

Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с ожирением: причина или конкурирующее заболевание

Белая Ж.Е.*, Воронцов А.В., Ильин А.В., Григорьев А.Ю., Рожинская Л.Я.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И.Дедов)

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – редкое эндокринное заболевание, одним из наиболее частых проявлений которого является ожирение. Ввиду высокой распространенности метаболического синдрома и схожести клинических проявлений ЭГ может оставаться не диагностированным. Вместе с тем, своевременная диагностика и эффективное лечение в большинстве случаев позволяют полностью излечить пациента. Описывается клинический случай пациентки К, 58 лет, которая на момент обращения страдала морбидным ожирением, сахарным диабетом, неконтролируемой артериальной гипертензией и дислипидемией. Пациентка обратилась на обследование по поводу случайно выявленных двусторонних новообразований надпочечников. При обследовании была установлена болезнь Иценко-Кушинга, а опухоли надпочечника, с высокой вероятностью, явились следствием длительного анамнеза заболевания. Имеется вероятность, что первые проявления заболевания начались в 30 лет, после второй беременности, когда наблюдалась прибавка массы тела и плохоконтролируемая гипертония. В исходе нейрохирургического лечения и достижения ремиссии заболевания наблюдалась значительная положительная динамика (снижение массы тела на 10 кг, улучшение гликемии), но полной нормализации всех проявлений достичь не удалось ввиду необратимости осложнений или сочетанного характера заболевания в возрасте 58 лет.

Заключение: эндогенный гиперкортицизм может служить причиной развития ожирения и метаболического синдрома или значительно усугублять его течение. В сомнительных случаях прибавки массы тела или при трудноконтролируемых проявлениях метаболического синдрома оправдан скрининг для исключения ЭГ.

Ключевые слова: эндогенный гиперкортицизм, ожирение, болезнь Иценко-Кушинга, метаболический синдром.

Endogenous hypercortisolism in the patient with obesity: the cause or a competing disorder

Belaya Z.E.*, Voronov A.V., Iljin A.V., Grigoriev A.U., Rozhinskaya L.Ya.

Endocrinology Research Centre; Dmitrya Ulyanova St., 11, Moscow, Russia, 117036

Endogenous hypercortisolism (EH) is a rare endocrine disorder, one of the most frequent manifestations of which is obesity. Due to the high prevalence of the metabolic syndrome and the similarity of the clinical manifestations, EH may remain undiagnosed. However, prompt diagnosis and treatment can effectively promote complete cure of the patient. We describe the clinical case of a patient K., 58 years old, who suffered from morbid obesity, diabetes, uncontrolled hypertension and dyslipidemia. The CT examination revealed bilateral adrenal incidentalomas. The further follow-up let us to establish Cushing's disease. The adrenal tumors in this case may be the results of a long-term stimulation of the adrenal glands by ACTH. There is a possibility that the first manifestation of the disease began at the age of 30 years after the second pregnancy, when she observed weight gain and poorly controlled hypertension. When remission was achieved after neurosurgical treatment, we could observe significant improvements (reduction in body weight of 10 kg, improved glucose levels), but without the full normalization of all complications and symptoms.

Conclusion: EH may cause the development of obesity and metabolic syndrome or significantly exacerbate its course. In cases of doubt, weight gain and poorly controlled manifestations of metabolic syndrome screening is justified to exclude EH.

Keywords: endogenous hypercortisolism, obesity, Cushing's disease, metabolic syndrome.

*Автор для переписки/Correspondence author – jannabelaya@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2016157-

Ожирение – одно из самых распространенных метаболических заболеваний в развитых странах. Пациенты, страдающие ожирением, имеют высокий риск кардиоваскулярных заболеваний [1], некоторых видов онкологии [2], сахарного диабета [3] и преждевременной смерти [4]. Многие

больные с ожирением страдают от гипертонии, остеоартроза, желчно-каменной болезни и дислипидемии [5, 6], а также депрессии и психосоциальных проблем [7]. Вместе с тем, ожирение является симптомом множества заболеваний, что должно учитываться врачом до начала лечебных мероприятий. Гипотиреоз,

гипогонадизм, синдром гиперинсулинизма, синдром поликистозных яичников, дефицит гормона роста, псевдогипопаратиреоз и эндогенный гиперкортицизм (ЭГ), как правило, сопровождаются повышением массы тела и в ряде случаев развитием ожирения [8, 9]. Ожирение — наиболее распространенный симптом ЭГ, и в некоторых случаях прибавка массы тела может быть единственным проявлением заболевания на начальной стадии [10, 11]. Много споров возникает о необходимости активного скрининга пациентов с ожирением на ЭГ. Так, в работе Tiryakioglu O. и соавторов при детальном обследовании 150 пациентов с ожирением ЭГ был диагностирован у 14 (9,33%) больных [12]. В другой работе скрининг более 200, а затем более 300 пациентов с ожирением и избыточной массой тела не выявил больных ЭГ [13, 14]. Однако авторы отмечают, что пациенты с ожирением имели более высокие значения уровня кортизола в слюне в вечерние часы по сравнению со здоровым контролем. Состояние ожирения, особенно его морбидные формы, как правило, сопровождается функциональным гиперкортицизмом, что дополнительно затрудняет диагностику [15]. Ввиду сложностей диагностики и, в большинстве случаев, отсутствия настороженности врачей, ЭГ длительное время может оставаться недиагностированным, а возникшие изменения — необратимыми. Цель публикации данного клинического случая: привлечение внимания специалистов к проблеме ЭГ как причине ожирения и метаболического синдрома.

Пациентка К., 58 лет, постоянно проживающая в городе Москве, была направлена для обследования в ЭНЦ в связи со случайно выявленными двусторонними новообразованиями надпочечников при компьютерной томографии брюшной полости.

При поступлении пациентку беспокоило повышение артериального давления (АД) до 240/105 мм рт.ст., кризовое течение гипертонии, общая и мышечная слабость, сонливость, повышение гликемии натощак при самостоятельном измерении до 13 ммоль/л.

История настоящего заболевания: повышение АД отмечает с 30-летнего возраста сразу после второй беременности и родов. Постоянно получала различные гипотензивные препараты, но нормализации АД достичь не удавалось. Пациентка считает себя адаптированной к давлению 160/100 мм рт.ст., но гипертония протекает с частыми кризами с подъемами систолического артериального давления выше 200 мм рт.ст. При обращении больной по месту жительства повышение давления связывали с избыточной массой тела, которая не снижалась, а нарастала после второй беременности. На этом фоне наблюдались нарушения менструального цикла, а затем аменорея. Менструалоподобные реакции наблюдались только на фоне приема препаратов, рекомендованных гинекологом. В 53 года пациентке установлен диагноз «сахарный диабет 2 типа» (СД2), назначена терапия метформином в дозе 1000 мг. При проведении компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства у больной случайно выявлены двусторонние образования надпочечников.

При осмотре в отделении: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, не изменены, стрий нет. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Рост = 164 см, масса тела = 111 кг, индекс массы тела (ИМТ) = 41,27 кг/м². На момент госпитализации гликированный гемоглобин — 9,1%, АД в приемном покое и затем в отделении: 190/100 мм рт.ст., несмотря на активную гипотензивную терапию (Лозап, Изоптин, Вазокардин). Высокие цифры АД не сопровождались значительным ухудшением общего состояния пациентки, что говорит о ее относительной адаптации к такому АД и длительном течении гипертонии. По остальным органам и системам патологии при осмотре не выявлено.

При обследовании в стационаре в рутинном клиническом анализе крови патологии не выявлено, в общем анализе мочи определяется глюкозурия в сочетании с гипергликемией, в биохимическом анализе крови с повышением глюкозы до 11,2 ммоль/л (3,3–6,4 ммоль/л); гипертриглицеридемией 2,6 ммоль/л (0,1–2,2 ммоль/л) и повышением липопротеидов низкой плотности до 3,2 ммоль/л (1,1–3,0 ммоль/л), несмотря на прием симвастатина в дозе 20 мг ежедневно.

Учитывая клиническую картину, в которой на первый план выходят тяжелая плохоконтролируемая гипертония, ожирение, сахарный диабет в сочетании с двусторонними новообразованиями надпочечников, в первую очередь проводилось обследование для исключения кортикостеромы, альдостеромы, феохромоцитомы. На фоне отмены гипотензивной терапии в условиях стационара (использовался нифедипин) проводилось необходимое обследование. Результаты гормональных обследований пациентки сведены в таблице 1.

Таким образом, два теста: малая проба с дексаметазоном (отсутствие подавления ниже 50 нмоль/л) и свободный кортизол в моче 1040 нмоль/сут (60–414) были положительными в отношении ЭГ, в то время как циркадный ритм кортизола не был нарушен при исследовании как крови, так и слюны. В связи с наличием двусторонних новообразований надпочечников

Таблица 1
Результаты гормонального исследования пациентки К.

Гормон	Результат	Референсный интервал
Первый этап обследования		
Метанефрин в суточной моче	210 мкг/сут	25–312 мкг/сут
Норметанефрин в суточной моче	430 мкг/сут	35–445 мкг/сут
Альдостерон в сыворотке крови	90 пмоль/л	28–291 пмоль/л
Ренин в сыворотке крови	10,3 мМЕ/мл	2,8–39,9 мМЕ/мл
Альдостерон/ренин соотношение	8,7	
Свободный кортизол в слюне в 23:00	5,9 нмоль/л	0,5–9,4 нмоль/л
Малая проба с дексаметазоном (кортизол)	200 нмоль/л	<50 нмоль/л
В связи с дискордантным результатом определения свободного кортизола в слюне и малой пробы с дексаметазоном пациентке проведены дополнительные тесты для выявления ЭГ		
Свободный кортизол в суточной моче	1040 нмоль/сут	60–413 нмоль/сут
Кортизол в сыворотке крови в 23:00	250,9 нмоль/л	46–270 нмоль/л
Остеокальцин	10,2 нг/мл	11,0–43,0 (≤8,3) нг/мл

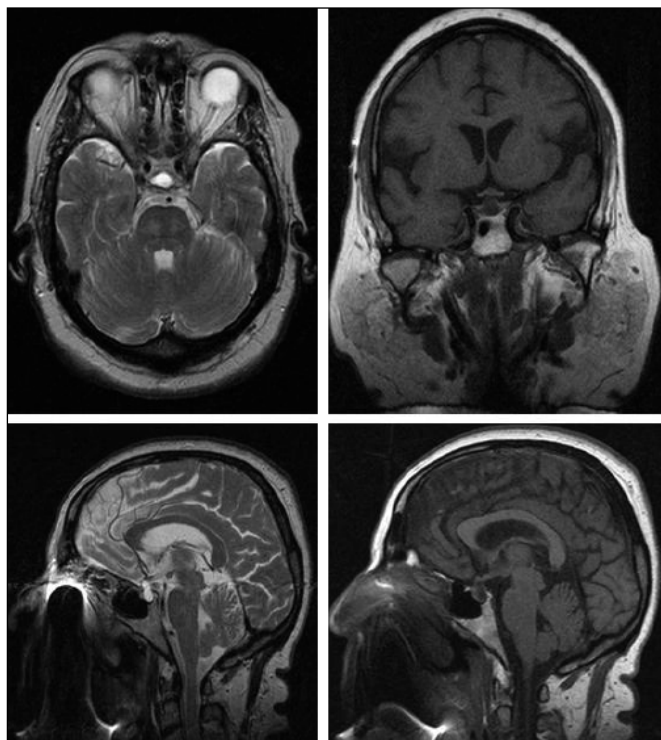


Рис. 1. Результаты МРТ – исследования пациентки К.

у пациентки определяли ритм АКТГ: АКТГ утром 44,5 пг/мл (7,0–66,0); АКТГ вечером 27,5 пг/мл (0–30). Также наблюдалось снижение уровня витамина D до 5,6 нг/мл при нормальном уровне паратгормона – 31,4 пг/мл (15,0–65,0), нормальные ИРФ-1, тиреотропный гормон (ТТГ) и утренний кортизол в сыворотке крови. При повторной мультиспиральной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства подтверждены новообразования овоидной формы с четкими ровными контурами, однородной структуры в области правого и левого надпочечников до 10 мм с утолщением латеральной ножки левого надпочечника до 9 мм. В ходе других обследований выявлены конкременты левой почки, признаки калькулезного холецистита, гастрита, снижение МПК, соответствующее остеопении в шейке бедра (Т-критерий -2,2) без низкотравматичных переломов в анамнезе, цереброваскулярная болезнь и тревожно-депрессивный синдром.

В связи с повышением уровня кортизола в суточной моче, отрицательной малой пробой с дексаметазоном и нормальным АКТГ на фоне двусторонних новообразований надпочечников пациентке была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с прицельным анализом хиазмально-селлярной зоны. Результат МРТ исследования представлен на рисунке 1. На МРТ селлярной области на границе адено- и нейрогипофиза и по ходу воронки гипофиза имелось объемное образование кистозной структуры, размерами 12×10×8 мм, распространяющееся супраселлярно до уровня хиазмы. Аденогипофиз отнесен кпереди, имеет размеры: вертикальный – 6 мм, поперечный – 16 мм, переднезадний – до 3 мм в центральной части, 9 мм в латеральных отделах. Воронка отчетливо не определяется. Согласно заключению специалистов, эндосупраселлярное кистозное объемное образование

Таблица 2
Динамика основных показателей пациентки К. через 12 месяцев после трансназальной аденомэктомии

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев радикального лечения БИК
Масса тела, кг	111	100
Индекс массы тела, кг/м ²	41	37
Гликемия при поступлении в венозную крови, ммоль/л	11,2	9,1
Гликированный гемоглобин, %	9,1	7,7
Артериальное давление при поступлении, мм рт.ст.	190/100	145/90
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	1040	130
Остеокальцин, нг/мл	10,2	32,9
Малая проба с дексаметазоном, кортизол в нмоль/л	200	60
АКТГ (пг/мл) утро; вечер	44,5; 27,5	18,3; 8,3
Минеральная плотность кости шейка бедра, (Т-критерий)	-2,2	-1,2 (+3,7% в шейке бедра; +1,5% в позвонках)

по своим характеристикам большей степени соответствует кисте кармана Ратке или краниофарингиоме, нежели аденоме гипофиза.

На основании всех результатов обследования было принято решение направить пациентку на нейрохирургическое лечение с **диагнозом:**

Болезнь Иценко-Кушинга. Объемное образование селлярной области. Вторичные двусторонние образования надпочечников.

Симптоматическая артериальная гипертензия. Сахарный диабет смешанного генеза. Морбидное ожирение. Цереброваскулярная болезнь. Остеопения в области шейки бедра. Тревожно-депрессивный синдром.

Для подготовки пациентки к хирургическому лечению потребовалась комбинированная гипотензивная терапия (в суточной дозе: Индапамид 1,5 мг, Диувер 5 мг, Эгилок 150 мг, Кардура 4 мг, Лозап 50 мг, Нифекард XL 60 мг); сахароснижающая терапия.

В ходе нейрохирургического вмешательства удалена эндо-супраселлярная кортикотропинома, подтвержденная гистологически. В исходе хирургического вмешательства у пациентки развились надпочечниковая недостаточность и транзиторный несахарный диабет. Потребовалось назначение заместительной терапии – КORTEF 30 мг в сутки.

При повторной госпитализации через 12 месяцев наблюдалась положительная динамика (таблица 2). Изменения внешности пациентки представлены на рисунке 2.

Внешность пациентки на момент поступления, была характерна для пациентов с ожирением: полное лицо, небольшой румянец. Через год после хирургического вмешательства овал лица несколько изменился, несмотря на то, что пациентка по-прежнему страдает ожирением.

Таким образом, данный клинический случай иллюстрирует сложности диагностики ЭГ. У больной отсутствовали яркие клинические симптомы ЭГ: наблюдалось равномерное распределение подкожно-жировой клетчатки, характерное для морбидного ожирения, не было стрий, трофических нарушений кожи, а также склонности к легкому образованию синяков, румянец на щеках был умеренным и имел от-



Рис. 2. Динамика внешности пациентки К. до лечения и через 12 месяцев нейрохирургического лечения.

тенок «здорового». На первое место в клинической картине выходили типичные проявления метаболического синдрома: артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, сосудистые осложнения. При лабораторном исследовании был выявлен дискордантный результат малой пробы с дексаметазоном и определения свободного кортизола в слюне в вечернее время, что, согласно алгоритму диагностики, требует последующих исследований [15]. При анализе содержания кортизола в суточной моче наблюдалось повышенное в два раза содержание кортизола. Два положительных теста в сочетании с инсинденталомами надпочечников определили необходимость дальнейшего обследования. Отсутствие подавления АКГГ на фоне повышенного кортизола в моче свидетельствовало о наличии АКГГ-зависимого ЭГ, что было подтверждено при МРТ-исследовании и последующем нейрохирургическом лечении с гистологическим подтверждением. Похожее клиническое течение эндогенного заболевания было описано у мужчины, когда на первое место выходили проявления метаболического синдрома, плохо контролируемой гипертензии, дислипидемии без характерных для ЭГ изменений внешности [16]. Чаще такое торпидное течение заболевания наблюдается в старшей возрастной группе, когда,

по всей видимости, ЭГ усугубляет течение уже имеющихся проявлений метаболического синдрома.

В этой связи, данный клинический случай является примером неполной регрессии клинических симптомов, что все чаще становится поводом для обсуждения у многих врачей и исследователей. Несмотря на положительную динамику по всем параметрам, у пациентки сохранились ожирение, гипертензия, сахарный диабет на фоне полной лабораторной ремиссии ЭГ. Можно предположить, что заболевание манифестировало в 30-летнем возрасте, однако не было диагностировано до 58 лет, и за это время состояние ЭГ привело к необратимым изменениям и клиническим последствиям. В пользу этого предположения свидетельствуют развитие вторичных новообразований надпочечников, большой размер аденомы по данным МРТ. В этом случае можно предположить, что именно ЭГ стал первопричиной развития морбидного ожирения, тяжелой гипертензии и гипергликемии, что при длительном течении привело к необратимым изменениям. Соответственно, своевременная диагностика ЭГ становится еще более актуальной. С другой стороны, пациентка могла исходно иметь склонность к ожирению, развитию метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, а состояние ЭГ усугубляло естественное течение этой патологии. При достижении ремиссии ЭГ сочетанная патология сохраняется, но ее течение становится более управляемым, что позволяет минимизировать риск необратимых осложнений.

Таким образом, при нехарактерном, тяжелом течении гипертензии, сахарного диабета, метаболического синдрома практическому врачу следует помнить о возможности сопутствующего эндокринного заболевания, в частности ЭГ, и проводить соответствующий диагностический поиск.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(13):882-9. doi:10.1056/nejm199003293221303
- Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual Effects of Weight and Weight Gain on Breast Cancer Risk. *Jama*. 1997;278(17):1407. doi:10.1001/jama.1997.03550170037029
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *American journal of epidemiology*. 1990;132(3):501-513
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body Weight and Mortality among Women. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(11):677-85. doi:10.1056/nejm199509143331101
- Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *American Journal of Epidemiology*. 1994;139(2):119-29.
- Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, et al. Weight, Diet, and the Risk of Symptomatic Gallstones in Middle-Aged Women. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(9):563-9. doi:10.1056/nejm198908313210902
- Fine JT. A Prospective Study of Weight Change and Health-Related Quality of Life in Women. *Jama*. 1999;282(22):2136. doi:10.1001/jama.282.22.2136
- Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9. – № 2. – С. 82-87. [Mel'nicenko GA. Ozhirenie v praktike endokrinologa. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2001; 9(2): 82-87. (In Russ.)]
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., и др. Ожирение и гинекомастия у пациента с центральным несахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. – 2006. – Т. 3. – №3 – С. 51-54. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY, et al. Ozhirenie i ginekomastiya u patsienta s tsentral'nym nesakharnym diabetom. *Obesity and metabolism*. 2006;3(3):51-54. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-5265
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. – Т. 10. – №1 – С. 26-31. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):26-31. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-5068
- Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе : Дис. ...доктора мед. наук. – Москва; 2013. [Belaya ZhE.

- Rannaya diagnostika endogenного giperkortitsizma. Kanonicheskiy vnt signal'nyy put' i izmenenie kostnogo metabolizma pri glyukokortikoidnom osteoporoze : [dissertation] Moscow; 2013. (In Russ.)]
12. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. Clinics. 2010;65(1):9-13. doi:10.1590/s1807-59322010000100003
 13. Baid SK, Sinaii N, Wade M, et al. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(8):3102-7.
 14. Baid SK, Rubino D, Sinaii N, et al. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(10):3857-3864.
 15. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и соавт. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – №2 – С. 56-63. [Belaya ZE, Il'in AV, Mel'nichenko GA, Rozhinskaya LY, et al. Avtomatizirovanny elektrokhemilyuminescentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogenного giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. Obesity and metabolism. 2011;8(2):56-63. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-4954
 16. Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В., Белая Ж.Е., и др. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9. – №2 – С. 57-61. [Dzeranova LK, Pankratova YV, Belaya ZE, et al. Giperkortitsizm i metabolicheskiy sindrom: slozhnosti differentsial'noy diagnostiki i lecheniya. Obesity and metabolism. 2012;9(2):57-61. (In Russ.)] doi: 10.14341/omet2012257-61

Белая Жанна Евгеньевна	д.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России E-mail: jannabelaya@gmail.com
Воронцов Александр Валерьевич	д.м.н., профессор, заведующий отделением магнитнорезонансной томографии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Ильин Александр Викторович	заведующий клинко-диагностической лабораторией, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Григорьев Андрей Юрьевич	д.м.н., заведующий отделением нейрохирургии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Рожинская Людмила Яковлевна	д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России