



# Genezen van Cushing ... en toch moe



Sean Roerink – Radboudumc

## Introductie

**Sean Roerink werkt als endocrinoloog in opleiding in het Radboudumc. Daarnaast heeft hij de afgelopen 5 jaar onderzoek gedaan naar de lange termijn gevolgen van het Syndroom van Cushing na "genezing". Hierbij heeft hij vooral gekeken naar de lange termijn effecten wat betreft inspanningsvermogen en vermoeidheid. Hieronder volgt een korte samenvatting van de bevindingen van de afgelopen 5 jaar. Een deel van deze gegevens zal gepresenteerd worden op het 30-jarig jubileum van de Bijnierverseniging NVACP op 15 september 2018.**

## Syndroom van Cushing na genezing

De lange termijn effecten op het lichaam van het Syndroom van Cushing zijn de laatste jaren in toenemende mate een onderwerp van wetenschappelijk onderzoek. De sectie endocriene ziekten van het Radboudumc, maar ook andere onderzoekers hebben aangetoond dat er metabole veranderingen en veranderingen van het hart vaatstelsel kunnen blijven bestaan na "genezing" van de ziekte.

Tevens blijken deze patiënten op lange termijn een dikkere buik te houden en blijkt de uitscheiding van schadelijke stoffen door het vetweefsel in zekere mate aanwezig te blijven ondanks normalisering van het cortisol gehalte in het bloed na "genezing" (Wagenmakers, Roerink et al. 2015).

## Genetische veranderingen in cortisol gevoeligheid

De mate waarin patiënten klachten houden varieert echter sterk. We weten dat mensen verschillend kunnen reageren op een verhoogd cortisol gehalte in het bloed. Dit komt doordat zij verminderd of juist verhoogd gevoelig kunnen zijn voor dit hormoon door genetische veranderingen van de receptor voor dit hormoon.

Nooit eerder werd onderzocht of deze genetische veranderingen de lange termijn effecten van het Syndroom van Cushing beïnvloeden. Daarom hebben we in het Radboudumc gekeken naar de aanwezigheid van deze genetische veranderingen in cortisol gevoeligheid bij patiënten die "genezen" zijn van het syndroom van Cushing (Roerink, Wagenmakers et al. 2016).

Uit dit onderzoek bleek dat dragers van de zogenaamde 9 $\beta$  mutatie van de cortisol receptor na genezing een hogere bloeddruk hebben dan de niet-dragers van deze mutatie. Dragerschap van de zogenaamde Bc11 mutatie bleek geassocieerd te zijn met een verhoogd vetpercentage in de armen en benen.

Tevens bleek er bij dragers van deze mutatie sprake te zijn van een verhoogde leptine waarde in het bloed. Dit is een stof die vooral wordt geproduceerd in het onderhuidse vetweefsel en die geassocieerd is met een verhoogde kans op ziekten van het hart en de bloedvaten en met verminderde gevoeligheid voor insuline en daardoor suikerziekte.

Als laatste bleek dragerschap van deze mutatie geassocieerd te zijn met een verhoogde waarde in het bloed van de stof E-selectine. Dit is een stof die verband houdt met de vorming van aderverkalking.

Dit blijkt ook uit het feit dat dragerschap van de Bcl111 mutatie in deze studie samenhangt met een verhoogde "intima media dikte" van de bloedvaten. Dit betekent dat er bij deze patiënten sprake was van meer beginnende aderverkalking dan bij niet-dragers van de mutatie.

### Vervolgonderzoek

Dit onderzoek toont dus aan dat de lange termijn effecten van het Syndroom van Cushing beïnvloed worden door mutaties van de cortisol receptor. Dit betekent dat dragers van deze mutaties mogelijk strenger vervolgd moeten worden na genezing van het Syndroom van Cushing met meer aandacht voor hart- en vaatziekten en suikerziekte.

Behalve voor patiënten met het Syndroom van Cushing kunnen de bevindingen in dit onderzoek ook van belang zijn voor mensen die langere tijd cortisol in medicamenteuze vorm gebruiken zoals prednison of hydrocortison.

Toekomstig onderzoek dient gericht te zijn op het reproduceren van onze bevindingen in een grotere groep patiënten. Tevens dient onderzocht te worden in welke mate deze mutaties bijdragen aan de lange termijn effecten van cortisol in medicamenteuze vorm.

### Controle-onderzoek op functie bloedvaten

In de afgelopen jaren hebben meerdere wetenschappelijke onderzoeken bekeken wat de lange termijn effecten van het syndroom van Cushing zijn voor de gezondheid van de bloedvaten. Resultaten van deze onderzoeken waren tegenstrijdig en uitgevoerd met beperkte middelen in kleine groepen patiënten. Daarom hebben we in het Radboudumc getracht de gezondheid van de kleine en grote bloedvaten van patiënten die "genezen" zijn van het Syndroom van Cushing in kaart te brengen.

We hebben metingen gedaan van stoffen in het bloed welke geassocieerd zijn met vaatschade, metingen die een inschatting gaven van de gezondheid van de binnenbekleding van de bloedvaten, ofwel het endotheel, en we hebben gemeten of er sprake was van aderverkalking bij deze (ex)patiënten.

Uit de resultaten van dit onderzoek bleek dat er geen verschillen zijn in gezondheid van de grote bloedvaten tussen patiënten die langer dan 4 jaar "genezen" zijn van het Syndroom van Cushing en gezonde controlepersonen

die vergelijkbaar waren met de patiënten op het gebied van leeftijd, geslacht en body mass index (BMI) (Wagenmakers, Roerink et al. 2016).

In vergelijking met eerdere studies, die wel verschillen lieten zien, bleek dat de groep patiënten in ons onderzoek veel beter behandeld werd voor bijkomende ziekten zoals hoge bloeddruk en suikerziekte. Dit toont aan dat het goed controleren op deze bijkomende ziekten en op tijd behandelen hiervan waarschijnlijk maken dat de gezondheid van de vaten vergelijkbaar blijft met die van gezonde personen.

We weten immers dat hoge bloeddruk en suikerziekte de bloedvaten kunnen beschadigen. Deze beschadigingen brengen uiteindelijk een grote kans op bijvoorbeeld hartinfarcten en herseninfarcten met zich mee.

### Onderzoek op vermoeidheidsklachten en inspanningstolerantie

Ons meest recente onderzoek in het Radboudumc op dit gebied heeft zich vooral gericht op klachten van vermoeidheid en verminderde inspanningstolerantie bij patiënten "genezen" van het Syndroom van Cushing. Uit ons onderzoek bleek dat deze patiënten bij een maximale inspanningstest op een hometrainer een duidelijk verminderd vermogen hebben om zuurstof op te nemen en te gebruiken voor energieproductie in vergelijking met gezonde personen met een vergelijkbaar geslacht, leeftijd en BMI (nog ongepubliceerde gegevens).

Dit kan leiden tot uitgesproken klachten van vermoeidheid. In een zoektocht naar een verklaring voor deze gestoorde zuurstof opname capaciteit werden spierbiopten afgenomen bij gezonde personen en "genezen patiënten". In deze spierbiopten werd gekeken naar anatomische verschillen zoals de hoeveelheid aanwezige bloedvaatjes in de spieren welke noodzakelijk zijn voor het zuurstoftransport en de hoeveelheid mitochondriën. Deze mitochondriën zijn de energiecentrales van het lichaam welke zuurstof verbruiken voor het aanmaken van energie. Ons onderzoek toont echter aan dat er geen verschillen zijn in de hoeveelheid aanwezige bloedvaatjes en mitochondriën in deze spierbiopten (nog ongepubliceerde gegevens).



Daarom hebben we tevens gekeken naar het vermogen van de allerkleinste bloedvaatjes in de spieren om zich te verwijden tijdens inspanning. Dit deden we eerder ook al in de grote bloedvaten zoals beschreven in de vorige alinea.

Ons onderzoek geeft aanwijzingen dat dit proces op het allerkleinste niveau in de spieren mogelijk verstoord is (nog ongepubliceerde gegevens). Hierdoor kunnen de kleine bloedvaatjes in de spieren tijdens inspanning minder goed open gaan staan, waardoor de spieren en daarmee de mitochondriën minder goed van zuurstof kunnen worden voorzien. Hierdoor zijn de mitochondriën onvoldoende in staat om energie te genereren hetgeen kan leiden tot klachten van vermoeidheid.

Wij hopen deze gegevens op korte termijn te publiceren in een van de wetenschappelijke vakbladen. Toekomstig onderzoek dient zich uiteraard te richten op het omkeren of verhelpen van deze vervelende effecten op lange termijn.

#### Referenties:

Roerink, S. H., M. A. Wagenmakers, J. W. Smit, E. F. van Rossum, R. T. Netea-Maier, T. S. Plantinga and A. R. Hermus (2016). "Glucocorticoid receptor polymorphisms modulate cardiometabolic risk factors in patients in long-term remission of Cushing's syndrome." *Endocrine* 53(1): 63-70.

Wagenmakers, M., S. Roerink, L. Gil, T. Plantinga, J. Smit, R. Netea-Maier and A. Hermus (2015). "Persistent centripetal fat distribution and metabolic abnormalities in patients in long-term remission of Cushing's syndrome." *Clin Endocrinol (Oxf)* 82(2): 180-187.

Wagenmakers, M. A., S. H. Roerink, T. H. Schreuder, T. S. Plantinga, S. Holewijn, D. H. Thijssen, J. W. Smit, G. A. Rongen, A. M. Pereira, A. J. Wagenmakers, R. T. Netea-Maier and A. R. Hermus (2016). "Vascular Health in Patients in Remission of Cushing's Syndrome Is Comparable With That in BMI-Matched Controls." *J Clin Endocrinol Metab* 101(11): 4142-4150.