

СКРИНИНГ СИНДРОМА КУШИНГА У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПЕРЕД БАРИАТРИЧЕСКИМИ ОПЕРАЦИЯМИ



© В.В. Климонтов^{1,2*}, Е.А. Королева¹, Н.В. Ивайкин²

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

²Новосибирский национальный государственный исследовательский университет, Новосибирск, Россия

Обоснование. Бариатрическая хирургия представляет собой наиболее эффективный метод лечения морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2). Гиперкортизолизм у пациентов, подвергающихся бариатрическим операциям, может снижать эффективность хирургии и увеличивать риск осложнений.

Цель. Оценить распространенность и клинические формы гиперкортизолизма у пациентов с морбидным ожирением и СД2, проходящих обследование перед бариатрическими вмешательствами.

Материалы и методы. Проведен скрининг синдрома Кушинга у пациентов с морбидным ожирением и СД2, направленных на обследование в клинику перед бариатрическими операциями. В качестве теста первой линии использован ночной супрессивный дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона (НДТ). В качестве дополнительных тестов применяли исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, исследование уровня кортизола в 23 ч. в слюне или в сыворотке крови. При патологических результатах тестов второй линии исследовали уровень АКТГ, проводили тест с 8 мг дексаметазона.

Результаты. В исследование включен 91 пациент, 21 мужчина и 70 женщин в возрасте от 27 до 66 лет. Снижение уровня кортизола <50 нмоль/л в НДТ зафиксировано у 75 человек. У остальных пациентов концентрация кортизола превышала точку разделения, что потребовало дальнейших исследований. У 14 (15,4%) пациентов с функциональным гиперкортизолизмом («псевдоКушинг») уровень кортизола в НДТ находился в диапазоне от 50 до 140 нмоль/л (медиана — 67,7). У трех женщин уровень кортизола в НДТ демонстрировал очень высокие значения (593, 461 и 425 нмоль/л). При дальнейшем обследовании у двух из них верифицированы аденомы гипофиза, у третьей выявлены аденомы в обоих надпочечниках.

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость скрининга гиперкортизолизма у всех пациентов с морбидным ожирением и СД2 перед бариатрическими вмешательствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сахарный диабет 2 типа; бариатрическая хирургия; синдром Кушинга; гиперкортизолизм; супрессивный тест с дексаметазоном.

SCREENING FOR CUSHING'S SYNDROME IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY AND TYPE 2 DIABETES BEFORE BARIATRIC SURGERY

© Vadim V. Klimontov^{1*}, Elena A. Koroleva¹, Nikita V. Ivaikin²

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Bariatric surgery is the most effective treatment for morbid obesity and type 2 diabetes. Hypercortisolism in patients undergoing bariatric surgery may reduce the effectiveness of surgery and increase the risk of complications.

AIM: To assess the prevalence and clinical forms of hypercortisolism in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus undergoing examination before bariatric interventions.

MATERIALS AND METHODS: Screening for Cushing's syndrome was performed in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus referred to the clinic for examination before bariatric surgery. The overnight dexamethasone suppressive test with 1 mg dexamethasone (1-mg DST) was used as a first-line test. Additional tests included 24-hour urinary free cortisol excretion and evening cortisol level in saliva or blood serum. In case of pathological results of the second-line tests, the ACTH level was measured, and suppressive test with 8 mg dexamethasone was performed.

RESULTS: The study included 91 patients, 21 men and 70 women, aged 27 to 66 years. A decrease in the cortisol level <50 nmol/l in the 1-mg DST was recorded in 75 patients. In the remaining subjects, the cortisol concentration exceeded the cutoff point, which required further tests. In 14 patients (15.4%) with functional hypercortisolism (pseudo-Cushing's syndrome), the cortisol level in 1-mg DST ranged from 50 to 140 nmol/l (median 67.7). In three women, the cortisol level in the 1-mg DST demonstrated very high values (593, 461 and 425 nmol/l). During further examination, pituitary adenomas were verified in two of them, and the third woman was diagnosed with adenomas in both adrenal glands.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION: The obtained results confirm the need for screening for hypercortisolism in all patients with morbid obesity and type 2 diabetes scheduled for bariatric surgery.

KEYWORDS: obesity; type 2 diabetes; bariatric surgery; Cushing's syndrome; hypercortisolism; dexamethasone suppressive test.

ОБОСНОВАНИЕ

Бариатрическая хирургия представляет собой наиболее эффективный метод лечения пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Современные виды бариатрических операций, такие как гастрешунтирование с одним анастомозом и билипанкреатическое шунтирование, позволяют не только снизить массу тела, но и достичь клинической ремиссии СД2 у значительного числа пациентов [1]. Результаты долгосрочных (более 5 лет) наблюдений демонстрируют меньший риск микрососудистых и макрососудистых осложнений и меньшую смертность у пациентов с СД2, перенесших бариатрические вмешательства, при сравнении со стандартным лечением [2]. Благоприятный эффект бариатрических операций на смертность и ожидаемую продолжительность жизни более выражен среди пациентов с СД [3].

Безопасность и эффективность бариатрических вмешательств существенно зависит от качества скрининга ассоциированных с ожирением заболеваний и состояний на дооперационном этапе. Важной частью предоперационного обследования пациента является исключение вторичного генеза ожирения, в том числе на фоне гиперфункции надпочечников. Известно, что эндогенный гиперкортизолизм может являться как причиной развития ожирения и СД2, так и сопутствующей патологией, которая, тем не менее, утяжеляет течение обоих заболеваний [4]. Известно, что гиперфункция надпочечников сопряжена с повышенным риском периоперационных осложнений [5]. Вместе с тем, диагностика гиперкортизолизма у кандидатов на бариатрические операции осложняется функциональными изменениями в продукции, транспорте и катаболизме глюкокортикоидов, которыми сопровождается ожирение и ассоциированные с ним состояния [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность и клинические формы гиперкортизолизма у пациентов с морбидным ожирением и СД2, проходящих обследование перед бариатрическими вмешательствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Обследование пациентов проведено в эндокринологическом отделении клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН в период с октября 2019-го по октябрь 2024 гг.

Изучаемая популяция

В исследование включались пациенты старше 18 лет с СД2 и морбидным ожирением (индекс массы тела [ИМТ] более 40 кг/м²), проходившие обследование перед выполнением бариатрических вмешательств в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Критерии исключения: острые инфекции, острые воспалительные заболевания в момент исследования; беременность; онкологические заболевания; психические заболевания; алкоголизм; абсолютная инсулиновая недостаточность; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA; хроническая болезнь почек 4–5 стадии; тяжелые нарушения функции печени; прием экзогенных глюкокортикоидов.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Использован сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование в реальной клинической практике.

Методы

В качестве теста первой линии для выявления гиперфункции надпочечников использован ночной дексаметазоновый тест (НДТ, 1 мг дексаметазона в 23:00, забор крови на исследование уровня кортизола в 08:00 на следующее утро). Определение уровня кортизола осуществлялось методом иммунного хемилюминесцентного анализа с помощью реактивов фирмы Shenzhen Mindrey Bio-Medical Electronics Co, Ltd. (Китай). Значение кортизола ≤ 50 нмоль/л расценивали как отсутствие гиперфункции надпочечников, а превышение этого значения — как возможное наличие гиперфункции, требующее дальнейшего обследования.

В качестве дополнительных диагностических тестов применяли исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, исследование уровня кортизола в 23:00 в слюне или в сыворотке крови. При патологических результатах тестов второй линии исследовали уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), проводили большой дексаметазоновый тест (8 мг дексаметазона однократно в 23:00, исследование уровня кортизола в сыворотке крови в 08:00 утра накануне и после приема дексаметазона).

При подтверждении гиперкортизолизма, с учетом результатов дифференциально-диагностических тестов, проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) надпочечников и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастным усилением.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для обработки данных использовался программный пакет статистического анализа IBM SPSS Statistics версии 28.0. Распределение количественных данных проверялось на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены как медианы, 25-е и 75-е процентиля (или как наибольшие и наименьшие значения).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦИГ СО РАН (протокол №172 от 28.04.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включен 91 пациент, 21 мужчина и 70 женщин, в возрасте от 27 до 66 лет. Величина ИМТ составила 50,4 (43,9; 56,1) кг/м², длительность СД — 5,0 (2; 10) лет [25; 75 проценты], уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA_{1c}) — 6,9 (6,1; 8,8)%. До операции метформин получали 70 пациентов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 — 33, инсулин — 23, препараты сульфонилмочевины — 19, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — 16, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 — 14, пиоглитазон — один пациент. У большинства пациентов имели место коморбидные состояния и осложнения СД: артериальная гипертензия (АГ, n=90), дислипидемия (n=91), полинейропатия (n=69), хроническая сердечная недостаточность (n=62), хроническая болезнь почек (n=35), ишемическая болезнь сердца (n=17).

Результаты скрининга гиперкортизолизма

Снижение уровня кортизола <50 нмоль/л в НДТ зафиксировано у 75 обследованных (82,4%). У остальных пациентов концентрация кортизола превышала точку разделения, что потребовало дальнейших исследований. У 14 пациентов (15,4%) при проведении дополнительных тестов эндогенный гиперкортизолизм был исключен. В этой группе уровень кортизола, полученный при проведении НДТ, находился в диапазоне от 50 до 140 нмоль/л (медиана — 67,65 [55,8; 76,3] нмоль/л). Состояние было расценено как функциональный гиперкортизолизм («псевдоКушинг») на фоне морбидного ожирения.

У трех пациенток уровень кортизола в НДТ демонстрировал очень высокие значения (593, 461 и 425 нмоль/л). При дальнейшем обследовании у двух из них верифицирован АКГГ-зависимый, у одной — АКГГ-независимый органический гиперкортизолизм.

Описание клинических случаев органического гиперкортизолизма

Клинический случай 1: К., 45 лет, поступила в клинику в ноябре 2021 г. для определения возможности проведения бариатрического вмешательства. Жалобы на избыточный вес, онемение и боли в нижних конечностях, мышечную слабость, одышку при минимальной нагрузке. Избыточный вес с подросткового возраста, после 35 лет ожирение достигло степени морбидного. Максимальный вес — 156 кг — зафиксирован в 2020 г. Предпринимала попытки снижения массы тела с помощью диеты, фармакотерапии (сIBUTРАМИН), не приносившие стойкого результата. В течение многих лет АГ, постоянно антигипертензивную терапию не принимала. В 2016 г. диагностирован СД2, принимала метформин, препараты сульфонилмочевины. Течение заболевания осложнено пролиферативной ретинопатией обоих глаз, отслойкой сетчатки левого глаза, хронической болезнью

почек (СЗА1). В 2019 г. перенесла острый обструктивный пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни, осложнившийся уросепсисом, инфекционно-токсическим шоком. В 2020 г. перенесла двустороннюю рецидивирующую тромбозомболию мелких ветвей легочной артерии. В этом же году диагностирован синдром поликистозных яичников.

При обследовании в 2020 г. по месту жительства эндокринолог обратил внимание на наличие туловищного ожирения, СД2, АГ, тяжелой инфекции в анамнезе и нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи. Выполнено исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, результат превышал верхнюю границу нормы (541,2 мкг/сут, референсный интервал: 75–520 мкг/сут), однако дальнейшее обследование не было проведено. В 2021 г. пациентка обратилась к пластическому хирургу для решения вопроса об абдоминопластике. С учетом морбидного ожирения было рекомендовано бариатрическое вмешательство. Госпитализирована в клинику Института для дообследования и решения вопроса о возможности операции.

При осмотре: рост — 160 см, масса тела — 148 кг, ИМТ — 57,8 кг/м². Ожирение с преимущественным отложением на туловище: окружность талии (ОТ) 168 см, окружность бедер (ОБ) 110 см, ОТ/ОБ 1,53. Лунообразное лицо, атрофия мышц плечевого и тазового пояса, выраженная мышечная слабость, из-за которой передвигается с большим трудом. Гирсутизм: избыточный рост волос над верхней губой, на подбородке, груди (9 баллов по шкале Ферримана-Голлвея). Стрий нет.

Обращала внимание гипергликемия: уровень глюкозы в течение дня 8,5–13,7 ммоль/л, HbA_{1c} 10% на терапии глибенкламидом — 3,5 мг/сут. Уровень С-пептида натощак — 10,2 нг/мл (норма: 0,9–7,1). Попытки контролировать уровень глюкозы с помощью добавления дулаглутида не имели успеха, пациентка переведена на базис-болюсную инсулинотерапию в комбинации с метформином, дапаглифлозином. Проведен НДТ: кортизол — 577 нмоль/л. Кортизол в крови в 23:00 — 593 нмоль/л (норма: <276), уровень АКГГ — 65 пг/мл (норма: <46). МРТ головного мозга: гипофиз деформирован, структура неоднородна за счет наличия объемного образования в правых отделах на границе с кавернозным синусом 8х9х6 мм со сниженным накоплением контрастного вещества, воронка отклонена влево. Установлен диагноз: «Микроаденома гипофиза, АКГГ-продуцирующая. Болезнь Иценко-Кушинга. Ожирение 3 ст., сложного генеза».

Пациентка была направлена на лечение в НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова Минздрава России, где диагноз был подтвержден, выполнено эндоскопическое трансназальное удаление эндоселлярной аденомы гипофиза. Гистологически верифицирована базофильная аденома гипофиза.

Клинический случай 2: Ш., 46 лет, госпитализирована в клинику в апреле 2024 г. для подготовки к бариатрическому вмешательству. Предъявляла жалобы на сухость во рту, боли в ногах и суставах. Избыточная масса тела с детства, после родов в 29 лет — постепенная прибавка веса с привычных 87 кг (ИМТ — 34,8 кг/м²) до максимальных 160 кг (ИМТ — 64,1 кг/м²), попытки снижения массы

тела безуспешны. Менопауза в 42 года. АГ в течение многих лет, принимает комбинированную антигипертензивную терапию (кандесартан, лерканидипин, торасемид, эплеренон, бисопролол). СД2 диагностирован в 2019 г. при госпитализации по поводу двусторонней полисегментарной пневмонии. Получала терапию метформин, дулаглутидом. С октября 2023 г. получает фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида 36 ЕД/сут, метформин 2000 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут. Гликемический контроль неудовлетворительный, HbA_{1c} — 11,2%.

При осмотре: рост — 158 см, вес — 150 кг, ИМТ — 60,1 кг/м², ОТ — 155 см, ОБ — 136 см, ОТ/ОБ — 1,14. Ожирение равномерное, большой живот. По передней поверхности живота яркие багровые стрии около 1 см в ширину. Лицо округлое, гиперемированное. Признаков миопатии, гирсутизма нет.

В биохимическом анализе крови обращала внимание тенденция к гипернатриемии (145,7–148,5 ммоль/л) и гипокалиемии (3,7 ммоль/л). Гликемия в пределах 5,4–7,9 ммоль/л. С-пептид натощак — 4,1 нг/мл (норма: 0,9–7,1). Супрессии кортизола в НДТ не получено (461 нмоль/л). Повышены суточная экскреция кортизола с мочой (1038,5 мкг/сут, норма: 75–520), а также уровень кортизола в сыворотке крови в 23:00 (563 нмоль/л, норма: <276) и в слюне в 23:00 (10,9 нмоль/л, норма <7,56). Уровень АКТГ повышен: 59 пг/мл (норма: <46). Большой тест с дексаметазоном (8 мг) положителен (кортизол базальный 636 нмоль/л, после приема дексаметазона 264 нмоль/л, снижение более 50%). Полученные данные интерпретированы как АКТГ-зависимый гиперкортиколизм. Выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявлена микроаденома гипофиза диаметром 2,6 мм.

Таким образом, у пациентки верифицирован АКТГ-зависимый гиперкортиколизм, бариатрическая операция отложена. Продолжается обследование по алгоритму «гипофизарный/внегипофизарный АКТГ-зависимый гиперкортиколизм».

Клинический случай 3: Н., 55 лет, поступила в клинику в апреле 2024 г. для оценки возможности проведения бариатрического вмешательства. Жалобы на отеки и боли в ногах, одышку при минимальной нагрузке. Ожирение длительное, набор массы тела продолжается, за последние 4 года прибавила 8 кг. В возрасте 37 лет диагностирован СД2, принимала метформин, препараты сульфонилмочевины, дапаглифлозин. В 2020 г. в связи с повышением гликемии переведена на терапию фиксированной комбинацией инсулин гларгин/ликсисенатид в дозе 26 ЕД/сут, в сочетании с метформин и дапаглифлозином. Целевые значения гликемии не достигнуты, HbA_{1c} 8,8%. Страдает гипертонической болезнью около 20 лет, постоянно принимает комбинированную антигипертензивную терапию (лозартан, торасемид, спиронолактон, амлодипин, метопролол). Менопауза с 50 лет.

При осмотре: рост — 171 см, масса тела — 147 кг, ИМТ — 50,3 кг/м². Ожирение равномерное, ОТ — 144 см, ОБ — 130 см, ОТ/ОБ — 1,11. Лицо гиперемировано, выраженный купероз кожи щек. На животе — умеренно-широкие перламутровые стрии. Гирсутизма, признаков миопатии нет.

Колебания гликемии — в пределах 10,3–14,5 ммоль/л. С-пептид натощак — 2,83 нг/мл (норма: 0,9–7,1). НДТ отрицательный (кортизол — 425,3 нмоль/л). Уровень кортизола в слюне в 23:00 повышен: 22,5 нмоль/л (норма: <7,56). Суточная экскреция кортизола с мочой также повышена: 642 мкг/сут (норма: 75–520). Уровень АКТГ низкий: 1,22 пг/мл (норма: 6,17–58,2). Большой тест с дексаметазоном положительный: кортизол крови исходно 668 нмоль/л, после введения дексаметазона — 141 нмоль/л, снижение на 79%. Проведено МРТ головного мозга: гипофиз овоидной формы, МР-сигнал от долей однороден, размеры гипофиза: переднезадний — 11 мм, вертикальный — 5,8 мм, поперечный — 20 мм, на динамических постконтрастных изображениях контрастирование гипофиза равномерное и гомогенное, без очагов «отставания» в накоплении, данных за аденому гипофиза нет. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: в проекции обоих надпочечников визуализируются дополнительные образования: справа до 32x21,5x46 мм, слева до 36x49x93 мм, с четкими контурами, вытянутой формы, средней плотности: в нативную фазу около -17 HU, в артериальную фазу -8 HU, в венозную фазу до +19 HU, в отсроченную фазу (на 15-й минуте) до -1 HU. Абсолютное вымывание контраста выявленных очагов надпочечников >60%.

Таким образом, у пациентки выявлен органический гиперкортиколизм, вероятно, АКТГ-независимый. Бариатрическая операция отложена. Показано обследование по алгоритму «макронодулярная гиперплазия/двусторонние аденомы надпочечников». При этом не исключается сочетание кортикостеромы и гормонально-неактивной инсиденталомы надпочечника или казуистически редкого сочетания двусторонних кортикостером.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о достаточной большой распространенности гиперпродукции глюкокортикоидов у больных с морбидным ожирением и СД2 — кандидатов на бариатрические операции. По нашим данным, наиболее частой находкой при оценке глюкокортикоидной функции коры надпочечников у этих больных является функциональный гиперкортиколизм («псевдоКушинг»), который проявляется неполным подавлением секреции кортизола в НДТ. В нашей выборке пациентов распространенность данного состояния составила 15,4%. Это более высокий показатель по сравнению с данными других авторов. Так, проведя НДТ у 1037 пациентов с ожирением 3 степени в рамках обследования перед бариатрическими вмешательствами, Yavuz D.G. и соавт. обнаружили недостаточную супрессию кортизола у 40 (3,85%) человек, гиперкортизолемию выявлена у 8 (0,77%) [8]. Возможно, более высокая встречаемость патологического результата НДТ в нашем исследовании объясняется тем, что все пациенты, помимо морбидного ожирения, имели СД, т.е. еще один фактор, который может быть ассоциирован с гиперпродукцией глюкокортикоидов. В работе Murasa M. et al. повышенная экскреция кортизола с мочой зафиксирована у 14,6% кандидатов на бариатрические операции, данное нарушение было ассоциировано с наличием предиабета и СД [9]. По обобщенным данным [10], распространенность синдрома Кушинга среди лиц с ожирением

составляет около 1%, среди больных с СД2 она варьирует от 0,6 до 9,3%, частота патологических результатов НДТ составляет от 3,7 до 21%.

В литературе обсуждаются различные механизмы формирования дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лиц с ожирением. В их числе: повышенная реактивность системы на триггеры с повышением образования кортизола в надпочечниках, гиперпродукция кортизола из кортизона в жировой ткани за счет активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (11 β -HSD-1), изменения катаболизма кортизола и продукции кортизол-связывающего глобулина в печени [6, 7].

Само по себе наличие функционального гиперкортицизма не является противопоказанием к операции. Однако известно, что даже «мягкая» гиперпродукция глюкокортикоидов ассоциирована с рядом неблагоприятных патофизиологических и клинических состояний, таких как висцеральное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, АГ, инфекции, повышенное тромбообразование, аффективные расстройства [11]. В связи с этим пациенты с субклиническим гиперкортицизмом могут нуждаться в более тщательной предоперационной подготовке.

Выделив группу лиц с отрицательным тестом с 1 мг дексаметазона, в дальнейшем, применив два других теста для разделения «функциональный/органический Кушинг», мы выявили трех больных с доказанным органическим гиперкортицизмом, и, применив определение АКТГ и тест с 8 мг дексаметазона, выделили один случай АКТГ-независимого и 2 случая АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Среди лиц с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом в одном случае доказано наличие кортикотропиномы и больная оперирована, в другом — с визуализирующимся образованием в гипофизе 2,6 мм — продолжается обследование по алгоритму «гипофизарный/внегипофизарный АКТГ-зависимый гиперкортицизм», а в случае АКТГ-независимого гиперкортицизма — по алгоритму «макронодулярная гиперплазия / двусторонние аденомы».

Заметим, что обнаружение гиперкортицизма у пациентов с морбидным ожирением может быть не столь простой задачей, как кажется на первый взгляд. Прибавка массы тела является классическим признаком синдрома Кушинга. Однако, когда гиперпродукция глюкокортикоидов возникает на фоне уже имеющегося выраженного ожирения, особенно у пациентов с неоднократными эпизодами прибавки и снижения массы тела в анамнезе, «очередное» увеличение веса может не вызывать особых опасений и не становится поводом для дополнительного обследования. Характерное для синдрома Кушинга неравномерное распределение жира у пациентов с морбидным ожирением не всегда очевидно. Из трех описанных нами случаев диспластичность ожирения присутствовала только в одном. В связи с этим, важное значение приобретают другие клинические признаки, позволяющие заподозрить гиперкортицизм. В их числе: стрии, матронизм, миопатия, гирсутизм, тяжелые инфекции, ухудшение качества контроля АГ и СД [12].

В целом, морбидное ожирение не является частым проявлением синдрома Кушинга [12]. Уже при первых описаниях заболевания клиницисты обратили внима-

ние на противоречие между внешним впечатлением о наличии у пациента ожирения и небольшим истинным увеличением веса [13]. В недавней работе М. Parasiliti-Caprino и соавт. обобщили результаты обследования 150 пациентов с установленным диагнозом синдрома Кушинга и 300 пациентов с его отдельными вероятными симптомами и признаками, у которых гиперкортицизм был исключен [14]. На основании данных, полученных в логистическом регрессионном анализе, была создана шкала клинического риска синдрома Кушинга, включающая 12 признаков, среди которых наибольшим весом обладают: возраст моложе 40 лет, остеопороз и отсутствие ожирения (ИМТ < 30 кг/м²).

Наличие явного гиперкортицизма требует пересмотра тактики ведения пациента — кандидата на бариатрическую операцию. Избыточная секреция кортизола повышает и без того высокий операционный риск бариатрического вмешательства, способствуя развитию инфекционных, тромбоэмболических осложнений, электролитных нарушений и аритмий, АГ и гипергликемии [5]. К тому же у пациентов с гиперфункцией надпочечников бариатрическая хирургия может оказаться недостаточно эффективной, поскольку важнейший патогенетический фактор ожирения не будет устранен. Гиперпродукция глюкокортикоидов в послеоперационном периоде может повышать риск повторного набора массы тела, персистенции СД и АГ [15]. Описан летальный исход у пациента с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга, не распознанным до бариатрической операции, после удаления аденомы гипофиза и лечения кетоконазолом [16]. Очевидно, задачей первого этапа лечения у пациента с морбидным ожирением и синдромом Кушинга является устранение гиперкортицизма и лишь после достижения его клинико-лабораторной ремиссии, при необходимости может быть выполнена бариатрическая операция [17].

Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения указывают на необходимость оценки эндокринного статуса для исключения причин вторичного ожирения, включая гиперкортицизм. Для диагностики последнего в качестве скрининговых тестов рекомендованы НДТ, исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой и определение уровня кортизола в слюне в вечернее время [18]. Согласно американским рекомендациям по периоперационному питанию, метаболической и нехирургической поддержке пациентов в бариатрической хирургии [19], решение о проведении скрининга синдромальных форм ожирения принимается индивидуально, с учетом клинических и анамнестических особенностей пациента. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность проведения скрининга гиперкортицизма у всех пациентов с морбидным ожирением и СД2 перед бариатрическими вмешательствами.

Оценка функции надпочечников перед бариатрической операцией может иметь прогностическое значение. Показано, что степень подавления секреции кортизола в НДТ ассоциирована с уменьшением массы тела в послеоперационном периоде. Снижение уровня кортизола после приема дексаметазона ниже 0,97 мкг/дл (<26,8 нмоль/л) является предиктором более интенсивного снижения веса в первые 6 месяцев

после вмешательства [20]. По другим данным, утренний уровень кортизола в сыворотке крови >13 мкг/дл (>358 нмоль/л) является предиктором повторного набора массы тела после операции [21].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести ретроспективный дизайн, относительно небольшой размер выборки, набор больных в одном клиническом центре. Алгоритм обследования был направлен на исключение синдрома Кушинга и не предполагал всестороннюю оценку функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у каждого пациента.

Направления дальнейших исследований

Влияние функции надпочечников и, в частности, функционального гиперкортицизма, на безопасность и эффективность бариатрических операций заслуживает дальнейших исследований. С другой стороны, представляет интерес изучение динамики состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лиц с морбидным ожирением после бариатрических операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с морбидным ожирением и СД2, направленных на бариатрические операции, выявляется довольно высокая (17,6%) распространенность отдельных

признаков гиперкортицизма. В большинстве случаев имеет место функциональный гиперкортицизм («псевдо-Кушинг»), который проявляется недостаточным подавлением секреции кортизола в НДТ. Вместе с тем у некоторых больных — кандидатов на бариатрические операции выявляется ранее не диагностированный АКГГ-зависимый или АКГГ-независимый гиперкортицизм, что заставляет пересматривать тактику лечения. Полученные результаты в очередной раз подтверждают необходимость скрининга гиперфункции надпочечников у всех пациентов с морбидным ожирением и СД2 перед бариатрическими вмешательствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств госзадания НИИКЭЛ — филиал ИЦИГ СО РАН.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, написание текста; Королева Е.А. — получение, анализ данных, написание текста; Ивайкин Н.В. — анализ данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zang X, Lin T, Ma J, et al. Comparison of Benefits and Risks of Metabolic Surgery for Long-Term (5 Years) Weight Loss and Diabetes Remission in Overweight/Obese Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2025;41(3):e70033. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.70033>
2. Yang Y, Miao C, Wang Y, He J. The long-term effect of bariatric/metabolic surgery versus pharmacologic therapy in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(5):e3830. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3830>
3. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet.* 2021;397(10287):1830-1841. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00591-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2)
4. Белая Ж.Е., Воронцов А.В., Ильин А.В., и др. Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с ожирением: причина или конкурирующее заболевание. // *Ожирение и метаболизм.* — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 57-61. [Belaya ZhE, Vorontsov AV, Il'in AV, et al. Endogenous hypercortisolism in the patient with obesity: the cause or a competing disorder. *Obesity and Metabolism.* 2016;13(1):57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016157-61>
5. Varlamov EV, Vila G, Flaseriu M. Perioperative Management of a Patient With Cushing Disease. *J Endocr Soc.* 2022;6(3):bvac010. doi: <https://doi.org/10.1210/jeendo/bvac010>
6. Akalestou E, Genser L, Rutter GA. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:59. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00059>
7. Moisan MP, Castanon N. Emerging Role of Corticosteroid-Binding Globulin in Glucocorticoid-Driven Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:160. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00160>
8. Yavuz DG, Apaydin T, Gunhan HG, Uygur MM. Assessment of 1 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity Before Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2020;30(12):4981-4985. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04865-x>
9. Muraca E, Ciardullo S, Perra S, et al. Hypercortisolism and altered glucose homeostasis in obese patients in the pre-bariatric surgery assessment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(3):e3389. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3389>
10. Guarnotta V, Giordano C, Reimondo G. Who and how to screen for endogenous hypercortisolism in type 2 diabetes mellitus or obesity. *J Endocrinol Invest.* 2025;48(Suppl 1):47-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02455-7>. Erratum in: *J Endocrinol Invest.* 2025;48(Suppl 1):61. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02487-z>
11. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, et al. Pathophysiology of Mild Hypercortisolism: From the Bench to the Bedside. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):673. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020673>
12. Болезнь Иценко-Кушинга. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: УП Принт; 2011. [Itsenko-Cushing's disease. / Edited by Dedov I.I., Melnichenko G.A. - M.: UP Print; 2011. (In Russ.)]
13. Turney HG. Discussion on Disease of the Pituitary Body. *Proc R Soc Med.* 1913;6(Neurol Sect):lxix-lxxviii. doi: <https://doi.org/10.1177/003591571300600856>
14. Parasiliti-Caprino M, Bioletto F, Frigerio T, et al. A New Clinical Model to Estimate the Pre-Test Probability of Cushing's Syndrome: The Cushing Score. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:747549. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.747549>
15. Javorsky BR, Carroll TB, Tritos NA, Salvatori R, Heaney AP, Flaseriu M, Biller BM, Findling JW. Discovery of Cushing's Syndrome After Bariatric Surgery: Multicenter Series of 16 Patients. *Obes Surg.* 2015;25(12):2306-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1681-z>
16. Ahmed SF, Mahmood SW, Ismaeil DA, Baba HO, Salih KM, et al. Challenges of Cushing's syndrome and bariatric surgery: a case report with literature review. *J Surg Case Rep.* 2025;2025(6):rjaf366. doi: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaf366>
17. Borsoi L, Ludvik B, Prager G, Luger A, Riedl M. Cushing's syndrome in a morbidly obese patient undergoing evaluation before bariatric surgery. *Obes Facts.* 2014;7(3):191-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000363260>

18. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
19. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, And Nonsurgical Support Of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored By American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, And American Society Of Anesthesiologists - Executive Summary. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1346-1359. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0406>
20. Şirikçi V, Kırac CO, Findikli HA, Muhammedoğlu B. Assessing the predictive value of the suppressed 1 mg overnight dexamethasone suppression test in success of bariatric surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(28):e38939. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038939>
21. Casteràs A, Fidilio E, Comas M, et al. Pre-Surgery Cortisol Levels as Biomarker of Evolution after Bariatric Surgery: Weight Loss and Weight Regain. *J Clin Med*. 2024;13(17):5146. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13175146>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2 [address: 2, Timakov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630060]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; e-mail: klimontov@mail.ru

Королева Елена Анатольевна, к.м.н., ст.н.с. [Elena A. Koroleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8629-7030>; Scopus Author ID: 55522435000; eLibrary SPIN: 9085-1716; e-mail: ekoro@bk.ru

Ивайкин Никита Владимирович, клинический ординатор [Nikita V. Ivaikin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1998-7097>; e-mail: n.ivaikin@g.nsu.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Королева Е.А., Ивайкин Н.В. Скрининг синдрома Кушинга у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа перед бариатрическими операциями // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 54-60. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13269>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Koroleva EA, Ivaikin NV. Screening for Cushing's syndrome in patients with morbid obesity and type 2 diabetes before bariatric surgery. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):54-60. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13269>