

*Agnieszka Baranowska-Bik, Wojciech Zgliczyński

Zespół Cushinga a choroby układu sercowo-naczyniowego

Cushing's syndrome and diseases of cardiovascular system

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Streszczenie

Przewlekła hiperkortyzolemia związana jest z licznymi powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego. Badania populacyjne wskazują na zwiększoną śmiertelność w grupie pacjentów z zespołem Cushinga. Głównymi przyczynami śmiertelności są: choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, choroba zakrzepowo-zatorowa. W artykule przedstawiono patomechanizmy prowadzące do zaburzeń metabolicznych i schorzeń układu krążenia towarzyszących hiperkortyzolemii.

Słowa kluczowe: zespół Cushinga, choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia metaboliczne

Summary

Chronic hypercortisolism is characterized by a series of serious complications involving cardiovascular system. Population-based studies indicate that Cushing's syndrome is associated with increased mortality rate. Coronary artery disease, congestive heart failure and thromboembolic complications are among the main causes of death. In this review we present pathomechanisms of metabolic and cardiac complications in Cushing's syndrome.

Key words: Cushing's syndrome, cardiovascular disease, metabolic abnormalities

WSTĘP

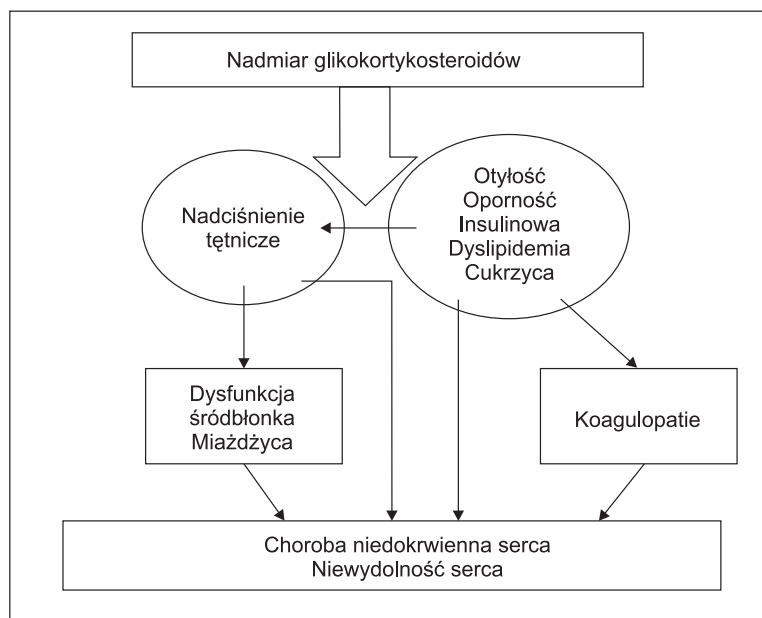
Nadmierna produkcja kortyzolu występująca w zespole Cushinga prowadzi do szeregu zmian ogólnoustrojowych wywołujących w konsekwencji redystrybucję tkanki tłuszczowej, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, dyslipidemię oraz koagulopatie. Wszystkie wymienione patologie zwiększają ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych nawet czterokrotnie. Badania populacyjne wskazują na zwiększoną śmiertelność w grupie pacjentów z zespołem Cushinga. Połowa nieleczonych umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii w ciągu 5 lat trwania choroby. Wśród głównych przyczyn śmiertelności dominują choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, choroba zakrzepowo-zatorowa (1, 2). Wpływ powikłań hiperkortyzolemii na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego przedstawiono na rycinie 1.

ZMIANY STRUKTURALNE I FUNKCJONALNE MIĘŚNIA SERCOWEGO W ZESPOLE CUSHINGA

U chorych z zespołem Cushinga obserwuje się zwiększenie masy lewej komory, często współistniejące z pogrubieniem przegrody międzykomorowej i

koncentrycznym przerostem mięśnia serca oraz jego remodelingiem. Jednocześnie często dochodzi do upośledzenia funkcji lewej komory zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej. Przerost mięśnia lewej komory wiąże się z niedokrwieniem miokardium oraz potencjalnie jest czynnikiem proarytmogennym, jak również sprzyjającym wystąpieniu niewydolności serca. Koncentryczny remodeling lewej komory zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca, niewydolności krążenia oraz udaru mózgu (2).

Wyniki badania prospektywnego prowadzonego przez Toja i wsp. na grupie pacjentów z zespołem Cushinga wskazują, że po uzyskaniu normalizacji poziomów kortyzolu w wyniku leczenia radykalnego, u większości chorych dochodzi do wycofania się zmian strukturalnych mięśnia serca; przede wszystkim przerostu i zwiększonej masy lewej komory, obserwowanych uprzednio w badaniach echokardiograficznych (2). Wyniki te są zgodne z pracą Pereiry i wsp., którzy również wykazali po skutecznym leczeniu hiperkortyzolemii regresję zmian strukturalnych lewej komory serca niezależnie od zmian ciśnienia tętniczego (3). W kilku badaniach obserwowano także pozytywne zmiany w badaniu echokardiograficznym, które występują w ciągu 4-18 miesięcy od uzyskania normokortyzolemii



Ryc. 1. Wpływ powikłań hiperkortyzolemii na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego.

(3, 4, 5). Należy podkreślić, że zarówno poprawa struktury mięśnia serca, jak i czynności elektrycznej w wyniku ustąpienia hiperkortyzolemii prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych.

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych przyczyn przerostu lewej komory oraz jest udowodnionym czynnikiem pogarszającym wskaźniki sercowe u chorych z zespołem Cushinga, również u tych pacjentów, u których uzyskano wyleczenie z choroby podstawowej. Uważa się, że współistnienie hiperkortyzolemii i nadciśnienia tętniczego nasila ryzyko wzrostu masy mięśnia serca. Dowodem na to jest fakt, że chorzy wyleczeni z zespołu Cushinga, u których utrzymuje się nadciśnienie tętnicze mają większą częstość występowania nieprawidłowości w zakresie przebudowy mięśnia serca niż osoby z nadciśnieniem tętniczym bez hiperkortyzolemii w wywiadzie. Z drugiej strony, zmiany struktury lewej komory obserwowane są u osób z zespołem Cushinga bez nadciśnienia tętniczego, co może świadczyć o bezpośrednim wpływie kortyzolu na morfologię serca. Sugeruje się, że zmiany dotyczące lewej komory serca są częściowo związane z brakiem nocnego spadku ciśnienia tętniczego, zjawiskiem występującym u chorych z zespołem Cushinga (3).

Niekorzystne zmiany morfologiczne lewej komory serca mogą współistnieć z zaburzeniami funkcji skurczowej i rozkurczowej. W badaniach przeprowadzonych przez Toja i wsp. frakcja wyrzutowa nie różniła się znamiennej pomiędzy osobami z zespołem Cushinga a osobami zdrowymi. Jedynie u 20% badanych chorych występowały nieznaczne deficyty w zakresie funkcji skurczowej, ulegające remisji wraz z uzyskaniem prawidłowych stężeń kortyzolu. Autorzy wykazali prawidłową funkcję rozkurczową u 90% badanych (3). Jednakże w piśmiennictwie istnieją kontrowersje dotyczące zaburzeń funkcji rozkurczowej w przebiegu ze-

społu Cushinga wskazujące na upośledzenie rozkurczu u osób z niewydolnością serca (NYHA II i więcej) jak również w grupie pacjentów z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego lub źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (6-9).

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE W ZESPOLE CUSHINGA

Szacuje się, że nadciśnienie tętnicze występuje u około 70-80% dorosłych pacjentów z zespołem Cushinga i u około 50% dzieci i młodzieży dotkniętych hiperkortyzolemią (1). Dodatkowo występują zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia tętniczego z brakiem typowego spadku ciśnienia w godzinach nocnych (8). Jest to dodatkowy czynnik obciążający, zwiększający uszkodzenie narządów wewnętrznych i wpływający na śmiertelność (1).

Nadciśnienie tętnicze w przebiegu hiperkortyzolemii jest uwarunkowane wieloczynnikowo. Patomechanizm przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Patomechanizm nadciśnienia tętniczego w zespole Cushinga (10).

Patomechanizm nadciśnienia tętniczego w zespole Cushinga
Zahamowanie aktywności układu wazodylatacyjnego
Aktywność mineralokortykoidowa glikokortykoidów
Aktywacja układu renina-angiotensyna
Zwiększenie reaktywności układu sercowo-naczyniowego na działanie czynników naczynioskurczowych
Zwiększenie wrażliwości receptorów β -adrenergicznych na działanie katecholamin
Zahamowanie obwodowego rozkładu katecholamin gł. norepinefryny
↑ rzut serca, ↑ całkowity opór obwodowy, ↑ opór naczyń nerkowych

Zahamowanie aktywności układu wazodylatacyjnego

Uznaje się, że glikokortykoidy hamują syntezę tlenu azotu prowadząc do zmniejszenia obwodowego

rozkurczu naczyniowego. Dodatkowo wpływają również hamująco na produkcję prostacyklin oraz zmniejszają stężenia kalikreiny, kininy i prostaglandyny (PGE₂) (10).

Aktywność mineralokortykoidowa glikokortykoidów

Glikokortykoidy mogą łączyć się zarówno z receptorem glikokortykoidowym, jak i mineralokortykoidowym (MR). Pomimo, że w warunkach fizjologicznych osoczowe stężenia kortyzolu są 100-1000 x wyższe niż stężenia aldosteronu to mechanizmy adaptacyjne z udziałem enzymu 11 β dehydrogenazy hydroksysteroidowej typu 2 (11 β -HSD 2) zapobiegają przyłączeniu kortyzolu do receptora mineralokortykoidowego. Enzym 11 β -HSD 2, znajdujący się głównie w korze nerek, ale również w komórkach endotelium i mięśni gładkich naczyń, przekształca kortyzol w kortyzon, który nie łączy się z receptorem mineralokortykoidowym. W warunkach patologicznych nadmiaru kortyzolu dochodzi do przekroczenia zdolności wiążących enzymu 11 β -HSD 2 i kortyzol wiążąc się z receptorem dla mineralokortykoidów naśladuje działanie aldosteronu wywołując zwiększoną reabsorpcję sodu w kanałkach nerkowych i w konsekwencji wzrost objętości wewnątrznaczyniowej (10).

Aktywacja układu renina-angiotensyna

Glikokortykoidy wpływają na układ renina-angiotensyna przez zwiększanie aktywności angiotensynogenu. U chorych z zespołem Cushinga wykazano wzmożoną odpowiedź skurczową na angiotensynę II oraz spotęgowane centralne działanie protensyjne angiotensyny II (10).

Zwiększenie reaktywności układu sercowo-naczyniowego na działanie czynników naczynioskurczowych

W przebiegu zespołu Cushinga obserwuje się znamienne podwyższone osoczowe stężenia endoteliny-1, silnego czynnika naczynioskurczowego. Nasilony katabolizm, wywołany hiperkortyzolemią, indukuje uszkodzenie endotelium i zwiększa przepuszczalność naczyń, co prowadzi do nadprodukcji endoteliny-1 i wtórnej dysfunkcji śródbłonna oraz skurczu naczyń. Poza tym nadmiar kortyzolu indukuje podwyższenia wewnątrzkomórkowych stężeń jonów wapnia w mechanizmie down-regulation pompy Na/Ca w mięśniach gładkich, co skutkuje zwiększonym napięciem mięśniówki naczyń. Dodatkowo kortyzol zwiększa obwodowe stężenia erytropoetyny, która wywiera bezpośrednie działanie naczynioskurczowe (10).

Inne mechanizmy powstawania nadciśnienia tętniczego w zespole Cushinga

Insulinooporność będąca rezultatem przewlekłej hiperkortyzolemii jest jednym z czynników prowadzących do powstania i nasilenia nadciśnienia tętniczego. Jako główny patomechanizm wskazuje się retencję wody i sodu, stymulację układu współczulnego, miejscową

aktywację układu renina-angiotensyna oraz przerost naczyńiówki.

Wskazuje się również na udział bezdechów nocnych na pogorszenie przebiegu nadciśnienia tętniczego u osób z zespołem Cushinga na skutek zwiększenia napięcia współczulnego w trakcie epizodów hipoksemicznych. Samo nadciśnienie tętnicze oraz charakterystyczna redystrybucja tkanki tłuszczowej w przebiegu hiperkortyzolemii może powodować zwiększoną częstość bezdechów w zespole Cushinga (10).

NIEPRAWIDŁOWA FUNKCJA ŚRÓDBŁONKA I ZABURZENIA NACZYNIOWE W ZESPOLE CUSHINGA

Dominującym zaburzeniem naczyniowym w zespole Cushinga jest uogólniona miażdżycza tętnic. Najlepszym markerem miażdżycy wydaje się być grubość kompleksu warstwy wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych (ang. *Carotid infima-media thickness*, IMT). **Ocena IMT pozwala oszacować ryzyko wystąpienia epizodów mózgowych. W ACTH-zależnym zespole Cushinga zaobserwowano zwiększenie parametru IMT oraz wykazano wcześniejsze występowanie oraz większą ilość blaszek miażdżycowych w stosunku do osób zdrowych** (11). W tej grupie pacjentów wartość IMT uległa zmniejszeniu około rok po zastosowaniu skutecznego leczenia, ale zawsze IMT było wyższe niż w grupie kontrolnej, co świadczy o utrzymującym się, podwyższonym ryzyku epizodów sercowo-naczyniowych (11). Poprawa parametrów naczyniowych korelowała z częściowym wycofaniem się zaburzeń metabolicznych, szczególnie w zakresie gospodarki lipidowej i węglowodanowej (11). W zespole Cushinga stwierdza się również pogrubienie kompleksu intima-media w porównaniu do grupy osób zdrowych, dobranych pod względem czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak nikotynizm, BMI, wartość ciśnienia tętniczego, parametrów lipidowych oraz stężeń glukozy (12).

W wyniku hiperkortyzolemii upośledzeniu ulega przepływ nie tylko w dużych naczyniach, ale również w naczyniach wieńcowych i mikrokrążeniu. Wiadomo, że zaburzenia metaboliczne, zmiana właściwości reologicznych krwi, zaburzenie stosunku czynników pro- i antyzakrzepowych predysponują chorych z zespołem Cushinga do wystąpienia choroby wieńcowej. Fallo i wsp. potwierdzają, że w grupie pacjentów z zespołem Cushinga rezerwa przepływu wieńcowego (ang. *Coronary flow rate*, CFR) jest odwrotnie proporcjonalna do dobowego wydalania kortyzolu z moczem (13).

ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA I FIBRYNOLIZY W ZESPOLE CUSHINGA JAKO CZYNNIK RYZYKA CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Hiperkortyzolemia prowadzi do zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami prozakrzepowymi i przeciwzakrzepowymi, zwiększając ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych. Szereg patomechanizmów jest zaangażowanych w wystąpienie koagulopatii. Jednym z nich jest zwiększenie pod wpływem kortyzolu

osoczowych stężeń czynników krzepnięcia, szczególnie czynnika VIII i kompleksu czynnika von Willebranda (14). Dochodzi wówczas do zaburzeń struktury kompleksu von Willebranda z nadmierną ekspresją wysokocząsteczkowych multimetrów, co wywołuje zwiększoną adhezję płytek (15). Sugeruje się także zwiększone stężenia innych składowych kaskady krzepnięcia np. czynnika IX, XI i XII pod wpływem hiperkortyzolemii (14).

Większość badaczy w zespole Cushinga wskazuje na skrócenie APTT, przy zachowaniu na prawidłowym poziomie innych parametrów układu krzepnięcia w tym czasu protrombinowego, czasu krwawienia (14). U osób z zespołem Cushinga wykazano zaburzenia fibrynolizy związane z podwyższonymi stężeniami inhibitora aktywacji plazminogenu-1 (PAI-1) i zmniejszeniem aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) (14). Erem i wsp. stwierdzili zależność pomiędzy stężeniami PAI-1 a nocnymi stężeniami kortyzolu w surowicy (16).

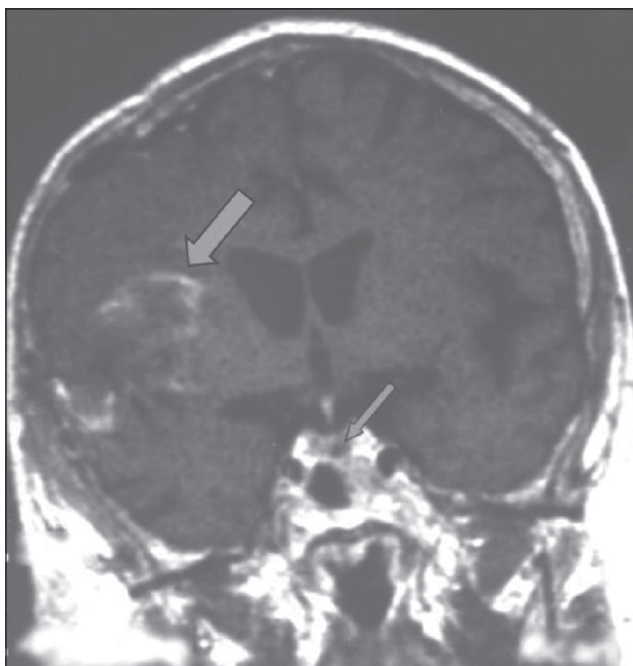
Kolejnym czynnikiem wpływającym na zaburzenia krzepnięcia i zwiększenie ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych jest hiperhomocysteinemia występująca w zespole Cushinga jako powikłanie zaburzeń metabolicznych. Istotna wydaje się również rola obniżonych stężeń tauryny (17).

Pacjenci z zespołem Cushinga mają zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które dodatkowo ulega spotęgowaniu przez obecność dodatkowych czynników, takich jak polycytemia, otyłość, unieruchomienie, zabiegi inwazyjne.

OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO W ZESPOLE CUSHINGA

Dowody naukowe wskazują na silny związek pomiędzy zespołem Cushinga a zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Hiperkortyzolemia jest czynnikiem sprawczym szerokiego spektrum zaburzeń prowadzącym do wielokierunkowego upośledzenia czynności układu krążenia z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną i niewydolnością serca, chorobą zakrzepową oraz udarem mózgu (ryc. 2).

Normalizacja stężeń kortyzolu stanowi podstawę leczenia powikłań sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z zespołem Cushinga. Należy podkreślić fakt, że podobne czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń układu krążenia, odpowiadające rozpoznaniu zespołu metabolicznego, obserwuje się również u osób z subkliniczną postacią zespołu Cushinga (18). Zatem wskazane jest okresowe monitorowanie chorych z hiperkortyzolemią. Systematycznej kontroli wymagają także osoby po wyleczeniu z zespołu Cushinga. Proponowane postępowanie przedstawiono w tabeli 2. Oprócz oceny ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych monitoring pacjentów umożliwi indywidualny i optymalny dobór terapii chorób przewlekłych towarzyszących zespołowi Cushinga (19).



Ryc. 2. Rezonans magnetyczny mózgu 30-letniego mężczyzny leczonego od 10 lat z powodu złośliwego przebiegu nadciśnienia tętniczego, ukazujący krwotok do prawego płata skroniowego (strzałka gruba), spowodowany nierozpoznaną wieloletnią chorobą Cushinga – mikrogruczolak przysadki wydzielający ACTH (strzałka cienka). (Przedruk z: Januszewicz A, Więcek A, Zgliczyński W. Nadciśnienie tętnicze w przypadkach. Kraków, Medycyna Praktyczna 2008: 191)

Tabela 2. Badania oceniające ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z zespołem Cushinga.

1. Badania rutynowe

- Pomiary antropometryczne
 - BMI
 - Wskaźnik talia-biodra
 - Obwód talii
- Badania laboratoryjne
 - Glukoza na czczo
 - Lipidogram
 - Stężenie potasu
 - APTT
- Pomiary ciśnienia tętniczego
- Elektrokardiogram

2. Badania rekomendowane

- OGTT
- Całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi
- Badanie echokardiograficzne
- Usg tętnic szyjnych

3. Badania dodatkowe – ocena powikłań nerkowych, mózgowych, naczyniowych i sercowych u osób z cukrzycą i/lub nadciśnieniem

Na podstawie Fallo F, Sonino N. Should we evaluate for cardiovascular disease in patients with Cushing's syndrome? Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(6):768-71).

ZABURZENIA METABOLICZNE W ZESPOLE CUSHINGA

Osoby z zespołem Cushinga znamiennej częściej niż ogólna, zdrowa populacja są narażone na występowanie nieprawidłowości metabolicznych. Blisko 2/3 osób z hiperkortyzolemią spełnia co

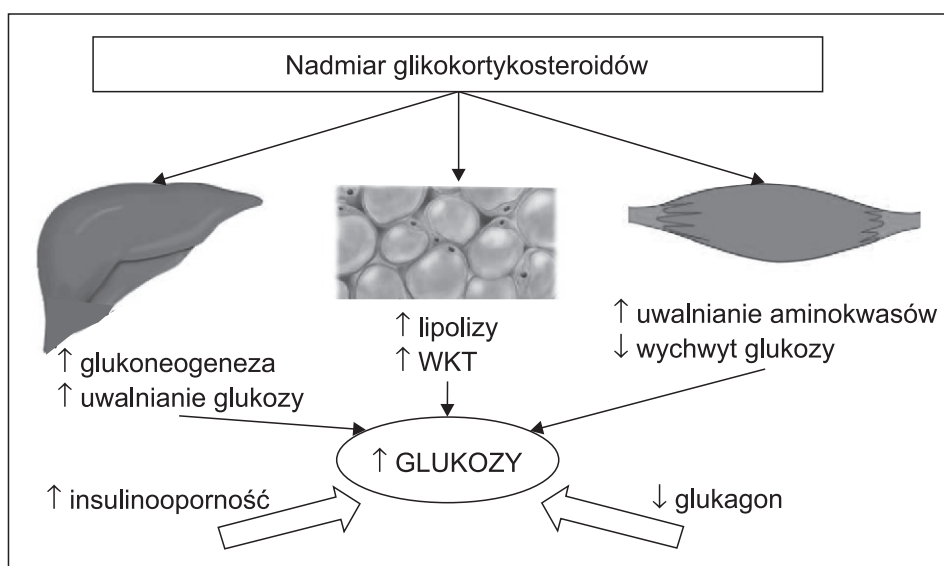
najmniej 3 kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego, którego obecność zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia. Nieprawidłową gospodarkę węglowodanową stwierdza się u większości osób z zespołem Cushinga. Szacuje się, że ok. 20-60% chorych ma nieprawidłową tolerancję glukozy a ok. 20-47% cukrzycę (20). Kluczowym mechanizmem jest insulinooporność, która łącznie z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej wisceralnej, aktywnej metabolicznie indukuje glukoneogenezę oraz rozpoczyna kaskadę metaboliczną prowadzącą do powstania zespołu metabolicznego (1). Pod wpływem nadmiaru krążącego kortyzolu dochodzi do zmniejszenia insulinooporności mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Bezpośredni efekt działania kortyzolu to wpływ na szlak sygnału insuliny, transport glukozy i procesy oksydacyjne glukozy, zaś efekt pośredni to modulacja metabolizmu lipidów i białek (20).

Zaburzenia lipidowe związane z hiperkortyzolemią to podwyższone stężenia VLDL i LDL, triglicerydów oraz cholesterolu całkowitego, przy zmiennych wartościach HDL. Potwierdzono u chorych z zespołem Cushinga korelację pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego i LDL a stężeniami porannego kortyzolu we krwi obwodowej (21). Nieprawidłowości stwierdzone w lipidogramie ulegają normalizacji lub poprawie wskutek wyleczenia zespołu Cushinga. Szczegółowe mechanizmy dotyczące wpływu przewlekłej ekspozycji na podwyższone stężenia kortyzolu na metabolizm tkanki tłuszczowej oraz przebieg gospodarki węglowodanowej przedstawiono na rycinie 3.

W grupie osób z hiperkortyzolemią stwierdza się redystrybucję tkanki tłuszczowej z jej gromadzeniem w okolicach karku, tułowia. Gromadzenie się tkanki tłuszczowej w zespole Cushinga jest spowodowane kilkoma czynnikami. Glikokortykoidy wpływają stymulująco na apetyt, zwiększają insulinooporność, oddziałują na gospodarkę lipidową pobudzając adipocyty tkanki tłuszczowej wisceralnej do różni-

cowania się, moduluja aktywność lipazy. Ponadto hamują aktywność kinazy AMP i syntezę kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej wisceralnej, co w konsekwencji prowadzi do nadprodukcji syntazy kwasów tłuszczowych, czynnika promującego odkładanie się lipidów w wisceralnej tkance tłuszczowej (20). W badaniach antropometrycznych stwierdza się podwyższony wskaźnik talia/biodra, stanowiący czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy i chorób układu krążenia. Wskaźnik talia/biodra u chorych z zespołem Cushinga koreluje dodatnio z wartościami ciśnienia tętniczego krwi, stężeniami glukozy na czczo i po obciążeniu glukozą, poziomami insuliny oraz wskaźnikami IMT (11). Tkanka tłuszczowa wisceralna posiada znacząco większą aktywność metaboliczną niż tkanka tłuszczowa podskórna. Substancje biologicznie aktywne wydzielane przez adipocyty nazywane są adipokinami. Adipokiny wywierają różnorodne działanie parakrynne, jak i endokrynne. Niektóre z nich, np. adiponektyna czy leptyna, mogą oddziaływać na gospodarkę węglowodanową i lipidową. Wiadomo jest, że w otyłości wisceralnej insulinooporności towarzyszą nieprawidłowe stężenia adipokin. Stwierdza się wówczas niskie stężenia adiponektyny, podwyższone wartości leptyny ze współistniejącą opornością na leptynę, co wiąże się z podwyższonym ryzykiem epizodów sercowo-naczyniowych. Dodatkowo tkanka tłuszczowa syntetyzuje i wydziela czynniki prozapalne, takie jak interleukina 6 (IL-6) lub czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), których nadmiar indukuje przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia predysponujący do postawiania blaszek miażdżycowych (22).

Opublikowane do tej pory prace dotyczące zaburzeń wydzielania adipokin w zespole Cushinga i ich roli w zwiększaniu ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w tej szczególnej grupie chorych, nie prezentują jednoznacznych wyników. Jest to spowodowane małą liczebnością grup, heterogennością



Ryc. 3. Wpływ hiperkortyzolemii na metabolizm tkanki tłuszczowej i przebieg gospodarki węglowodanowej.

przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów. Wydaje się jednak, że zaburzony profil adipokin w zespole Cushinga nasila ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych związanych z zespołem metabolicznym oraz sprzyja powstawaniu różnorodnych powikłań hiperkortyzolemii.

PODSUMOWANIE

Przedstawione dane wskazują na złożoną etiopatogenezę licznych powikłań dotyczących układu sercowo-naczyniowego u chorych z zespołem Cushinga. Pacjenci wymagają ścisłego nadzoru kardiologicznego i endokrynologicznego.

PIŚMIENICTWO

1. 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.
2. 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(3): 332-338.
3. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA et al.: Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(2): 331-340.
4. Sugihara N, Shimizu M, Kita Y et al.: Cardiac characteristics and postoperative courses in Cushing's syndrome. *Am J Cardiol* 1992; 69(17): 1475-1480.
5. Fallo F, Budano S, Sonino N, Muiesan et al.: Left ventricular structural characteristics in Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 1994; 8(7): 509-513.
6. Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M et al.: Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr J* 2009; 56(8): 1009-1018.
7. 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(2): 182-190.
8. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M et al.: Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2275-9.
9. Fallo F, Maffei P, Dalla Pozza A, Carli M et al.: Cardiovascular autonomic function in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(1): 41-45.
10. Cicala MV, Mantero F: Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl. 1): 44-49.
11. 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(6): 2527-2533.
12. 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(6): 405-410.
13. Fallo F, Famoso G, Capizzi D et al.: Coronary microvascular function in patients with Cushing's syndrome. *Endocrine* 2012; DOI: 10.1007/s12020-012-9764-9762.
14. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G et al.: Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl. 1): 55-59.
15. Casonato A, Pontara E, Boscaro M et al.: Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing's syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(3): 145-151.
16. Erem C, Nuhoglu I, Yilmaz M et al.: Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(2): 169-174.
17. 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(12): 6616-6622.
18. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S et al.: Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 2008; 55(4): 737-745.
19. Fallo F, Sonino N: Should we evaluate for cardiovascular disease in patients with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(6): 768-71.
20. Chanson P, Salenave S: Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl. 1): 96-101.
21. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L et al.: Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl. 1): 86-90.
22. Valassi E, Biller BM, Klibanski A, Misra M: Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2012; 95(3): 187-206.

otrzymano/received: 03.10.2012

zaakceptowano/accepted: 31.10.2012

Adres/address:

*Agnieszka Baranowska-Bik
Klinika Endokrynologii CMKP,
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel./fax: +48 (22) 834-31-31
e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl