

Сахарный диабет 2 типа: новое показание для скрининга гиперкортицизма?

Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А.

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
(и.о. ректора — д.м.н. Д.И.Дударев)

В статье рассмотрены новые данные по частоте встречаемости гиперкортицизма без специфических симптомов в популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Подробно освещены трудности в диагностике и ведении данного состояния.
Ключевые слова: гиперкортицизм, скрининг, сахарный диабет 2 типа

Diabetes mellitus type 2: a new indication for hypercortisolism screening?

Volkova N.I., Antonenko M.I., Ganenko M.I.

Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russian Federation

Current review discusses novel data concerning prevalence of Cushing syndrome without characteristic clinical signs among patients with type 2 diabetes mellitus. We also provide detailed analysis of difficulties in diagnostics and management of this condition.

Key words: hypercortisolism, screening, type 2 diabetes mellitus

Гиперкортицизм (ГК), в основе которого лежит эндогенная гиперпродукция глюкокортикоидов, считается относительно редкой патологией, распространенность которой, по имеющимся на сегодняшний день данным, составляет 2,4 случая на 1 млн населения в год [1].

Следует отметить, что ГК отличается широкой вариабельностью клинической картины от ярко выраженного изменения внешности, что позволяет с легкостью проводить клиническую диагностику, до практически бессимптомного длительного течения заболевания. К основным клиническим признакам ГК относят: диспластическое ожирение, трофические изменения кожных покровов, появление багровых стрий шириной более 1 см, артериальную гипертензию, вторичный гипогонадизм, нарушения углеводного обмена, проксимальную миопатию, оппортунистические и грибковые инфекции вследствие вторичного иммунодефицита, остеопороз позвоночника, нефролитиаз и воспалительные изменения в почках, энцефалопатию, психические расстройства и гирсутизм [2]. Из перечисленных симптомов наиболее специфичными («большие признаки») являются наличие фиолетово-багровых стрий шириной более 1 см, нетравматичное образование подкожных кровоизлияний, проксимальная миопатия и гиперемия лица [2]. Присутствие этих симптомов у пациента, согласно рекомендациям Endocrine Society (2008), является одним из показаний к проведению скрининга на ГК [3].

Новые данные

На сегодняшний день известно, что специфические признаки ГК у большинства пациентов либо слабо выражены, либо вообще отсутствуют [4–6]. Имеется ряд опубликованных данных о случаях ГК, которые были клинически представлены только гипертензией и/или са-

харным диабетом (СД) [7, 8]. Таким образом, как и целый ряд других заболеваний, ГК трансформировался от клинически яркого заболевания до клинически скрытого. На наш взгляд, изучение случаев со слабо выраженными клиническими проявлениями представляет безусловный интерес.

Большинство исследований, цель которых состояла в определении распространенности клинически скрытого ГК в специфических популяциях, было проведено среди пациентов с СД 2 типа (СД2). В доступной нам литературе было обнаружено порядка 20 исследований, посвященных скринингу скрытого ГК у пациентов с СД2. Однако ряд из них содержал принципиальные методологические ошибки, поэтому они не были приняты нами во внимание при дальнейшем анализе. Таким образом, можно выделить 7 исследований (табл. 1). Несмотря на различный дизайн, их объединяет основной критерий включения в исследование — это отсутствие специфических клинических признаков ГК у пациентов с СД2.

В 2003 г. В. Catargi с соавт. [9] было проведено проспективное исследование 200 пациентов с ожирением и СД2, госпитализированных в связи с плохой компенсацией углеводного обмена ($HbA_{1c} > 8\%$). Согласно тщательному объективному осмотру, ни у одного пациента не было выявлено специфических признаков ГК. На первом этапе исследования выполнялся супрессивный тест с 1 мг дексаметазона (СТД). Целью второго этапа было подтверждение гиперсекреции кортизола, определение уровня АКТГ, циркадности секреции кортизола, свободного кортизола в суточной моче, ночного кортизола, СТД 4 мг. Пациентам, у которых имел место хотя бы один не нормальный результат теста, выполнялись визуализирующие методы исследования. Итого, частота встречаемости ГК без специфических признаков в этом исследовании составила 5,5%.

I.Chiodini с соавт. [10] провели исследование среди 294 госпитализированных пациентов с СД2 старше 30 лет. Данное исследование включало контрольную группу пациентов без диабета, сопоставимых по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), госпитализированных в тот же период. Распространенность клинически скрытого ГК у пациентов с диабетом составила 9,4% и была в 4,8 выше по сравнению с контрольной группой. Аналогично, G.Leibowitz с соавт.[11] провели скрининг клинически скрытого ГК среди 90 пациентов с плохо компенсированным СД2 ($HbA_{1c} > 8\%$) и избыточной массой тела. Распространенность клинически скрытого ГК, согласно результатам данного исследования, составила 3,3%. В другом исследовании скрининг ГК проводился у 100 пациентов с впервые диагностированным СД2 [12]. При этом не учитывались ни наличие ожирения, ни плохая компенсация диабета. Распространенность клинически скрытого ГК в данной группе составила 1,0%.

Стоит отметить, что имеются исследования с отрицательным результатом, то есть те, в которых распространенность ГК была равна 0,0%. К примеру, скрининг клинически скрытого ГК у 154 пожилых мужчин (старше 65 лет) с СД2 посредством определения кортизола в слюне в 23.00 не выявил ни одного случая [13]. Также в исследовании K.Mullan с соавт. [14] не было выявлено ни одного случая клинически скрытого ГК среди 201 пациента с СД, имеющего минимум 2 критерия из 3: $HbA_{1c} > 7\%$, ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$, гипертензия.

Таким образом, цифры распространенности клинически скрытого ГК в популяции пациентов с СД2, согласно приведенным выше данным, варьируют от 0,0 до 9,4% [9–16]. Согласно проведенному A.Tabarin [17] мета-анализу исследований, распространенность скрытого ГК составляет 1,98% (95% CI 0,00–5,25). Однако учитывая, что значения распространенности в исследованиях статистически различались ($p < 0,0001$), полученная цифра 1,98% не отражает истинную картину [17].

Необходимо уточнить, что окончательный диагноз клинически скрытого ГК требует развития гипокорти-

цизма после хирургического вмешательства и гистологического исследования удаленного образования гипофиза или надпочечника. Однако только 24% пациентов с СД с предполагаемым клинически скрытым ГК было выполнено оперативное вмешательство [9–12]. Вероятно в некоторых случаях имела место гипердиагностика клинически скрытого ГК. Но даже если учитывать только пациентов, у которых был подтвержден диагноз клинически скрытого ГК посредством развития гипокортицизма после оперативного вмешательства и проведения гистологического исследования, то распространенность клинически скрытого ГК варьирует от 0,0 до 3,3%. Различия между значениями распространенности по исследованиям были статистически незначимы ($p = 0,71$). Отсюда следует, что распространенность, исходя из объединенной оценки, составляет 1,11% (95% CI 0,11–2,10). Принимая во внимание распространенность СД2 в мире, полученная цифра в абсолютной величине оказывается огромной.

Таким образом, можно предположить, что основная скрининг на наличии специфических симптомов ГК, многие пациенты с ГК могут оказаться вне поля зрения врачей.

Имеющиеся ограничения для проведения системного скрининга

Казалось бы, имеет место очевидная необходимость в проведении системного скрининга ГК среди пациентов с СД2. Однако так ли это?

Согласно определению ВОЗ, скрининг – это услуга в области здравоохранения, состоящая в том, что представителям конкретной популяции, которые не обязательно понимают, что они подвержены риску заболевания или уже страдают болезнью либо ее осложнениями, задаются вопросы или предлагается тест для выявления среди них тех, кому с большей вероятностью будет оказана помощь, а не причинен вред, дальнейшими тестами или лечением с целью снижения риска заболевания или его

Таблица 1

Исследования, посвященные скринингу ГК без специфических симптомов и признаков в популяции пациентов с СД2					
Референты	n	Критерии включения	Скрин-тест	Подозрение на ГК, %	Доказанный ГК, %
Leibowitz G. с соавт., 1996 г. [11]	90	СД2, $HbA_{1c} > 9\%$, ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$	СТД с 1 мг (уровень кортизола $> 140 \text{ нмоль/л}$)	3,3	3,3
Catargi B. с соавт., 2003 г. [9]	200	СД2, $HbA_{1c} > 8\%$, ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$	СТД с 1 мг (уровень кортизола $> 60 \text{ нмоль/л}$)	5,5	2,0
Chiodini I. с соавт., 2005 г. [10]	294	> 30 лет, госпитализированные пациенты	СТД с 1 мг (уровень кортизола $> 50 \text{ нмоль/л}$)	9,4	1,0
Liu H. с соавт., 2005 г. [13]	154	СД2, ветераны, мужчины	Кортизол в слюне в 23.00 ($\geq 4,3 \text{ нмоль/л}$)	0,0	0,0
Reimondo G. с соавт., 2007 г. [12]	99	Впервые диагностированный СД2	СТД с 1 мг (уровень кортизола $> 110 \text{ нмоль/л}$)	1,0	1,0
Taniguchi T. с соавт., 2008 г.	77	Госпитализированные пациенты, СД2	Кортизол плазмы крови в 23.00 ($> 138 \text{ нмоль/л}$)	7,8	2,6
Mullan K. с соавт., 2010 г. [14]	201	2 критерия из 3: СД2, $HbA_{1c} > 7\%$, гипертензия	Кортизол в слюне в 24.00 ($\geq 10 \text{ нмоль/л}$)	0,0	0,0

осложнений [18].

Потенциальное показание для скрининга того или иного состояния основано на ряде критериев, которые четко определены уже много лет назад. Основные критерии, помимо распространенности заболевания и его значимой угрозы здоровью, включают в себя следующие [18]:

1. в достаточной мере должно быть известно естественное течение заболевания;
2. постановка раннего диагноза должна улучшать клинический исход;
3. используемые тесты должны обладать хорошими диагностическими характеристиками;
4. должно существовать признанное и установленное лечение или вмешательство для лиц с выявленным заболеванием;
5. польза от скрининга должна превышать потенциальный вред.

Объективное понимание проблемы ГК без специфических симптомов у пациентов с СД2 возможно, на наш взгляд, только посредством рассмотрения современной информации через призму общих правил скрининга.

Естественное течение клинически скрытого ГК

Одним из потенциальных аргументов, который может обосновать скрининг клинически скрытого ГК, является представление о том, что скрытый ГК — это преклиническая стадия клинически явного ГК. Следовательно, чем раньше будет выставлен диагноз, тем больше вероятность излечения без резидуальных явлений.

Однако изучение этого вопроса крайне затруднительно по ряду причин.

Во-первых, на сегодняшний момент проведено мало исследований, цель которых состояла в изучении естественного течения клинически скрытого ГК. Наблюдение пациентов с инциденталомой надпочечника и субклиническим ГК показало, что в 1,5% случаев это состояние переходит в клинически развернутый ГК в течение года, а в течение 5 лет наблюдения это происходит у 25% больных [19].

Во-вторых, анализ этиологии ГК, согласно данным скрининговых исследований в специфических популяциях, свидетельствует, что он может представлять совершенно иное состояние по сравнению с клинически явным ГК. Как известно, лидирующей причиной клинически явного ГК является аденома гипофиза (60% случаев). В то время как субстратом клинически скрытого ГК у пациентов с СД2, согласно вышеупомянутым исследованиям, чаще была аденома надпочечника [9–12].

В-третьих, последнее, но наиболее важное — это отсутствие универсального, общепринятого понимания субклинического ГК. Об этом свидетельствует наличие разных определений и критериев диагностики последнего. В зависимости от ситуации, в которой врач сталкивается с субклиническим ГК, в этот термин вкладывается разный смысл. Исследователи, которые занимаются

изучением проблемы инциденталом надпочечников, настаивают на том, что субклинический ГК — это эндокринное заболевание, в основе которого, соответственно, лежит инциденталом (аденома) надпочечника с автономной секрецией кортизола, достаточной для частичного подавления отрицательной обратной связи гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси, но не достаточной для развития специфических клинических симптомов гиперкортицизма [19]. Исследователи, которые занимаются скринингом ГК без специфических симптомов и признаков в популяции пациентов с диабетом, ожирением, остеопорозом и т.д., не настаивают на какой-либо конкретной причине гиперсекреции кортизола (аденома надпочечника или аденома гипофиза) [17].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний момент данные вообще не позволяют делать какой-либо вывод о естественном течении ГК без специфических симптомов.

Постановка раннего диагноза и улучшение клинического исхода

Несколько популяционных исследований, а также серии опубликованных клинических случаев после 1975 г. показали, что клинически явный ГК — это заболевание с инвалидизирующими осложнениями. Большинство пациентов погибают от инфаркта миокарда и инсульта головного мозга. На основании результатов этих исследований был сделан вывод, что ГК ассоциирован с повышенным стандартизованным отношением смертности. Иными словами, частота сердечно-сосудистой смертности в популяции с ГК была выше частоты сердечно-сосудистой смертности в общей популяции. Более того, пациенты с персистирующим гиперкортицизмом, несмотря на лечение осложнений, имеют также повышенное стандартизованное отношение смертности. После нормализации концентрации кортизола, уровень смертности в популяции с ГК становится таким же, как в общей популяции [20].

На сегодняшний момент точно не известно, можно ли экстраполировать эти данные на клинически скрытый ГК. Одним из косвенных аргументов «за» может служить положительный ответ на вопрос: «Имеют ли пациенты с СД более выраженные метаболические нарушения при наличии клинически скрытого ГК, чем без него?».

Этот аспект косвенно рассматривался в 3 научно-исследовательских направлениях.

Первое — непосредственно в исследованиях, изучавших распространенность клинически скрытого ГК в популяции пациентов с СД2. Согласно полученным I.Chiodini данным, пациенты с СД2 и клинически скрытым ГК имели более выраженные метаболические нарушения, чем пациенты только с СД2. Речь шла о гипертензии, дислипидемии и необходимости в инсулинотерапии [10]. В исследовании В.Catargi было показано, что пациенты с клинически скрытым ГК и без него изначально не отличались ни по данным критериям, ни по уровню HbA_{1c} [9].

Второе — это ряд исследований, изучавших патофизи-

зиологию клинических проявлений хронического ГК. С одной стороны, доказано, что имеется прямая связь между степенью ГК и тяжестью клинической картины с присутствием катаболических эффектов [21–26]. В исследованиях, посвященных скринингу клинически скрытого ГК в специфических популяциях, у большинства пациентов уровень свободного кортизола в суточной моче был в референтных пределах [9–12]. Однако с другой стороны, помимо повышенной концентрации кортизола как таковой, на выраженность клинической картины ГК может оказывать влияние возраст, в котором началось заболевание [27], пол [28], образ жизни (пищевое поведение и занятия спортом), наследственная предрасположенность к другим заболеваниям (СД) [29], индивидуальная чувствительность тканей к кортизолу [30] и длительность заболевания [31].

И третье – согласно исследованиям, направленным на изучение гормональной активности инциденталом надпочечников, известно, что [19]:

- распространенность СД2 выше среди пациентов с инциденталомой надпочечника и субклиническим ГК, чем без последнего;
- пациенты с инциденталомой надпочечника и субклиническим ГК имеют чаще метаболические нарушения при сравнении с пациентами с инциденталомой надпочечника без субклинического ГК, сопоставимыми по ИМТ и возрасту;
- клинический и биохимический фенотип пациентов с инциденталомой надпочечника и субклиническим ГК занимает среднее положение между здоровыми и пациентами с клинически явным ГК.

Таким образом, разнородность имеющихся данных не позволяет однозначно ответить на поставленный вопрос, но диктует необходимость в проведении проспективных исследований. Так как только такие исследования могут предоставить прямые убедительные сведения о том, что клинически скрытый ГК является состоянием с неблагоприятным исходом.

Используемые тесты

Для исключения ГК в качестве скрининговых тестов на сегодняшний день применяются следующие методы: определение свободного кортизола в суточной моче, СТД 1 мг и определение свободного кортизола в слюне, измеренного в 23.00 [3]. Последние два теста используются также для скрининга клинически скрытого ГК. Вне зависимости от того, какому тесту будет отдано предпочтение, существует ряд факторов, влияющих на точность, воспроизводимость, чувствительность и специфичность теста.

Влияние СД

Как известно, стресс и гипогликемия являются самыми мощными стимулами для активации гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси. Соответственно, при проведении скрининга при плохо контролируемом диабете может быть получено большое число ложноположительных результатов [3, 32].

Данные нескольких исследований свидетельствуют в пользу того, что СД и его осложнения (гипертензия, нейропатия, микроангиопатия) ассоциированы с функциональной активацией гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси [33–35]. Кроме того, Н. Liu с соавт. показали, что возраст, СД и гипертензия были независимо ассоциированы с повышенным уровнем вечернего кортизола в слюне [13].

Влияние интенсивности гиперкортизолеми

Как было изложено ранее, у большинства пациентов с клинически скрытым ГК активность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси не ярко выражена. Поэтому в большинстве исследований использовались нижние пороговые значения для повышения чувствительности скрининговых тестов. Основной недостаток этой стратегии – увеличение числа ложноположительных результатов. В исследовании В. Catargi [9], как говорят сами авторы, использование порогового значения кортизола плазмы 138 нмоль/л после СТД 1 мг привело бы к тому, что половина пациентов со скрытым ГК была бы отсеяна. С другой стороны, использование значения кортизола плазмы 60 нмоль/л в качестве порогового привело к тому, что не был пропущен ни один пациент с клинически скрытым ГК. Однако число ложноположительных результатов при этом составило 15%.

Влияние индивидуальной вариабельности секреции кортизола

Хорошая воспроизводимость диагностического теста является необходимым условием. Как известно, естественные колебания секреции кортизола являются распространенным явлением при явном ГК. Видимо, это обусловило появление рекомендации дважды выполнять такие скрининговые тесты, как определение свободного кортизола в суточной моче и вечернего кортизола в слюне [3]. В исследованиях было показано, что колебания кортизола при клинически скрытом ГК часто происходят в пределах верхне-нормальных значений [36]. Такая особенность секреции кортизола диктует необходимость в неоднократном повторении скрининговых тестов при получении пограничных значений и в дальнейшем наблюдении пациентов для понимания истинной причины ненормальных результатов тестов.

Влияние распространенности скрытого ГК

С позиции стратегии скрининга, используемый тест должен обладать высокой отрицательной прогностической ценностью, то есть давать низкую посттестовую вероятность заболевания. Это, в свою очередь, должно избавить пациента от дальнейшего обследования.

Однако прогностическая ценность – это характеристика не только самого теста. Она зависит как от чувствительности и специфичности теста, так и от распространенности заболевания в исследуемой популяции [37]. Эту зависимость хорошо демонстрирует номограмма Fagan, которая позволяет вычислить посттестовую вероятность заболевания при известной распространенности заболевания в популяции и отношении правдоподобия результата теста (во сколько раз выше или ниже вероятность получить данный результат у больных,

нежели у здоровых) (рис. 1).

К примеру, в популяции с распространенностью ГК 1% при положительном результате СТД с 1 мг вероятность наличия заболевания будет составлять 10%. Такие же результаты теста, но полученные уже в популяции с распространенностью ГК 35%, дадут посттестовую вероятность заболевания 86%, что потребует дальнейшего обследования. В случае получения отрицательного результата теста, в популяции с распространенностью ГК в 1% посттестовая вероятность заболевания составит 0%, а при распространенности 35% – 5%.

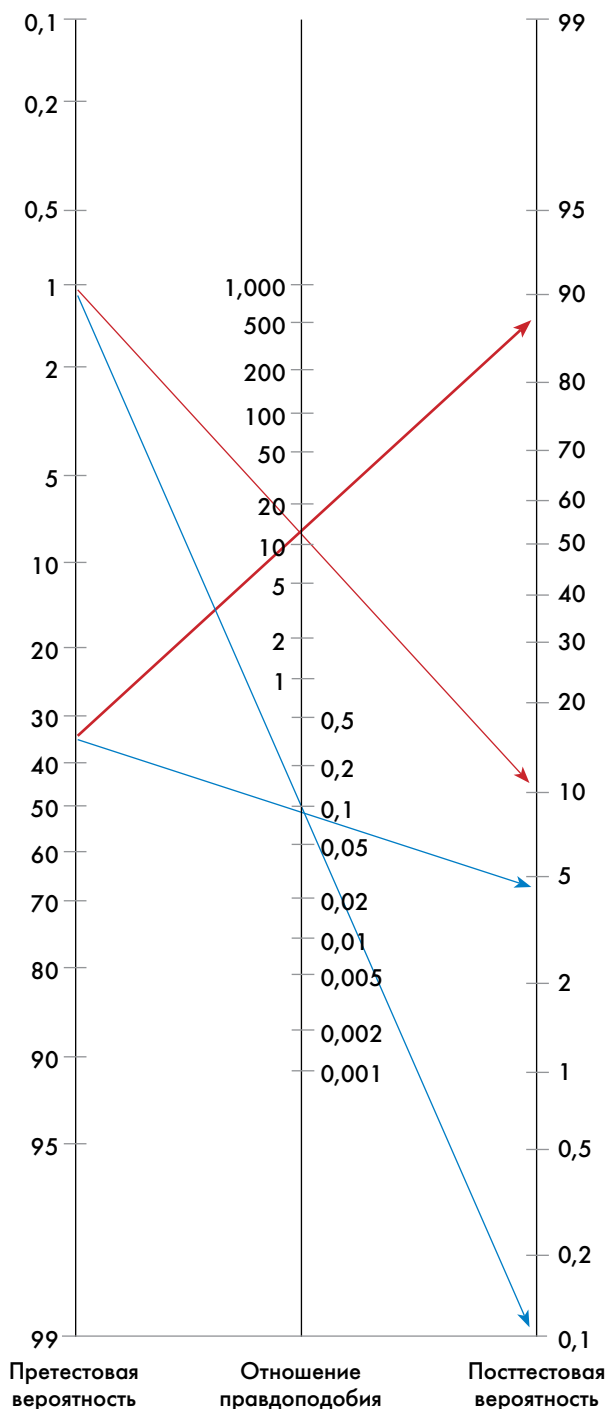


Рис. 1. Номограмма Fegan.

Таким образом, не имея данных по распространенности клинически скрытого ГК, затруднительно делать вывод о прогностической ценности любого диагностического метода. А это, в свою очередь, оставляет открытым вопрос о необходимости дальнейшего обследования.

Известно, что оценка диагностической точности теста требует наличия стандарта. Как было подчеркнуто в рекомендациях Endocrine Society по диагностике ГК, на сегодняшний день отсутствует «золотой» лабораторный стандарт. Более того, стоит отметить, что для подтверждения диагноза ГК используются те же высокочувствительные тесты, что и для скрининга, поскольку отсутствуют высокоспецифичные тесты.

Правильность такой стратегии крайне сомнительна в контексте клинически скрытого ГК [38]. Во-первых, характеристики чувствительности и специфичности используемых тестов валидны только в популяции пациентов с клинически явным ГК. Трудность постановки диагноза клинически скрытого ГК с помощью лабораторных методов исследования, применяемых для явного ГК, была продемонстрирована в исследовании пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство по поводу инциденталомы надпочечника [39], где развитие надпочечниковой недостаточности после удаления аденомы надпочечника было принято как надежный и достоверный признак хронической гиперсекреции кортизола. С. Eller-Vainicher с соавт. [39] ретроспективно исследовали возможность лабораторных показателей, которые использовались для диагностики субклинического ГК, предсказывать постоперативный гипокортицизм. Комбинация 2 не нормальных лабораторных показателей имела общую точность 68% с отношением правдоподобия 1,73 для положительного результата и 0,44 – для отрицательного результата.

Во-вторых, не стоит упускать из вида тот факт, что чувствительность тканей к глюкокортикоидам не одинакова [40]. Следовательно, у некоторых пациентов незначительный ГК может вызывать метаболические нарушения, но не подавить активность гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси.

Приведенные данные подчеркивают ограниченность доступных лабораторных методов исследования в диагностике клинически скрытого ГК.

Общепринятое лечение и его результаты

Оперативное лечение является специфическим методом лечения клинически скрытого ГК.

Делать вывод о каких-либо эффектах оперативного вмешательства, анализируя данные скрининговых исследований клинически скрытого ГК в специфических популяциях, затруднительно по ряду причин. Во-первых, только малой части пациентов с СД 2 и клинически скрытым ГК было выполнено хирургическое вмешательство. Во-вторых, отсутствовала контрольная группа, которой бы проводилось медикаментозное лечение метаболических нарушений. В-третьих, не было данных, по каким критериям происходил отбор пациентов на операцию.

С другой стороны, имеются результаты исследований, направленных на изучение метаболического статуса пациентов после удаления инциденталомы надпочечника, сопровождавшейся субклиническим ГК, которые демонстрируют улучшение гликемического профиля, контроля АД у большинства пациентов практически во всех исследованиях [41–43].

Особый интерес представляют исследования, сравнивавшие эффект хирургического лечения инциденталомы надпочечника, сопровождавшейся субклиническим ГК, на течение СД с консервативным лечением. Так, в исследовании I.Chiodini «Beneficial Metabolic Effects of Prompt Surgical Treatment in Patients with an Adrenal Incidentaloma Causing Biochemical Hypercortisolism» было продемонстрировано, что показатели ИМТ, АД, глюкозы значительно улучшились в группе оперированных пациентов по сравнению с пациентами, леченными консервативно (32% против 12,5%, $p=0,05$; 56% против 0,0%, $p<0,001$; 48% против 0,0%, $p<0,001$ соответственно) [41].

В то же время, есть исследования, которые показали, что после оперативного вмешательства по поводу инциденталомы надпочечника улучшения гликемического и липидного профиля не произошло [44]. Известно также, что СД, ожирение, гипертензия и дислипидемия могут оставаться и после излечения от явного гиперкортицизма [45].

Таким образом, большинство данных свидетельствуют в пользу того, что лечение субклинического ГК благоприятно скажется на метаболических нарушениях, которые изначально послужили поводом для проведения скрининга этой патологии.

Заключение

Подводя итоги по всем необходимым для проведения скрининга пунктам, можно заключить, что на сегодняшний день недостаточно аргументов для внедрения системного скрининга клинически скрытого ГК у пациентов с СД2.

Однако нужно сказать, что исследования, направленные на скрининг клинически скрытого ГК в специфических популяциях, безусловно, необходимы, и, в первую очередь, для того чтобы выявить его истинную распространенность, которая, вероятно, выше, чем предполагалась ранее. Уже поставлен ряд вопросов, которые невозможно игнорировать. Например, имеет ли это состояние повышенную заболеваемость и смертность? Ответственно ли оно, по крайней мере, частично, за метаболические нарушения у пациентов? Будет ли выгода от хирургического лечения с точки зрения заболеваемости и стоимости по сравнению с фармакологическим? Безусловно, все это требует проведения серьезных крупномасштабных контролируемых рандомизированных исследований.

И, тем не менее, в то время пока мы ожидаем результатов таких исследований, однозначно можно советовать клиницистам быть более бдительными и клинически настороженными в отношении ГК у пациентов с СД.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Endokrinologiya, uchebnik dlya VUZov. Moscow; 2008.
2. Troshina EA, Bel'tsevich DG, Molashenko NV, Gazizova D.O. Diagnosis, differential diagnosis, and treatment of endogenous hypercorticism. Problemy endokrinologii. 2010;(2):53-63.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clin Pract Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May;93(5):1526-1540. Epub 2008 Mar 11.
4. Gatta B, Chabre O, Cortet C, Martinie M, Corcuff JB, Roger P, Tabarin A. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4290-4293. Epub 2007 Jul 17.
5. Pecori Giralaldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, Colao A, Toja PM, Lombardi G, Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Feb;66(2):251-257.
6. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet. 1982 Sep 18;2(8299):646-649.
7. Nagai T, Imamura M, Misumi S, Mori M. Subclinical Cushing's disease accompanied by malignant hypertension and diabetes mellitus. Intern Med. 2002 Jul;41(7):566-570.
8. Minami I, Tateno T, Yoshimoto T, Doi M, Izumiyama H, Akashi T, Hirata Y. Subclinical Cushing's disease with amelioration of metabolic comorbidities after removal of pituitary tumor. Intern Med. 2006;45(21):1231-1235. Epub 2006 Dec 1.
9. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5808-5813.
10. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G, Trischitta V. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. Eur J Endocrinol. 2005 Dec;153(6):837-844.
11. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ. Preclinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1996 Jun;44(6):717-722.
12. Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassone F, Bovio S, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. Screening of Cushing's

- syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Aug;67(2):225-229. Epub 2007 Jun 4.
13. Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):642-649.
 14. Mullan K, Black N, Thiraviraraj A, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ, McCance DR, Leslie H, Sheridan B, Atkinson AB. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May;95(5):2262-2265. Epub 2010 Mar 17.
 15. Murakami H, Nigawara T, Sakihara S, Kageyama K, Yamashita M, Matsuki K, Tanabe J, Matsui J, Tamasawa N, Suda T. The frequency of type 2 diabetic patients who meet the endocrinological screening criteria of subclinical Cushing's disease. *Endocr J*. 2010;57(3):267-272. Epub 2010 Jan 19.
 16. Newsome S, Chen K, Hoang J, Wilson JD, Potter JM, Hickman PE. Cushing's syndrome in a clinic population with diabetes. *Intern Med J*. 2008 Mar;38(3):178-182. Epub 2007 Jul 23.
 17. Tabarin A, Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Mar 22;7(8):445-455. doi: 10.1038/nrendo.2011.51.
 18. Holland WW, Stewart S, Masseria C. Screening in Europe. European Observatory on Health Systems and Policies. WHO 2008.
 19. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jan;76(1):12-18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04253.x.
 20. Clayton RN. Mortality in Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:71-76. Epub 2010 Sep 10.
 21. Devenport L, Knehans A, Sundstrom A, Thomas T. Corticosterone's dual metabolic actions. *Life Sci*. 1989;45(15):1389-1396.
 22. Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava GA. A clinical index for rating severity in Cushing's syndrome. *Psychother Psychosom*. 2000 Jul-Aug;69(4):216-220.
 23. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing's syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):42-47.
 24. Sonino N, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M, Fallo F. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. *Psychopathology*. 1998 Nov-Dec;31(6):302-306.
 25. Strack AM, Horsley CJ, Sebastian RJ, Akana SF, Dallman MF. Glucocorticoids and insulin: complex interaction on brown adipose tissue. *Am J Physiol*. 1995 May;268(5 Pt 2):R1209-1216.
 26. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, van Aken MO, Pivonello R, Stalla G, Lamberts SW, Glusman JE. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol*. 2008 May;158(5):623-630.
 27. Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 May-Jun;18(4):167-174. Epub 2007 Apr 6.
 28. Pecori Giralaldi F, Moro M, Cavagnini F; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1554-1558.
 29. Wajngot A, Giacca A, Grill V, Vranic M, Efendic S. The diabetogenic effects of glucocorticoids are more pronounced in low-than in high-insulin responders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jul 1;89(13):6035-6039.
 30. van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:333-357.
 31. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Dec;61(6):768-777.
 32. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA*. 1993 May 5;269(17):2232-2238.
 33. Oltmanns KM, Dödt B, Schultes B, Raspe HH, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol*. 2006 Feb;154(2):325-331.
 34. Roy MS, Roy A, Gallucci WT, Collier B, Young K, Kamilaris TC, Chrousos GP. The ovine corticotropin-releasing hormone-stimulation test in type I diabetic patients and controls: suggestion of mild chronic hypercortisolism. *Metabolism*. 1993 Jun;42(6):696-700.
 35. Tsigos C, Young RJ, White A. Diabetic neuropathy is associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Mar;76(3):554-558.
 36. Fagour C, Bardet S, Rohmer V, Arimone Y, Lecomte P, Valli N, Tabarin A. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2009 Feb;160(2):257-264. Epub 2008 Oct 30.
 37. Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: Osnovy dokazatel'noy meditsiny*. Moscow; 1998.
 38. Stewart PM. Is subclinical Cushing's syndrome an entity or a statistical fallout from diagnostic testing? Consensus surrounding the diagnosis is required before optimal treatment can be defined. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2618-2620.
 39. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Carnevale V, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A, Chiodini I. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jan;162(1):91-99. Epub 2009 Oct 1.
 40. Gross KL, Cidlowski JA. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Nov;19(9):331-339. Epub 2008 Sep 19.
 41. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Pellegrini F, Copetti M, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Trischitta V, Scillitani A. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010

- Jun;95(6):2736-2745. Epub 2010 Apr 7.
42. Guerrieri M, Campagnacci R, Patrizi A, Romiti C, Arnaldi G, Boscaro M. Primary adrenal hypercortisolism: minimally invasive surgical treatment or medical therapy? A retrospective study with long-term follow-up evaluation. Surg Endosc. 2010 Oct;24(10):2542-2546. Epub 2010 Mar 25.
43. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. Ann Surg. 2009 Mar;249(3):388-391.
44. Sereg M, Szappanos A, Toke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper E, Varga I, Gláz E, Rácz K, Tóth M. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160(4):647-655. Epub 2009 Jan 27.
45. Barahona MJ, Resmini E, Sucunza N, Webb SM. Diagnosis of cure in Cushing's syndrome: lessons from long-term follow-up. Front Horm Res. 2010;38:152-157. Epub 2010 Jul 5.

Волкова Наталья Ивановна

д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №3, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

E-mail: n_i_volkova@mail.ru

Антоненко Мария Игоревна

асс. кафедры внутренних болезней №3, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ганенко Лилия Александровна

врач-эндокринолог, МБУЗ Городская больница №4, Ростов-на-Дону
