

УДК 616.45:616-039.11+616-056.24/039.75-008.64  
DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2019-1-18>

# Скринінг субклінічного синдрому Кушинга у пацієнтів з ожирінням і порушенням вуглеводного обміну



**О. Е. Третьак, Л. В. Щекатурова**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Одноцентрове дослідження — фрагмент науково-дослідної роботи відділу нейроендокринології і клінічної ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії «Скринінг та діагностика субклінічного синдрому Кушинга» (номер державної реєстрації 0116U003042).

## ВСТУП

За даними провідних дослідників, субклінічний синдром Кушинга (СК) присутній у 2—3 % пацієнтів з ожирінням, 11 % пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [3]. Ступінь клінічних проявів СК, патогенетичним чинником якого є гіперкортизолемія, у пацієнтів із метаболічними порушеннями у вигляді ожиріння, цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії можуть бути обумовлені змінною активністю ферменту 11 $\beta$ -hydroxysteroid дегідрогенази 1 типу, та, як наслідок, підвищеним перетворенням кортизолу в кортизон чи з поліморфізмом глюкокортикоїдного рецептора, який виявляє різну чутливість. Ці фактори можуть пояснити, чому не всі пацієнти з гіперкортизолемією демонструють зовнішні ознаки СК [4]. Водночас наукові дослідження демонструють підвищений рівень смертності від серцево-судинних захворювань у пацієнтів із підтвердженим СК [5, 6], а ремісія після оперативних втручань у більшості пацієнтів доведена, у тому числі в попередніх дослідженнях авторів [7, 8]. Це обумовлює доцільність скринінгу в пацієнтів із ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією. Особливістю виконання скринінгу на наявність субклінічного

синдрому Кушинга (СКК) серед пацієнтів з ожирінням є необхідність диференційної діагностики стану, коли надмірна маса тіла не є проявом ендогенної гіперкортизолемії, а позитивні скринінгові тести є наслідком надмірної кількості жирової тканини, особливо серед пацієнтів із вісцеральним ожирінням. Надлишкова маса тіла, як і некомпенсований цукровий діабет, може бути причиною так званого псевдо-Кушинга синдрому — стану функціональної гіперкортизолемії за відсутності клінічного СК [9]. Причиною псевдо-Кушинга синдрому можуть бути психічні захворювання, у тому числі депресія та порушення харчової поведінки. У наукових роботах доведено, що добова екскреція кортизолу корелює з об'ємом вісцерального жиру та ступенем абдомінального ожиріння [10], а підвищена секреція кортизолу у відповідь на стимуляцію АКТГ наявна у пацієнтів з абдомінальним ожирінням [11]. Стан стресу також може виявляти несприятливий метаболічний ефект через кортизол, активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі з підвищенням секреції кортизолу більш поширена в популяціях пацієнтів із депресією [12, 13]. З огляду на поширеність ожиріння і пов'язаних з ним метаболічних

Третьак Олена Едуардівна, мол. наук. співр. відділу нейроендокринології та загальної ендокринології. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: [tretyak3@gmail.com](mailto:tretyak3@gmail.com);  
Щекатурова Люція В'ячеславівна, ст. наук. співр. відділу нейроендокринології та загальної ендокринології. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А.

ускладнень, психосоматичних розладів, клініцистам необхідний ефективний інструмент диференціальної діагностики цих станів.

**Мета роботи** — дослідити розповсюдженість субклінічного ендogenous гіперкортицизму та ефективність методів скринінгу субклінічного синдрому Кушинга (ССК) у пацієнтів з ожирінням без ускладнень та в поєднанні з порушенням вуглеводного обміну. Для досягнення мети вирішувалися наступні задачі: 1) виконання лабораторного скринінгу субклінічного гіперкортицизму у пацієнтів досліджуваних груп; 2) визначення інформативності лабораторних показників для підтвердження/виключення ССК серед пацієнтів вказаних категорій; 3) обґрунтування показань та обмежень для проведення системного скринінгу. При цьому слід вважати, що критерієм остаточного підтвердження діагнозу ССК є не позитивний результат лабораторних тестів, а наявність вилікування/ремісії клінічних синдромів СК після усунення гіперкортизолемії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Загальноклінічні (опитування, анамнез, фізикальний огляд); лабораторні дослідження включали визначення електролітів крові за допомогою іоно-селективного електроду, кортизолу, альдостерону крові методом електрохемилюмінесцентного аналізу на автоматичному аналізаторі Імуноаналізатор-фотометр Cobas e 411 фірми Roche Diagnostics, Німеччина, з використанням реактивів Roche Diagnostics, Німеччина. Адренкортикотропний гормон (АКТГ), ренін у плазмі визначали методом імуноферментного аналізу на апараті iEMS Reader MF&MULTISKAN фірми ThermoLabsystems, Фінляндія, із використанням реактивів Biomerica Inc, США; кортизол в добовій сечі — методом імуноферментного аналізу на апараті iEMS Reader MF&MULTISKAN фірми ThermoLabsystems, Фінляндія, з використанням реактивів Алькорбіо, РФ; глікований гемоглобін визначали методом високошвидкісної рідинної хроматографії на аналізаторі «BIO-RAD D-10» за допомогою реактивів «BIO-RAD». МСКТ надниркових залоз виконувалося за допомогою томографа Toshiba Corporation моделі AQUILLION; статистичні методи параметричні та непараметричні. Перевірка нормальності розподілу досліджуваних параметрів виконувалася за допомогою W-критерію Shapiro-Wilktest. Для нормального розподілу використовувався критерій Стьюдента, порівняння більшості

Таблиця 1

**Демографічні та клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів з ожирінням без порушень вуглеводного обміну**

	Група пацієнтів з ожирінням (n = 80)
Стать (% чол.)	25
Вік, роки	33,1 (11,15)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,5 (31,8—37,7)
Морбідне ожиріння, n/%	8/7,1
Наявність АГ, n/%	22/50

значень у незалежних групах виконано за допомогою U-критерію Mann—Whitney. Усі статистичні методи аналізу оцінювалися при заданому пограничному значенні помилки першого порядку не більше 5 % —  $p < 0,05$ . Діагностичну цінність визначали за допомогою ROC (Receiver Operating Characteristic) із побудовою відповідних характеристичних кривих і з розрахунком площі під кривими (Area Under the Curve — AUC), згідно показників якої оцінювали якість моделі. Найбільше значення AUC характеризувало найвищу діагностичну цінність показника і Youden's індекс. Статистичний аналіз даних проводили з використанням ресурсу The Interactive Statistical Pages (StatPages.org) та за допомогою програми SPSS, версія 23.0 для Windows.

## Об'єкт дослідження

Клінічна група пацієнтів з ожирінням і порушенням вуглеводного обміну різного ступеня, включених у скринінг, становила 112 осіб. Спочатку автори ставили завдання дослідити групи пацієнтів із надмірною масою тіла та порушенням вуглеводного обміну окремо. Проте в ході статистичної обробки з'ясувалося, що серед включених до групи 32 пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну в абсолютній більшості індекс маси тіла (ІМТ) перевищував 30 кг/м<sup>2</sup>, у 4 пацієнтів був у діапазоні надлишкової маси тіла. У результаті проаналізовано групи пацієнтів з ожирінням — із порушенням вуглеводного обміну та без нього. Група без метаболічних порушень включала 80 пацієнтів, група пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну — 32 пацієнтів, з них 2 мали порушення толерантності до вуглеводів, 30 — цукровий діабет 2 типу різного ступеня тяжкості й тривалості захворювання. Критеріями виключення були вагітність, екзогенний прийом стероїдів, антидепресантів, зловживання алкоголем, хронічне захворювання нирок зі зниженням швидкості

Таблиця 2

Демографічні та клініко-лабораторні характеристики пацієнтів за результатами 1 етапу діагностики ССК в групі пацієнтів із надлишковою масою тіла без порушень вуглеводного обміну

	ССК виключено (n = 77)	ССК підтверджено (n = 3)	p
Вік, роки	33,1 (10,9)	33,3 (14,9)	0,968
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34 (31,2—37)	36	0,356
АКТГ, пг/мл	19 (6,64)	40 (28,7)	0,001
Добова екскреція кортизолу, мкг/24 год	213* (184—292,8)	480	0,011
Кортизол крові (нічна дексаметазонова проба), мкг/дл	0,8* (0,6—1,15)	3,9	0,004

Примітка. \* Ненормальний розподіл, порівняння по Mann—Whitney.

клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/м<sup>2</sup>, важке соматичне захворювання в стані декомпенсації. Лабораторні дослідження скринінгу й підтвердження ендогенного гіперкортицизму виконувалися згідно рекомендацій діагностики синдрому Кушинга Європейського ендокринологічного товариства [1, 2]. На першому етапі всім пацієнтам виконана нічна супресивна проба з дексаметазоном 1 міліграм (нічна дексаметазонова проба, НДП). Критерієм виключення субклінічного ендогенного гіперкортицизму є набуте значення кортизолу натщесерце після НДП < 1,8 мкг/дл. Пацієнтам із показником кортизолу після НДП ≥ 1,8 мкг/дл проводилися дослідження другого етапу — вимір добової екскреції вільного кортизолу та визначення АКТГ плазми о 8-й год. Рішення про виконання візуалізаційних досліджень — КТ або МРТ для визначення структурних змін надниркових залоз приймалося при лабораторному підтвердженні автономної секреції кортизолу на підставі відповідності лабораторних показників пацієнта одному з наступних критеріїв:

1) рівень кортизолу на фоні НДП ≥ 1,8 мкг/дл < 3,0 мкг/дл, АКТГ < 10 пг/мл і добова екскреція кортизолу, вища за референтні значення; 2) кортизол на фоні НДП ≥ 3 мкг/дл < 5,0 мкг/дл і АКТГ < 10 пг/мл або добова екскреція кортизолу, вища за референтні значення; 3) рівень кортизолу на фоні НДП ≥ 5,0 мкг/дл.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Усі 112 пацієнтів із надлишковою масою тіла обстежені відповідно до затвердженого алгоритму [14]. Результати лабораторних досліджень 80 пацієнтів із ожирінням без порушень вуглеводного обміну представлені в таблиці 1. Середній вік пацієнтів, із яких 25 % чоловіків, становив 33 роки, медіана ІМТ 34,5 кг/м<sup>2</sup> (міжквартильний інтервал 31,8—37,75), у т. ч. морбідне ожиріння (ІМТ більше 40 кг/м<sup>2</sup>) мало місце у 8 осіб (7,1 %), АГ присутня у половини пацієнтів.

Результати 1, 2 етапів дослідження дозволили виключити ССК у 77 пацієнтів. У 3 пацієнтів, що становило 3,8 %, за даними лабораторних показників, підтверджена гіперкортизолемія. Згідно з отриманими даними, виконані додаткові дослідження – МРТ гіпофіза (пацієнтці з підтвердженим ССК на тлі ожиріння та аменореї та враховуючи підвищення АКТГ до 46 пг/мл виконано МРТ гіпофіза, верифіковано синдром Кушинга АКТГ-залежний, мікроаденома гіпофізу). Двом пацієнтам (чоловік і жінка) з показниками кортизолу після нічної дексаметазонової проби ≤ 1,8 ≥ 5 мкг/дл, рівнем АКТГ в діапазоні референтних значень та підвищеним рівнем добової екскреції кортизолу для виключення функціональної гіперкортизолемії виконана мала дексаметазонова проба (проба Лідла) — прийом 4 мг дексаметазону протягом

Таблиця 3

Демографічні та клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів із ожирінням та порушенням вуглеводного обміну

	Група пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну (n = 32)
Стать (% чол.)	43,7
Вік, роки	52,8 (9,78)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	35* (31—39)
Морбідне ожиріння, n/%	6/18,7
Наявність АГ, n/%	29/90,6

Примітка. \* Ненормальний розподіл, порівняння по Mann-Whitney.

Таблиця 4

Демографічні та клініко-лабораторні характеристики пацієнтів за результатами діагностики ССК в групі пацієнтів з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну

	ССК виключено (n = 27 )	ССК підтверджено (n = 5)	p
Вік, роки	52,7 (10,36)	53,4 (8,06)	0,869
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34* (31—38)	36 (33—40,7)	0,171
АКТГ, пг/мл	23,5 (6,73)	11,4 (5,77)	< 0,001
Добова екскреція кортизолу, мкг/24 год	210* (314,6)	367,6 (195—516)	0,077
Кортизол крові натще (нічна дексаметазонова проба), мкг/дл	0,9* (0,6—1,2)	3,38*(2,4—5,8)	< 0,001

Таблиця 5

Порівняльна характеристика груп пацієнтів з ожирінням і пацієнтів з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну

	Ожиріння (n = 80 )	Ожиріння ускладнене (n = 32)	p
Вік, роки	33,1 (11,2)	52,9 (9,8)	< 0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,5* (31,8—37,8)	35* (31—39)	0,972
АКТГ, пг/мл	22,4* (13,9)	20,1* (8,3)	0,055
Добова екскреція кортизолу, мкг/24 год	250* (186,1—401,8)	253,8* (129,1)	0,077
Кортизол крові натще (нічна дексаметазонова проба), мкг/дл	0,9* (0,6—1,4)	1,13* (0,87—1,96)	0,075
ССК підтверджений лабораторно, %	3,7	15,6	
ССК підтверджений операція, %	2,5	6,25	

Таблиця 6

Порівняльна характеристика груп пацієнтів з ожирінням і пацієнтів з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну з підтвердженням ССК

	Ожиріння (n = 3)	Ожиріння ускладнене (n = 5)	p
Вік, роки	33,9 (14,98)	53,4 (9,8)	< 0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	36	36 (33—40,7)	0,972
АКТГ, пг/мл	40(28,7)	11,4* (5,8)	< 0,001
Добова екскреція кортизолу, мкг/24 год	480	367,6 (195—516)	0,078
Кортизол крові натще (нічна дексаметазонова проба), мкг/дл	3,9	3,38* (2,4—5,8)	0,171

2 діб. Проба виконувалася з інтервалом у 4 тижні від попереднього дослідження для виключення помилково негативних результатів. В одному випадку показник кортизолу знизився до 1,2 мкг/дл, хибно-позитивний результат нічної дексаметазонової проби був обумовлений функціональною гіперкортизолемією, яка є наслідком синдрому апное/гіпноє середнього ступеня тяжкості на тлі ожиріння 2 ступеня, пацієнту пропонувано патогенетичне лікування. У другому випадку в результаті дводенної проби рівень кортизолу залишився під-

вищеним — 3,1 мкг/дл. За даними МСКТ, верифіковано аденому надниркової залози справа, імовірно кортикостерому, рекомендовано оперативне лікування. Результати лабораторних досліджень представлені в таблиці 2.

У групу пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну включено 32 людини, з них 43 % — чоловіки. Середній вік пацієнтів 52,5 роки, АГ наявна у 90 % пацієнтів, морбідне ожиріння мали 6 пацієнтів. Дані клінічних та лабораторних досліджень представлені у таблицях 3, 4.

Характеристики діагностичної ефективності клінічних та лабораторних показників як маркерів субклінічного СК у пацієнтів з ожирінням і наявністю метаболічних ускладнень (ЦД2, АГ)

Показник	COP	Se, % (95 % ДИ)		Sp,%AUC (95 % ДИ) (95% ДИ)
АКТГ, пг/мл	9,1	81	70	0,695
Кортизол крові натще (нічна дексаметазонова проба) мкг/дл	1,9	90	95	0,976
Добова екскреція кортизолу, мкг/24 год	334,7	6278		0,71
Наявність двох метаболічних ускладнень ожиріння	—	55	86	0,689

Примітка. Se – чутливість, Sp – специфічність, COP (cut off point) точка поділу, AUC, площа під кривою.

За результатами лабораторних досліджень, у 5 пацієнтів підтверджена гіперкортизолемія. Достовірними у порівнянні з групою пацієнтів без ССК є показник кортизолу після НДП 3,38 мкг/дл (2,4—5,8) та рівень АКТГ 11,4 пг/мл. За даними МСКТ, у всіх пацієнтів мали місце структурні зміни надниркових залоз: одностороння аденома — 1 випадок, у 4 випадках — гіперплазія, в одному з них — двостороння макронодулярна. Рішення про доцільність оперативного лікування приймалось на підставі віку пацієнта, ступеня тяжкості СД 2, АГ і наявності ускладнень, а також рівня АКТГ як другого за значимістю показника для підтвердження гіперкортизолемії лабораторно за результатами інших досліджень [14, 15]. У результаті скринінгу 32 пацієнтів досліджуваної групи двом з них було рекомендоване оперативне лікування в обсязі однієї адреналектомії, яке виконано у хірургічному відділенні УНПЦЕХ. Подальше спостереження (1 рік) свідчить

про ефективність оперативного лікування у вигляді стабілізації артеріального тиску, зниження маси тіла, поліпшення глікемічного контролю. У всіх випадках гіперплазії наднирників рекомендовано спостереження в динаміці, компенсація метаболічних ускладнень із повторним обстеженням функції наднирників через 6—12 міс.

У результаті скринінгу серед пацієнтів з ожирінням без порушень вуглеводного обміну ССК виявлено у 3 пацієнтів з 80, тобто в 3,7 % випадків, підтверджено — у 2 (2,5 %). При цьому частота виявлення ССК в групі старшого віку з наявністю СД і поширеністю АГ 90 % становила 15,6 % (за даними лабораторних досліджень у 5 випадках), підтверджений післяопераційним спостереженням у 2 випадках, що складає 6,25 %.

При порівнянні об'єктивних показників пацієнтів двох груп із підтвердженим ССК достовірною різницею за віком і рівнем АКТГ (за рахунок наявності в

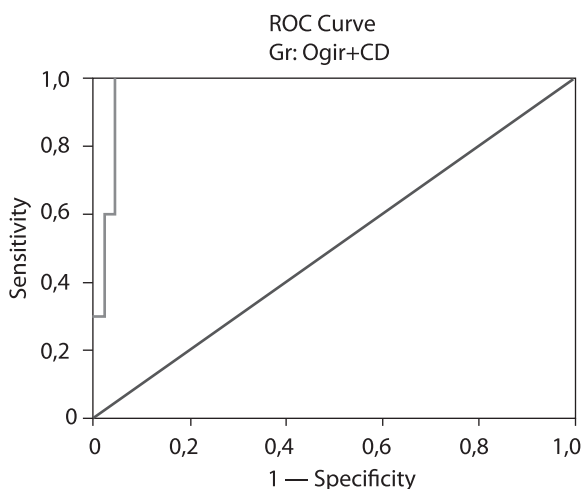


Рис. 1. Receiver operating characteristic curve для діагностики ССК, кортизол крові натще (нічна дексаметазонова проба) мкг/дл

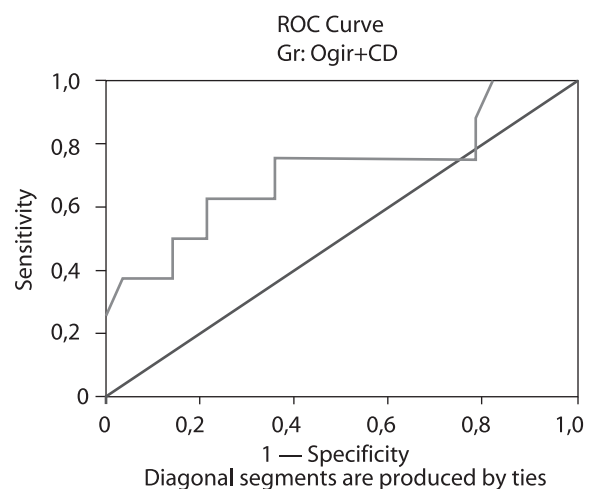
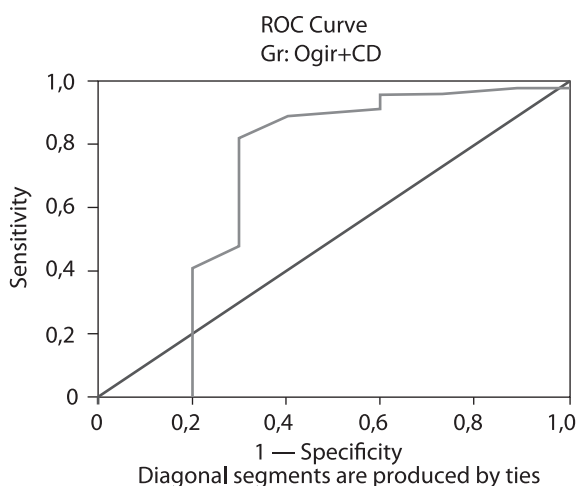


Рис. 2 Receiver operating characteristic curve для діагностики ССК, добова екскреція кортизолу, мкг/24 год



**Рис. 3.** Receiver operating characteristic curve для діагностики ССК, рівень АКТГ натще, пг/мл

групі ожиріння пацієнтки з АКТГ-залежним СК), при цьому поширеність ССК в групі пацієнтів із метаболічними розладами вище в 5 разів, усі пацієнти з підтвердженням ССК мали як мінімум три патологічних синдроми: ожиріння, ЦД 2 і АГ. Тому об'єктивним показником наявності у пацієнта підвищеного ризику ССК є комбінація клінічних та лабораторних ознак.

Діагностичну цінність лабораторних показників для пацієнтів із підтвердженням ССК, визначених за допомогою ROC-аналізу, демонстровано у таблиці 7 та рисунках 1, 2, 3.

Згідно отриманих даних, у діагностиці ССК в групі пацієнтів з ожирінням, ускладненим цукровим діабетом 2 типу та наявністю АГ, показник кортизолу після НДП має найбільшу чутливість та специфічність у порівнянні з показниками АКТГ натще та добової екскреції кортизолу. Слід зауважити, що в групі не було пацієнтів із АКТГ-залежним СК.

При обстеженні групи пацієнтів з ожирінням, неускладненим та в поєднанні з метаболічними порушеннями, група пацієнтів без ускладнень є логічно молодшою, дослідження демонструє поширеність ССК 2,5 %, при цьому в одному випадку гіперкортизолемія була обумовлена гіпофізарним СК. За наявності одного метаболічного порушення у пацієнтів молодого віку (до 40 років), помилково позитивні значення нічного дексаметазонавого тесту складають 2 %, при цьому найкращим тестом для диференційної діагностики є дводенна дексаметазонава проба (4 мг), що відповідає

даним рекомендаціям із діагностики СК у популяції [1]. Серед пацієнтів із метаболічними порушеннями у вигляді ЦД 2 та АГ поширеність 15,6 % (за даними лабораторних досліджень у 5 випадках) підтверджена післяопераційним спостереженням у 2 випадках, що складає 6,25 %. Останній показник треба визнати більш достовірним, тобто тільки стан раннього післяопераційного гіпокортицизму чи клінічна ремісія метаболічних порушень може вважатися остаточним підтвердженням наявності ССК.

## ВИСНОВКИ

Прихована гіперкортизолемія виявлена методом скринінгових досліджень у 15,6 % пацієнтів з ожирінням, ускладненим АГ і ЦД2, за даними виконаних оперативних втручань показник становить 6,25 %.

Поширеність ССК серед пацієнтів молодого віку з ожирінням без метаболічних ускладнень становить 3,7 %, підтверджений у 2,5 %.

При скринінгу пацієнтів молодого віку з ожирінням помилково-позитивне значення кортизолу на тлі НДП становить 2 %, найкращим діагностичним тестом для виключення функціональної гіперкортизолемії (псевдо-Кушинга синдром) є дводенна проба з дексаметазоном 4 мг.

*Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.*

**Участь авторів:** обстеження пацієнтів, збір даних первинної документації, статистичний аналіз, написання розділів щодо результатів дослідження, формування висновків — О. Е. Третяк; розроблення дизайну дослідження, виконання обстеження пацієнтів, написання вступу, опис методів дослідження, формування висновків — Л. В. Щекатурова.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2008; 93(5):1526-1540.
2. Henning Dralle, John Newell-Price, Antoine Tabarin et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Euro J Endocrinol.* 2016; 175(2):1-34.
3. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical Epidemiology.* 2015;7:281-293.

4. Veilleux A, Rheume C, Daris M, Luu-The V, Tchernof A. Omental adipose tissue type 1 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase oxo reductase activity, body fat distribution, and metabolic alterations in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3550-35 57.
5. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34: 327-339.
6. Dalmazi DI, Vicennati G, Garelli V et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;86:882-889.
7. Черенько СМ, Третяк ОЕ, Товкай ОА. Адrenокортикотропін-незалежна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз (АИМАН): огляд проблеми та перший клінічний досвід в Україні. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2016;2(54):85-93. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(54\).2016.75983](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(54).2016.75983).
8. Bourdeau I, Bar DC, Nö LB, fetal. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(5):1949-1954.
9. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet (London, England).* 2001;357(9258):783-791.
10. Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Bjorn- torp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism.* 1992;41:882-886.
11. Debono M, Prema A, JB Hughes T, Bull M, JRoss R. Visceral Fat Accumulation and Postdexamethasone Serum Cortisol Levels in Patients With Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;182(4):2012-2026
12. Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol.* 2007;165:828-837.
13. Pasquali R, Anconetani B, Chattat R et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneous obesity: effects of the corticotropin-releasing factor / arginine-vasopressin test and of stress. *Metabolism.* 1996;45:351-356.
14. Черенько СМ, Третяк ЕЭ, Скрининг субклинического синдрома Кушинга у пациентов с артериальной гипертензией. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2018;1(61):25-32. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(61\).2018.126905](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(61).2018.126905).
15. Lee SH, Song KH, Park S et al. New diagnostic criteria for

subclinical hypercortisolism using postsurgical hypocortisolism: the Co-work of Adrenal Research study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(1):10-18.

## РЕЗЮМЕ

### Скринінг субклінічного синдрому Кушинга у пацієнтів з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну

**О. Е. Третяк, Л. В. Щекатурова**

**Мета роботи** — визначення поширеності субклінічного синдрому Кушинга (СК) серед пацієнтів з ожирінням окремо та в поєднанні з порушенням вуглеводного обміну й діагностичної цінності клініко-лабораторних показників, які використовуються для діагностики субклінічного СК.

**Матеріали та методи.** У групу скринінгу СК включено 112 пацієнтів із надлишковою масою тіла, які обстежені відповідно до затвердженого алгоритму. Медіана ІМТ становила 34,5 кг/м<sup>2</sup>, морбідне ожиріння мали 8 осіб (7,1 %), чоловіки становили 25 %, середній вік 33 роки, АГ була присутня в половини пацієнтів. Група пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну становила 32 особи, з них 43 % чоловіки. Середній вік пацієнтів — 52,5 роки, при цьому АГ була присутня у 90 % пацієнтів, морбідне ожиріння мало місце у 6 пацієнтів.

**Результати та обговорення.** Прихована гіперкортизолемія виявлена методом скринінгових досліджень у 15,6 % пацієнтів з ожирінням, ускладненим АГ і ЦД2, за даними виконаних оперативних втручань та післяопераційного нагляду показник становить 6,25 %. Поширеність субклінічного СК серед пацієнтів молодого віку з ожирінням без метаболічних ускладнень становить 3,7 %, що остаточно підтверджено функціональними методами та післяопераційним контролем у 2,5 %, при цьому АКТГ-залежні та АКТГ-незалежні форми рівномірно розподілені. Кортизол на тлі НДП кращий показник (у точці поділу СОР 1,9 мкг/дл чутливість 90 %, специфічність 95 %). Прогностично значущим компонентом діагностичної моделі є показник АКТГ, залежність буде зворотною — чим нижче рівень АКТГ, тим вище ймовірність наявності СК. Точка розподілу — 9,1 пг/мл, чутливість у точці поділу — 81 %, специфічність — 70 %, при цьому даний діагностичний показник не може бути застосовано при підозрі на АКТГ-залежний СК. При скринінгу пацієнтів молодого віку з ожирінням помилково-позитивне значення кортизолу на тлі НДП становить 2 %, найкращим діагностичним тес-

том для виключення функціональної гіперкортизолемії (псевдо-Кушинг синдром) є дводенна проба з дексаметазоном 4 мг.

**Висновки.** Прихована гіперкортизолемія виявлена методом скринінгових досліджень у 15,6 % пацієнтів з ожирінням, ускладненим АГ і ЦД2 та у 3,7 % серед пацієнтів молодого віку із ожирінням без метаболічних ускладнень. При скринінгу пацієнтів молодого віку з ожирінням помилково-позитивне значення кортизолу на тлі НДП становить 2 %, найкращим діагностичним тестом для виключення функціональної гіперкортизолемії (псевдо-Кушинг синдром) є дводенна проба з дексаметазоном 4 мг.

**Ключові слова:** ожиріння, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, субклінічний синдром Кушинга, кортизол, АКТГ.

## РЕЗЮМЕ

**Скринінг субклінічного синдрому Кушинга у пацієнтів з ожирінням і порушенням вуглеводного обміну**

*Е. Е. Третьак, Л. В. Щекатурова*

**Цель работы** — определение распространенности субклинического синдрома Кушинга (СК) среди пациентов с ожирением изолированно и в сочетании с нарушением углеводного обмена и диагностической ценности клинико-лабораторных показателей, которые используются для диагностики субклинического СК.

**Материалы и методы.** В группу скрининга СК включены 112 пациентов с избыточной массой тела, которые обследованы в соответствии с утвержденным алгоритмом. Медиана ИМТ составляла 34,5 кг/м<sup>2</sup>, морбидное ожирение наблюдалось у 8 пациентов (7,1 %), среди которых мужчины составляли 25 %, средний возраст — 33 года, АГ присутствовала у половины пациентов. Группа пациентов с нарушением углеводного обмена составляла 32 человека, из них 43 % мужчины. Средний возраст пациентов 52,5 года, при этом АГ присутствовала у 90 % пациентов, морбидное ожирение имело место у 6 пациентов.

**Результаты и обсуждение.** Скрытая гиперкортизолемия обнаружена с помощью метода скрининговых исследований у 15,6 % пациентов с ожирением, усложненным АГ и ЦД2. По данным выполненных оперативных вмешательств и послеоперационного наблюдения, показатель составляет 6,25 %. Распространенность субклинического СК

среди пациентов молодого возраста с ожирением без метаболіческих осложнений составляет 3,7 %, окончательно подтверждено функциональными методами и послеоперационным контролем в 2,5 %, при этом АКТГ-зависимые и АКТГ-независимые формы распределены поровну. Кортизол на фоне НДП лучший показатель (в точке разделения СОР 1,9 мкг/дл чувствительность 90 %, специфичность — 95 %). Прогностически значимым компонентом диагностической модели является показатель АКТГ, зависимость будет обратной — чем ниже уровень АКТГ, тем выше вероятность наличия СК. Точка разделения — 9,1 пг/мл, чувствительность в точке разделения — 81 %, специфичность — 70 %, при этом данный диагностический показатель не может быть использован при подозрении на АКТГ-зависимый СК. При скрининге пациентов молодого возраста с ожирением ложно-позитивное значение кортизола на фоне НДП составляет 2 %, наилучшим диагностическим тестом для исключения функциональной гиперкортизолемии (псевдо-Кушинг синдром) является двухдневная проба с дексаметазоном 4 мг.

**Выводы.** Скрытая гиперкортизолемия выявлена методом скрининговых исследований у 15,6 % пациентов с ожирением, усложненным АГ, и ЦД2 и у 3,7 % пациентов молодого возраста с ожирением без метаболіческих осложнений. При скрининге пациентов молодого возраста с ожирением ложно-позитивное значение кортизола на фоне НДП составляет 2 %, наилучшим диагностическим тестом для исключения функциональной гиперкортизолемии (псевдо-Кушинг синдром) является двухдневная проба с дексаметазоном 4 мг.

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, субклинический синдром Кушинга, кортизол, АКТГ.

## SUMMARY

**Screening subclinical Cushing syndrome in patients with obesity and glucose metabolism impairment**

*O. E. Tretyak, L. V. Shchekaturova*

**Objective** — to determine the prevalence of subclinical Cushing syndrome (CS) among patients with obesity only and in combination with glucose metabolism impairment, and to assess diagnostic value of clinical laboratory tests used as diagnostics of subclinical CS.

**Materials and methods.** 112 patients with overweight were examined according to the approved algorithm in group of SK screening. The median of BMI was



34.5 kg/sq.m, 8 patients (7.1 %) had a morbid obesity, men comprised 25 %, mean age 33 years, hypertension was present in a half of patients. The group of patients with carbohydrate metabolism impairment consisted of 32 persons, 43 % men. Average age 52.5 years, hypertension was present in 90 % of patients, morbid obesity in 6 patients.

**Results and discussion.** Subclinical hypercortisolemia was found by method of screening investigations in 15.6 % of patients with obesity complicated by hypertension and DM2, according to subsequent operative treatment and postoperative observation the indicator comprised 6.25 %. The prevalence of subclinical CS among patients of a young age with obesity without metabolic complications was 3.7 %, and was finally confirmed with the functional methods and postoperative monitoring in 2.5 %, at the same time ACTH-dependent and ACTH-independent forms are distributed equally. A cortisol level in overnight suppression test is the best index (with COP of 1.9 mkg/dl sensitivity 90 %, specificity 95 %). Prognostically significant component of diagnostic model is the ACTH level, the dependence will be

inverse — the lower ACTH level, the higher probability of CS. The cutoff point — 9.1 pg/ml, with sensitivity 81 %, specificity 70 %, at the same time this diagnostic index cannot be used at suspicion of ACTH-dependent SC. When screening patients of a young age with obesity the false positive value of a hydrocortisone during overnight suppression test is 2 %, the best diagnostic test for exclusion of the functional hypercortisolemia (pseudo-Cushing syndrome) is two-day 4 mg dexamethasone test.

**Conclusions.** Subclinical hypercortisolemia was found by method of screening investigations in 15.6 % of patients with obesity complicated with hypertension and DM2 and in 3.7 % of young patients with obesity without metabolic complications. When screening patients of a young age with obesity the false positive value of a hydrocortisone during OT is 2%, the best diagnostic test for exclusion of the functional hypercortisolemia (pseudo-Cushing syndrome) is two-day test with dexamethasone 4 mg.

**Key words:** obesity, diabetes mellitus 2 type, arterial hypertension, subclinical Cushing syndrome, cortisol, ACTH.

*Дата надходження до редакції 09.01.2019 р.*