

Cushing sendromu ve kardiyovasküler risk

Cushing's syndrome and cardiovascular risk

Nihal Akar Bayram¹, Reyhan Ersoy²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Kardiyoloji Kliniği, Ankara

²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Özet

Cushing sendromunun (CS) obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hiperkoagülabilité zemininde gelişen kardiyovasküler olayların neden olduğu artmış ölüm oranları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. CS ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak stroku kapsar. CS'nin remisyonu veya kürü genellikle bu sistemik komplikasyonları azaltır ancak tamamen ortadan kaldırmaz. Bu nedenle hem hastalığın aktif döneminde hem de tedavi sonrası takip sürecinde kardiyovasküler durum değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Cushing sendromu, kardiyovasküler risk, hipertansiyon

Abstract

Cushing's syndrome (CS) is known to be associated with an increased mortality rate for cardiovascular events, probably due to the obesity, hypertension, impaired glucose tolerance or diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypercoagulability. Cardiovascular complications associated with CS include coronary artery disease, congestive heart failure, and cardiac stroke. The remission or cure of CS usually reduces but does not eliminate these systemic complications completely. Therefore, cardiovascular status should be assessed during both the active phase of the disease and the post-treatment follow-up.

Keywords: Cushing's syndrome, cardiovascular risk, hypertension

Giriş

Cushing sendromuna (CS) neden olan endojen ve eksojen hiperkortizoleminin kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranlarını artırdığı bilinmektedir.^{1,2} CS'li hastalarda koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak inme nedenli mortalite normal popülasyona göre dört kat daha fazladır.³ Bu durum hipertansiyon ve kardiyovasküler etkileri, abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hiperkoagülabilité zemininde gerçekleşir (**Şekil 1**).^{1,2} Bu hastalıkların tümü bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir.^{4,5} Bu nedenle klinik/subklinik CS saptanan bir hastanın kardiyovasküler hastalık açısından da değerlendirilmesi ve izlem sürecinde kardiyovasküler sistemdeki yapısal ve

fonksiyonel değişikliklerin yakın takibi büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede CS'li hastalarda hiperkortizoleminin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri gözden geçirilecektir.

Hipertansiyon ve Etkileri

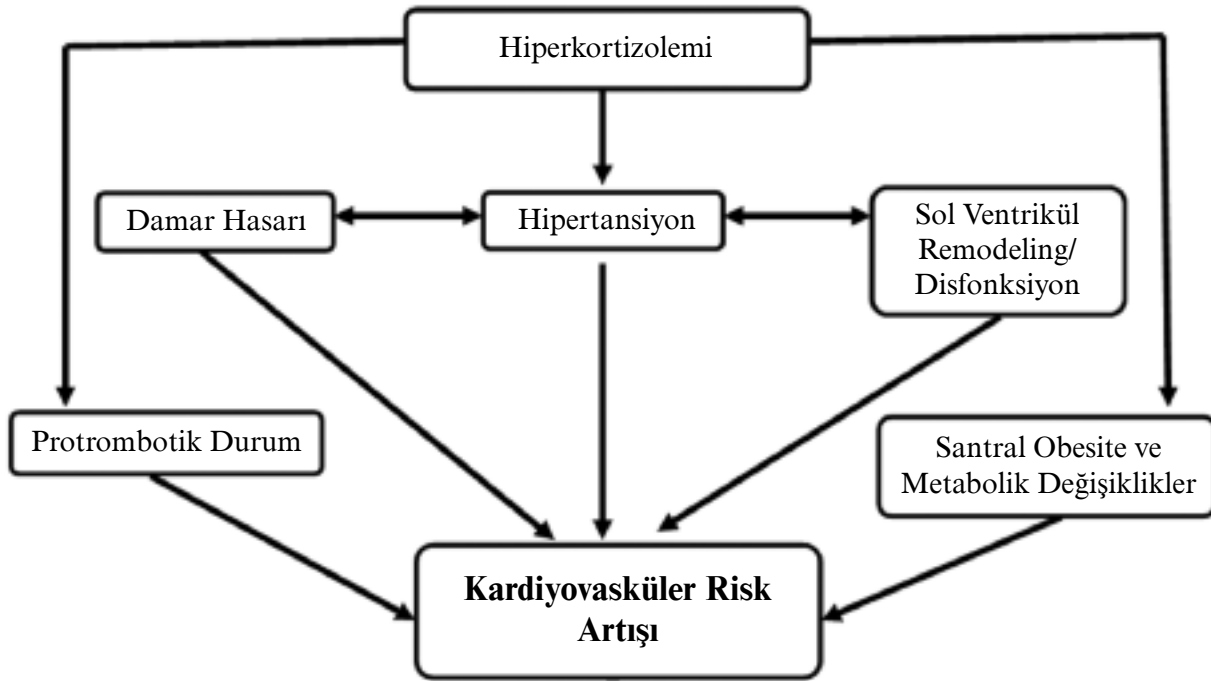
CS'de kardiyovasküler risk faktörlerinin en önemlilerinden biri hipertansiyon olup yetişkin hastaların yaklaşık %70-80'inde çocuk ve adolesan hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir.^{3,6-9} Hipertansiyon, doktora ilk başvuru nedeni olabilir. Geniş bir hasta popülasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada CS'li hastaların yaklaşık %70'inde kan basıncının >140/90 mmHg olduğu gösterilmiştir.^{3,7} Hipertansif hastalar normotansiflere göre daha yaşlı olmakla birlikte, hipertansiyon prevalansının hastalık süresi ve cinsiyet ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.¹⁰

CS'li hastalarda hipertansiyonun gelişiminde çeşitli fizyopatolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. Kortizolün mineralokortikoid etkisine bağlı olarak gelişen sıvı retansiyonu ve feniletanolamin-N-metiltransferaz aktivitesi artışına bağlı epinefrin düzeylerindeki artış kardiyak *out-put*'un artışına neden olur. Hepatik anji-

Yazışma Adresi | Correspondence: Doç. Dr. Reyhan Ersoy
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bilkent, Ankara
e-mail: reyhanersoy@yahoo.com.tr

Başvuru tarihi | Submitted on: 9.11.2009

Kabul tarihi | Accepted on: 25.3.2010



Şekil 1. Hiperkortizolemi araçlı kardiyovasküler risk artışının mekanizmaları¹⁰

yotensinojen sentezinin artışı ile dolaşımdaki anjiyotensin II düzeyleri artar. Anjiyotensin II'nin yanı sıra, katekolaminler, vasopressin, eritropoietin gibi vazokonstriktör ajanların etkisi ile vasküler reaktivite artışı gerçekleşir. Buna karşı nitrik oksit, kinin/kallikrein, prostasiklin gibi vazodilatatör sistemler inhibisyona uğramaktadır. Katekolaminlerin özellikle norepinefrinin periferik yıkımının inhibisyonu, glukokortikoidlerin direkt kardiyovasküler reseptörlere etkisi, artan kalsiyum *uptake*'i ve vasküler düz kas hücrelerinin reaktivitesindeki artış ve atrial natriüretik peptid aracılı sıklık guanozin monofosfat formasyonundaki azalma CS'de hipertansiyon gelişimi ile ilişkili bulunan diğer mekanizmalardır.¹¹ Hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan bir faktör de insülin direncidir.⁹ Sol ventrikül hipertrofisi bu faktörlere bağlı gelişen bir sonuçtur ki CS'li hastalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalara göre daha sık görülür ve daha ağır seyredir. Otopsi serilerinde Cushing hastalarının yaklaşık %50'sinde sol ventrikül hipertrofisi görüldüğü bildirilmiştir.^{12,13}

Literatürde endojen kortizol yüksekliğinin kardiyolojik etkilerinin araştırıldığı ekokardiyografi çalışmaları ön plana çıkmaktadır. Fallo ve ark.² yaptıkları çalışmada CS'de sol ventrikülün yapısal özelliklerini konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 18 CS'li hasta ve 18 kontrol olgusu alınmıştır. Gruplara ait ekokardiyografik veriler karşılaştırıldı-

ğında sol ventrikül için rölatif duvar kalınlığı CS'li hastalarda anlamlı olarak daha kalın, sol ventrikül sistolik fonksiyonları ise her iki grupta benzer bulunmuştur. Rölatif duvar kalınlığı ile hastalığın süresi arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Sugihara ve ark.¹⁴ yaptığı çalışmada ise CS'li hastalarda, esansiyel hipertansiyon ve primer aldosteronizmi olan hastalara göre interventriküler septum kalınlığı daha fazla bulunmuş, asimetrik septal hipertrofi görülme oranının CS'de daha sık olduğu, hastalığın tedavisiyle IVS kalınlığının azaldığı ve asimetrik septal hipertrofinin gerilediği gösterilmiştir. Muesen ve arkadaşlarının¹⁵ gerçekleştirdiği, CS'li hastalarda sol ventrikülün anatomik değişiklikleri ve fonksiyonlarının araştırıldığı başka bir çalışmada ise 42 yeni tanı almış CS'li hastanın verileri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da rölatif duvar kalınlığının CS'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı bildirilmiştir.

Merkezimizde gerçekleştirilen ve Cushing hastalığı saptanan hastaların konvansiyonel ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi bulgularının değerlendirildiği çalışmamızda da benzer şekilde Cushing hastalarında kontrol grubuna göre interventriküler septum kalınlığının anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Çalışmamız CS'li hastalarda doku Doppler ekokardiyografi bulgularının değerlendirildiği ilk çalışmalardan biri olması açısından önemlidir. Doku Doppler ekokardiyog-

rafi parametreleri ile bu hasta grubunda sol ventrikül kontraksiyon yeteneğinin de bozulduğunu gösterdik.¹⁶

Cushing hastalarında diyastolik disfonksiyonun, sol ventrikül duvar kalınlığının ve persistan HT'nin görülme oranı sıklığının hastalığın süresiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalığın süresi ne kadar uzunsa, CS'nin tedavisinden sonra sol ventrikülde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin ve hipertansiyonun düzelmesi de o kadar zor olmaktadır.^{11,15,17}

Hipertansif CS'li hastalarda tedavi yaklaşımı diğer hipertansif hastalardan farklı değildir.¹⁰ Bununla birlikte 40 CS'li hastanın alındığı bir çalışmada konvansiyonel yaklaşımla bu hastaların ancak %15'inde kan basıncı regülasyonunun sağlanabildiği bildirilmiştir.¹⁸ CS'ye yönelik tedavinin hipertansiyon üzerine etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada ise tedavi ile kür sağlanan 54 hastanın 39'unda hipertansiyonun düzeldiği gösterilmiştir.¹⁹ Buna göre CS'li hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların tedavisinin temeli, kortizol düzeylerinin normalize olmasıdır diyebiliriz.

Vasküler Etkiler ve Endotel Disfonksiyonu

Hiperkortizolemi ve ateroskleroz gelişimi arasında bağlantı olduğu fikri hayvan çalışmaları ve uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalarda vasküler konnektif doku değişikliklerinin saptanması ile ortaya atılmıştır.^{20,21} Bu çalışmaların yanı sıra angina veya inme nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalardaki serum kortizol seviyelerinin koroner arter hastalarında yüksek saptanması bu ilişkiyi kuvvetle desteklemiştir.²² Bağ doku hastalıkları nedeniyle uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalarda da ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ilişkisi gösterilmiştir.^{23,24}

CS'li hastalarda kardiyak yapı ve fonksiyonlar oldukça geniş olarak incelenmesine rağmen vasküler değişikliklerle ilgili çalışmalar karotis arter çalışmaları ile sınırlı kalmıştır. Colao ve ark.¹ çalışmasında CS'li hastalarda genel popülasyon ile karşılaştırıldığında karotis intima-media kalınlığının arttığı ve aterosklerotik plakların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Aynı ekibin yaptığı bir başka çalışmada, karotis arterde izlenen intima-media kalınlığındaki artışın hastalığın kür sonrası birinci yılında da sebat ettiği gösterilmiş ve bu durum kalıcı kardiyovasküler riskin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.²⁵ Bu çalışmalarda glukokortikoid fazlalığının vasküler sistem üzerine direkt etkisinden ziyade CS'li hastalardaki metabolik sendrom komponentlerinin ateroskleroz üzerinde asıl etkisi olduğu bildirilmektedir.^{25,26} CS'li hastalarda kardiyak disfonksiyon ile metabolik parametreler arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada hipokalemi, diyabetes mellitus ve hiperkortizoleminin kardiyak fonksiyonlar üzerinde majör etkili faktörler olduğu bildirilmiştir. Otörler bu faktörlerin sıkı kontrolü ile CS'de kardiyak fonksi-

yonların korunabileceğini savunmaktadır.²⁷ CS'li hastalarda vücut yağ kitlesi, adipositokinler ve kardiyak risk konusunda yapılan bir çalışmada vücut kompozisyonundaki değişikliklerin özellikle gövdesel obezitenin kür sağlanmasına rağmen kalıcı olduğu, aktif ve kür sağlanmış CS'li hastalarda adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durumun kür sağlanan hastalarda dahi kalıcı ve artmış kardiyak riske neden olduğu gösterilmiştir.²⁸

Biz de CS'li hastalarda vasküler değişikliklerle ilgili olarak gerçekleştirdiğimiz bir başka çalışmada aterosklerozun erken bir göstergesi olarak bilinen "aortik sertliği" (*aortic stiffness*) gösteren parametreleri değerlendirdik. Çalışmamız sonucunda CS'li hastalarda aort esnekliğini gösteren parametrelerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulduğunu gösterdik.²⁹ Aortun esneklik özelliğinde azalma ve sertliğinde artma sol ventrikül kütlelerini ve sistolik kan basıncını artırarak, sol ventrikül fonksiyonlarını ve koroner kan akımını etkilemektedir. Sonuçta kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır.^{30,31} Bu durum ateroskleroza bağlı değişimin de bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.³² Çalışmamız hem CS olan hastalarda aortik elastikiyetin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

Ayrıca yapılan çalışmalarda CS'li hastalarda kontrol gruplarına göre endotel disfonksiyonunu ve/veya inflamasyonu gösteren belirteçlerde de değişikliklerin olduğu, endotelin, homosistein, vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), hücrel adezyon molekülleri, interlökin-8 (IL-8) ve osteoprotegerin düzeylerinin arttığı ve kürü sağlayan tedaviler sonrası bu parametrelerin de düzeldiği gösterilmiştir.^{9,33-37}

Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi ve Hastaların Takibi

CS saptanan hastalar tanı konulduğunda kardiyovasküler hastalık riski açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmenin rutin muayene, andropometrik ölçümler, biyokimyasal testler, kan basıncı ölçümü ve elektrokardiyografinin yanı sıra oral glukoz tolerans testi, 24-saatlik ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu, eko-kardiyografi ve karotis arter ultrasonografisi ile yapılması önerilmektedir.¹⁰ Çalışmalarımız sonucunda CS'li hastalarda aterosklerozun erken bir göstergesi olarak aortik sertliği gösteren parametrelerin de değerlendirilmesinin uygun olacağı düşüncesindedir.

Kaynaklar

1. Colao A, Pivonello N, 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.
2. Fallo F, Budano S, Sonino N, Muiesan ML, Agabiti-Rosei E,

- Boscaro M. Left ventricular structural characteristics in Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 1994;8:509-513.
3. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001;357:783-791.
 4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-5602.
 5. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *European J Endocrinol* 2007;157: 545-559.
 6. Imai Y, Abe K, Sasaki S, et al. Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome. *Hypertension* 1988;12:11-19.
 7. Sonino N, Fallo F, Opocher G, Boscaro M. Hypertension in Cushing's syndrome. *Medical Science Research* 1992;20:431-434.
 8. Withworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;36:912-916.
 9. Magiakou MA, Smyrniaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:467-482.
 10. Fallo F, Sonino N. Should we evaluate for cardiovascular disease in patients with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol* 2009;3610:1365-2265.
 11. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004;7:253-256.
 12. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952;13:597-614.
 13. Soffer LJ, Iannacone A, Gabulooe JC. Cushing's syndrome: a study of 50 patients. *Am J Med* 1961;30:129-139.
 14. Sugihara N, Shimizu M, Kita Y, et al. Cardiac characteristics and postoperative courses in Cushing's syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1475-1480.
 15. 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.
 16. Bayram NA, Ersoy R, Aydin C, et al. Assessment of left ventricular functions by tissue doppler echocardiography in patients with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2009;32:248-252.
 17. Magiakou MA, Mastrokaros G, Olfield EA, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents: Presentation, diagnosis and therapy. *New England J Med* 1994;331:629-636.
 18. Fallo F, Paoletta A, Tona F, Boscaro M, Sonino N. Response of hypertension to conventional antihypertensive treatment and/or steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *J Intern Med* 1993;234:595-598.
 19. Fallo F, Sonino N, Barzon L, et al. Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome. *Am J Hypertens* 1995;9:77-80.
 20. Rosenfeld S, Marmorstone J, Sobel H, White AE. Enhancement of experimental atherosclerosis by ACTH in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;103:83-86.
 21. Lorenzen I, Hansen LK. Effect of glucocorticoids on human vascular connective tissue. *Biochemical and microscopic studies of vein biopsies*. *Vasc Dis* 1976;4:335-341.
 22. Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thopson AJ. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis* 1977;26:151-162.
 23. Nashel DJ. Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? *Am J Med* 1986;80:925-929.
 24. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-1077.
 25. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:327-339.
 26. 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.
 27. Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M, Naruse M, Takano K. Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr J* 2009;56:1009-1018.
 28. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, et al. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3365-3371.
 29. Bayram NA, Ersoy R, Sen DO, et al. The relationship between aortic stiffness and left ventricular function in patients with Cushing's disease. *Endocrine* DOI: 10.1007/s12020-009-9295-9297.
 30. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for development of left ventricular failure in systolic hypertension and its logical therapy. *J Hypertens* 1995;13:943-952.
 31. Ohtsuka S, Kakihana M, Watanabe H, Sugishita Y. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1406-1414.
 32. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990-996.
 33. Baykan M, Erem C, Gedikli O, et al. Impairment of flow-mediated vasodilatation of brachial artery in patients with Cushing's syndrome. *Endocrine* 2007;31:300-304.
 34. Terzolo M, Allasino B, Bosio S, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3745-3751.
 35. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, et al. Soluble adhesion molecule levels in patients with Cushing's syndrome before and after cure. *J Endocrinol Invest* 2008;31:389-392.
 36. Kristo C, Ueland T, Godano K, Aukrust P, Bollerslev J. Biochemical markers for cardiovascular risk following treatment in endogenous Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008;31:400-405.
 37. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-4878.