

Дифференциальная диагностика и лечение сахарного диабета на фоне болезни Иценко-Кушинга

Дзеранова Л.К.*, Бибик Е.Е., Пигарова Е.А., Паневин Т.С., Григорьев А.Ю.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Сахарный диабет вследствие эндогенного гиперкортицизма является одним из наиболее частых симптомов болезни Иценко-Кушинга и может маскировать другие ее проявления. Достижение ремиссии данного заболевания не всегда приводит к полному обратному развитию его осложнений. Новейшие сахароснижающие препараты способны оказывать комплексное положительное влияние на организм коморбидных пациентов с гиперкортизолемией. Для лечения сахарного диабета на фоне центрального гиперкортицизма стоит рассмотреть группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Ключевые слова: болезнь Иценко-Кушинга, гиперкортицизм, сахарный диабет, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Differential diagnosis and treatment of diabetes mellitus associated with Cushing's disease

Dzeranova L.K.*, Bibik E.E., Pigarova E.A., Panevin T.S., Grigor'ev A.Yu.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus associated with endogenic hypercortisolism is one of the most frequent symptoms of Cushing's disease and may mask other implications. Achievement of the disease's remission not always leads to complete involution of its complications. The new glucose-lowering drugs can exert a complex positive impact in patients with hypercortisolemic comorbidities. To treat diabetes mellitus associated with the central hypercortisolism groups of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors should be taken into account.

Keywords: Cushing's disease, hypercortisolism, diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors.

*Автор для переписки/Correspondence author — dzeranovalk@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2017253-58

Введение

Эндогенный гиперкортицизм — клинический синдром, развивающийся в результате воздействия на организм большого количества глюкокортикоидов. Чаще избыточная секреция этих гормонов надпочечниками обусловлена гиперпродукцией АКТГ передней долей гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга). Однако заболевание может развиваться вследствие первичного поражения надпочечников (кортикостерома, гиперплазия коры надпочечников — синдром Иценко-Кушинга), наличия АКТГ- или кортиколиберинпродуцирующей нейроэндокринной опухоли. Иногда клинически схожие симптомы проявляются при особых физиологических и патологических состояниях организма (псевдокушингоидный синдром), таких как беременность, заболевания печени, алкоголизм, метаболический синдром, декомпенсированный сахарный диабет, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики [1].

Болезнь Иценко-Кушинга — довольно редкое, но тяжелое по течению заболевание, сопровождающееся развитием метаболических, кардиоваскулярных, когнитивных и психологических нарушений [2, 3].

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее часто встречающихся осложнений гиперкортицизма (от 20 до 50% пациентов), нарушение толерантности к глюкозе встречается практически у 70% пациентов. Основными причинами возникновения гипергликемии являются активация под действием глюкокортикоидов ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и усиление инсулинорезистентности вследствие нарушения передачи сигнального пути рецептора инсулина, активации липолиза и протеолиза. Возраст, генетическая предрасположенность и образ жизни также играют значительную роль в развитии нарушений углеводного обмена у пациентов с гиперкортизолемией [4].

Оптимальным видом лечения болезни Иценко-Кушинга является нейрохирургическая операция (трансназальная аденомэктомия) [5]. Тем не менее, осложнения гиперкортизолемии, особенно длительной, могут не получить обратного развития после достижения ремиссии основного заболевания [6, 7].

Представляем клинический случай пациентки с тяжелым СД на фоне торпидного течения болезни Иценко-Кушинга в течение 11 лет.

Описание клинического случая

Пациентка М., 56 лет поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России в сентябре 2016 г. с жалобами на нестабильные цифры гликемии, максимально до 18–20 ммоль/л, покалывание, онемение и сильную слабость верхних и нижних конечностей, боли в поясничной области при физической нагрузке, снижение остроты зрения, частое повышение АД до 170/100 мм рт. ст., увеличение массы тела на 8–10 кг за последние 6 мес, несмотря на регулярную активную физическую нагрузку.

Из анамнеза известно, что в 2004 г. при наличии гипергликемии натощак и выраженных отеков нижних конечностей диагностирован СД 2 типа, назначена сахароснижающая терапия препаратами гликлазида и метформина. Наследственный анамнез отягощен по (у матери и бабушки по линии матери).

В мае 2005 г. при обследовании в ЭНЦ у пациентки было выявлено нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола в сочетании с отрицательным результатом малой и положительным результатом большой дексаметазоновых проб. По результатам МРТ головного мозга обнаружена микроаденома гипофиза размерами 6×9×8 мм, по данным МСКТ брюшной полости — признаки узелковой гиперплазии правого надпочечника. Была диагностирована болезнь Иценко-Кушинга средней степени тяжести, назначена терапия блокаторами стероидогенеза (кетоканазол) с рекомендацией проведения трансабdomинальной аденомэктомии через 6 мес после стабилизации показателей углеводного обмена.

При повторной госпитализации в ЭНЦ в октябре 2005 г. после комплексного обследования на фоне отмены приема кетоканазола убедительных данных за гормональную активность аденомы гипофиза не получено. По решению врачебного консилиума, с учетом периодического повышения уровня АКТГ в анамнезе, был назначен каберголин (Достинекс) 0,25 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес с последующим контролем гормонального статуса. Через полгода терапия каберголином самостоятельно прекращена пациенткой. Со слов больной, самочувствие оставалось удовлетворительным. С 2008 по 2014 гг. была отменена и сахароснижающая терапия, наблюдение у специалистов не проводилось.

В 2014 г. в связи с резким ухудшением общего состояния, появлением трофических язв на коже нижних конечностей, выраженных отеков нижних конечностей, повышением уровня АД и значительной гипергликемией был возобновлен прием метформина и глибенкламида. В феврале 2016 г. к лечению добавлена инсулинотерапия препаратом гларгина (Лантус).



Рис. 1. Внешний вид пациентки до оперативного лечения.

По предоставленным медицинским данным на протяжении последних нескольких лет периодически регистрируется повышенный уровень АКТГ при концентрации кортизола крови и суточной мочи в пределах референсных значений. По данным рентгеновской денситометрии клинически значимого снижения минеральной плотности кости не выявлено.

При объективном осмотре (см. рис.1) в сентябре 2016 г. отмечалось гиперстеническое телосложение, вес 98 кг, рост 165 см, ИМТ 36,0 кг/м². Кожные покровы чистые, умеренной влажности, на коже живота — широкие стрии белого цвета. Подкожная жировая клетчатка была распределена по абдоминальному типу, с избыточным отложением в области груди и живота. Климактерический горбик отсутствовал. Кожа стоп сухая, на правой конечности в пяточной области определяется участок гиперемии и гиперкератоза, на медиальной поверхности голени участки гиперпигментации. Отмечено умеренное ограничение подвижности в суставах нижних конечностей, в области голеней и стоп — плотные отеки. Щитовидная железа не увеличена. ЧСС 100 уд. в минуту АД 160/110 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, акцент 2 тона над аортой. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка не определялись. Симптом поколачивания по пояснице отрицательный с двух сторон.

В ходе обследования были выявлены лабораторные признаки эндогенного АКТГ-зависимого гиперкортицизма (табл. 1). По результатам МРТ головного мозга — картина эндоселлярной макроаденомы гипофиза размерами 7×12×9 мм (рис. 2).

Помимо этого, у пациентки была выявлена гиперхолестеринемия до 6,0 ммоль/л, гипергликемия натощак до 8,6 ммоль/л, после еды до 14,4 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина 9,1%. Проводилась

Таблица 1

Данные гормонального исследования до оперативного лечения			
Показатели	Значения	Единицы измерения	Референсные значения
Кортизол (слюна, вечер)	18,55	нмоль/л	0,5–9,4
Кортизол (кровь, вечер)	730,4	нмоль/л	46–270
АКТГ (вечер)	82,45	пг/мл	0–30
Кортизол св. (моча), сут.	1502,08	нмоль/сут	60–413



Рис. 2. Данные МР-исследования головного мозга до оперативного лечения.

трехкомпонентная гипотензивная терапия (БКК + бета-блокаторы + ингибиторы АПФ), интенсифицированная инсулиноterapia препаратами ультракороткого и пролонгированного действия в сочетании с приемом метформина, произведена коррекция питания.

В октябре 2016 г. выполнено трансназальное удаление эндо-инфраселлярной аденомы гипофиза. По данным гистологического исследования операционного материала, обнаружены фрагменты аденомы гипофиза из базофильных клеток. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, признаков надпочечниковой недостаточности выявлено не было (на 1-е сутки после операции уровень АКТГ утром 58,7 пг/мл, кортизол крови утром 1013 нмоль/л, на 4-е сутки – АКТГ утром 55,3 пг/мл, кортизол крови утром 267 нмоль/л). При лабораторном исследовании на 5-е сутки после оперативного вмешательства выявлено повышение уровня АКТГ вечером до 44,5 пг/мл, уровни кортизола крови вечером 121,8 нмоль/л, вечерней слюны 3,5 нмоль/л. Уровни гликемии сохранялись повышенными натощак до 10 ммоль/л, после еды до 14,9 ммоль/л на интенсифицированной инсулинотерапии. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии гипокортицизма, являющегося несомненным показателем радикально проведенного лечения.

Тем не менее, на 7–8-е сутки после трансназальной аденомэктомии при контрольном обследовании выявлены клинические и лабораторные признаки вторичной надпочечниковой недостаточности (табл. 2). АД стабилизировано в пределах 110–130/70–80 мм рт. ст. на фоне полной отмены гипотензивной терапии.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о динамическом наблюдении и обследовании через 6 мес, назначена заместительная терапия препаратом гидрокортизона ацетата (Кортеф) в дозе 25 мг/сут, интенсифицированная инсулиноterapia препаратами ультракороткого и пролонгированного действия в сочетании с метформином.

В апреле 2017 г. пациентка была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ Минздрава России для исключения рецидива заболевания и оценки эффективности проводимой терапии. Сохранялись жалобы на слабость в проксимальных мышцах нижних конечностей, парестезии пальцев верхних и нижних конечностей. Объективно отмечена положительная динамика массы тела (вес 95 кг, рост 165 см, ИМТ 34,9 кг/м²). Подкожно жировая клетчатка была развита избыточно, однако распределена относительно равномерно, матронизм отсутствует, периферических отеков нет (рис. 3). При поступлении обращало на себя внимание повышение АД до 160/110 мм рт. ст., несмотря на самостоятельное возобновление антигипертензивной терапии эналаприлом 20 мг/сут. Показатели гликемии на фоне комбинированного лечения метформином и препаратами инсулина ультракороткого и пролонгированного действия в пределах 6,0–10,0 ммоль/л.

По результатам проведенного гормонального обследования данных за рецидив эндогенного гиперкортицизма не получено (уровень кортизола крови утром на фоне приема 25 мг/сут гидрокортизона ацетата 163,5 нмоль/л). Достоверных признаков наличия аденомы гипофиза согласно МР-картине не выявлено (рис 4).

Таблица 2

Динамика гормональных показателей после трансназальной аденомэктомии							
Показатели	Референсные значения	До операции	1-е сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки
АКТГ, утро (пг/мл)	7–66		58,72	55,3			
АКТГ, вечер (пг/мл)	0–30	82,45			44,45		
Кортизол крови, утро (нмоль/л)	123–626		1013	267			28,92
Кортизол крови, вечер (нмоль/л)	46–270	730,4			121,8		
Кортизол слюны, вечер (нмоль/л)	0,5–9,4	18,55			3,53		
Кортизол св, сут, мочи (нмоль/сут)	60–413	1502,08				30	

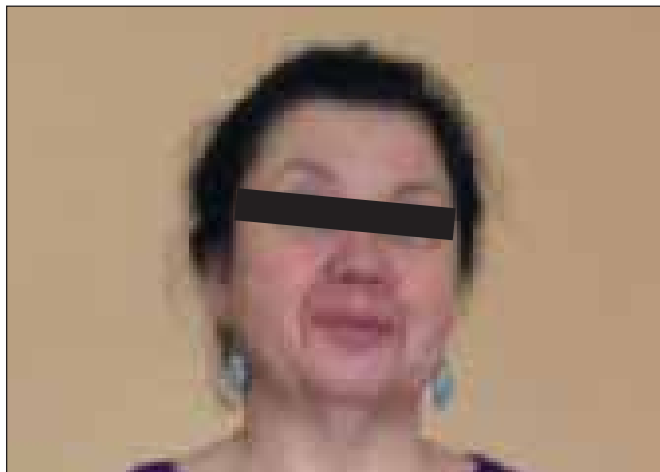


Рис. 3. Внешний вид пациентки через 6 месяцев после оперативного лечения.

Однако показатели липидного обмена находились выше целевых значений (общий холестерин 5,12 ммоль/л, ЛПНП 3,0 ммоль/л). По данным рентгенологических методов исследования выявлен остеопороз грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, максимальное снижение минеральной плотности кости $-2,5$ SD по Т-критерию в L1, артроз суставов нижних конечностей.

В связи с наличием артериальной гипертензии, гипергликемии была проведена коррекция глюкокортикоидной терапии: доза гидрокортизона ацетата (Кортеф) уменьшена до 15 мг/сут. При попытке полной отмены приема препарата было отмечено ухудшение общего самочувствия больной в виде общей слабости и утомляемости, получены неудовлетворительные показатели свободного кортизола суточной мочи (58 нмоль/сут), в связи с чем принято решение о необходимости постоянной заместительной терапии в скорректированной дозе.

Принимая во внимание высокие показатели АД пациентки, была возобновлена трехкомпонентная антигипертензивная терапия (БМК + бета-блокаторы + ингибиторы АПФ), инициирован прием статинов. При достижении стабильных уровней гликемии

на фоне соблюдения принципов диетического питания был произведен переход на пероральную сахароснижающую терапию с использованием метформина в дозе 2000 мг/сут, ингибитора ДПП-4 (саксаглиптин) и ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (дапаглифлозин) в сочетании с введением инсулина пролонгированного действия — гларгина (Лантус). На фоне лечения достигнуты целевые значения АД (130–140/70–80 мм рт. ст.) и глюкозы крови (5,0–8,0 ммоль/л).

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует вялотекущий, «тлеющий» гиперкортицизм с длительным периодом (до нескольких лет) относительно удовлетворительного самочувствия пациентки. Сложность распознавания подобного состояния была обусловлена наличием декомпенсированного СД с множественными осложнениями (непролиферативная ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая дистальная периферическая полинейропатия, периферическая ангиопатия нижних конечностей), что потребовало проведения дифференциальной диагностики с псевдокушингоидным синдромом. Нарушение углеводного обмена могло иметь как вторичный вследствие гиперкортицизма, так и первичный характер, когда болезнь Иценко-Кушинга внесла вклад в усиление тяжести ранее развившегося диабета. Разграничение органического и функционального гиперкортицизма представляет собой непростую задачу и крайне необходимо, так как раннее выявление и правильно выбранная тактика лечения позволяют предотвратить развитие тяжелых осложнений этих эндокринных заболеваний.

В приведенном примере составляющие метаболического синдрома (артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет) не получили обратного развития после устранения гиперкортизолеми. Несмотря на недостаточность функции надпочечников в послеоперационном периоде ни показатели гликемии, ни уровень АД не достигли целевых зна-

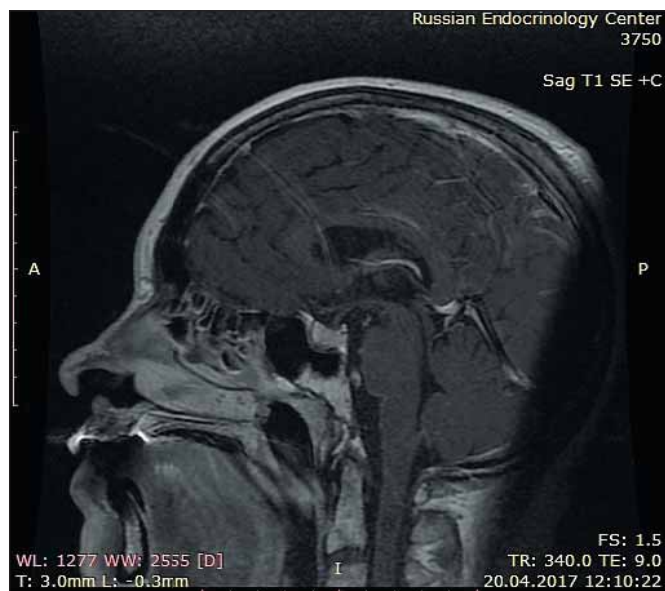


Рис. 4. Данные МР-исследования головного мозга через 6 месяцев после оперативного лечения.

чений, что потребовало модификации проводимой терапии. Это согласуется с данными зарубежных исследований, по результатам которых только 0,9% прооперированных пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и ассоциированным с ней диабетом достигли значительного улучшения контроля гликемии, снижения массы тела и уровня АД [8].

Как известно, больные СД имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Сопутствующая артериальная гипертензия дополнительно увеличивает вероятность неблагоприятных кардиоваскулярных событий в несколько раз.

В последнее время активно разрабатываются лекарственные препараты, не только эффективно снижающие уровень глюкозы крови, но и обладающие прямым протективным действием на органы-мишени. Одними из них являются ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ИДПП-4). Основной механизм действия глиптинов заключается в препятствии быстрой деградации инкретиновых гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и гастроинтестинальный пептид (ГИП), а также других цитокинов, хемокинов, нейропептидов, ростовых факторов, участвующих в различных патофизиологических процессах. Повышение плазменной концентрации ГПП-1 способствует секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы и подавляет выделение глюкагона альфа-клетками, дополнительными эффектами являются замедление опорожнения желудка, усиление чувства насыщения. Посредством влияния через различные сигнальные пути ИДПП-4 оказывают цитопротективное действие на печень, почки, сердце, нервную систему, сетчатку глаза. Недавние разработки продемонстрировали возможность использования ИДПП-4 в лечении сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при СД. Так, *in vitro* и в преclinical исследованиях показано, что глиптины способствуют регенерации эндотелия в поврежденных сосудах, коррекции дислипидемии, препятствуют развитию атеросклероза [9, 10].

Другая недавно одобренная группа лекарственных средств — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транс-

портера 2 типа. Наличие кардио-, вазопротективных и гипотензивных эффектов в дополнение к выраженному гипогликемическому действию делает их препаратами выбора у значительного числа пациентов. Блокируя реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах, они приводят к дефициту калорий, снижению веса, уменьшению абдоминальной и общей подкожно-жировой клетчатки, кровяного давления и риска сердечно-сосудистых осложнений [11]. Таким образом, не случайно саксаглиптин и дапаглифлозин составили основу терапии данной пациентки. Комбинация препаратов с метформином в максимальной дозировке, способствующим снижению инсулинорезистентности, дает надежду на отмену инсулинотерапии и повышение качества жизни больной.

Заключение

Болезнь Иценко-Кушинга и СД 2 типа порой имеют схожую клиническую картину, что затрудняет своевременную диагностику эндогенного гиперкортицизма. Наличие нарушений углеводного обмена, особенно в сочетании с другими проявлениями данного нейроэндокринного заболевания, такими как диспластическое ожирение, плохо контролируемая артериальная гипертензия и др., диктует необходимость исключения его вторичного характера. В свою очередь, достижение удовлетворительного послеоперационного результата в отношении кортикотропиномы не всегда приводит к регрессу сформировавшихся осложнений. Отсутствие нормализации показателей гликемии, липидного обмена, артериального давления ставит пациентов в группу высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшем и диктует необходимость тщательного динамического контроля специалистами. Для достижения компенсации СД у коморбидных больных стоит рассмотреть терапию препаратами нового поколения (ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа), при необходимости в сочетании с другими лекарственными средствами.

Литература

1. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Федеральные клинические рекомендации // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 55-77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77.] doi: 10.14341/prob201561255-77.
2. Александров А.А., Марова Е.И., Бельченко Л.В., Жимирикина М.Л. Гиперкортицизм: заболеваемость, смертность и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Врач. — 2007. — № 5. — с. 14-16. [Aleksandrov AA, Marova EI, Bel'chenko LV, Zhimirikina ML. Giperkortitsizm: zaboлеваemost', smernost' i faktory riska razvitiya serdechno-sosudistykh zabolovaniy. *Vrach*. 2007;(5):14-16.]
3. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular Risk In Cushing's Syndrome. *Pituitary*. 2005;7(4):253-256. doi: 10.1007/s11102-005-1172-7.
4. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2):188-194. doi: 10.1007/s11102-015-0645-6.
5. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. *Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management*. *Journal of Neurosurgery*. 2017;126(2):404-417. doi: 10.3171/2016.1.jns152119.
6. Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, et al. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *European Journal of Endocrinology*. 2013;170(2):311-319. doi: 10.1530/eje-13-0754.
7. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(3):632-642. doi: 10.1210/jc.2010-1942.
8. Steffensen C, Pereira AM, Dekkers OM, Jørgensen JOL. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(6):R247-R253. doi: 10.1530/eje-16-0434.
9. Bae EJ. DPP-4 inhibitors in diabetic complications: role of DPP-4 beyond glucose control. *Archives of Pharmacal Research*. 2016;39(8):1114-1128. doi: 10.1007/s12272-016-0813-x.
10. Remm F, Franz W-M, Brenner C. Gliptins and their target dipeptidyl peptidase 4: implications for the treatment of vascular disease. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2016;2(3):185-193. doi: 10.1093/ehjcvp/pw044.
11. Chrysant SG. Promising cardiovascular and blood pressure effects of the SGLT2 inhibitors: a new class of antidiabetic drugs. *Drugs of Today*. 2017;53(3):191. doi: 10.1358/dot.2017.53.3.2555985.

Информация об авторах [Authors Info]

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, ScD]; Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [Address: 11, Dm. Ulyanov street, Moscow, 117036 Russian Federation]; eLibrary SPIN: 2958-5555
Email: dzeranovaalk@yandex.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна, ординатор.[Ekaterina E. Bibik, residence]. Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 6912-6331. Паневин Тарас Сергеевич [Taras S. Panevin]; eLibrary SPIN: 7839-3145. Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н. [Andrey Yu. Grigor'ev, Sc.D.]; eLibrary SPIN: 8910-8130.

Цитировать:

Дзеранова Л. К., Бибик Е. Е., Пигарова Е. А., и др. Дифференциальная диагностика и лечение сахарного диабета на фоне болезни Иценко-Кушинга. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 2 — С.53-58. doi: 10.14341/OMET2017253-58

To cite this article:

Dzeranova LK, Bibik EE, Pigarova EA, et al. Differential diagnosis and treatment of diabetes mellitus associated with Cushig's disease. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):53-58. doi: 10.14341/OMET2017253-58