

Agnieszka Jurek¹, Paweł Krzesiński¹, Grzegorz Gielerak¹, Beata Uziębło-Życzkowska¹,
Przemysław Witek², Grzegorz Zieliński³, Anna Kazimierczak¹, Robert Wierzbowski¹

Otrzymano: 20.01.2021
Zaakceptowano: 05.03.2021
Opublikowano: 30.09.2021

Ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z chorobą Cushinga – problem interdyscyplinarny

Cardiovascular risk in patients with Cushing's disease – an interdisciplinary problem

¹ Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³ Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Jurek, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 816 307, e-mail: ajurek1@wim.mil.pl

Streszczenie

Choroba Cushinga to przewlekła endogenna hiperkortyzolemia związana z nadmiernym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego przez gruczołkę przysadki mózgowej, prowadząca – w wyniku długotrwałego narażenia tkanek na nadmierne działanie kortyzolu – do wystąpienia wielu powikłań ogólnoustrojowych, które istotnie zwiększają chorobowość i śmiertelność oraz wpływają na skrócenie i pogorszenie jakości życia. Hiperkortyzolemia w przebiegu choroby Cushinga wiąże się z istotnymi zaburzeniami funkcjonalnymi i konstytucjonalnymi całego organizmu. Do niekorzystnych skutków przewlekłej hiperkortyzolemii należą: zaburzenia hemodynamiczne związane z nadmiernym skurczem naczyniowym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym, otyłość, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, dyslipidemia, koagulopatie, które mogą przyczynić się do istotnego remodelingu sercowo-naczyniowego. Na rokowanie odległe i jakość życia w chorobie Cushinga szczególnie wpływ mają przede wszystkim zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. Nieleczona choroba Cushinga istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe i ogranicza możliwości terapii wtórnych powikłań narządowych. Śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, niewydolność serca, udar mózgu) u osób z chorobą Cushinga jest kilkakrotnie większa w porównaniu z populacją ogólną. Wczesne rozpoznanie guza korytkotropowego przysadki, jak również dokładna ocena morfologiczna i czynnościowa układu sercowo-naczyniowego wydają się niezbędne w stratyfikacji ryzyka. Normalizacja stężenia kortyzolu poprzez skojarzone leczenie neurochirurgiczne i/lub farmakologiczne zmniejsza śmiertelność i ryzyko powikłań ze strony układów sercowo-naczyniowego i oddechowego. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie złożoności problemów klinicznych pacjentów z chorobą Cushinga, którzy w sposób szczególny wymagają opieki interdyscyplinarnej.

Słowa kluczowe: choroba Cushinga, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego

Abstract

Cushing's disease is a chronic endogenous hypercortisolaemia associated with overproduction of adrenocorticotrophic hormone by a pituitary adenoma, leading to multiple systemic complications that significantly increase morbidity and mortality, as well as reduce the quality of life as a result of prolonged tissue exposure to excess cortisol. Hypercortisolaemia in Cushing's disease is associated with significant functional and constitutional disorders of the entire body. The consequences of chronic hypercortisolaemia include haemodynamic disorders associated with excessive vascular contraction and increased blood pressure, obesity, carbohydrate metabolism disorders, dyslipidaemia, and coagulopathies, which may contribute to significant cardiovascular remodelling. Cardiovascular disorders have a particular impact on long-term prognosis and quality of life in Cushing's disease. If left untreated, Cushing's disease significantly increases the cardiovascular risk and limits the treatment options for secondary organ complications. Cardiovascular mortality (myocardial infarction, heart failure, stroke) is several times higher in patients with Cushing's disease than in the general population. Early diagnosis of the corticotrophic pituitary tumour, as well as a thorough morphological and functional cardiovascular assessment seem essential in risk stratification. Normalisation of cortisol levels after combined neurosurgical and/or pharmacological treatment reduces mortality and the risk of cardiovascular and respiratory complications. The aim of this study is to present the complexity of clinical problems in patients with Cushing's disease, who are in a particular need of interdisciplinary care.

Keywords: Cushing's disease, cardiovascular diseases, respiratory diseases

WSTĘP

Choroba Cushinga jest rzadkim schorzeniem przewlekłym, związanym z nadmiernym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) przez gruczolak przysadki mózgowej, prowadzącym – w wyniku długotrwałego narażenia tkanek na nadmierne działanie kortyzolu – do wystąpienia wielu powikłań ogólnoustrojowych, które istotnie zwiększają chorobowość i śmiertelność oraz wpływają na skrócenie i pogorszenie jakości życia chorych. Hiperkortyzolemia w przebiegu choroby Cushinga wiąże się z istotnymi zaburzeniami funkcjonalnymi i konstytucyjnymi całego organizmu, powodując zmianę profilu hemodynamicznego chorych oraz znaczne podwyższenie ryzyka sercowo-naczyniowego⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Zapadalność na chorobę Cushinga wynosi około 1–3 na 1 000 000 osób rocznie. Schorzenie to jest zwykle rozpoznawane wśród młodych dorosłych, siedmiokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Najczęstszą przyczyną (około 90% przypadków) choroby Cushinga jest mikrogruczolak przysadki, w połowie przypadków o średnicy mniejszej niż 5 mm⁽²⁾.

CHOROBA CUSHINGA A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Do niekorzystnych skutków przewlekłej hiperkortyzolemii należą zaburzenia hemodynamiczne związane z nadmiernym skurczem naczyń i podwyższonym ciśnieniem tętniczym, otyłością, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, dyslipidemią, koagulopatiami. Czynniki te mogą przyczynić się do istotnego remodelingu sercowo-naczyniowego⁽³⁾. Nieleczona choroba Cushinga istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe i ogranicza możliwości terapii wtórnych powikłań narządowych. Śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, niewydolność serca, udar mózgu) u osób z chorobą Cushinga jest kilkakrotnie większa niż w populacji ogólnej⁽⁴⁾. Połowa nieleczonych chorych umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii w ciągu 5 lat trwania choroby. Zidentyfikowano kilka predyktorów zwiększonej śmiertelności u pacjentów z chorobą Cushinga, do których należą m.in.: długotrwała ekspozycja na nadmiar kortyzolu, wysokie przedoperacyjne stężenie ACTH oraz starszy wiek pacjenta w chwili rozpoznania⁽⁵⁾.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Jednym z najczęstszych powikłań długotrwałego narażenia tkanek na nadmierne działanie glikokortykosteroidów jest rozwój nadciśnienia tętniczego, który ma miejsce u ponad 70% pacjentów z chorobą Cushinga⁽⁶⁾. Warto zaznaczyć, że

układ podwzgórze–przysadka–nadnercza, odpowiedzialny za rytm okołodobowy endogennego wydzielania kortyzolu, wpływa również na rytm okołodobowego ciśnienia tętniczego, a jego rozregulowanie stanowi jeden z głównych czynników związanych z patogenezą pierwotnego nadciśnienia tętniczego⁽⁷⁾. Jednak nadciśnienie związane z chorobą Cushinga nie jest tylko prostą wypadkową zaburzeń osi układu podwzgórze–przysadka–nadnercza ani też jednym ze składników zespołu metabolicznego związanego z chorobą Cushinga, ale wykazuje liczne odmienności wobec pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Rozwija się wcześniej i może się utrzymywać nawet kilka lat po uzyskaniu klinicznej i hormonalnej remisji choroby^(3,8). Do złożonych patomechanizmów mogących wpłynąć na rozwój nadciśnienia tętniczego w grupie osób z chorobą Cushinga należą m.in. (bezpośrednio): efekt działania nadmiernych stężeń kortyzolu, zwiększona wrażliwość tętnic na stymulację adrenergiczną oraz zwiększona produkcja angiotensynogenu w wątrobie poprzez aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron, zdolność kortyzolu w dużych stężeniach do pobudzania receptora mineralokortykoidowego oraz hamowanie syntezy tlenku azotu (*nitric oxide*, NO), prostaglandyn, prostacyklin, bradykinin i przedsiorkowego peptydu natriuretycznego (*atrial natriuretic peptide*, ANP). Pod wpływem nadmiaru glikokortykosteroidów dochodzi do aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron, co prowadzi do zwiększenia aktywności angiotensynogenu, a w obserwacji odległej do zwiększenia liczby receptorów angiotensyny II (typu 1A), a tym samym wzmożonej odpowiedzi skurczowej na angiotensynę II oraz spotęgowania centralnego działania angiotensyny II⁽⁸⁾. Hiperkortyzolemia w chorobie Cushinga powoduje również zwiększenie aktywności mineralokortykosteroidowej glikokortykosteroidów, gdyż dochodzi do przekroczenia zdolności wiążących enzymu 11 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej typu 2 (*corticosteroid 11- β -dehydrogenase isozyme 2*, 11 β -HSD 2), w efekcie czego kortyzol wiąże się z receptorem dla mineralokortykoidów, wywołując zwiększoną reabsorpcję sodu w kanalikach nerkowych i zwiększenie wydalania potasu, a w konsekwencji wzrost objętości wewnątrznaczyniowej. Zwiększona aktywność mineralokortykosteroidowa kortyzolu nie wydaje się jednak główną determinantą nadciśnienia tętniczego u większości osób z chorobą Cushinga, ale jedynie u chorych z bardzo podwyższonym stężeniem kortyzolu w surowicy, stąd standardowe dawki antagonistów aldosteronu mogą być u tych pacjentów jedynie leczeniem uzupełniającym^(8–10).

W chorobie Cushinga dochodzi również do zwiększenia aktywności układu sercowo-naczyniowego pod wpływem działania czynników o właściwościach naczynioskurczowych⁽⁸⁾. W przebiegu tej choroby obserwuje się znamienny wzrost osocznego stężenia endoteliny-1, który prowadzi do wtórnej dysfunkcji śródbłonna i skurczu naczyń tętniczych, oraz obwodowe zwiększenie stężenia erytropoetyny, która również wywiera silne działanie naczynioskurczowe⁽¹¹⁾. Pod wpływem nadmiaru glikokortykosteroidów następuje zahamowanie syntezy NO, co skutkuje zmniejszeniem obwodowego

rozkurczu naczyniowego. Choroba Cushinga może się też wiązać z zaburzeniami wytwarzania innych silnych związków/czynników rozszerzających naczynia, w tym prostaglandyny E2 (*prostaglandin E2*, PGE2) i związków układu kalikreina–kinina⁽⁸⁾. W porównaniu z osobami zdrowymi u pacjentów z tą chorobą częściej występuje także pogrubienie kompleksu błona śródtkowa–śródbłonek (*intima-media thickness*, IMT)⁽¹²⁾. Uważa się, że związane z nadmiarem glikokortykosteroidów zwiększone stężenie naczyniowego czynnika wzrostu śródbłoka (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), który wykazuje silne działanie angiogenne, może również odpowiadać za przebudowę naczyń⁽¹³⁾. Powstaje zatem błędne koło niekorzystnych zjawisk fizjologicznych: z jednej strony przebudowa i dysfunkcja naczyń stanowi możliwą konsekwencję nadmiaru glikokortykosteroidów, z drugiej zaś do pogłębienia tych zaburzeń przyczynia się nadciśnienie tętnicze *per se*. Nadciśnienie tętnicze jest niezależnym wskaźnikiem śmiertelności u pacjentów z chorobą Cushinga. Zaobserwowano zależność pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego a niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, neurologicznymi i zgonem⁽¹⁴⁾. Podkreśla się też, że dodatkowym czynnikiem zwiększającym śmiertelność w chorobie Cushinga są zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia tętniczego z brakiem fizjologicznego spadku w godzinach nocnych. Metaanalizy pokazują, że choroba Cushinga jest związana z wyższą śmiertelnością w odniesieniu do populacji ogólnej. W porównaniu z grupami kontrolnymi współczynnik ryzyka niewydolności serca u pacjentów z chorobą Cushinga wynosi 6,0 [zakres 2,1–17,1; 95% przedział ufności (*confidence interval*, CI)], współczynnik ryzyka zawału – 2,1 (zakres 0,5–8,6; 95% CI), a współczynnik ryzyka udaru – 4,5 (zakres 1,8–11,1; 95% CI)⁽⁸⁾. W grupie osób z chorobą Cushinga złożone patomechanizmy związane z działaniem nadmiaru kortyzolu, zwiększoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz centralnym i obwodowym wpływem parahormonów prowadzą do wtórnej dysfunkcji śródbłoka⁽⁸⁾. Dysfunkcja endotelium w chorobie Cushinga nie tylko sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego, ale wiąże się także z rozwojem miażdżycy tętnic^(3,12). Zaburzenia funkcji śródbłoka mają związek z zaburzoną reaktywnością mikrokrążenia oraz z przerostem komórek mięśni gładkich błony naczyniowej i zwłóknieniem małych tętnic⁽¹⁵⁾. Pogrubienie kompleksu IMT tętnic szyjnych i aortalnych jest u pacjentów z chorobą Cushinga silnie zaznaczone i wiąże się z przedwczesnym, w porównaniu z osobami zdrowymi, rozwojem płytek miażdżycowych w tętnicach szyjnych^(12,16). Wskazuje się również na udział zaburzeń oddychania podczas snu na pogorszenie przebiegu nadciśnienia tętniczego u osób z zespołem Cushinga na skutek zwiększenia napięcia układu współczulnego w trakcie epizodów bezdechu sennego⁽¹⁷⁾.

REMODELING MIĘŚNIA SERCOWEGO

Kolejną nieprawidłowością często spotykaną u pacjentów z chorobą Cushinga jest strukturalny remodeling

mięśnia sercowego, związany z przerostem i przebudową koncentryczną mięśnia lewej komory (*left ventricle*, LV). Współistnienie nadciśnienia tętniczego i hiperkortyzolemii u chorych z chorobą Cushinga istotnie nasila dysfunkcję strukturalną i funkcjonalną mięśnia sercowego. W jej przebiegu dochodzi do zwłóknienia mięśnia sercowego, które bezpośrednio wiąże się z działaniem kortyzolu, a nie z przerostem LV lub nadciśnieniem tętniczym⁽¹⁸⁾. Wykazano, że glikokortykosteroidy mogą wpływać na mięsień sercowy bezpośrednio poprzez układ renina–angiotensyna–aldosteron, wywołując proliferację kardiomiocytów i zmieniając ekspresję informacyjnego kwasu rybonukleinowego (*messenger ribonucleic acid*, mRNA) dla angiotensynogenu, prowadząc do przerostu kardiomiocytów⁽¹⁹⁾. W wyniku wymienionych zmian strukturalnych następuje upośledzenie funkcji hemodynamicznej LV, które przejawia się zaburzeniami funkcji rozkurczowej, a w dalszej kolejności upośledzeniem funkcji skurczowej i rozwojem objawowej niewydolności serca⁽²⁰⁾. W jednym z badań prospektywnych wykazano, że w wyniku leczenia radykalnego uzyskano normalizację osoczkowego stężenia kortyzolu i równocześnie wycofanie się zmian strukturalnych w mięśniu sercowym⁽²¹⁾. Potwierdzono, że choroba Cushinga, nawet w przypadku dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, wiąże się z dysfunkcją LV, a zmiany te są zależne od płci. Zmiany hemodynamiczne mogą być wykrywane już na wczesnym etapie, przy wykorzystaniu nowoczesnych nieinwazyjnych narzędzi diagnostycznych, m.in. globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory ocenianego za pomocą echokardiografii, i jako takie są potencjalnymi celami terapeutycznymi⁽²²⁾. Wyniki badań pokazują, że u mężczyzn z chorobą Cushinga występuje znacząco wyższe stężenie kortyzolu przed operacją i 6 miesięcy po zabiegu, wyższa jest też częstość nawrotu choroby, a to może znacząco wpływać na postęp zmian w układzie sercowo-naczyniowym, powodując niekorzystne następstwa hemodynamiczne. Spośród wszystkich pacjentów z chorobą Cushinga mężczyźni chorzy na cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze są obciążeni największym ryzykiem zgonu⁽⁵⁾.

MIAŻDŻYCA TĘTNIC

U pacjentów z chorobą Cushinga miażdżycę tętnic najczęściej dotyczy całego układu naczyniowego. Grubość ściany tętnicy szyjnej, silny predyktor miażdżycy układowej, jest istotnie zwiększona u osób w aktywnej fazie choroby Cushinga i wiąże się z przedwczesnym rozwojem blaszek miażdżycowych. Zmiany miażdżycowe tętnic szyjnych utrzymują się częściowo po krótkotrwałej remisji choroby, a zwiększoną częstość występowania zmian przedmiażdżycowych i miażdżycowych stwierdzono również po długotrwałej remisji choroby. Zmiany miażdżycowe tętnic szyjnych były istotnie i niezależnie skorelowane ze stopniem otyłości trzewnej i insulinooporności, co wskazuje, że do uszkodzenia naczyń u pacjentów z chorobą Cushinga, zarówno przed remisją, jak i po remisji, przyczyniają się

głównie te dwa czynniki⁽¹²⁾. U osób z chorobą Cushinga opisywano zwiększoną grubość ścian i częstsze występowanie blaszek miażdżycowych w wielu lokalizacjach naczyniowych, w tym w łożysku wieńcowym, potwierdzając, że hiperkortyzolemia wywołuje przedwczesną miażdżycę tętnic w całym układzie naczyniowym, co w konsekwencji predysponuje do choroby wieńcowej i zawału serca, a także chorób naczyniowo-mózgowych i udaru mózgu⁽¹⁶⁾.

KOAGULOPATIE

Przewlekła ekspozycja tkanek na nadmierne stężenie kortyzolu w chorobie Cushinga jest często związana ze zmianami w układzie hemostatycznym i prowadzi do zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami prozakrzepowymi i przeciwzakrzepowymi, zwiększając ryzyko wystąpienia zarówno powikłań miażdżycowych, jak i epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej⁽²³⁾. U pacjentów z chorobą Cushinga można wykryć wczesne zmiany w układach krzepnięcia i fibrynolizy, co sugeruje konieczność dokładnej obserwacji tych chorych w celu zidentyfikowania możliwych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i zakrzepowo-zatorowych. U pacjentów z chorobą Cushinga zaobserwowano obecność wielu czynników odpowiedzialnych za występowanie koagulopatii, m.in. znaczne skrócenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time*, APTT) oraz wzrost osoczowych stężeń czynników krzepnięcia: czynnika VIII i kompleksu czynnika von Willebranda. Dochodzi wówczas do zaburzeń struktury kompleksu von Willebranda z nadmierną ekspresją wysokocząsteczkowych multimetrów, co wywołuje zwiększoną adhezję płytek krwi. Sugeruje się także zwiększone stężenia innych składowych kaskady krzepnięcia, np. czynników IX, XI i XII, pod wpływem hiperkortyzolemii⁽²⁴⁾. Średnie zawartości plazminogenu, antygeny tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator*, t-PA) i aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu (*plasma activator inhibitor*, PAI) były u osób z chorobą Cushinga istotnie wyższe niż u osób zdrowych, podczas gdy podstawowa aktywność fibrynolityczna była podobna do obserwowanej w grupie kontrolnej^(25,26). W innym badaniu wykazano zaburzenia fibrynolizy związane z podwyższonymi stężeniami PAI-1 i zmniejszeniem aktywności t-PA⁽²⁴⁾. Zmianę przynajmniej jednego z parametrów hemostatycznych i fibrynolitycznych stwierdzono u 55% pacjentów z hiperkortyzolemią (PAI, t-PA, fibrynogen i antygen czynnika von Willebranda). Chociaż u osób z chorobą Cushingą wykryto liczne nieprawidłowości w układzie hemostatycznym, mechanizmy leżące u podstaw stanu prozakrzepowego nie zostały w pełni wyjaśnione. W kilku badaniach udokumentowano wysokie stężenia czynnika VIII i czynnika von Willebranda, wskazujące na zwiększone wytwarzanie trombin i zmniejszoną aktywność fibrynolityczną. Nie jest jednak jasne, w jakim stopniu zmiany te przyczyniają się do przesunięcia równowagi hemostatycznej w kierunku stanu nadkrzepliwości i ekspresji fenotypów

zakrzepowych⁽²³⁾. Kolejnymi czynnikami wpływającymi na zaburzenia krzepnięcia i zwiększenie ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych są podwyższone stężenie homocysteiny i obniżone stężenie tauryny⁽²⁷⁾.

ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z chorobą Cushinga jest związane ze współistniejącym zespołem metabolicznym, charakteryzującym się układowym nadciśnieniem tętniczym, otyłością trzewną, upośledzeniem metabolizmu glukozy i dyslipidemią. W chorobie Cushinga rozwija się ciężka postać zespołu metabolicznego, co sugeruje kluczową rolę nadmiaru kortyzolu w patogenezie zespołu metabolicznego, prawdopodobnie poprzez rozwój otyłości trzewnej i insulinooporności⁽²⁷⁾. Wpływ nadmiernego stężenia kortyzolu na rozwój zespołu metabolicznego potwierdzają dowody na to, że zespół metaboliczny ma cięższy przebieg u pacjentów z hiperkortyzolemią, u których występują typowa otyłość brzuszna i ciężka insulinooporność, związana z istotnie podwyższonym stężeniem kortyzolu, w porównaniu z pacjentami z otyłością bez hiperkortyzolemii, którzy zwykle charakteryzują się uogólnioną otyłością i nieznacznie insulinoopornością związaną z brakiem lub nieznacznie podwyższonym stężeniem kortyzolu. Potwierdza to rolę otyłości trzewnej i związanej z nią insulinooporności w rozwoju zespołu metabolicznego u osób z chorobą Cushinga. Pacjenci z hiperkortyzolemią w przebiegu choroby Cushinga znacznie częściej niż populacja ogólna są narażeni na występowanie nieprawidłowości metabolicznych⁽²⁸⁾.

OTYŁOŚĆ TRZEWNA

Częstość występowania otyłości trzewnej u pacjentów z chorobą Cushinga z redystrybucją tkanki tłuszczowej głównie w okolicach tułowia i jamy brzusznej wynosi około 41%⁽²⁹⁾. W badaniach antropometrycznych u osób z chorobą Cushinga stwierdza się podwyższony wskaźnik talia/biodra, który koreluje dodatnio z ciśnieniem tętniczym, stężeniem glukozy we krwi, stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem IMT⁽¹²⁾. Na skutek hiperkortyzolemii dochodzi do zwiększenia insulinooporności, pobudzenia adipocytów tkanki tłuszczowej wisceralnej oraz modulacji aktywności lipazy, co sprzyja gromadzeniu się tkanki tłuszczowej i prowadzi do rozwoju zespołu metabolicznego. Poprzez zależne od kortyzolu hamowanie aktywności kinazy białkowej aktywowanej przez AMP i syntezy kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej następuje odkładanie się lipidów w wisceralnej tkance tłuszczowej, które nie zawsze jest odwracalne w fazie remisji choroby⁽²⁸⁾. Pacjenci z chorobą Cushinga cechują się niekorzystnym profilem adipocytokin (niskie stężenie adiponektyny oraz podwyższone stężenie leptyny ze współistniejącą opornością na leptynę). Adipocytokiny jako markery stanu zapalnego wydają się stanowić łącznik między otyłością trzewną a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym⁽²⁹⁾. Ponadto tkanka tłuszczowa wisceralna wydziela czynniki prozapalne, takie jak interleukina 6 (IL-6)

i czynnik martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF- α), które indukują przewlekły stan zapalny i zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe⁽³⁰⁾.

INSULINOOPORNOŚĆ I UPOŚLEDZENIE METABOLIZMU GLUKOZY

Za główny czynnik odpowiedzialny za rozwój zespołu metabolicznego związanego z chorobą Cushinga uznano insulinooporność i wynikającą z niej hiperinsulinemię^(3,28,29). Występowanie insulinooporności potwierdzono u pacjentów z chorobą Cushinga niezależnie od wskaźnika masy ciała, co sugeruje, że upośledzenie wrażliwości na insulinę jest wtórne do stanu hiperkortyzolemii. Ponadto bezpośrednia korelacja między otyłością trzewną a hiperinsulinemią u pacjentów zarówno z aktywną chorobą Cushinga, jak i w okresie remisji sugeruje ścisły związek między otyłością trzewną a insulinoopornością⁽³⁾. Wykazano, że insulinooporność i zespół metaboliczny utrzymują się częściowo u pacjentów po krótko- i długoterminowej remisji choroby. Według badaczy nadciśnienie tętnicze utrzymuje się u 40% pacjentów, nadwaga lub otyłość u nawet 70%, nietolerancja glukozy lub cukrzyca u 60%, a dyslipidemia u 30% osób z chorobą Cushinga w okresie remisji. Insulinooporność może się utrzymywać nawet po normalizacji kortyzolemii, a cukrzycę w przebiegu choroby Cushinga należy leczyć przez długi czas^(3,28,29). Cukrzyca jest częstym wczesnym powikłaniem choroby Cushinga o ważnych implikacjach diagnostycznych, prognostycznych i terapeutycznych. Częstość występowania nieprawidłowej tolerancji glukozy i cukrzycy według doniesień wynosi odpowiednio 21–64% i 20–47% u pacjentów z chorobą Cushinga i zmniejsza się po uzyskaniu remisji choroby^(28,29). Zaburzenia metabolizmu glukozy związane z chorobą Cushinga mają podłoże wieloczynnikowe, polegające na pobudzeniu glukoneogenezy w wątrobie, zmniejszeniu wrażliwości tkanek na insulinę, głównie w mięśniach szkieletowych, oraz upośledzeniu funkcji komórek beta trzustki pod wpływem nadmiaru kortyzolu. Upośledzenie metabolizmu glukozy wiąże się również z wpływem nadmiernych stężeń kortyzolu na strukturę i funkcję tkanki tłuszczowej wisceralnej, który przyczynia się do rozwoju insulinooporności i zespołu metabolicznego⁽³¹⁾. Bezpośredni efekt działania kortyzolu stanowi wpływ na szlak sygnału insuliny, transport glukozy i procesy oksydacyjne glukozy, efekt pośredni zaś to modulacja metabolizmu lipidów i białek⁽²⁸⁾. Na zaburzenia metabolizmu glukozy i rozwój cukrzycy związanej z chorobą Cushinga wpływają zarówno wiek, jak i predyspozycje genetyczne oraz styl życia w połączeniu ze stopniem i czasem trwania hiperkortyzolemii. W aktywnej fazie choroby Cushinga cukrzyca jest często trudna do kontrolowania i wymaga indywidualnego podejścia terapeutycznego.

DYSLIPIDEMIA

Częstość występowania dyslipidemii według doniesień waha się u pacjentów z chorobą Cushinga w zakresie

38–71% i znacznie poprawia się po normalizacji stężenia kortyzolu i uzyskaniu remisji choroby podstawowej⁽²⁹⁾. Dyslipidemia w przebiegu choroby Cushinga jest zaburzeniem metabolicznym związanym z hiperkortyzolemią i istotnie przyczynia się do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaburzenia lipidowe związane z hiperkortyzolemią to hipercholesterolemia ze znamienym wzrostem stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein*, LDL) i lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (*very low-density lipoprotein*, VLDL) i zmiennymi wartościami cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein*, HDL), rzadziej z hipertriglicydemią. Patomechanizm dyslipidemii w przebiegu choroby Cushinga jest wieloczynnikowy – podkreśla się bezpośredni i pośredni wpływ nadmiaru kortyzolu na lipolizę, produkcję i obrót wolnych kwasów tłuszczowych, syntezę lipoprotein oraz gromadzenie się tkanki tłuszczowej w wątrobie (stłuszczenie wątroby). Dyslipidemia związana z chorobą Cushinga istotnie poprawia się w fazie remisji choroby, czego efektem jest zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto niektóre leki stosowane w leczeniu choroby Cushinga mogą negatywnie wpływać na profil lipidowy i niwelować działanie leków obniżających stężenie lipidów we krwi. U chorych z hiperkortyzolemią potwierdzono korelacje pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego i frakcji LDL a stężeniami porannego kortyzolu we krwi obwodowej⁽³²⁾.

PODSUMOWANIE

Na rokowanie odległe i jakość życia w chorobie Cushinga szczególnie istotny wpływ mają powikłania kardiologiczne i metaboliczne przewlekłej hiperkortyzolemii. Normalizacja stężenia kortyzolu poprzez skojarzone leczenie chirurgiczne i/lub farmakologiczne zmniejsza śmiertelność i ryzyko powikłań ze strony układów sercowo-naczyniowego i oddechowego. Niemniej choroby współistniejące – zarówno kardiologiczne, jak i metaboliczne – wymagają zindywidualizowanego leczenia, opartego na gruntownej wiedzy na temat złożonych patomechanizmów ich powstawania.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M et al.: Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 135–149.
2. Choroby podwzgórza i przysadki. In: Gajewski P (ed.): *Interna Szczeklika* 2018. 10th ed., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 1259–1291.
3. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G et al.: The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 327–339.

4. Colao A, Pivonello R, Spiezia S et al.: Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2664–2672.
5. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S et al.: Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1022–1030.
6. De Leo M, Pivonello R, Auremma RS et al.: Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl 1): 50–54.
7. Pecori Giralardi F, Toja PM, De Martin M et al.: Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Horm Metab Res* 2007; 39: 908–914.
8. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM et al.; ABC Study Group: The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens* 2015; 33: 44–60.
9. Yasuda G, Shionoiri H, Umemura S et al.: Exaggerated blood pressure response to angiotensin II in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 582–588.
10. Stewart PM, Walker BR, Holder G et al.: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3617–3620.
11. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L et al.: Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 549–553.
12. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S et al.: Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2527–2533.
13. Zacharieva S, Atanassova I, Orbetzova M et al.: Vascular endothelial growth factor (VEGF), prostaglandin E₂ (PGE₂) and active renin in hypertension of adrenal origin. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 742–746.
14. Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC et al.: Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 632–642.
15. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L et al.: Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2638–2642.
16. Albiger N, Testa RM, Almoto B et al.: Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res* 2006; 38: 405–410.
17. Cicala MV, Mantero F: Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl 1): 44–49.
18. Yiu KH, Marsan NA, Delgado V et al.: Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 27–34.
19. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M et al.: Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2275–2279.
20. Baykan M, Erem C, Gedikli O et al.: Assessment of left ventricular diastolic function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with Cushing's syndrome. *Echocardiography* 2008; 25: 182–190.
21. Toja PM, Branzi G, Ciambellotti F et al.: Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 332–338.
22. Uziębło-Życzkowska B, Krzesiński P, Witek P et al.: Cushing's disease: subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction revealed by speckle tracking echocardiography and tissue Doppler imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 222.
23. Miljic P, Miljic D, Cain JW et al.: Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. *Hormones (Athens)* 2012; 11: 21–30.
24. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G et al.: Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl 1): 55–59.
25. Patrassi GM, Sartori MT, Viero ML et al.: The fibrinolytic potential in patients with Cushing's disease: a clue to their hypercoagulable state. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 789–793.
26. Ambrosi B, Sartorio A, Pizzocaro A et al.: Evaluation of haemostatic and fibrinolytic markers in patients with Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 294–298.
27. Faggiano A, Melis D, Alfieri R et al.: Sulfur amino acids in Cushing's disease: insight in homocysteine and taurine levels in patients with active and cured disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6616–6622.
28. Chanson P, Salenave S: Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl 1): 96–101.
29. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A et al.: The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 311–326.
30. Valassi E, Biller BMK, Klibanski A et al.: Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 187–206.
31. Pivonello R, De Leo M, Vitale P et al.: Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl 1): 77–81.
32. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L et al.: Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl 1): 86–90.