proLékaře.cz | 3.11.2026

Kardiovaskulární riziko u pacientů s Cushingovým syndromem

T. Brutvan, J. Ježková
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Cushingův syndrom je spojen s významně zvýšenou morbiditou a mortalitou, především v důsledku kardiovaskulárního postižení. Jedná se o onemocnění vyvolané dlouhodobě zvýšenou autonomní sekrecí kortizolu. Hyperkortizolizmus vede ke vzniku metabolických komplikací (viscerální obezita, porucha glukózové tolerance až diabetes mellitus, dyslipidemie), arteriální hypertenze a hyperkolagulačního stavu, tedy poruch podílejících se na zvýšeném kardiovaskulárním riziku. Vzhledem k závažnosti onemocnění je důležitá nejen léčba samotného hyperkortizolizmu, ale i přidružených komplikací, neboť zvýšené kardiovaskulární riziko přetrvává i dlouhodobě po úspěšné léčbě Cushingova syndromu.

Klíčová slova

Cushingův syndrom – hyperkortizolizmus – metabolický syndrom – kardiovaskulární riziko

Cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome

Abstract

Cushing's syndrome is associated with higher morbidity and mortality rates, due mostly to cardiovascular complications. Cushing's syndrome is caused by the prolonged, excessive and autonomous secretion of cortisol. Hypercortisolism leads to the development of metabolic disorders (visceral obesity, from impairment of glucose tolerance to diabetes mellitus, dyslipidaemia), arterial hypertension and thrombophilia; i.e. comorbidities leading to increased cardiovascular risk. Given the severity of the disease, it is important not to just treat the hypercortisolism, but also all the associated comorbidities, as the increased cardiovascular risk persists for a long time after the successful treatment of Cushing's syndrome.

Key words

Cushing's syndrome – hypercortisolism – metabolic syndrome – cardiovascular risk

Úvod

Cushingův syndrom (CS) je onemocnění způsobené dlouhodobě zvýšenou sekrecí kortizolu v důsledku jeho autonomní nadprodukce. Jedná se o onemocnění vzácné, jehož incidence se odhaduje na 2–4 případy na 1 000 000 obyvatel za rok [1].

Cushingův syndrom lze rozdělit podle nadprodukce adrenokortikotropního hormonu (ACTH) na ACTH dependentní (75–80 %) a ACTH independentní (20–25 %). ACTH dependentní CS se dále dělí na centrální (Cushingova nemoc) při zdroji nadprodukce ACTH v hypofýze (hypofyzární adenom) a paraneoplastický při ektopické autonomní produkci ACTH jinými nádory (nejčastěji malobuněčný plicní karcinom). ACTH independentní CS je primárně způsoben autonomní nadprodukcí kortizolu v kůře nadledvin. Nejčastější příčinou tohoto typu CS jsou nádory nadledvin (98 %, adenomy nebo karcinomy), vzácně bilaterální hyperplazie nadledvin (2 %). Nejčastější formou hyperkortizolizmu je exogenní (iatrogenní) CS vznikající při dlouhodobém léčebném podávání glukokortikoidů.

Fyziologické účinky kortizolu

Kortizol je steroidní hormon, který se uplatňuje v regulaci metabolických pochodů v lidském organizmu. Kortizol působí především v játrech, pankreatu, příčně pruhovaném svalstvu a tukové tkáni. K základním funkcím patří zajištění dostatečného energetického přísunu při stresu, vč. ochrany organizmu před hypoglykemií, v tomto smyslu je kontraregulační hormon k inzulinu. Kortizol snižuje utilizaci glukózy v periferních tkáních a zvyšuje glukoneogenezi a tvorbu glykogenu v játrech, čímž zvyšuje glykemii. Na metabolizmus proteinů má výrazný katabolický účinek a vede k mobilizaci aminokyselin z tkání. V tukové tkáni se uplatňuje adipogenní i lipolytický účinek. Kortizol vede k retenci sodíku a tekutin a k vylučování draslíku. Účinky na kardiovaskulární (KV) systém jsou mnohočetné, k nejvýznamnějším patří ovlivnění cévní reaktivity a krevního tlaku (TK). Kortizol ovlivňuje imunitní systém protizánětlivými a imunosupresivními účinky. Receptory pro glukokortikoidy se nacházejí i v centrálním nervovém systému (CNS), kde se kortizol podílí na tvorbě paměťových stop a ovlivňuje funkci CNS [2].

Dlouhodobá expozice organizmu zvýšeným hladinám a účinkům kortizolu, endogenní i exogenní etiologie, vede k rozvoji různých metabolických komplikací. Až u 75 % pacientů s CS jsou zjištěny nálezy odpovídající metabolickému syndromu, ke kterým patří obezita, porucha glukózové tolerance až diabetes mellitus (DM), dyslipidemie a arteriální hypertenze [3,4]. Soubor uvedených poruch a hyperkoagulační stav jsou příčinami zvýšeného KV rizika (schéma 1).

proLékaře.cz | 3.11.2026

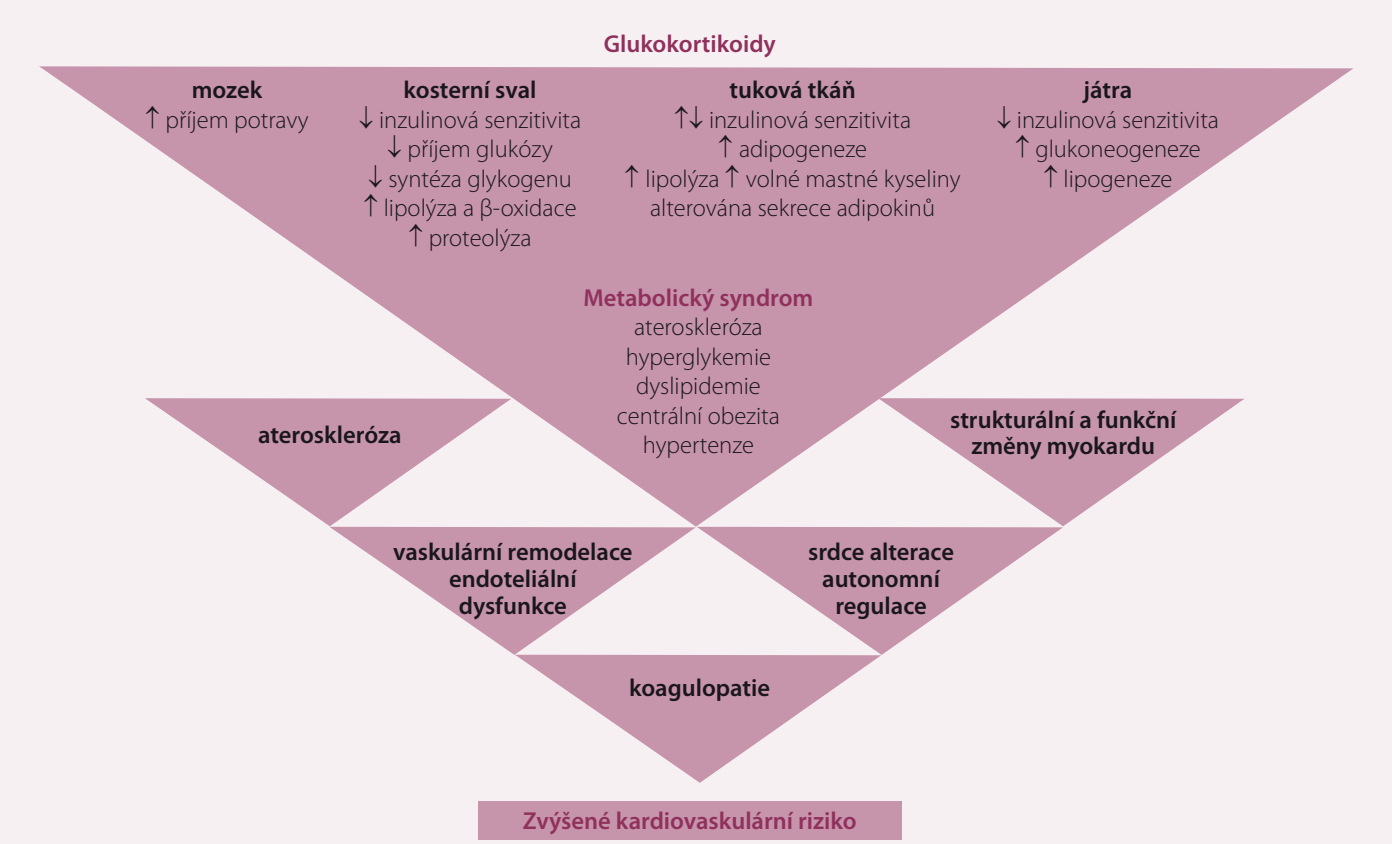


Schéma 1. Kardiovaskulárni riziko u Cushingova syndromu. Upraveno dle [11].

U pacientů s neléčeným CS je popisována až 4násobně vyšší mortalita oproti běžné populaci [5].

Faktory spojené se zvýšeným KV rizikem u CS

Obezita

Nárůst hmotnosti či obezita je pro pacienty s CS jedním z typických příznaků a je udávána v 57–100 % případů [3,6]. Charakteristickým rysem je viscerální obezita. Důvodů, proč dochází k rozvoji viscerální obezity, je několik. Glukokortikoidy stimulují chuť k jídlu, diferenciaci adipocytů a aktivitu lipoproteinové lipázy především ve viscerální tukové tkáni. Důležitá úloha se přisuzuje aminokyselinám aktivované proteinové kináze (AMPK). Aktivace AMPK je spojena s katabolickými procesy v buňce (glykolýza a oxidace mastných kyselin). Ve studii zkoumající aktivitu AMPK ve viscerální tukové tkáni byla u pacientů s CS zjištěna o 70 % nižší aktivita v porovnání s kontrolní skupinou. Další roli v ovlivnění metabolizmu viscerální tukové tkáně může hrát i zvýšená lokální aktivita 11-beta hydroxysteroidní dehydrogenázy typu 1 (11-βHSD1), enzymu, který konvertuje neaktivní kortizon na aktivní kortizol, a zvyšuje tak lokální dostupnost glukokortikoidů. Vliv 11-βHSD1 na akumulaci viscerální tukové tkáně byl prokázán na experimentech se zvířaty, zvýšená exprese tohoto enzymu se vyznačovala viscerální obezitou a přítomností metabolického syndromu [5,7]. Viscerální obezita je pokládána za hlavní patogenetický faktor vzniku metabolického syndromu.

Porucha glukózové tolerance a DM

Některá z poruch glukózového metabolizmu se vyskytuje u 27–87 % pacientů s CS, a sice zvýšená glykemie nalačno u 6–14 %, porucha glukózové tolerance u 7–64 % a manifestní DM u 11–47 % pacientů [6–10]. Na regulaci glukózového metabolizmu se podílejí přímé i nepřímé účinky kortizolu. Nadbytek glukokortikoidů stimuluje glukoneogenezi v játrech a vede k poruše inzulinové senzitivity v periferních tkáních (játrech, příčně pruhovaném svalstvu a tukové tkáni). Glukokortikoidy působí jednak přímo na inzulinový receptor (snížení účinků inzulinu především na postreceptorové úrovni), dále nepřímo stimulací lipolýzy a proteolýzy vedoucí ke zvýšení koncentrací volných mastných kyselin a aminokyselin [11]. Nadbytek glukokortikoidů způsobuje dysfunkci beta buněk pankreatu [12,13]. Porucha metabolizmu glukózy u CS tedy vzniká na podkladě kombinace vícečetných patofyziologických mechanizmů.

Dyslipidemie

Porucha metabolizmu plazmatických lipidů je u CS popisována v 31–71 %. Zvýšená hladina LDL a celkového cholesterolu je nalézána u 16–60 %, zvýšená hladina triglyceridů u 7–36 % pacientů [10,11]. Dyslipidemie bývá často spojena s poklesem hladiny HDL [7]. Glukokortikoidy ovlivňují lipolytické i adipogenní děje. Mechanizmus vzniku změn lipidového spektra u CS je multifaktoriální, zahrnuje přímé působení kortizolu na syntézu lipoproteinů o velmi nízké hustotě, tvorbu volných mastných kyselin a aktivitu jaterní lipázy [14].

Arteriální hypertenze

Zvýšení TK se u pacientů s CS vyskytuje v 55–85 %. Je popisována až u poloviny pediatrických pacientů, přestože je uváděna závislost rozvoje arteriální hypertenze na délce trvání hyperkortizolizmu a věku pacienta [15]. Podobně jako u jiných typů sekundární arteriální hypertenze dochází k vymizení cirkadiánního kolísání TK s nepřítomností nočního poklesu. Na rozvoji arteriální hypertenze se

proLékaře.cz | 3.11.2026

podílí více faktorů, především aktivace systému renin-angiotenzin, vlastní mineralokortikoidní aktivita kortizolu, zvýšený srdeční výdej a senzitivita k vazokonstrikčním látkám a snížená aktivita vazodilatačních mechanizmů. U pacientů s vysoce aktivním CS bývá přítomna hypokalemie v důsledku mineralokortikoidního účinku kortizolu. Terapie arteriální hypertenze u CS se zaměřuje na její etiologii. Lékem volby jsou ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II [7,11].

Postižení myokardu a cévní stěny

U CS je popisována hypertrofie levé komory srdeční (až v 42 %), která většinou regreduje po úspěšné léčbě CS [7,16]. Dalším nálezem bývá fibróza myokardu, na jejímž vzniku se podílí vystupňovaná odpověď na angiotenzin II a aktivace mineralokortikoidních receptorů způsobená nadbytkem glukokortikoidů. Nálezem na EKG bývá prodloužení QT intervalu, které je spolu s hypokalemií, vyskytující se u floridních forem CS, rizikovým faktorem pro vznik maligních srdečních arytmií [7]. CS je spojen s předčasnou manifestací aterosklerózy. Na cévách jsou popisovány rozšíření intimomediální tloušťky karotid a přítomnost aterosklerotických plátů [17]. Na vzniku cévního postižení u CS se kromě známých rizikových faktorů podílejí i endoteliální dysfunkce, zvýšení cévní rigidity, zvýšení koncentrací homocysteinu, endotelinu, cytoadhezivních molekul a dalších prozánětlivých cytokinů [11]. KV postižení je u pacientů s floridním CS spojeno se zvýšeným rizikem infarktu myokardu, cévních mozkových příhod a srdečního selhání [7].

Hyperkoagulační stav

Zvýšená prokoagulační pohotovost je další komplikací, která se vyskytuje u pacientů s CS a zhoršuje jejich celkovou prognózu. Vznik tohoto stavu souvisí s aktivací koagulační kaskády projevující se zkrácením aktivovaného parciálního tromboplastinového času a narušením fibrinolytické aktivity. Typickým je nález zvýšené hladiny faktoru VIII, von Wilebrandova faktoru a fibrinogenu, popisovány jsou i zvýšené hladiny trombocytů [7]. Neléčený hyperkortizolizmus je spojen s více než 10% rizikem vzniku tromboembolické nemoci (TEN) v porovnání s běžnou populací, kde je udávána incidence kolem 0,27 na 1 000 osob [18,19]. Vysoké riziko je zejména v bezprostřední souvislosti s operačním zákrokem. Například postoperační TEN po transsfenoideální resekci ACTH produkujícího adenomu je popisována u 3,4 % pacientů, avšak výskyt u pacientů s afunkčním adenomem hypofýzy je v souvislosti s operací téměř nulový. Riziko vzniku TEN je při operacích pro CS srovnatelné s rizikem TEN při velkých ortopedických operacích [20]. S ohledem na zvýšené riziko TEN je nezbytné peri- a postoperační zajištění antitrombotickou profylaktickou léčbou, při které by měly být zohledněny i individuální rizikové faktory každého jedince [18].

KV riziko po úspěšné léčbě CS

Ve studii hodnotící riziko KV postižení 5 let po úspěšné léčbě CS byla zjištěna nadváha nebo obezita u 73 %, porucha glukózové tolerance u 60 %, arteriální hypertenze u 40 % a dyslipidemie u 26,7 % pacientů [10]. Prevalence těchto poruch je nižší než ve floridní fázi onemocnění, nicméně nadále zvýšená při srovnání s běžnou populací. Přesné patofyziologické mechanizmy vedoucí k přetrvávání zvýšeného KV rizika po úspěšné léčbě CS nejsou známy.

Závěr

Cushingův syndrom, endogenní i exogenní etiologie, je spojen se zvýšeným KV rizikem, které přetrvává i po normalizaci hyperkortizolizmu, resp. přerušení podávání syntetických glukokortikoidů. Péče o pacienty s CS musí být komplexní a celoživotní. Kromě léčby základního onemocnění je potřebná včasná léčba všech přidružených onemocnění, dodržování dietně režimových opatření, redukce hmotnosti a adekvátní pohybová aktivita.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN6416

Literatura

1. Lahera Vargas M, da Costa CV. Prevalence, etiology and clinical findings of Cushing's syndrome. Endocrinol Nutr 2009; 56(1): 32–39. doi: 10.1016/S1575-0922(09)70191-3.
2. Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. 20. vyd. Praha: Galén 2015.
3. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34(2): 327–339. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.010.
4. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M et al. Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37(1): 135–149. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.010.
5. Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology 2010; 92 (Suppl 1): 96–101. doi: 10.1159/000314272.
6. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(4): 1194–1201. doi: 10.1210/jc.2011-2957.
7. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(7): 611–629. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
8. Extabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40: 479–481. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
9. 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. doi: 10.1210/jc.2002-021558.
10. Colao A, Pivonello R, Spiezia S et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(8): 2664–2672. doi: 10.1210/jcem.84.8.5896.
11. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2015; 173(4): M133–M157. doi: 10.1530/EJE-15-0354.
12. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? Eur J Clin Invest 2009; 39(2): 81–93. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x.
13. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2010; 86(6): 563–577. doi: 10.2183/pjab.86.563.
14. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(12): 5593–5602. doi: 10.1210/jc.2003-030871.
15. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A et al. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. Eur J Endocrinol 2012; 167(3): 311–326. doi: 10.1530/EJE-11-1095.
16. 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. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04206.x.
17. Miljic P, Miljic D, Cain JW et al. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. Hormones (Athens) 2012; 11(1): 21–30.
18. van der Pas R, Leebek FN, Hofland LJ et al. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 78(4): 481–488. doi: 10.1111/cen.12094.
19. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost 2007; 5(4): 692–699. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
20. Stuijver DJ, van Zaane B, Feelders RA et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(11): 3525–3532. doi: 10.1210/jc.2011-1661.

Doručeno do redakce: 31. 8. 2018
Přijato po recenzi: 4. 9. 2018

MUDr. Tomáš Brutvan
tomas.brutvan@vfn.cz
www.vfn.cz