, Storr HL, Davies K, Monson JP, Besser GM, Afshar F, et al. Final adult height and body mass index after cure of pediatric Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 466-72.
16. Ogden C, Carroll M, Kit B, Flegal K. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311: 806-14.
17. Ogden C, Carroll M, Lawman H, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. *JAMA* 2016; 315: 2292-9.
18. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 1307-17.
19. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 768-77.
20. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernández-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, et al. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3365-71.
21. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006; 29: 1599-604.
22. Sinaïko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005; 111: 1985-91.
23. Braet C. Patient characteristics as predictors of weight loss after an obesity treatment for children. *Obesity* 2006; 14: 148-55.
24. Gow ML, Baur LA, Ho M, Chisholm K, Noakes M, Cowell C, et al. Can early weight loss, eating behaviors and socioeconomic factors predict successful weight loss at 12- and 24-months in adolescents with obesity and insulin resistance participating in a randomized controlled trial? *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016; 13: 43.
25. Gross AC, Kaizer AM, Kelly AS, Rudser KD, Ryder JR, Borzutzky CR, et al; POWER Work Group. Long and short of it: early response predicts longer-term outcomes in pediatric weight management. *Obesity* 2019; 27: 272-9.