Symptomatologia zespołu Cushinga

Symptomatology of Cushing's syndrome

Paweł Jonczyk

STN przy Zakładzie Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Adres do korespondencji: Paweł Jonczyk, Pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze, e-mail: pawel_jonczyk@o2.pl

Słowa kluczowe: zespół Cushinga, glikokortykosteroidy, kortyzol
Key words: Cushing's syndrome, glucocorticoids, cortisol

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Glikokortykosteroidy, z których kluczową rolę pełni kortyzol, odgrywają wiele istotnych funkcji metabolicznych, przede wszystkim w regulacji stężenia glukozy czy wpływie na przemianę białek i tłuszczów. Zwiększona sekrecja kortyzolu lub jego nieprawidłowy metabolizm albo zwiększona wrażliwość tkanek na działanie glikokortykosteroidów mogą prowadzić do wystąpienia zaburzeń metabolicznych i rozwoju zespołu Cushinga. W artykule omówiono najczęściej występujące objawy tego zespołu oraz patomechanizmy ich powstawania. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;1(46):41-54.

Glucocorticoids, among which cortisol is the most important factor, have various metabolic functions. They regulate glucose levels and influence proteins and lipids metabolism. Higher secretion of cortisol or abnormal metabolism or increased tissue sensitivity to glucocorticoids might be a source of metabolic disorders and Cushing's syndrome. The article discusses the most common symptoms of the Cushing's syndrome and the pathomechanisms of their formation. *Endokrynol. Ped.* 13/2014;1(46):41-54.

Wstęp

Glikokortykosteroidy (GKS) to substancje o charakterze hormonów lipidowych, wydzielane przez korę nadnerczy – głównie jej warstwę pasmowatą (*zona fasciculata*), w sytuacjach szeroko pojętego „stresu” dla organizmu, zarówno fizycznego, jak i emocjonalnego. Głównymi przedstawicielami GKS są kortyzol i kortykosteron, pochodne cholesterolu.

To dzięki nim organizm reguluje liczne procesy fizjologiczne umożliwiające adaptację do stale zmieniających się warunków środowiska.

GKS wpływają przede wszystkim za pośrednictwem specyficznych receptorów wewnątrzkomórkowych na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów, na gospodarkę wodno-mineralną, układ sercowo-naczyniowy, metabolizm kości, funkcje układu immunologicznego oraz przekąźnictwo

neuronalne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) – modyfikując percepcję bólową, pobieranie pokarmu, temperaturę ciała, motywację zachowań i nastroj [1,2].

W warunkach fizjologii większość (90–95%) kortyzolu występuje w formie związanej z transkortyną – białkiem nośnikowym należącym do grupy α_2 -globulin, pozostałe 5% to tzw. wolny kortyzol [1]. Przy pełnym wysyceniu transkortyny kortyzol wiąże się z albuminami osocza [3].

Stan hiperkortyzolemii prowadzi do wielu zaburzeń homeostazy organizmu, zachwianiu ulega równowaga metaboliczna ustroju na korzyść procesów o charakterze „antyanoabolicznym”. W konsekwencji nadmiar GKS uniemożliwia odbudowę energetycznych zasobów organizmu, dochodzi do upośledzenia czynności większości narządów, w wyniku czego pojawiają się charakterystyczne objawy hiperkortyzolemii – zespołu Cushinga (ZC) [4]. Jednostkę tę po raz pierwszy opisał amerykański lekarz Harvey Cushing w roku 1932 [2]. Celem niniejszej pracy było podsumowanie istniejących obecnie w piśmiennictwie danych na temat symptomatologii oraz patofizjologii zespołu Cushinga.

Regulacja wydzielania glikokortykosteroidów

Sekrecja GKS podlega stałej kontroli tzw. osi podwzgórze – przysadka – kora nadnerczy (HPA). Hormony kory nadnerczy są produkowane i wydzielane do krwiobiegu pod wpływem adrenokortykotropiny (ACTH), która z kolei podlega regulacji kortykoliberyny (CRH). Synteza ACTH zachodzi w przysadce mózgowej, natomiast CRH w podwzgórze. Wzrost stężenia kortyzolu we krwi hamuje zwrotnie wytwarzanie CRH oraz ACTH. Jest to

klasyczny przykład sprzężenia zwrotnego ujemnego. Nadmierne stężenie androgenów oraz mineralokortykoidów nadnerczowych nie działa hamująco na sekrecję CRH oraz ACTH [3,5].

Podwzgórze w odpowiedzi na bodźce stresowe, za sprawą stymulacji m.in. przez układ serotonina / acetylocholina, uwalnia CRH do krążenia wrotnego przysadki mózgowej. Wytwarzanie kortykoliberyny hamowane jest natomiast przez neuropeptydy mózgu, inhibitory syntezy kwasu γ -aminomasłowego (GABA), benzodiazyny i wspomniane już glikokortykosteroidy nadnerczowe. Podobną do CRH, chociaż mniej istotną rolę pełni również wazopresyna (AVP), która tylko w niewielkim stopniu stymuluje sekrecję ACTH poprzez receptor V3 występujący w komórkach kortykotropowych przysadki, a ponadto w podwzgórze współdziała z CRH [2,6,7]. Ostatnio odkryty został również bezpośredni wpływ AVP na steroidogenezę dzięki receptorowi V1 w korze nadnerczy [7].

Stosunkowo niedawno poznane (1998) neuropeptydy – oreksyny, syntetyzowane głównie przez neurony bocznej części podwzgórza, oprócz funkcji regulacyjnej apetytu wpływają również na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza. Działanie oreksyn powoduje wzrost syntezy glikokortykosteroidów i zostało potwierdzone w badaniach zarówno na zwierzętach doświadczalnych, jak i u człowieka. Otóż efekty ich aktywności podlegają regulacji przez dwa mechanizmy. Po pierwsze przez stymulację wydzielania CRH, AVP i ACTH, po drugie – bezpośrednią stymulację komórek kory nadnerczy [8,9].

W sytuacjach fizjologicznych, niestresowych, CRH i AVP są wydzielane pulsacyjnie do układu wrotnego przysadki. Ich sekrecja wzrasta w godzinach porannych, a zmniejsza się w godzinach wieczornych i nocnych [2,6]. Dlatego też najwyższe stężenia ACTH i kortyzolu obserwuje się około godziny 6–8 rano, najniższe zaś około północy [3].

Klasyfikacja zespołu Cushinga

Stale utrzymujący się w organizmie nadmiar kortyzolu, niezależnie od przyczyny, w ostateczności prowadzi do ujawnienia się określonych objawów klinicznych. Klasyczna klasyfikacja zespołu Cushinga opiera się na etiologii i wyróżnia dwie postaci: endogenną (ACTH -zależną i ACTH -niezależną) oraz egzogenną. Najczęściej z zespołem tym mamy do czynienia w przypadku długotrwałej terapii z użyciem GKS – postać egzogenna, jatrogen-

Ryc. 1. Struktura chemiczna kortyzolu
Fig. 1. Chemical structure of cortisol

na [1,4,7]. W tabeli I przedstawione zostały główne przyczyny prowadzące do endogennego ZC. W przypadku osób dorosłych oraz dzieci powyżej 7 roku życia ACTH - zależna, wtórna nadczynność nadnerczy stanowi ponad 80% diagnozowanych przypadków klinicznych [10]. Zapadalność na chorobę Cushinga wynosi od 0,1 do 1 nowego przypadku na 100 000 w ciągu roku. Chorują przeważnie dorosłe kobiety (stosunek kobiet do mężczyzn 8:1). Natomiast zespół ektopowego wydzielania ACTH dotyka 5-krotnie częściej mężczyzn niż kobiety i w około 50% przypadków współwystępuje z rakiem drobnokomórkowym płuc [1,11].

Obraz kliniczny zespołu Cushinga

Zdiagnozowanie pełnoobjawowego ZC nie stwarza zazwyczaj lekarzowi większych trudności. Jednakże występuje on wyłącznie w przypadku długotrwałego wpływu GKS na organizm [7]. Problematyczne staje się rozpoznanie tzw. subklinicznego zespołu Cushinga, w którym nie dochodzi do rozwoju charakterystycznych symptomów. W takich przypadkach niewiele podwyższony poziom GKS spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortyzolu przez guz jednego nadnercza powoduje na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego zahamowanie sekrecji GKS przez przeciwnie nadnercze [1].

Do najczęściej pojawiających się objawów w przebiegu hiperkortyzolemii należą • otyłość typu centralnego, z charakterystycznym otluszczeniem tułowia i karku – „bawoli kark”, przy stosunkowo wątych kończynach • zaokrąglona, „księżycowata”, często zaczerwieniona twarz – *plethora* • poduszeczki tłuszczowe w dołkach nadobojczykowych • czerwone lub czerwonosine, szerokie rozstępy – *striae rubrae* – na skórze brzucha, bioder, sutków, ud, wokół dołów pachowych i łokciowych • łatwo

tworzące się wylewy krwawe do skóry, samoistne wybroczyny • nadciśnienie tętnicze • osłabienie mięśniowe i zła tolerancja wysiłku fizycznego wskutek zaniku mięśni kończyn i tułowia • zwiększone pragnienie i wielomocz jako objaw cukrzycy • nadmierny apetyt • bóle i zawroty głowy • powstawanie trudno gojących się owrzodzeń skóry • chwiejność emocjonalna, skłonności do depresji, pogorszenie pamięci, stany psychiatryczne, niekiedy euforyczne, skłonności samobójcze, bezsenność • bóle kostne jako objawy patologicznych złamań w przebiegu zaawansowanej osteoporozy, gł. kości łonowych, kulszowych, trzonów kręgów, żeber • częste zakażenia, infekcje oportunistyczne o ciężkim przebiegu, np. grzybicze • u mężczyzn – osłabienie potencji, spadek libido, u kobiet – skąpe miesiączki, wtórny brak miesiączki, brak owulacji, problemy z zajściem w ciążę, hirsutyzm • objawy wtórnej niedoczynności tarczycy spowodowane zahamowaniem wydzielania tyreoliberyny (TRH) i tyreotropiny (TSH) • objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, szczególnie u osób przyjmujących duże dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych • objawy choroby niedokrwiennej serca w wyniku dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego • zaburzenia widzenia, gł. jaskra lub zaćma u chorych z predyspozycją genetyczną • przebarwienia na brodawkach sutkowych, łokciach, zgięciach dłoni, rozstępach – w ACTH - zależnym zespole Cushinga [1,4,7]

Nieprawidłowości w podstawowych badaniach biochemicznych

Znajomość charakterystycznych zmian wartości wyników badań podstawowych krwi, przy jednoczesnym wystąpieniu objawów somatycznych ZC, pozwala na postawienie wstępnej diagnozy

Tabela 1. Przyczyny endogennego zespołu Cushinga [na podstawie 1]

Table 1. Endogenous causes of Cushing's syndrome [based on 1]

ACTH - zależny zespół Cushinga (80–85%), wtórna nadczynność nadnerczy	ACTH - zależny zespół Cushinga (15–20%), pierwotna nadczynność nadnerczy
• postać przysadkowa – nadprodukcja ACTH przez przysadkę (choroba Cushinga)	• autonomiczny guz albo mnogie guzy kory nadnerczy (gruczolak lub rak)
• ektopowe wydzielanie ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej	• zmiany rozrostowe nadnerczy (makro i mikroguzkowe)
• ektopowe wydzielanie CRH	• aktywująca mutacja receptora melanokortynowego MC2

Ryc. 2. Procentowa częstość występowania u chorych najbardziej charakterystycznych objawów zespołu Cushinga [na podstawie 4]

Fig. 2. The percentage incidence of patients most characteristic symptoms of Cushing's syndrome [based on 4]

i zlecenie odpowiednich, specjalistycznych badań hormonalnych. Warto więc zauważyć, że nadmierny wpływ GKS na organizm powoduje: 1) zmiany w morfologii krwi – erytrocytoza, granulocytoza, trombocytoza, 2) wzrost stężenia hemoglobiny – wskutek pobudzenia szpiku; 3) zmniejszenie liczby krążących limfocytów, monocytów i eozynofili, 4) zmiany gospodarki mineralnej – hipokaliemia i hiperkalciuria, hipofosfatemia i hiperfosfaturia – zasadowica hipokaliemiczna, 5) hiperglikemia (upośledzona tolerancja glukozy albo cukrzyca), 6) zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu LDL oraz obniżenie cholesterolu HDL [1,7]

Zaburzenia hemostazy

Mechanizmy układu krzepnięcia i fibrynolizy podlegają w ustroju ciągłym modyfikacjom. Znaczący wpływ na hemostazę organizmu wykazują zaburzenia dotyczące GKS. Ich skutki z jednej strony powodują znaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo – zatorowych, a z drugiej strony nasilają tendencję do rozwoju powikłań krwotocznych [12].

Zmiany parametrów osoczowego układu krzepnięcia obserwuje się zarówno u chorych z endogenną hiperkortyzolemią, jak i u przyjmujących preparaty glikokortykoidowe. U pacjentów tych obserwuje się przede wszystkim zwiększoną ak-

tywność czynników krzepnięcia: V, VII, VIII, von Willebranda (vWF), IX, X, XI, XII, XIII. Ponadto znacznie wzrasta stężenie fibrynogenu, który oprócz istotnej roli w osoczowej kaskadzie krzepnięcia stymuluje agregację trombocytów. Powodują one także zmniejszenie przepływu krwi w mikronaczyniach, sprzyjające uszkodzeniu śródbłona i dodatkowo nasilające trombinogenezę. Relatywnym wykładnikiem pobudzenia szlaku wewnątrzpochodnego jest skrócenie czasu częściowej aktywacji tromboplastyny (aPTT), obserwowane w ZC.

Hiperkortyzolemia i związane z nią zaburzenia metaboliczne, tj. otyłość, insulinooporność lub cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, wysoki poziom trójglicerydów i niski poziom HDL, sprzyjają hamowaniu procesów fibrynolizy. Odbyna się to głównie poprzez zwiększenie stężenia i aktywności zarówno tkankowego, jak i osoczowego inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI – 1). Coraz częściej podkreślana jest także negatywna rola hiperhomocysteinemii i hiperleptynemii. GKS stymulują ponadto megakariopoezę, co prowadzi do trombocytozy.

Poza tym pacjenci z ZC często mają objawy skórnej skazy krwotocznej, która wydaje się mieć charakter naczyńiowy i jest związana z niekorzystnym wpływem GKS na ścianę naczyń krwionośnych [12,13].

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze należy do grupy najczęściej występujących chorób układu krążenia [14]. Cierpi na nie co czwarty dorosły w krajach uprzemysłowionych, w Polsce w 2009 r. obciążonym nim było około 18% mężczyzn i 23% kobiet powyżej 18 roku życia [14,15]. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze ma charakter pierwotny, jednak niespełna 10% pacjentów dotkniętych jest tzw. nadciśnieniem wtórnym. Jedną z przyczyn występowania tego typu nadciśnienia tętniczego są schorzenia hormonalne, szczególnie ZC [16].

Hiperkortyzolemia prowadzi do zaburzenia równowagi wielu czynników wpływających na regulację ciśnienia tętniczego. Przede wszystkim zmiany te dotyczą układów i procesów w organizmie, takich jak • współczulny układ nerwowy • wolemia • układ renina – angiotensyna – aldosteron (RAA) • hiperinsulinemia i insulinooporność • stężenie we-

wnątrzkomórkowego poziomu jonów sodu i wapnia • wydzielanie endogennego tlenku azotu (NO)

Ponadto u chorych z ZC często dochodzi do zmian rytmu dobowego wartości ciśnienia tętniczego z tendencją do obniżenia tzw. spadku nocnego [17].

Na rycinie 3 przedstawione zostały patomechanizmy powstawania nadciśnienia tętniczego.

GKS, głównie kortyzol, wywołują nadciśnienie poprzez aktywację receptora mineralokortykoidowego (MR) występującego w kanalikach dalszych nerek. W konsekwencji wzrostowi ulega reabsorpcja sodu i wody, generując hiperwolemie. Mimo że w warunkach fizjologii stężenia kortyzolu są 100–1000 razy wyższe niż aldosteronu, w organizmie istnieją naturalne mechanizmy adaptacji. Zaliczamy do nich dwie izoformy enzymu dehydrogenazy 11- β -hydroksysteroidowej (11- β -HSD 1 oraz 2). W stanie hiperkortyzolemii 11- β -HSD 2, nazywanym formą nerkową, której podstawową rolą jest

Ryc. 3. Patomechanizmy nadciśnienia w hiperkortyzolemii [na podstawie 17,19,22]

Fig. 3. Pathomechanisms of hypertension in hypercortisolism [based on 17,19,22]

katalizowanie reakcji przemiany kortyzolu do jego ok. 300 razy mniej aktywnego metabolitu – kortyzonu, następuje tylko częściowa konwersja hormonu i stałego pobudzenia MR [14,18,19]. Obniżenie aktywności 11- β -HSD 2 może przybrać formę defektu genetycznego enzymu jako „zespół pozornego nadmiaru mineralokortykoidów (AMR, Apparent Mineralocorticoid Excess) bądź zostać wywołane poprzez substancje hamujące, np. kwas glicyretynowy zawarty w lukrecji (*Glycyrrhiza glabra*), naringeninę – flawonoid soku grejpfrutowego. Innymi jego inhibitorami są leki: karbenoksolon stosowany w chorobie wrzodowej żołądka czy też szeroko stosowany furosemid [14,16,20].

W wyniku podwyższonego poziomu GKS dochodzi do znacznej nadprodukcji wytwarzanego przez hepatocyty angiotensynogenu – α_2 -globuliny będącej substratem dla nerkowej reniny. Następstwem tego jest aktywacja układu RAA [18–20]. Powstająca angiotensyna II poprzez receptor AT1 moduluje efekty sercowo-naczyniowe, nerkowe oraz nadnerczowe, prowadząc do obkurczenia tętnic obwodowych i wzrostu całkowitego oporu naczyniowego. Ponadto pobudzające działanie angiotensyny II na zakończenia współczulnego układu nerwowego, częściowo przez ułatwienie uwalniania neurotransmitera, częściowo poprzez wzrost wrażliwości mięśni gładkich naczyń na noradrenalinę, wywołuje efekt hipertensyjny. Angiotensyna II stymuluje również rdzeń nadnerczy do sekrecji katecholamin [19,20].

Innym mechanizmem tłumaczącym występowanie nadciśnienia tętniczego w przebiegu ZC jest zmodyfikowana funkcja komórek mięśni gładkich oraz śródbłonna naczyń [16,19,21]. GKS wywierają bezpośredni wpływ na mięśnie gładkie naczyń, z jednej strony wywołując efekt proliferacyjny, z drugiej podnosząc stężenie Ca^{2+} w komórkach mięśni – wskutek zaburzenia działania pompy Na/Ca – nasileniu ulega odpowiedź mięśniówki na czynniki naczynioskurczowe [16,19,21,22]. Z kolei w komórkach endotelium następuje znacznego stopnia zahamowanie produkcji prostacyklin, kalikreiny, kinin i prostaglandyny E (PGE_2) – substancji wykazujących działanie naczyniorozszerzające [18,19,21].

Jednakże największą rolę hipotensyjną odgrywa wytwarzany przez komórki śródbłonna tlenek azotu. Związek ten powstaje przy udziale enzymu, syntetazy NO (NOS), z L-argininy ulegającej przemianie do L-cytruliny [14,18–20]. Do właściwego funkcjonowania tego enzymu niezbędne są jako kofaktory: NADPH, dinukleotyd flawinoadenino-

wy (FAD), mononukleotyd flawinowy (FMN) i tetrahydrobiopteryna (BH_4). Współcześni naukowcy wyróżniają trzy kodowane przez różne geny izoformy NOS: konstytutywną – cNOS – występuje stale w komórkach, dostarcza nieprzerwanie określonych ilości NO, która posiada dwa podtypy – eNOS – śródbłonkową oraz nNOS – neuronalną. Trzecia izoforma, indukowalna – iNOS, powstaje dopiero po stymulacji przez kininy i uczestniczy w eliminacji patogenów w mechanizmach wolnorodnikowych w makrofagach. Rola hipertensyjnego działania GKS tłumaczona jest przez blokowanie iNOS. Po pierwsze obniżeniu ulega produkcja białka – aktywnego enzymu, po drugie zredukowana zostaje ilość dostępnego substratu oraz kofaktora w postaci BH_4 [14]. Kortyzol hamuje przezłonowy transport L-argininy wskutek zmniejszenia liczby specyficznych białek transportowych dla tego aminokwasu, mianowicie białek CAT-1, CAT-2A i 2B (cationic amino acid transporter) [14,18].

Warto również wspomnieć o wydzielanej w nadmiarze, z powodu uszkadzającego działania hipertenzji na śródbłonek, endotelinie 1, silnym czynnikiem naczynioskurczowemu. Istotny wydaje się także wzrost stężenia obwodowej erytropoetyny [18,19].

W przebiegu ZC z powodu rozwijającego się nadciśnienia wtórnego często obserwuje się zmiany w strukturze i funkcji serca, m.in. zwiększenie masy lewej komory, pogrubienie przegrody międzykomorowej, koncentryczny przerost mięśnia czy jego remodeling [19]. GKS przypuszczalnie modyfikują stosunek receptorów β_1 do β_2 w sercu, wzmagając w ten sposób jego kurczliwość [21]. Nieprawidłowości te prowadzą do upośledzenia zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej funkcji lewej komory. Sprzyja to rozwojowi arytmii, zwiększa ryzyko zawału serca, jego niewydolności czy udaru mózgu [19]. Jak widać, kliniczne znaczenie nadciśnienia jest o tyle istotne, że związane jest z częstszym występowaniem uszkodzeń narządowych, pogarszających przebieg choroby podstawowej oraz odpowiedź na leczenie hipotensyjne [23]. Jak wykazali Toya i wsp. i Pareira i wsp., leczenie radykalne ZC i normalizacja poziomu kortyzolu powoduje u większości chorych wycofanie się zmian strukturalnych serca [24,25].

Osteoporoza

Zgodnie z definicją osteoporoza jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się niską masą kostną

oraz postępującym uszkodzeniem mikroarchitektoniki kości, co powoduje obniżenie jego odporności mechanicznej i wzrost podatności na złamania [26–28]. W przypadku ZC mamy do czynienia z tzw. osteoporozą wtórną [26]. Na rycinach 4 i 5 przedstawione zostały mechanizmy powstawania osteoporozy steroidowej.

W układzie kostnym człowieka wyróżnia się dwa typy kości: zbitą (korową), stanowiącą 80% masy szkieletu, oraz beleczkową (gąbczastą), która podlega intensywnym przemianom metabolicznym i stałej przebudowie [28,29]. Dotyczy to równocześnie zachodzących zjawisk syntezy i resorpcji kostnej. W warunkach fizjologii w okresie wzrasta-

Ryc. 4. Mechanizm powstawania osteoporozy steroidowej – nasilenie procesów kościogubnych [na podstawie 26,32–34]
Fig. 4. The mechanism of steroid osteoporosis – intensification processes of osteoclasts [based on 26,32–34]

Ryc. 5. Mechanizm powstawania osteoporozy steroidowej – zmniejszenie procesów kościotwórczych [na podstawie 26,32–34]
Fig. 5. The mechanism of steroid osteoporosis – reduction processes of osteoblasts [based on 26,32–34]

nia tworzenie kości znacznie przewyższa resorpcję, co pozwala na przyrost kości [29]. Natomiast w przypadku osteoporozy pojawiająca się dysproporcja pomiędzy ilością tkanki kostnej resorbowanej a nowo powstałej w każdym kolejnym cyklu zachodzącego remodelingu powoduje, że stopniowo występują niewielkie perforacje, dochodzi do przerwania ciągłości beleczek kostnych, a w konsekwencji do złamań. Proces ten obejmuje także kość korową, jednakże zmiany osteoporotyczne pojawiają się w nich stosunkowo późno, najpóźniej występują w kościach pokrywy czaszki [27,28].

Utrzymanie homeostazy tkanki kostnej podlega stałej regulacji poprzez hormony polipeptydowe (najistotniejszy – parathormon, kalcytoninę, insulinę, somatotropinę, hormony tarczycy), hormony steroidowe (aktywną postać witaminy D, glikokortykosteroidy oraz hormony płciowe), jak i czynniki działające miejscowo. Zaliczamy do nich m.in. insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), płytkopochodny czynnik wzrostowy (PDGF), interleukinę 6 (IL6), prostaglandyny (PGE₂) oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF) [28].

Przy długo utrzymującym się wysokim poziomie kortyzolu w organizmie dochodzi do zahamowania tworzenia i wzmożenia procesów osteoporotycznych [30]. Mechanizm działania GKS na kośćce oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową jest złożony. Hormony te wpływają w sposób bezpośredni na funkcje oraz czas przeżycia osteoblastów, osteocytów i osteoklastów [28,29,31]. Niekorzystne działanie objawia się przede wszystkim opóźnieniem dojrzewania oraz spadkiem aktywności osteoblastów. Badania pokazują, że GKS przesuwają multipotencjalne komórki szpiku od linii osteoblastycznej w kierunku innych linii komórkowych, zwłaszcza komórek tłuszczowych [26]. Przyspieszona zostaje także ich apoptoza. Następuje to wskutek zachodzącego w nich rozkładu włókien aktyny, białka cytoszkieletu, którego niedobór powoduje zmianę kształtu komórki i jej eliminację z ustroju [32].

Ponadto GKS hamują syntezę kolagenu, białek niekolagenowych: osteokalcyny, białka GLA, fosfatazy zasadowej [29,32–34]. Zmniejszają również mineralizację powstającej macierzy kostnej poprzez stymulację syntezy kolagenazy III – metaloproteiny powodującej rozpad kolagenu [32,33]. Zauważono, że hiperkortyzolemia prowadzi do zmniejszenia aktywności czynników wzrostu kości, m.in.: IGF-1, IGF-2, IL-1, TGF- β oraz PGE₂ [29,32,34].

Poza tym GKS, działając stymulująco na ekspresję genu dla białka RANKL oraz hamująco na ekspresję genu dla osteoprotegryny (OPG), powodują pobudzenie osteoklastogenezy oraz wzrost aktywności dojrzałych osteoklastów, szerząc proces resorpcji kości. Przezbłonowe białko RANKL jest proteiną należącą do nadrodziny białek TNF, produkowaną w kościach przez osteoblasty i komórki zrębu szpiku. Główną jego rolą jest, po związaniu się z receptorem RANK, pobudzanie różnicowania się osteoklastów w tkance kostnej i hamowanie ich apoptozy. Z kolei OPG, będąca rozpuszczalnym białkiem receptorowym nadrodziny TNF strukturalnie podobnym do receptora RANK, wykazuje wysokie powinowactwo do RANKL. Dzięki kompetyjnemu związaniu białka RANKL, uniemożliwiając w ten sposób aktywację RANK, hamuje osteoklastogenezę [31,33].

Hiperkortyzolemia spowalnia proces zwrotnego wchłaniania wapnia w cewkach nerkowych, co prowadzi do hiperkalciurii [26,28,29,33,34]. Zjawisko to dodatkowo może zostać nasilone przez nadmierne spożycie soli w diecie [26]. Konsekwencją długo utrzymującego się wysokiego stężenia wapnia jest zwiększone ryzyko rozwoju kamicy nerkowej [26,29,33]. Z kolei w przewodzie pokarmowym następuje znaczące obniżenie wchłaniania wapnia i fosforanów. Jest to poniekąd skutek zahamowania ekspresji genów dla białka kalbindyny – błonowego białka wiążącego wapń oraz dla receptora dla witaminy D [32,34]. Prawdopodobnie jest to mechanizm niezależny od witaminy D [26,34]. Nasilony ujemny bilans wapniowy wywołuje stan wtórnej nadczynności przytarczyc. Produkowany w większych niż fizjologiczne ilościach parathormon (PTH) przywraca prawidłowy poziom wapnia zjonizowanego (Ca²⁺) we krwi poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania tego pierwiastka w nerkach oraz, co istotne, przez zintensyfikowanie obrotu kostnego. W efekcie w tkance kostnej pojawiają się ogniska demineralizacji [26,28,29,32,34].

Ciekawym zjawiskiem w ZC jest jałowa martwica kości. Najczęściej obejmuje głowy kości udowej, kości ramiennej i dalszej nasady kości udowej. Wskutek zmniejszonej pod wpływem GKS syntezy przez osteoblasty naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), związku o charakterze promującym unaczynienie nowo powstałej kości i poprawiającym jej ukrwienie, dochodzi do martwicy tkanki – staje się ona miejscem obniżonej wytrzymałości na złamanie [32].

Sarkopenia

Charakterystycznym objawem ZC jest osłabienie mięśniowe, szczególnie zaznaczone w obrębie mięśni proksymalnych. Wskutek katabolicznego działania GKS następuje stopniowy zanik masy i zmniejszenie siły mięśniowej [33–36]. Rozwijająca się miopatia powstaje jako następstwo degradacji białek włókien mięśniowych poprzez aktywację szlaku ubiquityny. W tkankach obwodowych, w tym również mięśniowej, dochodzi do zmniejszenia zużycia glukozy [1,35].

Oslabienie sił mechanicznych mięśni antygravitacyjnych obciążających kościec, oprócz opisanych mechanizmów, wpływa dodatkowo negatywnie na obrót kostny [32–34]. Generowane podczas ruchu naprężenia wytwarzają na powierzchni beleczek kostnych ładunki elektryczne (tzw. efekt piezoelektryczny) pobudzające komórki kościotwórcze i kościogubne. Są one niezbędne do właściwej przebudowy tkanki kostnej, regeneracji mikrourazów i utrzymania odpowiedniej masy kości. W stanie hiperkortyzolemii sarkopenia osłabia efekt piezoelektryczny, a zaburzona statyka ciała sprzyja częstszemu występowaniu upadków i złamań [32].

Otyłość, dyslipidemia, cukrzyca

Otyłość rozwijająca się u chorych z ZC jest jednym z najczęściej zauważanych objawów klinicznych, stanowiąc często najwcześniejszy symptom choroby. Nadmiar tkanki tłuszczowej odkłada się zazwyczaj w centralnych okolicach ciała, obejmując twarz, tułów, szyję i brzuch, co daje charakterystyczny obraz „twarzy księżycowatej” oraz „bawolego karku” [35]. Nieprawidłowa dystrybucja wisceralnej tkanki tłuszczowej pociąga za sobą liczne konsekwencje metaboliczne. Obecność otyłości centralnej, androidalnej, o typowym wyglądzie sylwetki ciała typu „jabłko”, związana jest ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, charakteryzującego się hiperinsulinemią, hipertriglicydemią, obniżonym poziomem cholesterolu HDL i nadciśnieniem tętniczym [37–39].

Patomechanizm powstawania otyłości w ZC jest skutkiem szerokiego działania GKS na tkankę tłuszczową i metabolizm ustroju. Zmniejszają one aktywność lipazy hormono zależnej, przyspieszają różnicowanie preadipocytów, jednakże hamują ich proliferację. W efekcie dochodzi do nagromadzenia lipidów w komórkach oraz ich hipertrofii. Kortyzol ponadto opóźnia proces uwalniania tłuszczów pod

wplywem insuliny [18,40]. W wątrobie dochodzi natomiast do wzmożonej glukoneogenezy. Z jednej strony za sprawą bezpośredniej stymulacji enzymów – karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej i glukozy-6-fosfatazy, z drugiej poprzez zwiększone uwalnianie substratów dla tego procesu, głównie aminokwasów z mięśni wskutek nasilonej proteolizy. GKS wielokrotnie zwiększają także odpowiedź hepatocytów na hormony hiperglikemizujące, tj. glukagon i adrenalinę [18,40,41].

Otyłość brzuszna jest ściśle powiązana z rozwojem oporności na insulinę. Oprócz opisanych mechanizmów istotny jest również występujący w tkankach obwodowych (mięśniowej i tłuszczowej) spadek wychwyty glukozy, wywołujący w konsekwencji kompensacyjną hiperinsulinemię [40–42].

Na uwagę zasługuje również rola uwalnianych z tkanki tłuszczowej trzewnej hormonów, m.in. leptyny, adiponektyny, rezystyny, oraz cytokin, gł. TNF- α i IL-6, które u osób otyłych produkowane są w niewłaściwych ilościach [39, 42]. GKS, zarówno te wytwarzane w organizmie, jak i egzogenne, wykazują negatywną korelację przede wszystkim w stosunku do stężenia adiponektyny we krwi, powodując jego obniżenie [44]. Protekcyjna funkcja tej ostatniej w ustroju polega na podwyższaniu stężenia HDL, zwiększaniu insulinowrażliwości poprzez hamowanie glukoneogenezy wątrobowej, zwiększenie oksydacji kwasów tłuszczowych w mięśniach, zwiększenie zużycia glukozy i produkcję mleczanów. Ponadto korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową, obniżając stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów we krwi [43,44]. Znaczne obniżenie poziomu adiponektyny występuje u osób z ZC, co potwierdzone zostało w badaniach Fallo i wsp. Autorzy wskazują jednak, że zależność ta dotyczy tylko chorych z prawidłową masą ciała; korelacja ta nie została zaobserwowana pomiędzy otyłymi pacjentami z hiperkortyzolemią a otyłymi osobami w grupie kontrolnej. Wynika z tego, że dominującym czynnikiem w regulacji poziomów adiponektyny jest sama otyłość, a nie udział nadmiaru GKS [45].

Obecność zespołu metabolicznego rozwijającego się wskutek hiperkortyzolemii jest niezmiernie ważna, ponieważ niesie ze sobą liczne zdrowotne następstwa. Oprócz chorób układu sercowo-naczyniowego (miażdżyca, choroba zakrzepowo-zatorowa, zawał, udar, choroba niedokrwienna serca) są to m.in. cukrzyca oraz choroby nerek [38,39,43].

Zmiany skórne

Hiperkortyzolemia wywołuje bardzo charakterystyczne symptomy na skórze i błonach śluzowych, często będące pierwszą wskazówką dla lekarza do podjęcia dalszej diagnostyki w kierunku zaburzeń hormonalnych. Wskutek zahamowania funkcji fibroblastów, utraty kolagenu i tkanki łącznej, nasilonego katabolizmu białek i zmniejszenia warstwy rogowej naskórka pojawia się ścięćcie skóry, jej atroficzny wygląd. Na twarzy widoczne są poszerzone drobne naczynia krwionośne, teleangiektazje oraz zaczerwienienie policzków (*plethora*).

Skóra jest atroficzna, napięta, ze skłonnością do powstawania czerwono-fioletowych rozstępów, zagłębionych poniżej powierzchni skóry i szerszych (czasem nawet do 2 cm) niż typowe różowobiaławe rozstępy pojawiające się u kobiet w ciąży bądź u szybko przybierających na wadze, zlokalizowanych najczęściej w dolnych partiach brzucha, na pośladkach, udach i w okolicy dołu pachowego.

Zanik tkanki podporowej w ścianie naczyń krwionośnych skutkuje rozwojem wybroczyn i plam soczewicowatych. U chorych często pojawiają się siniaki, nawet po niewielkich urazach czy iniekcjach występują rozległe wylewy podskórne.

Nadmierne wydzielanie androgenów nadnerczowych wskutek zwiększonej produkcji ACTH lub autonomicznej nadczynności hormonalnej kory nadnerczy prowadzi do rozwoju zmian trądzikowych o charakterze krostkowym lub grudkowym oraz łojotoku – androgeny stymulują wzrost i produkcję gruczołów łojowych. Nierzadko u kobiet uwiadcza się łysienie androgenowe i hirsutyzm, najczęściej obejmujący twarz (w okolicy podbródka, wargi górnej i bocznych powierzchni policzków), rzadziej brzuch, klatkę piersiową i górną część ud.

Hiperpigmentacja skóry i błon śluzowych, występująca gł. na odkrytych częściach ciała, w okolicach kolan, łokci, bruzd dłoniowych, na łożyskach paznokciowych, brodawkach sutkowych oraz

dziąsłach, błonie śluzowej policzków, podniebienia i języka, typowa dla choroby Addisona, pojawiająca się jako efekt nadmiaru ACTH i stymulacji receptora melanokortyny 1 oraz hormonu melanokortykotropowego, dotyczy chorych z ektopowym wydzielaniem ACTH.

Warto również wspomnieć o *acanthosis nigricans* (rogowacenie ciemne), które także może manifestować się jako wyraz insulinooporności w przebiegu ZC. Wymienione zmiany skórne, poza rozstępami, mają tendencję do ustępowania w trakcie leczenia [35,46,47].

Zaburzenia psychiczne

U większości pacjentów z przewlekłą hiperkortyzolemią manifestują się różnorakie zaburzenia psychiczne [35]. Rycina 6 przedstawia najczęściej występujące nieprawidłowości.

Do łagodnych objawów zalicza się chwiejność emocjonalną i drażliwość. Towarzyszą im m.in. zaburzenia koncentracji i pamięci, lęki, spadek energii, wzmożona męczliwość, obniżenie libido, płaczliwość, wycofanie z życia społecznego czy obniżenie nastroju. Zaburzenia snu, głównie bezsenność lub przebudzenia we wczesnych godzinach porannych, bezdech senny oraz skrócenie fazy REM i latencji REM pojawiają się u większości chorych. Pacjenci z ZC dokonują istotnie częściej niż w populacji ogólnej prób samobójczych [35,48]. Rzadkimi zmianami są: zachowania maniakalne, zaburzenia świadomości, urojenia, halucynacje, zespoły paranoidealne o cechach schizofrenii, czy atypowe psychozy, które mogą na kilka miesięcy, a nawet lat wyprzedzać inne objawy ZC [35,48–50].

Stosunkowo często występuje euforia, w dłuższym czasie rozwija się jednak depresja [35,48,51]. Mechanizm jej powstawania związany jest z anomaliami zachodzącymi pod wpływem GKS w rejonach regulujących sprzężenie zwrotne hormonalnej reakcji na stres, tj. w przysadce i jądrach przyko-

Zaburzenia psychiczne w przebiegu zespołu Cushinga

<ul style="list-style-type: none"> ○ Depresja ○ Drażliwość ○ Chwiejność emocjonalna 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zaburzenia pamięci i koncentracji ○ Zachowania maniakalne ○ Zaburzenia snu 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Urojenia ○ Halucynacje ○ Próby samobójcze ○ Lęk
--	--	--

Ryc. 6. Zaburzenia psychiczne w przebiegu zespołu Cushinga [na podstawie 35,48]

Fig. 6. *Psychiatric disorders in Cushing's syndrome* [based on 35,48]

morowych podwzgórza [52,53]. Duża ilość receptorów dla GKS występuje także w rejonach CA1 i CA3 hipokampu – tych miejscach, gdzie możliwa jest neurogeneza. Wysokie stężenia kortyzolu wykazują szkodliwy wpływ na struktury hipokampu. Dochodzi m.in. do • nasilenia zmian neurodegeneracyjnych • zahamowania neurogenezy w zakręcie zębatym • zmniejszenia długości i liczby rozgałęzień dendrytów w rejonie CA3 [42,52,54].

Chroniczna hiperkortyzolemia prowadzi do zwiększenia uwalniania kwasu glutaminowego w strukturach hipokampu oraz hamuje jego wychwyt zwrotny przez neurony i komórki gleju. Konsekwencją tego jest osiągnięcie toksycznego stężenia kwasu w szczelinie synaptycznej, co z kolei skutkuje otwarciem kanałów wapniowych i nadmiernym wpływem Ca^{2+} do wnętrza neuronów – aktywacji ulegają zależne od wapnia enzymy (proteazy, fosfolipazy), które degradują cytoszkielet komórki. Dlatego też u pacjentów z ZC, u których występuje depresja, obserwuje się zmniejszenie objętości hipokampu [50,52,55].

Ponadto GKS mają wpływ na różne elementy układu serotonergicznego OUN. Objawy depresji u chorych z ZC wynikają m.in. z obniżonego stężenia serotoniny w transmisji synaptycznej poprzez receptor postsynaptyczny 5-HT_{1A} . Wysoki poziom kortyzolu stymuluje pyrolazę wątrobową (2,3-dioksygenazę indoloaminy, IDO) – enzymem metabolizujący tryptofan do kinureniny, wskutek

czego zmniejszeniu ulega ilość dostępnej serotoniny (ryc. 7) [56]. Dochodzi również do dysregulacji receptorów serotoninowych, która przede wszystkim polega na tzw. regulacji w górę receptorów 5-HT_2 oraz zmniejszonej wrażliwości bądź ilości receptorów 5-HT_{1A} . Z drugiej strony serotonina, poprzez receptor 5-HT_{1A} , moduluje wydzielanie CRH i ACTH, regulując w ten sposób uwalnianie GKS przez nadnercza [57]. Uważa się, że wpływ GKS na receptory serotoninowe nasila dodatkowo efekt deficytu serotoniny, powodowany przewagą szlaku kinureninowego w patomechanizmie powstawania depresji [56,57].

Zaburzenia układu immunologicznego

W związku z immunosupresyjnym działaniem GKS przy ich nadmiarze obserwuje się często objawy będące skutkiem zahamowanej funkcji leukocytów oraz odpowiedzi zapalnej ustroju. Zmniejszeniu ulega liczba krążących we krwi limfocytów, monocytów i eozynofili, które migrują poza naczynia. Zmianie ulega szereg czynności limfocytów T i B, m.in. prezentacja antygenów i produkcja przeciwciał. Z kolei blokowanie fosfolipazy A_2 – enzymu niezbędnego do syntezy prostaglandyn i leukotrienów – oraz zahamowanie ekspresji genów dla cyklooksygenazy 2 (COX-2) skutkuje efektem przeciwzapalnym [1,4,35].

Ryc. 7. Kinureninowy szlak metabolizmu tryptofanu w depresji [na podstawie 56]

Fig. 7. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism in depression [based on 56]

Bezpośrednim następstwem długotrwałej hiperkortyzolemii są częściej występujące zakażenia bakteryjne i grzybicze, nierzadko o ciężkim przebiegu, niepoddające się leczeniu. Zazwyczaj dotyczą one skóry, paznokci oraz błon śluzowych, w tym jamy ustnej. Powstające u pacjentów wskutek urazów skaleczenia i rany wykazują tendencję do trudnego gojenia się [46,47]. Czasami pierwszymi objawami choroby są wielokrotnie nawracające i przedłużające się infekcje, szczególnie górnych i dolnych dróg oddechowych, z zapaleniem płuc włącznie [58].

Inne objawy zespołu Cushinga

Zaburzenia hormonalne w przebiegu ZC dotyczą nie tylko patologii w regulacji osi HPA, ale często również innych hormonów. Mianowicie GKS, wpływając na funkcje podwzgórza i przysadki, zaburzają wydzielanie gonadotropin. W wyniku tego dochodzi do zmniejszenia wydzielania testosteronu u mężczyzn, co objawia się obniżeniem libido. U kobiet natomiast zahamowanie produkcji estrogenów i progestagenów przez jajniki skutkuje brakiem owulacji i miesiączki [34,35]. Obserwuje się także zmiany w czynności tarczycy, jednak bez widocznych objawów jej niedoczynności [35].

Przeprowadzone badania wskazują, że nadmiar GKS wywiera umiarkowany, niezależny wpływ na rozwój choroby wrzodowej [1,35]. Jednakże u pacjentów przyjmujących jednocześnie, szeroko stosowane, niesteroidowe leki przeciwzapalne względne ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej znacznie wzrasta (z 1,4 do 4,4) [35,59].

Hiperkortyzolemia powoduje również pojawienie się nadciśnienia śródgałkowego, szczególnie u chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania. Czasem rozwija się zaćma oraz ośrodkowa surowicza chorioretinopatia i postępujące odwarstwienie siatkówki [35].

Podsumowanie

Podsumowując, warto zaznaczyć, że prawidłowe funkcjonowanie gruczołów wydzielania wewnętrznego, warunkujące zachowanie homeostazy, jest niezmiernie ważne dla właściwego działania pozostałych układów organizmu. Poznanie skomplikowanego, często wielopłaszczyznowego wpływu GKS, zwłaszcza kortyzolu, na tkanki umożliwia wgląd w patofizjologię objawów towarzyszących ZC.

Niejednokrotnie pierwsze oznaki tego zespołu, wydawałoby się zupełnie niezwiązane z typowym obrazem pacjenta dotkniętego ZC – otyłego, z twarzą w kształcie „księżycy w pełni”, posiadającego charakterystyczne rozstępy skórne oraz wybroczyny [58] – umykają lekarzom pierwszego kontaktu, a czasem nawet specjalistom. Jednakże ze względu na konsekwencje zdrowotne, jakie niosą ze sobą poszczególne rozwijające się wskutek hiperkortyzolemii objawy oraz ich liczne powikłania (m.in. niewydolność krążenia, udar mózgu, osteoporoza i miopatia, zaburzenia psychiczne), niezmiernie ważne staje się wczesne postawienie diagnozy oraz współpraca między lekarzami zarówno w procesie rozpoznawania, jak i terapii chorego.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Kasperlik-Zaluska A.A., Słowińska-Srzednicka J.: Choroby kory nadnerczy. [w:] Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 1221-1253.
- [2] Nagalski A., Kiersztan A.: Fizjologia i molekularny mechanizm działania glikokortykoidów. Postępy Hig Med Dosw (Online), 2010;64, 133-145.
- [3] Górski M.: Układ wydzielania wewnętrznego. [w:] Fizjologia człowieka. Red. J. Górski, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, 204-240.
- [4] Duława J.: Choroby nadnerczy i układu chromochłonnego. [w:] Interna. Red. W. Januszewicz, F. Kokot, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006;2, 1257-1267.
- [5] Janczarska D., Miszkurka G.: Zaburzenia czynności nadnerczy. [w:] Pediatria. Podręcznik dla studentów. Red. K. Kubicka, W. Kawalec, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010;2, 547-552.
- [6] Pawlaczyk B.: Rola hormonów w regulacji homeostazy organizmu człowieka. Homines Hominibus., 2010;6, 7-20.
- [7] Karczeńska-Kupczewska M., Myśliwiec J., Górski M.: Aktualne poglądy na diagnostykę zespołu Cushinga. Endokrynologia Polska, 2006;57, 546-559.
- [8] Jawiarczyk A., Bolanowski M.: Oreksyny – neuropeptydy o działaniu pleiotropowym. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii, 2010;6, 147-153.
- [9] Russel S.H., Small C.J., Dakin C.L. et al.: The central effects of orexin-A in the hypothalamic-pituitary adrenal axis in vivo and in vitro in male rats. J. Neuroendocrinol., 2001;13, 561-566.

- [10] Kumorowicz-Kopiec M., Starzyk J., Doleżał-Ottarzewska K.: ACTH – niezależna guzkowa choroba nadnerczy jako przyczyna endogennego zespołu Cushinga. *Endokrynol. Ped.*, 2006;17, 55-62.
- [11] Zgliczyński W.: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga. *Postępy Nauk Medycznych*, 2008;2, 69-74.
- [12] Świątkowska-Stodulska R., Babińska A., Sworczak K.: Wpływ wybranych hormonów na poszczególne parametry układu homeostazy. *Wiad. Lek.*, 2007;60, 390-393.
- [13] Świątkowska-Stodulska R., Babińska A., Sworczak K.: Hiperkortyzolemia a układ hemostazy. *Pol. Merk. Lek.*, 2009;26, 142-145.
- [14] Kosicka K., Głowska F. K., Kośla A. et al.: Rola glikokortykosteroidów w etiologii nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2010;14, 208-215.
- [15] Zajenkowska-Kozłowska A.: Ogólny stan zdrowia ludności. [w:] Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Informacje i opracowania statystyczne GUS. Główny Urząd Statystyczny. Departament Badań Społecznych, Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2011, 44-58.
- [16] Słowińska-Srzednicka J., Srzednicki M.: Nadciśnienie tętnicze hormonalne. *Endokrynologia Polska*, 2004;55, 522-527.
- [17] Brzeska A., Porzezińska-Furtak J., Ziemak J. et al.: Zależność zaburzeń metabolicznych oraz dobowego rytmu ciśnienia od porannego stężenia kortyzolu w surowicy u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011;15, 236-241.
- [18] Semeran K., Bossowski A.: Zmiany w układzie krążenia w wybranych endokrynopatiach u dzieci. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 2011;17, 42-47.
- [19] Baranowska-Bik A., Zgliczyński W.: Zespół Cushinga a choroby układu sercowo-naczyniowego. *Postępy Nauk Medycznych*, 2012;11, 889-894.
- [20] Burl R.D., Joan C.L.: Nadciśnienie na tle zaburzeń endokrynologicznych. [w:] *Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana*. Red. G.D. Gardnem, D., (red. naukowa Lewiński A. Shoback), Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2011;1, 418-442.
- [21] Łącka K., Czyżyk A.: Hormony a układ sercowo-naczyniowy. *Endokrynologia Polska*, 2008;59, 420-432.
- [22] Adamczak M., Więcej A.: Leki immunosupresyjne a nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011;15, 263-268.
- [23] Zieleń P., Januszewicz W., Januszewicz A.: Oporne nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2009;13, 206-214.
- [24] Pereira A.M., Delgado V., Romijn J.A. et al.: Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010;162, 331-340.
- [25] Toja P.M., 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.
- [26] Shoback D., Sellmeyer D., Bikle D.D.: Choroby metaboliczne kości. [w:] *Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana*. Red. G.D. Gardnem, D. Shoback, (red. naukowa A. Lewiński), Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2011;1, 300-368.
- [27] Misiorowski W.: Osteoporoza, osteomalacja, pierwotna nadczynność przytarczyc? *Endokrynologia Polska*, 2004;55, 531-533.
- [28] Działkowiak H., Roztoczyńska D.: Osteoporoza wtórna u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem endokrynopatii. *Postępy Nauk Medycznych*, 2000;2, 31-37.
- [29] Saganowska R., Lalik B.: Osteoporoza u dzieci i młodzieży. *Przegląd pediatryczny*, 2006;36, 143-150.
- [30] Szamańska U., Jasielska G., Tomaszewicz-Libudziec C. et al.: Zaburzenia metabolizmu kostnego z jądłowstręciem psychicznym. *Wiadomości Lekarskie*, 2007;60, 68-72.
- [31] Świętochowska E., Ostrowska Z.: Diagnostyka laboratoryjna obrotu metabolicznego kości [w:] *Diagnostyka laboratoryjna dla studentów medycyny*. Red. Z. Ostrowska, B. Mazur, Wydawnictwo Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice 2011, 113-126.
- [32] Papierska L., Rąbiejewski M., Misiorowski W.: Osteoporoza posteroidea. *Postępy Nauk Medycznych*, 2008;6, 389-393.
- [33] Papierska L., Rąbiejewski M.: Osteoporoza posteroidea. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2007;117, 363-369.
- [34] Leszczyński P., Łącki J.K., Mickiewicz S.H.: Osteoporoza posteroidea-patomechanizm, zapobieganie i leczenie. *Postępy Nauk Medycznych*, 2000;2, 3-7.
- [35] Aron D.C., Findling J.W., Tyrrell J.B.: Glikokortykosteroidy i androgeny nadnerczowe. [w:] *Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana*. Red. G.D. Gardnem, D. Shoback, (red. naukowa A. Lewiński), Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2011;1, 368-418.
- [36] Strzelecki A., Ciechanowicz R., Zdrojewski Z.: Sarkopenia wieku podeszłego. *Gerontologia Polska*, 2011;19, 134-145.
- [37] Jawień B.: Styl życia a dystrybucja tkanki tłuszczowej – przegląd literatury. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin -Polonia*, 2003;59, 31-35.
- [38] Sikorska-Wiśniewska G.: Nadwaga i otyłość u dzieci i młodzieży. *ŻYWNÓŚĆ. Nauka. Technologia. Jakość*, 2007;55, 71-80.
- [39] Kruszyńska A.: Zespół metaboliczny: insulinooporność, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze. *Endokrynologia Polska*, 2004;55, 528-529.
- [40] Porzezińska J., Krzyżanowska-Świniarska B., Miazgowski T. et al.: Metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała a 11b-dehydrogenaza hydroksysteroidowa typu 1 (11b-HSD1). *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2009;5, 73-80.
- [41] Grzesiuk W., Pragach A., Szydłarska D.: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u osób w podeszłym wieku z chorobami gruczołów wydzielania wewnętrznego. *Geriatrics*, 2008;1, 45-54.
- [42] Wysokiński A., Kłoszewska I.: Zespół metaboliczny i zaburzenia depresyjne-przegląd piśmiennictwa. *Psychiatria*, 2011;8, 46-52.
- [43] Skowrońska B., Fichna M., Fichna P.: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2005;1, 21-29.

- [44] Gola M., Grzeszczak W.: Adiponektyna – gen, synteza, budowa molekularna oraz kontrola uwalniania. *Diabet. Dośw. Klin.*, 2011;11, 84-92.
- [45] Fallo F., Scarda A., Sonino N. et al.: Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004;150, 339-344.
- [46] Koziołek M., Kiedrowicz M., Kiedrowicz B. et al.: Objawy chorób endokrynologicznych u pacjentów leczonych stomatologicznie. *Dent. Med. Probl.*, 2011;48, 229-235.
- [47] Kłubo-Gwieździńska J., Junik R.: Zmiany skórne jako markery chorób gruczołów dokrewnych. *Endokrynologia Polska*, 2003;54, 203-210.
- [48] Rymaszewska J.: Konsultacje psychiatryczne w endokrynologii. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej*, 2007;7, 60-65.
- [49] Górniak M., Rybakowski J.: Zespół paranoidalny w przebiegu choroby Cushinga. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2005;14, 18-20.
- [50] Dudzik D., Wójciak P., Rybakowski J.: Zaburzenia neuroendokrynne w pierwszym epizodzie psychozy. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2012;3-4, 135-142.
- [51] Krysta K., Górniak E., Furczy K.: Wieloletnia depresja w przebiegu zespołu Cushinga – opis przypadku. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2010;19, 305-307.
- [52] Gatecki P., Florkowski A., Mrowicka M. et al.: Jony wapnia, kwas glutaminowy, oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, ATP-aza zależna od wapnia jako przyczyny uszkodzeń oksydacyjnych u chorych na depresję – Część I. *Pol. Merk. Lek.*, 2007;23, 466-468.
- [53] Ufnal M., Wolynczyk-Gmaj D.: Mózg i cytokiny – wspólne podłoże depresji, otyłości i chorób układu krążenia? *Postępy Hig. Med. Dośw. (online)*, 2011;65, 228-235.
- [54] Remlinger-Molenda A., Wójciak P., Michalak M. et al.: Ocena aktywności wybranych cytokin w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria Polska*, 2012;46, 599-611.
- [55] Parnowski T.: Zespoły depresyjne w wieku podeszłym – archetyp zaburzeń afektywnych? *Postępy Nauk Medycznych*, 2011;8, 666-670.
- [56] Cudała W.J., Landowski J.: Układ serotoninergetyczny i oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji. *Psychiatria Polska*, 2006;40, 415-430.
- [57] Cudała W.J., Godlewska B., Trzonkowski P. et al.: Wykładniki przewlekłej aktywacji pozapalnej układu odpornościowego w depresji. *Psychiatria Polska*, 2006;40, 431-444.
- [58] Horst-Sikorska W., Ignaszak-Szczepaniak M.: Choroby układu dokrewnego a układ oddechowy. Część I Objawy ze strony układu oddechowego utrudniające rozpoznanie chorób gruczołów dokrewnych. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2010;4, 239-245.
- [59] Obołończyk Ł., Siekierska-Hellmann M., Berendt-Obołończyk M. et al.: Objawy i schorzenia przewodu pokarmowego w przebiegu endokrynopatii. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2009;3, 199-212.