

Распространенность субклинического гиперкортицизма среди больных с сахарным диабетом 2-го типа и алиментарным ожирением

Проф. А.В. ДРЕВАЛЬ, к.м.н. И.В. КОМЕРДУС, А.В. МУРЗИНА*, к.м.н. О.А. НЕЧАЕВА, проф. Р.С. ТИШЕНИНА, Е.Г. БОРОДИНА, к.б.н. Г.А. АНАШКИНА

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

The prevalence of subclinical hypercorticism among the patients presenting with type 2 diabetes mellitus and alimentary obesity

A.V. DREVAL, I.V. KOMERDUS, A.V. MURZINA, O.A. NECHAEVA, R.S. TISHENINA, E.G. BORODINA, G.A. ANASHKINA

State budgetary health facility «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Moscow

Субклинический гиперкортицизм характеризуется нарушением секреции кортизола без специфических клинических проявлений гиперкортицизма. Полагают, что распространенность этого состояния составляет около 8 случаев на 10 000 населения, при этом среди некоторой категории больных частота выявления субклинического гиперкортицизма может быть выше. Нами обследованы 111 больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и 40 — с алиментарным ожирением. В результате субклинический гиперкортицизм установлен у 4 (10%) больных с ожирением и у 12 (12%) больных СД2, из которых в 2 случаях в дальнейшем диагноз был изменен на манифестный гиперкортицизм. Патология гипофиза/надпочечников, по данным визуализирующих методов исследования, выявлена у 6 из 16 больных с субклиническим гиперкортицизмом. Предложен алгоритм обследования больных с СД2 и ожирением на субклинический гиперкортицизм.

Ключевые слова: субклинический гиперкортицизм, группы риска, сахарный диабет 2-го типа, ожирение.

Subclinical hypercorticism is characterized by increased cortisol secretion in the absence of the specific clinical manifestations of the disease. The prevalence of subclinical hypercorticism has been estimated at 8 cases per 10,000 population even though the frequency of subclinical hypercorticism may be higher among certain groups of the patients. We observed 111 patients presenting with type 2 diabetes mellitus and 40 ones with alimentary obesity. As a result, subclinical hypercorticism was diagnosed in 4 (10%) patients with obesity and in 12 (12%) ones with diabetes mellitus. In two of these cases, the diagnosis was later changed to clinically manifested hypercorticism. The imaging studies revealed pathological changes in pituitary and adrenal glands in six of the 16 patients presenting with subclinical hypercorticism. An algorithm for the examination of the patients with type 2 diabetes mellitus and alimentary obesity for the purpose of diagnostics of subclinical hypercorticism is proposed.

Key words: subclinical hypercorticism, risk groups, type 2 diabetes mellitus, obesity.

Манифестный гиперкортицизм — редкое заболевание, встречающееся с частотой 1—10 случаев на 1 млн в год. Полагают, что распространенность субклинического гиперкортицизма (СГ) гораздо выше и составляет около 8 случаев на 10 000 населения [1]. СГ характеризуется нарушением секреции кортизола без специфических клинических признаков или симптомов гиперкортицизма. При СГ ожирение и/или сахарный диабет 2-го типа (СД2) могут интерпретироваться врачом как самостоятельные заболевания, а не проявления гиперкортицизма. Вместе с тем, частота СГ при СД2 или при ожирении без СД2, по некоторым данным [2—7], достигает 9%. Таким образом, пациенты с СД2 и ожирением могут рассматриваться как группы риска для СГ.

Цель настоящего исследования — уточнение распространенности СГ у больных СД2 или алиментарным ожирением (АО), а также разработка оптимального алгоритма выявления СГ в этих группах.

Материал и методы

Обследовали 151 пациента, госпитализированного в отделение терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с направлятельными диагнозами СД2 (111 человек) и алиментарным ожирением (АО) (40). В табл. 1 указаны основные параметры включенных в исследование пациентов.

Всем пациентам проведены рутинные лабораторные исследования: биохимический анализ крови, общий анализ крови и мочи, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}). Критерии исключения из исследования: 1) отсутствие информированного согласия на обследование, 2) возраст <18 лет, 3) беременность и лактация, 4) установленные ранее синдром эндогенного гиперкортицизма, депрессия, хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, алкоголизм, 5) прием препаратов, влияющих на интерпретацию результатов [8].

Таблица 1. Клинические и лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Алиментарное ожирение	СД2	p
Мужчины:женщины	2:1	1:3	
Возраст, годы	22,0 (20,0; 28,0)	58,0 (50,0; 64,0)	0,0001
Длительность заболевания, годы	5,0 (2,0; 10,0)	10,0 (6,0; 16,0)	0,0001
ИМТ, кг/м ²	35,7 (33,0; 40,0)	35,0 (31,5; 39,4)	0,3
HbA _{1c} , %	—	9,4 (8,0; 10,9)	—
Калий, ммоль/л (норма 4,0—5,2)	4,4 (4,1; 5,0)	4,6 (4,3; 4,9)	0,5
Холестерин общий, ммоль/л (норма 3,3—5,2)	5,0 (4,25; 5,8)	6,2 (5,3; 7,3)	0,0001

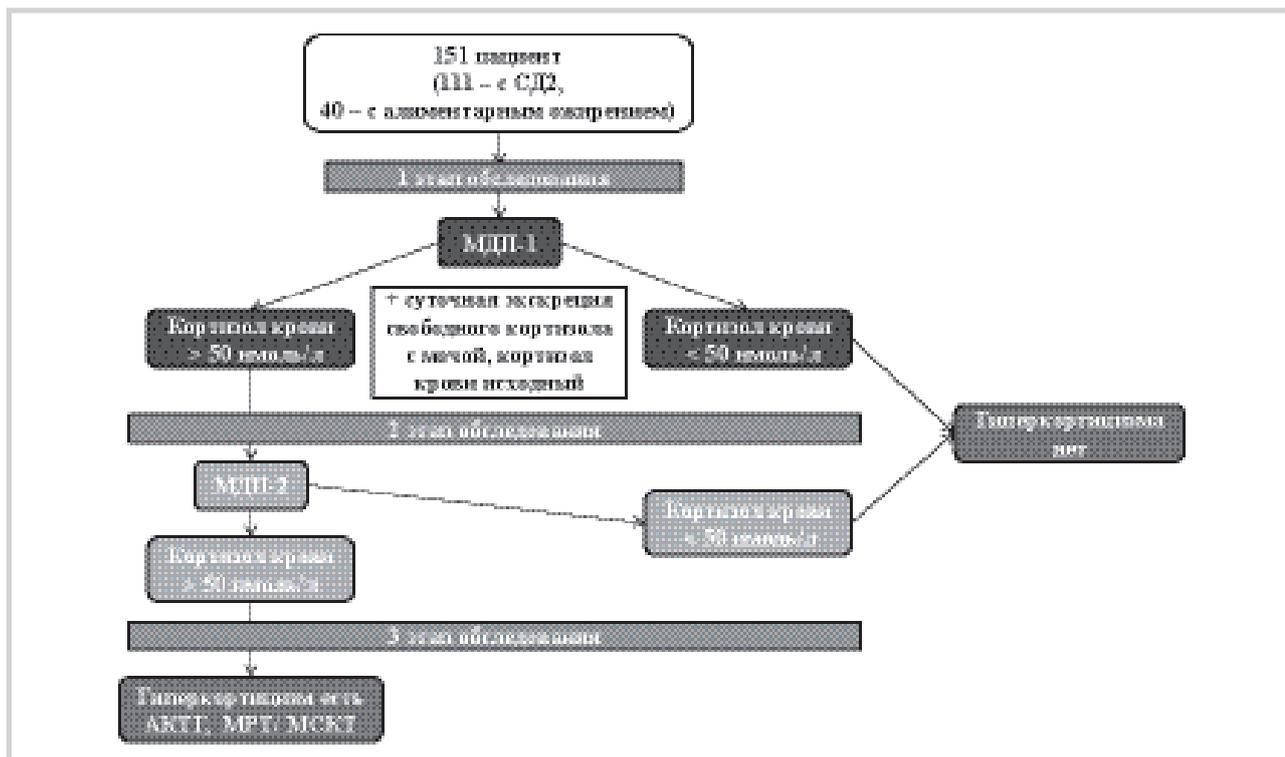


Рис. 1. Этапы обследования пациентов на наличие субклинического гиперкортицизма.

МДП-1 — ночная дексаметазоновая проба с приемом 1 мг дексаметазона однократно в 23.00; МДП-2 — 48-часовая подавляющая дексаметазоновая проба (2 мг дексаметазона/сут).

После разъяснения цели исследования и подписания пациентом информированного согласия, проведены скрининговые исследования (1 этап): кортизол крови до и после малой пробы с дексаметазоном (МДП-1), суточная экскреция свободного кортизола с мочой. Исследования проводились по стандартной методике [8, 9]. Проба считалась отрицательной (т.е. гиперкортицизм подтверждали) при уровне кортизола крови после МДП-1 >50 нмоль/л [8, 9].

При отрицательной МДП-1 независимо от результатов определения суточной экскреции кортизола с мочой проводился 2 этап исследования — 48-часовая (2 мг/сут) подавляющая дексаметазоновая проба (МДП-2). При уровне кортизола в крови после МДП-2 >50 нмоль/л предполагали наличие эндогенного гиперкортицизма и проводили 3 этап обследования: а) уровень АКТГ (8:00) в плазме, при необходимости большая дексаметазоновая проба

(БДП) с однократным приемом 8 мг дексаметазона в 23:00; б) визуализирующие методы. Этапы обследования указаны на рис. 1.

Лабораторные исследования проводились в биохимической лаборатории МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (рук. — д.м.н., проф. Р.С. Тишина). Уровень кортизола в крови определяли методом радиоиммунного анализа после центрифугирования при 2000 об/мин. Референсные значения кортизола утром: 190—650 нмоль/л. АКТГ в плазме определяли иммунорадиометрическим методом («Immulite 2000», США); референсные значения: утром — 0,8—11 пмоль/л, вечером — 0—5 пмоль/л. Суточную экскрецию свободного кортизола с мочой определяли методом радиоиммунного анализа (DSL-2100, США); референсные значения: 80—250 нмоль/л/сут.

Результаты БДП интерпретировали с применением общепринятых стандартов: снижение уровня

Таблица 2. Клинико-лабораторные данные обследованных больных

Показатель	Больные СД2		Больные АО	
	МДП-2		МДП-2	
	отрицательная	положительная	отрицательная	положительная
Возраст, годы	60,0 (52,2; 67,2)	57,0 (47,0; 63,0)	38,5 (28,0; 49,7)	22,0 ^{***} (20,0; 36,0)
ИМТ, кг/м ²	35,1 (27,0; 40,1)	36,4 (31,4; 42,2)	40,6 (38,5; 45,2)	33,5 (32,1; 37,0)
HbA _{1c} , %	9,9 (8,2; 11,0)	8,5 (7,0; 10,2)	—	—
Кортизол после МДП-1, нмоль/л	88,5 (64,2; 275,7)	76,0* (58,0; 120,0)	74,0 (63,0; 112,7)	70,0 ⁺ (57,0; 215,0)
Кортизол после МДП-12, нмоль/л	71,5 (56,0; 336,5)	36,0* (27,6; 47,0)	77,0 (53,5; 96,7)	27,6 ⁺ (27,6; 39,0)
Суточная экскреция свободного кортизола с мочой, нмоль/л/сут (норма 80—250)	160,0 (109,9; 322,6)	205,7 ⁺ (119,4; 262,8)	229,0 (163,3; 294,7)	237,9 (182,2; 290,9)
Кортизол крови, нмоль/л (норма 190—650)	724,5 (564,5; 1023,5)	683,0 (605,9; 709,0)	257,0 (257,0; 462,0)	653,5 ⁺⁺ (558,5; 766,5)
Калий, ммоль/л (норма 4,0—5,2)	4,4 (4,3; 5,0)	4,6 (4,2; 4,7)	4,2 (4,1; 4,2)	4,9 (4,3; 5,0)
Холестерин общий, ммоль/л (норма 3,3—5,2)	5,5 (4,4; 7,0)	6,3 (5,2; 7,8)	5,5 (4,4; 7,0)	4,3 (3,9; 6,3)

Примечание. * — $p < 0,05$ между отрицательной и положительной МДП-2 в группе больных СД2; + — $p < 0,05$ между отрицательной и положительной МДП-2 в группе больных АО; ++ — $p < 0,05$ между группами СД2 и АО с отрицательной МДП-2.

кортизола крови более чем на 50% от исходного — болезнь Иценко—Кушинга, менее 50% — АКТГ-эктопированный синдром и АКТГ-независимые формы гиперкортицизма [9].

Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics (версия 20.0.0.1.). Сравнение между переменными проводили с использованием U-теста Манна—Уитни и критерия t Стьюдента. Коэффициенты корреляции определены при помощи теста Спирмена. Уровень статистической значимости установлен на уровне 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Отрицательная МДП-1 выявлена у 47 (42%) из 111 больных СД2, при этом медиана уровня кортизола крови после пробы составила 88,5 нмоль/л (64,2; 275,7 нмоль/л). От дальнейшего обследования отказались 8 пациентов с СД2 и, таким образом, МДП-2 проведена 39 больным с отрицательной МДП-1. При МДП-2 уровень кортизола крови > 50 нмоль/л выявлен у 12 (12%) больных: 9 мужчин и 3 женщин. Клинико-лабораторные данные представлены в табл. 2.

Отрицательная МДП-1 выявлена у 15 (38%) из 40 пациентов с АО, при этом медиана уровня кортизола после пробы составила 74,0 нмоль/л (63,0; 112,7 нмоль/л). После МДП-2 наличие СГ предположено у 4 (10%) из 40 пациентов, все 4 — женщины.

Таким образом, в обеих группах выявлен высокий процент больных с отрицательной МДП-1. Гипогликемия как возможная причина отрицательной МДП-1 была исключена (оценивались результаты самоконтроля). Хотя в группе с АО не было больных СД, процент больных с отрицательной МДП-1 оказался сопоставим с таковым при СД2.

У больных СД2 уровни кортизола крови и суточной экскреции кортизола с мочой были достоверно

выше, чем у больных АО ($p < 0,05$). В то же время больные СД2 были старше больных АО (см. табл. 1). Учитывая возможное влияние возраста на уровень кортизола [11], мы выделили группы больных с СД2 и АО, сходных по возрасту и ИМТ. В результате имеющиеся ранее различия в уровнях суточной экскреции кортизола с мочой исчезли, однако сохранялись различия по уровню исходного кортизола крови, который был выше у пациентов с СД2 (664,6 \pm 202,8 нмоль/л) ($p = 0,04$). Вероятно, верхняя граница нормальных значений кортизола крови при наличии СД должна быть выше.

Таким образом, среди больных СД2, а также АО существует достаточно большая группа больных с отрицательной МДП-2. В связи с этим возникает задача оптимизации выбора больных для проведения МДП-2, которую отчасти решает МДП-1: после нее отсеивается 58% больных СД2 и 62% с АО (рис. 2, 3). Мы решили выяснить, при каком исходном уровне кортизола крови и мочи наиболее высок шанс получить отрицательные и МДП-1, и МДП-2, а также при каких результатах МДП-1 наиболее высок шанс получить отрицательную МДП-2. Для этого были проанализированы корреляционные зависимости между указанными показателями.

При исходно повышенном уровне кортизола крови (> 650 нмоль/л) чувствительность этого показателя как скринингового метода для выявления СГ у больных СД2 составляет 83,3%, а специфичность — 37,4%. Однако при повышении порогового значения до 680 нмоль/л значительно возрастает специфичность метода — 69,7%; при этом чувствительность остается прежней (83,3%) (рис. 4). Кроме того, в последнем случае число больных, которым следует проводить скрининг, сокращается на 17%. У пациентов с АО мы не обнаружили такого уровня кортизола крови, который позволял бы отбирать пациентов с высокой вероятностью отрицательной МДП-1. В частности при значении кортизола крови > 680 нмоль/л

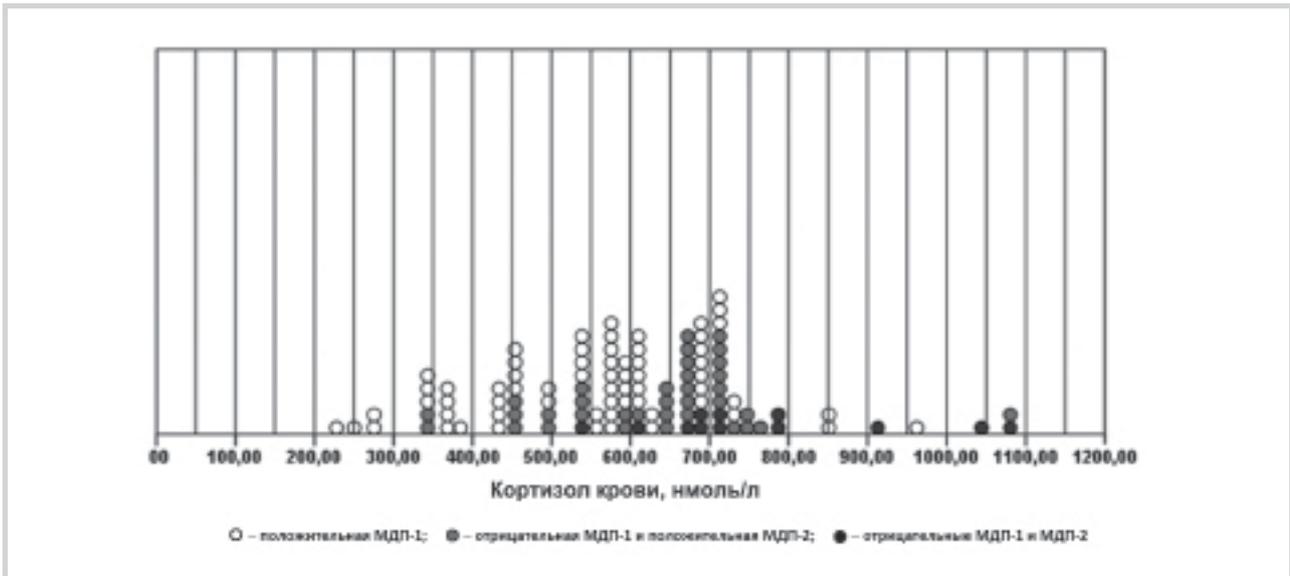


Рис. 2. Результаты диагностических проб у больных СД2 с учетом исходного уровня кортизола в крови.

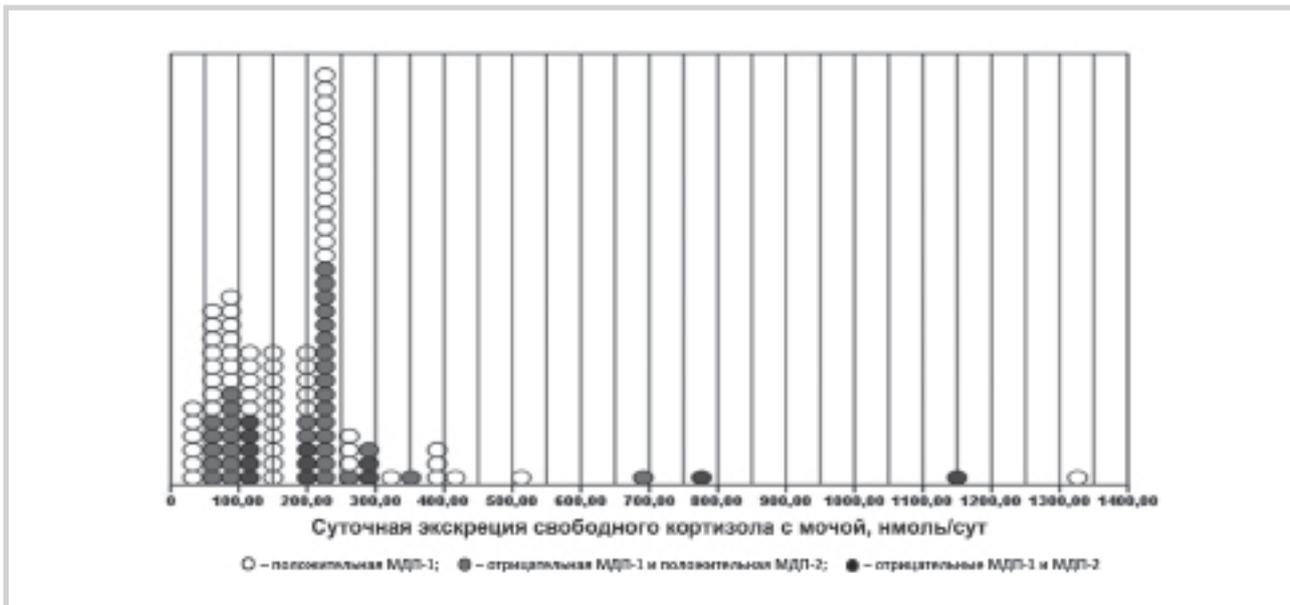


Рис. 3. Результаты диагностических проб у больных СД2 с учетом исходного уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой.

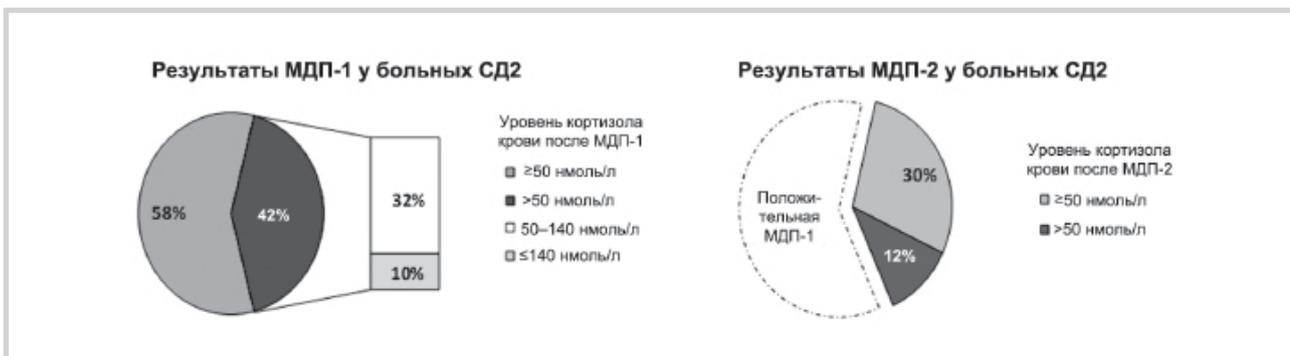


Рис. 4. Результаты МДП-1 и МДП-21 в группах пациентов с СД2..

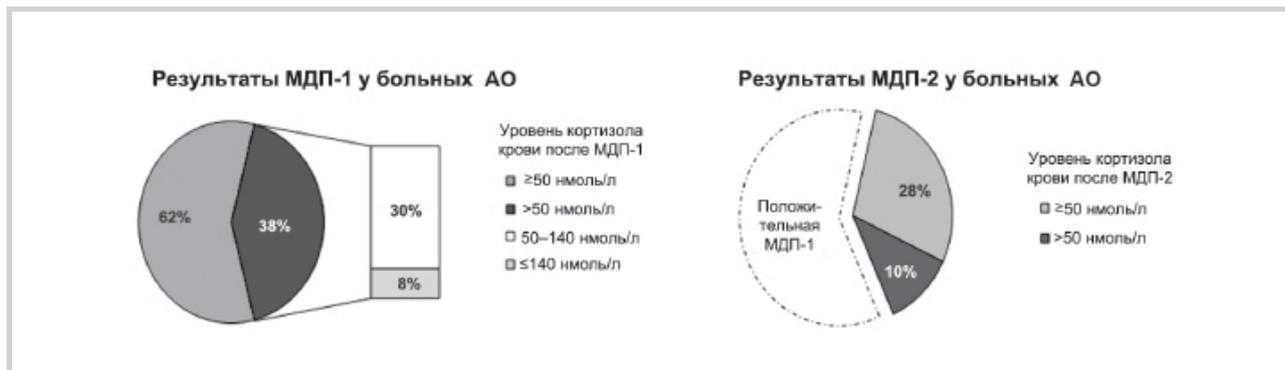


Рис. 5. Результаты МДП-1 и МДП-2 в группах пациентов с АО.

чувствительность оказалась равной 0%, а специфичность — 74,3%. Исследование суточной экскреции кортизола с мочой не выявило определенных значений, позволяющих диагностировать СГ, так как у подавляющего числа больных (85%) она была нормальной (рис. 5).

Все три показателя первого этапа обследования (уровни исходного кортизола крови до и после МДП-1, а также суточной экскреции свободного кортизола с мочой) были выше нормальных значений у 7 (10,6%) больных (5 больных СД2 и 2 — АО). В некоторых работах [11] повышение уровня этих трех показателей трактуется как СГ. В других [12, 13] рекомендовалось проведение МДП-2. Мы полагаем, что повышение трех показателей является показанием к обследованию, и диагноз СГ устанавливали с учетом данных МДП-2. Только в двух таких случаях МДП-2 была отрицательной; в обоих случаях подтвержден манифестный гиперкортицизм.

Следует учитывать, что в качестве порогового значения для диагностики гиперкортицизма после МДП-1 и после МДП-2 в нашей работе [13, 14] использовался уровень кортизола крови >50 нмоль/л. В результате получен большой процент больных с отрицательной МДП-1 (42 и 38% при СД2 и АО соответственно), и, как следствие, большое количество больных, которым требуется проведение МДП-2. При использовании этих же критериев, в ряде работ [1–3, 6] получен значительно меньший процент больных (17–26%) с отрицательной МДП-1. Некоторые исследователи [1] рекомендуют использовать традиционный диагностический порог в 140 нмоль/л, полагая, что он повышает специфичность пробы при прежнем уровне чувствительности. В нашем случае (см. рис. 3, 4) повышение порогового уровня привело к снижению процента больных с отрицательной МДП-1 с 42 до 10% в группе с СД2 и с 38 до 8% у больных АО. Вместе с тем, в группу больных с СД2 и отрицательной МДП-2 (СГ) вошли только 40% больных, имевших уровень кортизола

после МДП-1 >140 нмоль/л, а также 27% больных с уровнем кортизола крови после МДП-1 — 50–140 нмоль/л. В группе больных АО с отрицательной МДП-2 оказались только больные с кортизолом крови после МДП-1 — 50–140 нмоль/л. При критерии 140 нмоль/л доля недиагностированного СГ при СД2 составляет 60%, а при ожирении такой уровень совсем не гарантирует выявление СГ в МДП-2.

В случае манифестного, а не субклинического, гиперкортицизма критерий 140 нмоль/л работал в обоих случаях; уровень кортизола после МДП-1 составил 350 и 900 нмоль/л (рис. 6).

Анализ групп больных выявил, что большинство больных СД2 (85,6%) имели ожирение, ИМТ составил $37,1 \pm 5,3$ кг/м². Для оценки возможного влияния ожирения на результаты диагностических проб мы проанализировали ряд клинических и лабораторных параметров (возраст, длительность заболевания, ИМТ, исходный уровень кортизола крови, уровень суточной экскреции свободного кортизола с мочой, HbA_{1c} , уровень калия и общего холестерина) среди трех групп больных: 1) СД2 без ожирения (СД2-О), 2) СД2 с ожирением (СД2+О) и 3) больные с АО и без СД2. В подгруппе СД2-О достоверных различий по клинико-лабораторным параметрам между больными с отрицательными и положительными МДП-1 не получено (уровни исходного кортизола крови: $690,0 \pm 265,7$ и $622,3 \pm 129,8$ нмоль/л ($p=0,4$), суточная экскреция свободного кортизола с мочой: $156,4 \pm 91,6$ и $143,4 \pm 118,6$ нмоль/л/сут соответственно ($p=0,4$). Только у 1 больного МДП-2 оказалась отрицательной (уровень исходного кортизола крови — 338 нмоль/л, суточная экскреция свободного кортизола с мочой — 185,8 нмоль/л/сут), а у остальных — положительной (уровень исходного кортизола крови — $820,3 \pm 230,2$ нмоль/л, суточная экскреция свободного кортизола с мочой — $182,5 \pm 97,6$ нмоль/л/сут). В подгруппе СД2+О уровни исходного кортизола крови и суточная экскреция свободного кортизола с мочой были выше у

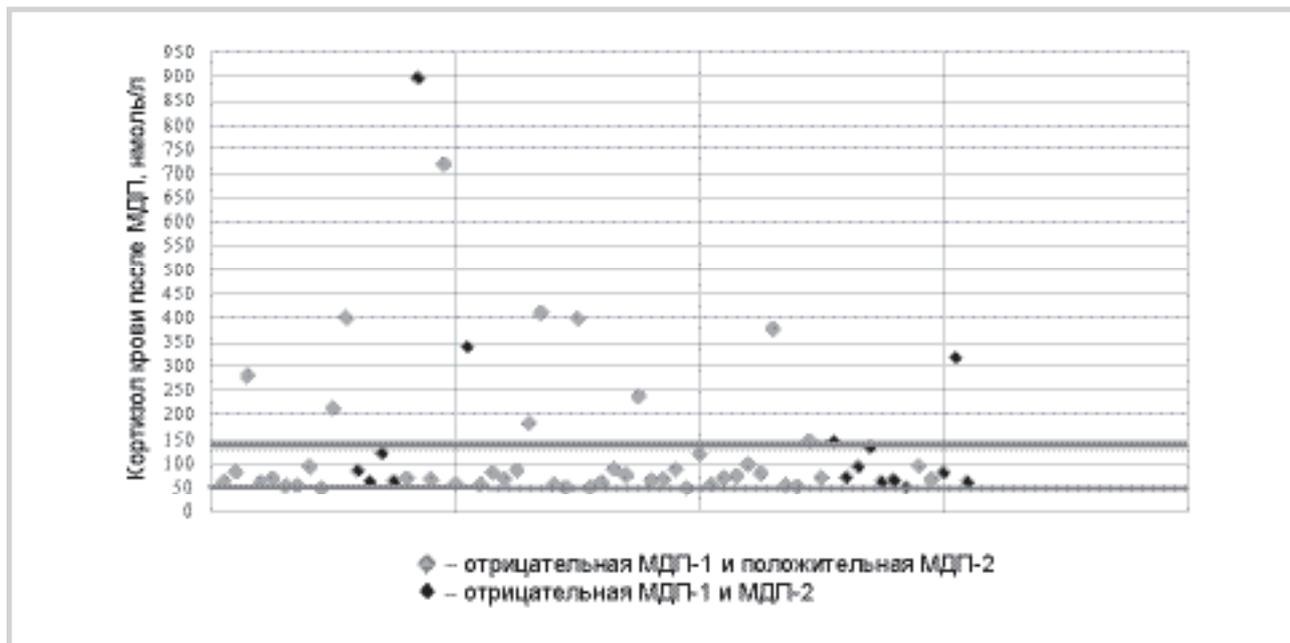


Рис. 6. Распределение больных с СД2 и АО в зависимости от результатов диагностических проб.

больных с отрицательными МДП-1 и МДП-2, чем у больных с положительными пробами. В случае МДП-1 уровень исходного кортизола крови у больных с отрицательной пробой был выше ($666,5 \pm 144,8$ нмоль/л), чем у больных с положительной пробой ($533,7 \pm 144,2$ нмоль/л) ($p=0,0001$). При этом суточная экскреция свободного кортизола с мочой составляла $231,1 \pm 203,0$ и $178,0 \pm 187,3$ нмоль/л/сут соответственно ($p=0,049$). В случае отрицательной МДП-2 уровни исходного кортизола крови и суточная экскреция свободного кортизола с мочой были выше, чем у больных с положительной пробой, и составили $758,3 \pm 158,6$ и $673,7 \pm 127,1$ нмоль/л ($p=0,0001$), $362,5 \pm 290,7$ и $219,9 \pm 123,7$ нмоль/л/сут соответственно ($p=0,04$).

В подгруппе с АО различий между больными с положительными и отрицательными МДП-1 не получено ($p=0,9$). Исходный уровень кортизола крови у больных с отрицательной МДП-2 был ниже по сравнению с больными, имеющими подавление кортизола крови в ходе МДП-2 ($261,7 \pm 23,8$ и $586,0 \pm 131,9$ нмоль/л соответственно) ($p=0,002$), при этом различий в уровнях суточной экскреции свободного кортизола с мочой не получено ($224,0 \pm 53,9$ и $275,8 \pm 165,7$ нмоль/л соответственно) ($p=0,9$).

По биохимическим (общий холестерин, HbA_{1c} , калий крови и др.) и клиническим параметрам группы не различались. В случае отрицательных МДП-1 и МДП-2 различия выявлены только между группами больных СД2+О и АО. Больные с СД2 были старше больных с АО в случаях отрицательной

МДП-1 и МДП-2 ($56,9 \pm 12,1$ и $30,3 \pm 13,6$ года; $60,7 \pm 9,4$ и $38,7 \pm 12,4$ года соответственно) ($p<0,01$) и имели более высокие показатели исходного кортизола крови ($666,2 \pm 144,8$ и $499,5 \pm 186,0$ нмоль/л; $758,3 \pm 158,6$ и $267,7 \pm 23,8$ нмоль/л соответственно) ($p<0,01$).

Отсутствие различий между группой СД2-О и группами СД+О и АО, вероятно, связано с малой численностью первой. Следует также отметить, что подгруппа СД2+О по результатам была сходна с подгруппой больных СД2 в целом.

Показано, что вероятность СГ выше при высоком уровне гликированного гемоглобина [2]. Большинство (86,5%) больных, включенных в наше исследование, имели декомпенсированный СД2 (HbA_{1c} $9,5 \pm 2,2\%$). Вместе с тем распределение больных в соответствии с уровнем HbA_{1c} не выявило различий по частоте СГ (рис. 7). Не получено различий и по уровню HbA_{1c} между группами больных с отрицательными и положительными МДП-1 и МДП-2 ($p=0,3$).

Дальнейшее обследование (уровень АКТГ и визуализирующие методы — УЗИ, МСКТ, МРТ) проведено 16 больным с отрицательной МДП-2, т.е. с предположенным нами СГ (12 больным СД2 и 4 — с АО).

В результате у 10 (7 больных СД2 и 3 — АО) из 16 больных с СГ патологии гипофиза и/или надпочечников не выявлено. У 3 выявлено повышение суточной экскреции свободного кортизола с мочой и у 1 — повышение АКТГ в утренние часы. У одной больной с СД2 уровни кортизола крови исходно и

Таблица 3. Лабораторные данные больных с СГ и изменениями на МРТ/МСКТ

Результат МРТ/МСКТ	Больные	Уровень кортизола после МДП-2, нмоль/л	Исходный уровень кортизола крови, нмоль/л (норма 190–650)	Суточная экскреция свободного кортизола с мочой, нмоль/л/сут (норма 80–250)	Уровень АКТГ пмоль/л (норма 0,8–11,0)
Мелкоузловая гиперплазия надпочечника	2 с СД2	59,0 и 64,0	683,0 и 687,0	88,9 и 188,0	4,54 и 5,6
Образование правого надпочечника	1 с СД2	141,0	962,0	122,2	4,8
Микроаденома гипофиза	1 с АО	58,0	238,0	163,3	14,6

после МДП-2 были значительно выше, чем у остальных (428 и 1085 нмоль/л соответственно); при этом уровень АКТГ и суточная экскреция кортизола с мочой оставались в пределах нормальных значений (10,2 и 160 нмоль/сут соответственно). Отсутствие патологического субстрата при применении визуализирующих методов не исключает наличия заболевания, так как известно, что и при БИК аденома не визуализируется почти в 30% случаев [9, 16]. С другой стороны, наличие эктопических рецепторов в надпочечниках может приводить к гиперкортицизму без формирования аденом на первых этапах заболевания [17, 24]. Всем больным рекомендовано динамическое наблюдение с повторным обследованием через 6 мес.

У остальных 6 больных (5 с СД2 и 1 с АО) при МРТ/МСКТ выявлены изменения: в 2 случаях — мелкоузловая гиперплазия надпочечников, в 2 — образование надпочечника и в 2 — микроаденома гипофиза (табл. 3).

Большинство наших больных с СГ имели изменения в надпочечниках, что наблюдали и другие исследователи [15, 17, 18]. Рекомендации по ведению таких больных противоречивы, так как выявленные образования могут быть гормонально-неактивными. Эффективность хирургического удаления такого рода опухолей может, в определенной степени, быть показателем, верифицирующим диагноз СГ. В ряде исследований положительный эффект хирургического лечения СГ заключался в снижении уровня гликированного гемоглобина и АД, уменьшении количества гипотензивных препаратов и снижении массы тела [15, 18]. В других работах после хирургического лечения СГ (адреналэктомия) клинически значимых изменений в состоянии больных не выявлено [20, 21]. Некоторые авторы полагают, что гиперплазия надпочечника (выявленная нами у 2 больных) может являться вторичной по отношению к СД и быть результатом стимулирующего влияния гиперинсулинемии/инсулинорезистентности на кору надпочечника. В 1/3 случаев кортикостером, а также в 1–2% макро- или микронодулярной гиперплазии надпочечников в них выявляются aberrantные рецепторы (в том числе и к ГПП-1)

[15, 23], что встречается у больных с СД. Переход СГ в манифестный наблюдается в редких случаях (в 1,5% в течение 1 года и в 25% в течение 5 лет); в связи с этим в большинстве работ предполагается динамическое наблюдение за больными с СГ [19–22].

Выявленные нами 2 случая манифестного гиперкортицизма заслуживают особого внимания (табл. 4). Обе пациентки поступили в отделение с направительным диагнозом СД2. Обе пациентки имели малосимптомное течение гиперкортицизма, что затрудняло установку правильного диагноза [24, 25]. Обе пациентки имели более высокую суточную экскрецию свободного кортизола с мочой ($p=0,03$), а также уровень кортизола крови после МДП-2 ($p=0,03$), чем остальные пациенты с отрицательной МДП-2. Общим проведено соответствующее хирургическое лечение, диагнозы подтверждены гистологически.

Выводы

1. Частота СГ у больных СД2 повышена: из 111 больных в 10% выявлен СГ и в 2% — манифестный гиперкортицизм. В связи с этим СД2 можно рассматривать как один из существенных факторов риска СГ и в случае выявления у больных СД2 центрипитального ожирения, гипертензии и т.п. целесообразно исследовать уровень кортизола натошак.

2. Среди больных с АО не выявлено корреляции результатов МДП-1, МДП-2, суточной экскрецией свободного кортизола с мочой и исходным уровнем кортизола крови. В то же время у больных с СД2 выявлена достоверная корреляция результатов диагностических проб с исходным уровнем кортизола крови и суточной экскреции свободного кортизола с мочой.

3. Обследование больных СД2 на СГ целесообразно проводить при выявлении уровня кортизола крови натошак >680 нмоль/л, так как чувствительность этого параметра составляет 83,3%, а специфичность 69,7%, что позволяет снизить объем обследования на 17%.

4. МДП-1 дает высокий процент ложноположительных результатов (31% среди пациентов СД2 и

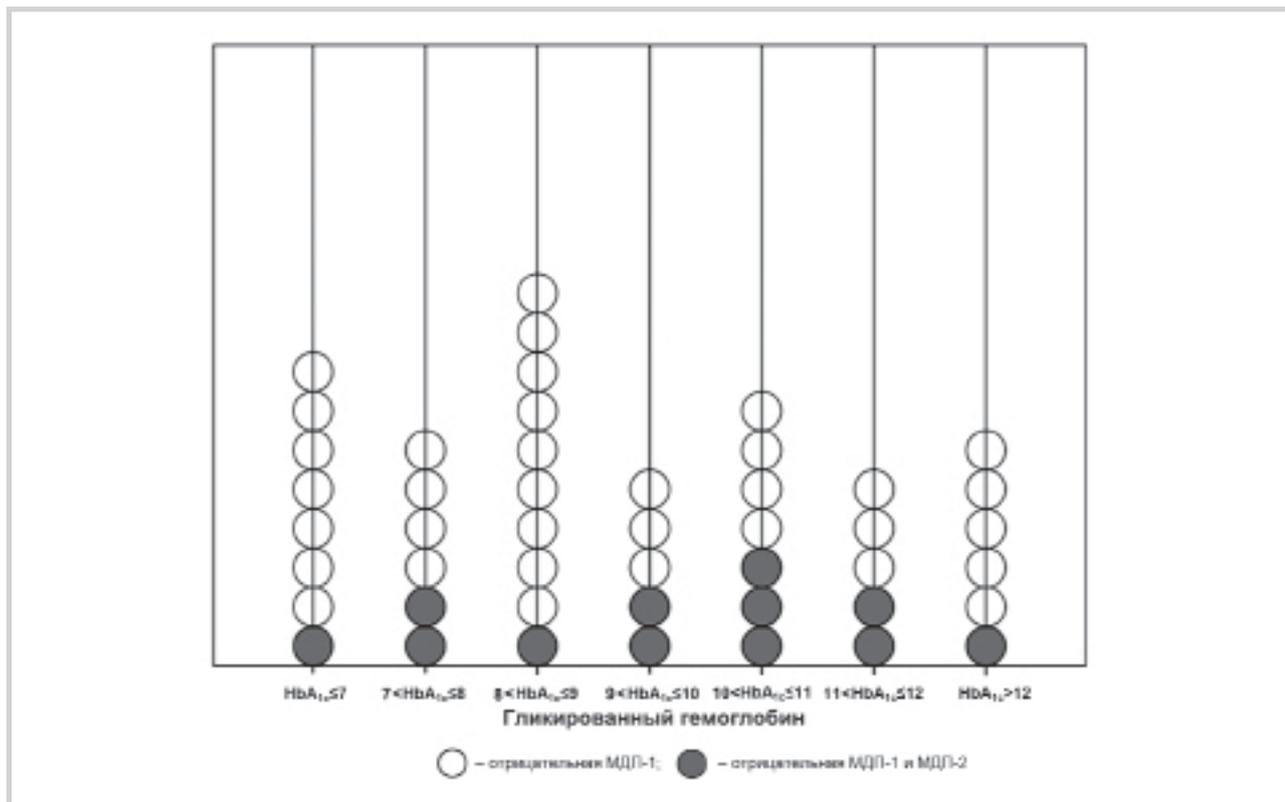


Рис. 7. Распределение пациентов с отрицательными МДП-1 и МДП-2 в зависимости от показателей гликированного гемоглобина.

Таблица 4. Клинические и лабораторные данные пациенток с манифестным эндогенным гиперкортицизмом, выявленных в группе с СД2

Показатель	Пациентка Д.	Пациентка К.
Возраст, годы	52	57
Длительность СД2, годы	11	2
HbA _{1c} , %	8,7	12,0
ИМТ, кг/м ²	36,1	41,2
ОТ/ОБ	1,02	1,06
АД, мм рт.ст.	200/110	230/120
Калий, ммоль/л	4,0	5,1
Холестерин общий, ммоль/л	7,4	8,3
Суточная экскреция свободного кортизола с мочой, нмоль/л/сут	1150,0	776,6
Исходный кортизол крови, нмоль/л	761,0	1044,0
Кортизол крови после МДП-1, нмоль/л	340,0	898,0
Кортизол крови после МДП-2, нмоль/л	402,0	786,0
БДП, % подавления кортизола крови от исходного уровня	18	54
АКТГ (утро), пмоль/л	1,1	18,3
АКТГ (вечер), пмоль/л	<1	9,35
Результаты инструментальных методов обследования	Аденома надпочечника	Микроаденома гипофиза
Денситометрия	Остеопения	Норма

28% — с АО). Повышение диагностического порога с 50 до 140 нмоль/л для МДП-1 не повышает специфичность метода. В связи с этим при СД2 или АО использовать МДП-1 для диагностики СГ не рекомендуется.

5. При уровне кортизола >680 нмоль/л у больных СД2 или АО для уточнения диагноза рекомен-

дуется сразу проводить МДП-2, позволяющую выявить СГ в 10% случаев.

6. Среди 16 больных с СГ у 10 не выявлено патологии гипофиза и/или надпочечников по результатам визуализирующих методов. У 4 выявлены изменения в надпочечниках и у 2 — микроаденома гипофиза.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.В. Древаль, И.В. Комердус, А.В. Мурзина

Сбор и обработка материала — И.В. Комердус, А.В. Мурзина, О.А. Нечаева, Р.С. Тишенина, Е.Г. Бородина, Г.А. Анашкина

Статистическая обработка данных — А.В. Мурзина

Написание текста — И.В. Комердус, А.В. Мурзина

Редактирование — А.В. Древаль

ЛИТЕРАТУРА

1. Chiodini I., Torlontano M., Scillitani A., Arosio M., Bacci S., Di Lembo S., Epaminonda P., Augello G., Enrini R., Ambrosi B., Adda G., Trischitta V. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 6: 837–844.
2. Catargi B., Rigalleau V., Poussin A., Ronci-Chaix N., Bex V., Vergnot V., Gin H., Roger P., Tabarin A. Occult Cushing's Syndrome in Type-2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 12: 5808–5813.
3. Caetano M.S.S., do Carmo Silva R., Kater C.E. Increased Diagnostic Probability of Subclinical Cushing's Syndrome in a Population Sample of Overweight Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arquivos Brasil Endocrinol Metabol* 2007; 51: 7: 1118–1127.
4. Tiryakioglu O., Ugurlu S., Yalin S., Yirmibesicik S., Caglar E., Yetkin D.O., Kadioglu P. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics* 2010; 65: 1: 9–13.
5. Baid S.K., Rubino D., Sinaii N., Ramsey S., Frank A., Nieman L.K. Specificity of Screening Tests for Cushing's Syndrome in an Overweight and Obese Population. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009; 94: 10: 3857–3864.
6. Reimondo G., Pia A., Allasino B., Tassone F., Bovio S., Borretta G., Angeli A., Terzolo M. Screening of Cushing's Syndrome in Adult Patients With Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 67: 2: 225–229.
7. Leibowitz G., Tsur L.G., Chayen A. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 44: 6: 717–722.
8. Nieman L.K., Beverly M., Biller K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 5: 1526–1540.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Платонова Н.М. Болезнь Иценко–Кушинга (патогенез, клиника, диагностика, лечение): методическое пособие для врачей М 2000.
10. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общей медицинской практике. *Рус мед журн* 2004; 12: 22: 222: 1277.
11. Liu H., Bravata D.M., Cabaccan J., Raff H., Ryzen E. Elevated latenight salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 63: 6: 642–649.
12. Elamin M.B., Murad M.H., Mullan R., Erickson D., Harris K., Nadeem S., Ennis R., Erwin P.J., Montori V.M. Accuracy of Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 5: 1553–1562.
13. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. *Endocr Rev* 1998; 19: 5: 647–672.
14. Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B., Perry L., Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome—recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 3: 222–229.
15. Pecori G.F., Pivonello R., Ambrogio A.G., De Martino M.C., De Martin M., Scacchi M., Colao A., Toja P.M., Lombardi G., Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 66: 2: 251–257.
16. Гончаров Н.П., Марова Е.И., Колесникова Г.С., Воронцов А.В., Манченко О.В. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко–Кушинга без выявленной аденомы гипофиза. *Пробл эндокринологии* 2008; 3: 21–27.
17. Terzolo M., Osella G., Ali A., Borretta G., Cesario F., Paccotti P., Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 48: 1: 89–97.
18. Libè R., Dall'Asta C., Barbetta L., Baccarelli A., Beck-Peccoz P., Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 4: 489–494.
19. Bernini G.P., Moretti A., Oriandini C., Bardini M., Taurino C., Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer* 2005; 92: 6: 1104–1109.
20. Tauchmanová L., Rossi R., Biondi B., Pulcrano M., Nuzzo V., Palmieri E.A., Fazio S., Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 11: 4872–4878.
21. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 4: 273–285.
22. Chidiac R.M., Aron D.C. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1997; 26: 1: 233–253.
23. Giordano R., Marinazzo E., Berardelli R., Picu A., Maccario M., Ghigo E., Arvat E. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 4: 779–785.
24. Синдром гиперкортицизма, раздел в главе «Болезни надпочечников» в Национальном руководстве «Эндокринология». Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 694–702.
25. Kidambi S., Hershel R., Findling J.W. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 6: 725–731.