

Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга

Белая Ж.Е.*, Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д.,
Молитвословова Н.Н., Зенкова Т.С., Мельниченко Г.А., Дедов И.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Цель. Изучить распространенность осложнений эндогенного гиперкортицизма (ЭГ), выявить наиболее характерные сочетания клинических проявлений заболевания, а также возможности установления этиологии ЭГ по клинической картине и первым лабораторным тестам. Материалы и методы. Проанализированы клинические данные 259 пациентов с установленным в ФГБУ ЭНЦ за период 2001–2011 гг. эндогенным гиперкортицизмом. У 197 пациентов с установленной этиологией ЭГ распространенность осложнений и данные лабораторных анализов сравнивались в зависимости от диагноза. Кроме того, оценивались диагностические возможности клинических симптомов и первых лабораторных тестов для выявления пациентов, подозрительных на АКТГ-эктопированный синдром (ROC-анализ с последующим сравнением площадей под кривыми). Результаты. Наиболее частые субъективные жалобы пациентов связаны с общей и мышечной слабостью, в сочетании с прибавкой массы тела и изменением внешности (матронизм, стрии). Ожирение и избыточная масса тела в наибольшем проценте случаев (71%) встречались среди осложнений гиперкортицизма, чуть реже наблюдались гипертония (63%) и дислипидемия (41%). Более 40% пациентов страдали от низкотравматичных переломов и в 31% случаев был зарегистрирован стероидный сахарный диабет. Среди женщин в 43% случаев наблюдалась аменорея, 16% были старше 50 лет, остальные женщины имели различные нарушения менструального цикла. У пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом несколько чаще выявляли низкотравматичные переломы ($p=0,04$), более высокие показатели АКТГ, кортизола в крови в вечернее время и в суточной моче, а также чаще гипокалиемию ($p<0,01$ для всех показателей). Однако наиболее специфичным тестом, позволяющим заподозрить АКТГ-эктопированный синдром, оказалось определение АКТГ в вечернее время (площадь под кривой 0,811, 95% ДИ 0,712–0,909). Уровень вечернего АКТГ выше 108,9 пг/мл позволяет предположить АКТГ-эктопированный синдром с чувствительностью 60,7% и специфичностью 79%. Вывод. Сочетание ожирения или избыточной массы тела с жалобами на мышечную слабость, изменение внешности, а также другими компонентами метаболического синдрома и, в особенности, низкотравматичными переломами определяет необходимость скрининга на ЭГ. Выявление высокого уровня АКТГ в вечернее время наиболее специфично для АКТГ-эктопированного синдрома. *Ключевые слова:* эндогенный гиперкортицизм, осложнения гиперкортицизма, АКТГ, кортизол, болезнь Иценко-Кушинга.

Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening

Belaya Zh.E.*, Rozhinskaya L.Y., Dragunova N.V., Dzeranova L.K., Marova E.I., Arapova S.D., Molitvoslovova N.N., Zenkova T.S., Melnichenko G.A., Dedov I.I.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation 117036

Resume. Aims: this study evaluates the most common associations of symptoms and complications in patients with Cushing's syndrome (CS) in order to choose a potential population to be screened for CS and estimates the diagnostic accuracy of first line screening tests (cortisol, ACTH) to differentiate ACTH-ectopic CS from Cushing's disease. Materials and Methods: The clinical data of 259 patients with proven CS during 2001–2011 was analyzed. The clinical presentations of 197 patients (159 Cushing's disease, 28 ACTH-ectopic CS and 10 cases of benign cortisol-secreting adrenal adenoma) were compared according to the cause of hypercortisolism. ROC-analysis was performed to estimate the diagnostic accuracy of the first line tests (cortisol, ACTH) to suggest ACTH-ectopic CS. A threshold for the test with the highest area under the curves was chosen based on the maximum sum of the sensitivity and specificity. Results: The most frequent complaints were related to fatigue, muscle weakness, weight gain and changes in appearance (facial plethora and fullness, striae). Among the complications of CS the most frequent were being overweight or obese (71%), hypertension (63%), dislipoproteinemia (41%), low traumatic fractures (43%) and steroid-induced diabetes (31%). In women, 16% were older than 50, in those who were younger amenorrhea was registered in 43%. The patients with ACTH-ectopic CS had higher rate of low traumatic fractures ($p=0.04$), increased serum late-night cortisol, 24 hours urinary free cortisol, morning and evening ACTH and lower levels of potassium ($p<0.01$ for all parameters). Plasma late-night ACTH measurements showed the highest AUC (0,811 (95% CI 0,712–0,909)) to differentiate ACTH-ectopic CS from Cushing's disease. A cut off value of 108.9 pg/ml for late-night ACTH yielded a sensitivity of 60,7% and a specificity of 79%. Conclusions: patients with a coexistence of obesity, muscle weakness, fatigue, some components of metabolic syndrome and especially low traumatic fractures should be screened for CS. High plasma late night ACTH values in patients with proven CS value suggest ACTH-ectopic syndrome. *Keywords:* endogenous hypercortisolism, complications of hypercortisolism, ACTH, cortisol, Cushing's disease.

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

Хроническое воздействие высоких доз глюкокортикоидов (ГК), вне зависимости от причины, сопровождается широким спектром симптомов и осложнений. Яркая клиническая картина гиперкортицизма была впервые описана канадским нейрохирургом Гарвеем Кушингом в 1912 г. на примере одной пациентки. Пятнадцать пациентов с характерной клиникой были описаны русским невропатологом Николаем Иценко в 1924 г. Еще через 8 лет (1932 г.) Гарвей Кушинг связал клиническую картину гиперкортицизма с опухолью гипофиза, обнаружив у 12 больных базофильную аденому [2].

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) традиционно считается очень редкой патологией с заболеваемостью 2–3 случая на миллион в год [17]. В 1932 г. в институте клинической и экспериментальной эндокринологии, здание и традиции которого унаследовал ФГБУ ЭНЦ, была диагностирована всего 1 пациентка с болезнью Иценко–Кушинга (БИК) и всего 39 пациентов с БИК находились под наблюдением [3]. Вместе с тем последние исследования показали, что распространенность и заболеваемость ЭГ значительно недооценена [10]. Так, активный скрининг среди пациентов с плохо компенсированной гипертензией, сахарным диабетом, остеопорозом и низкотравматичными переломами позволил выявить эндогенный гиперкортицизм в 3–5% случаев [7, 8, 9, 12, 15].

Активный поиск пациентов с ЭГ особенно важен в связи с возможностью добиться стойкой ремиссии заболевания, в то время как при естественном течении ЭГ 5-летняя выживаемость составляет 50% [13].

Вместе с тем, исследование в Германии в 2011 г. показало, что несмотря на все симптомы заболевания, ЭГ не диагностируется у врача по месту жительства в среднем 4–5 лет. Смена участков врача или госпитализация пациента, как правило, становится переломным моментом для установления диагноза [14].

Цель настоящего исследования: изучить распространенность осложнений (проявлений) ЭГ, выявить наиболее характерные сочетания жалоб и осложнений заболевания, а также возможности установления этиологии ЭГ по клинической картине и первым лабораторным тестам.

Материалы и методы

Для анализа клинических проявлений, характера и особенностей осложнений заболевания информация о 259 пациентах с установленным в ФГБУ ЭНЦ за период 2001–2011 гг. ЭГ была введена в базу данных, созданную на основе программного обеспечения Microsoft Office Access 2007. В базу данных включены общие данные (возраст, пол), основные жалобы пациентов на момент поступления в ФГБУ ЭНЦ, антропометрические параметры (рост, масса тела, индекс массы тел (ИМТ)), ориентировочная дата появления первых симптомов заболевания и дата установки диагноза, осложнения, выявленные в ходе обследования. Кроме того, в базу данных внесены основные результаты лабораторных и инструментальных исследований, этиологический диагноз ЭГ на момент выписки пациента и проводимое лечение.

При вводе данных субъективные жалобы пациента (раздел жалоб в медицинской карте) вносился и анализировался в подразделе «жалобы». Все проявления гиперкортицизма, которые были зарегистрированы в ходе лабораторного и инструментального обследования пациента (высокий ИМТ, высокое артериальное давление, повышение уровня холестерина, нарушения менструального цикла и аменорея у женщин и т.д.) в базе данных регистрировались как осложнения

гиперкортицизма вне зависимости от их потенциальной обратимости.

ЭГ был подтвержден лабораторно на основании как минимум двух положительных диагностических тестов: повышенной экскреции свободного кортизола в моче, собранной за 24 ч (референтный интервал 60–413 нмоль/24 часа), повышение свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00 (референтный интервал 0,5–9,4 нмоль/л) [1], отрицательной малой пробы с дексаметазоном (точка разделения 50 нмоль/л) [11] и повышенного кортизола в крови вечером в 22–23 часа (референтный интервал 46–270 нмоль/л).

Биохимические исследования выполнялись на анализаторе Hitachi 912, стандартными наборами фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Гормональные исследования крови (АКТГ, кортизол) проводились на электрохемилюминесцентном анализаторе (Cobas e601) стандартными наборами. Исследование свободного кортизола в суточной моче проводилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros Eci с предварительной экстракций диэтиловым эфиром.

Статистическая обработка полученных результатов

Основные характеристики пациентов представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75 процентиль), а также минимального и максимального значений. Распространенность симптомов и осложнений среди пациентов с ЭГ представлена в виде процента от общего количества пациентов. Для сравнения количественных показателей среди пациентов с различной этиологией ЭГ мы использовали критерий Крускала–Уоллиса или критерий Манна–Уитни для попарных сравнений. Для сравнения качественных пропорций мы использовали точный критерий Фишера. Статистически достоверным считался $p < 0,05$ (двухсторонний) или $p < 0,01$ для попарных сравнений. Поиск точки разделения и расчет чувствительности и специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения использовался уровень АКТГ, которому соответствовала максимальная сумма чувствительности и специфичности метода, рассчитанная по данным ROC-анализа. Для сравнения качества диагностических тестов сравнивались площади под кривыми операционных характеристик.

Для анализа данных использовался статистический пакет SPSS 16.0 и MedCalc.

Результаты

Среди 259 пациентов, введенных в базу данных, большинство составили женщины ($n=214$ человек, в 43% случаев диагностировали аменорею, в 16% менопаузу и в остальных случаях — нарушение менструального цикла). Медиана возраста была 31 (24–45) год и не отличалась у мужчин и женщин. Наиболее часто пациенты жаловались на общую и мышечную слабость, прибавку массы тела и изменение внешности (рис. 1). Среди осложнений заболевания в большинстве случаев регистрировалась избыточная масса тела, чаще ожирение, гипертензия, низкотравматичные переломы и чуть реже — дислипидемия (рис. 2).

В этиологической картине ЭГ в подавляющем большинстве случаев была установлена БИК ($n=210$), у 28 пациентов был диагностирован АКТГ-эктопированный синдром (в 15 случаях — бронхиальный карциноид; у 4 больных — карци-

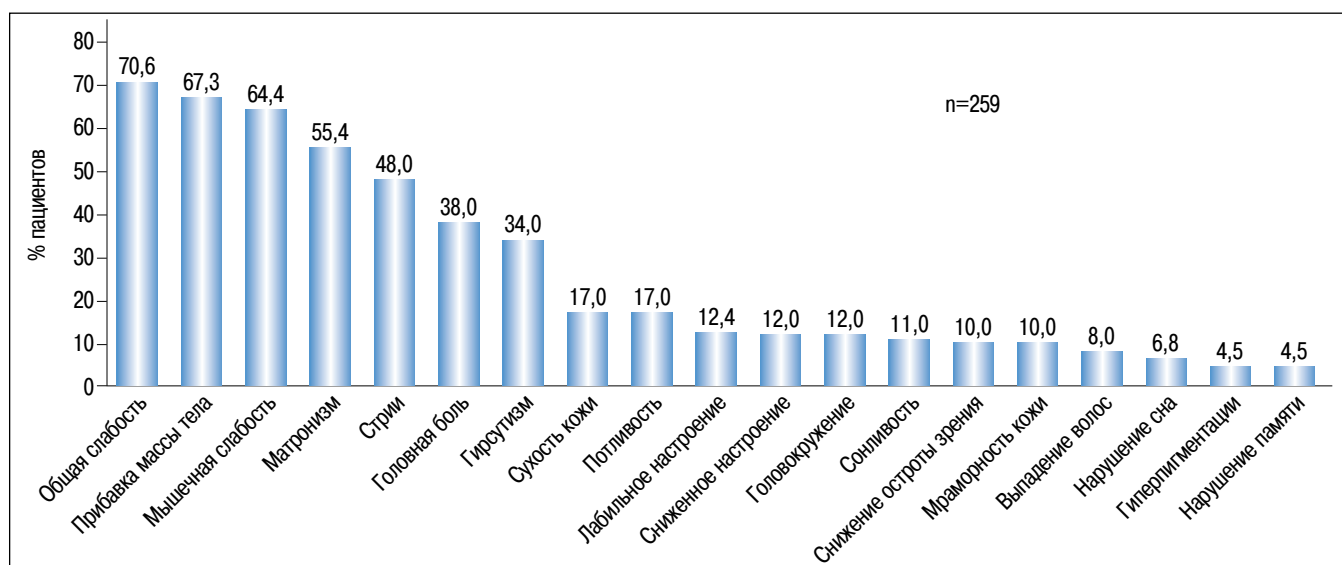


Рис. 1. Распространенность основных жалоб пациентов при эндогенном гиперкортицизме.

Наиболее частыми и специфичными жалобами являются мышечная и общая слабость в сочетании с прибавкой массы тела и специфическим изменением внешности (стрии, матронизм).

ноид тимуса, в 1 случае – мелкоклеточная карцинома легкого, 1 случай карциноида аппендикса и в 7 (25%) случаях опухоль обнаружить не удалось). Распространенность осложнений принципиально не отличалась среди пациентов с БИК и АКТГ-эктопированным синдромом или кортизол-секретирующим новообразованием надпочечника (рис. 3). Однако среди пациентов с АКТГ-эктопией несколько чаще встречались низкотравматичные переломы ($p=0,04$).

Для большинства пациентов были доступны данные лабораторных анализов, которые представлены в таблице 1.

При последующем анализе между группами уровни калия, вечернего кортизола в крови и моче, а также АКТГ статистически значимо отличались у пациентов с БИК и АКТГ-эктопией ($p \leq 0,01$ для всех показателей). Так как именно дифференциальный диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма представляет сложности, мы попытались оценить диагностические возможности этих показателей для выявления АКТГ-эктопии среди пациентов с БИК. При проведении ROC-анализа площади под кривыми распределились следующим образом (рис. 4): для уровня АКТГ в вечернее время –

0,811 (95% ДИ 0,712–0,909), АКТГ в утренние часы – 0,722 (95% ДИ 0,539–0,787); кортизол в сыворотке крови, взятый в вечернее время – 0,773 (95% ДИ 0,657–0,889); уровень свободного кортизола в суточной моче – 0,663 (95% ДИ 0,539–0,787) и низкий уровень калия в сыворотке крови – 0,687 (95% ДИ 0,553–0,821). Таким образом, наибольшей диагностической информативностью обладает показатель АКТГ в вечернее время. Вместе с тем, чувствительность и специфичность определения вечернего АКТГ в плазме крови для диагностики АКТГ-эктопированного синдрома остается невысокой. Уровень АКТГ выше 87,7 пг/мл позволяет заподозрить АКТГ-эктопированный синдром с чувствительностью 75% и специфичностью 63%; точка разделения 108,9 пг/мл (рассчитанная на основании максимальной суммы чувствительности и специфичности) обладает худшей чувствительностью 60,7%, но лучшей специфичностью – 79%.

Обсуждение

Настоящее исследование обобщает клинические и лабораторные данные пациентов с ЭГ, обследованных и про-

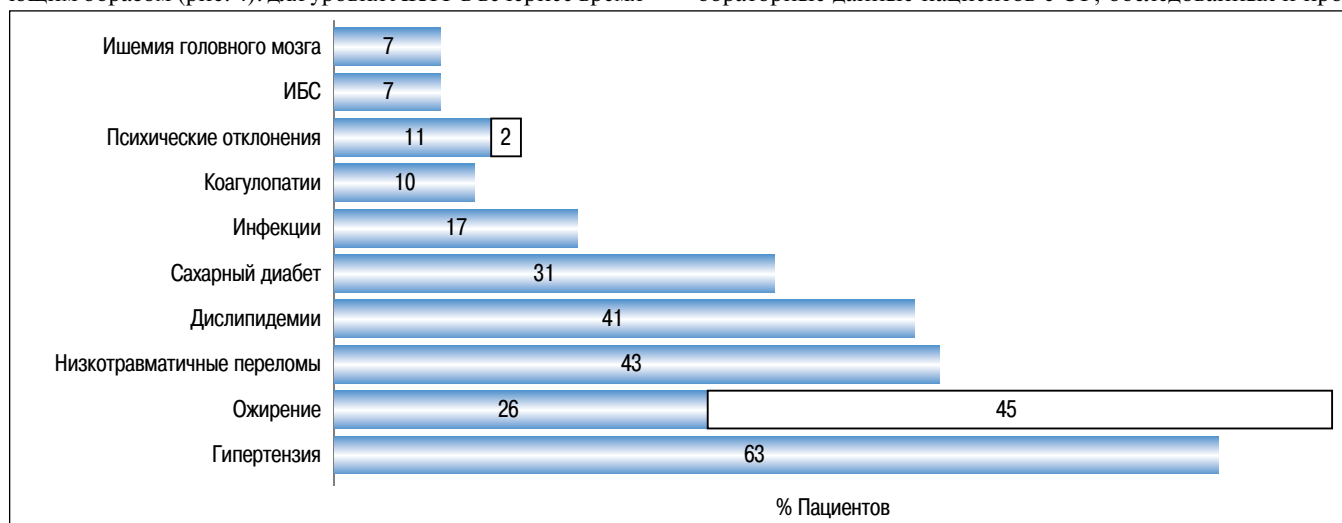


Рис. 2. Распространенность осложнений эндогенного гиперкортицизма.

Наиболее частым осложнением гиперкортицизма была избыточная масса тела (71%), в том числе в 45% наблюдалось ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Среди нарушений психики преобладали депрессии (голубая часть столбика). Однако в 2% развивались аффективные расстройства с галлюцинациями и бредовыми переживаниями.

Таблица 1

Общая и лабораторная характеристика пациентов с различной этиологией эндогенного гиперкортицизма				
	1 Болезнь Иценко–Кушинга (n=159)	2 Синдром Иценко–Кушинга (n=10)	3 АКТГ-эктопированный синдром (n=28)	P
	Me (Q25–Q75)			
Пол	137 (86%):22 (14%)	6 (60%):4 (40%)	18 (54%):10 (36%)	
Ж (%):М (%)				
Возраст, годы	34 (26–47) 16–64	35 (27–53) 18–63	34 (28–49) 20–77	0,69
ИМТ, кг/м ²	30 (26–33) 19–51	28 (27–31) 25–38	27 (25–31) 19–41	0,19
Калий, ммоль/л	4,3 (3,9–4,7) 2,4–6,5	4,3 (3,8–5,5) 3,4–5,6	3,9 (3,1–4,5) 1,6–5,5	0,01
23:00 Кортизол, ммоль/л	615 (420–801) 23–1450	592 (311–834) 161–946	1019 (608–1490) 65–2430	0,003
Свободный кортизол в моче нмоль/24 часа	1535 (900–2776) 138–8938	2270 (1736–3416) 1452–4620	2643 (1437–4459) 733–11040	0,018
АКТГ 8:00	89,4 (63,3–118,6) 20,8–499,9	1,0 (1,0–1,3) 1,0–1,9	137,0 (85,0–201,3) 10,2–420,8	<0,01
АКТГ 23:00	73,4 (48,8–101,5) 9,7–508,0	1,0 (1,0–1,0) (1,0–4,8)	128,8 (85,9–188,6) (7,4–385,5)	<0,01

шедших лечение в ФГБУ ЭНЦ за последние 10 лет. Наиболее частые субъективные жалобы пациентов связаны с общей и мышечной слабостью в сочетании с прибавкой массы тела и изменением внешности (матронизм, стрии). Ожирение и избыточная масса тела в наибольшем проценте случаев встречались среди осложнений гиперкортицизма, чуть реже наблюдались гипертония и дислипидемия. Более 40% пациентов имели низкотравматичные переломы, чуть реже был зарегистрирован стероидный сахарный диабет. Практически всегда наблюдались нарушения менструального цикла, у 43% женщин пременопаузального возраста отмечена аменорея и в 16% отсутствие менструаций было расценено как постменопауза. Сходная частота осложнений ЭГ была зарегистрирована в исследовании среди пациентов итальянской популяции. Однако ожирение наблюдалось даже в большем проценте случаев (93%) [6]. Вместе с тем, скрининг 369 пациентов с ожирением и избыточной массой тела, приглашенных на основании самостоятельно отмеченных хотя бы двух неспецифичных симптомов ЭГ, не позволил подтвердить ни одного случая ЭГ [5], в отличие от скрининга пациентов с гипертонией, сахарным диабетом или остеопорозом [7, 8, 9,

12, 15]. Хотя Baid и соавт. [15] не рекомендуют скрининг пациентов с ожирением, очевидно, что этот наиболее частый симптом ЭГ не следует игнорировать. Сочетание ожирения с гипертонией, дислипидемией, сахарным диабетом, стриями и матронизмом часто встречаются в рамках метаболического синдрома [16]. Более специфичные признаки ЭГ, такие как мышечная слабость, сравнительно молодой возраст, низкотравматичные переломы могут позволить предположить ЭГ.

В настоящей работе мы также проанализировали клинические и лабораторные проявления заболевания в зависимости от этиологии ЭГ. Распространенность типичных осложнений ЭГ в основном не отличалась среди пациентов с БИК и АКТГ-эктопией. Однако низкотравматичные переломы статистически значимо чаще встречались среди пациентов с АКТГ-эктопией. Возможно, это обусловлено более тяжелым течением гиперкортицизма при АКТГ-эктопическом синдроме. Тяжелое течение заболевания и высокие уровни гормонов давно признаны клиницистами как клинические признаки, характерные для АКТГ-эктопированного синдрома [4]. Мы попытались оценить диагностические возможности этих показателей и выбрать оптимальную точку

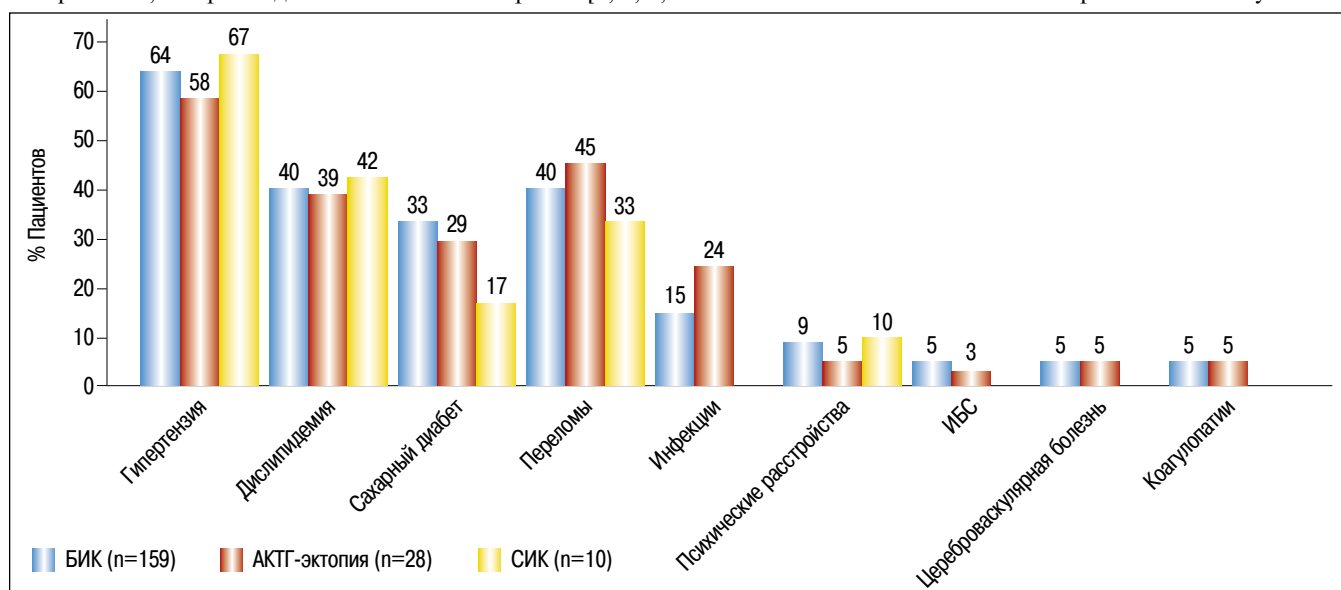


Рис. 3. Сравнительная характеристика распространенности осложнений ЭГ в зависимости от этиологии заболевания.

В целом осложнения эндогенного гиперкортицизма не отличались в зависимости от этиологии заболевания. Однако низкотравматичные переломы несколько чаще встречались среди пациентов с гиперкортицизмом ($p=0,04$).

разделения. Максимально информативным показателем для выявления АКТГ-эктопированного синдрома среди пациентов с ЭГ оказался уровень АКТГ в вечернее время. При этом с увеличением точки разделения для уровня АКТГ специфичность теста увеличивалась, но чувствительность значительно снижалась. Оптимизируя чувствительность и специфичность определения уровня АКТГ в вечернее время удалось достичь только 65% чувствительности и 79% специфичности. То есть, высокий уровень АКТГ чаще встречается среди пациентов с АКТГ-эктопией, но при этом в 35% случаях пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом имеют такой же уровень АКТГ в вечернее время, что и больные с БИК. Следовательно, определение уровня АКТГ в вечернее время может быть использовано очень ориентировочно. Остальные «стигматы» АКТГ-эктопии (высокий АКТГ утром, высокий уровень кортизола в крови и моче, а также гипокалиемия) обладают худшими диагностическими возможностями.

Таким образом, молодых пациентов с ожирением, жалобами на изменение внешности, общую и мышечную слабость, а также при наличии сопутствующей гипертонии, дислипидемии, гипогонадизма и в особенности низкотравматичных переломов оправдано обследовать на наличие ЭГ. При выявлении АКТГ-зависимого гиперкортицизма высокий уровень АКТГ в вечернее время (более 109 пг/мл) можно считать достаточно специфичным показателем (79%) и планировать исследования для исключения АКТГ-эктопированного синдрома, но низкие значения АКТГ не позволяют полностью исключить АКТГ-эктопию.

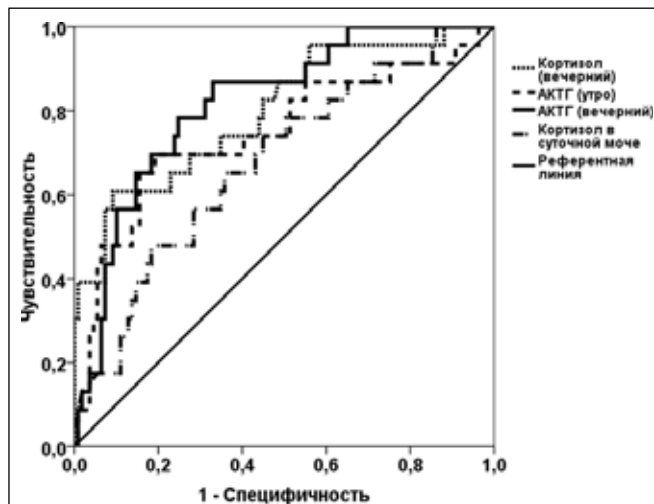


Рис. 4. Сравнительный анализ диагностических возможностей рутинных исследований АКТГ и кортизола для дифференциальной диагностики АКТГ-эктопированного синдрома среди пациентов с БИК.

При проведении ROC-анализа площади под кривыми распределились следующим образом: для уровня АКТГ в вечернее время (0,811 (95% ДИ 0,712–0,909)), АКТГ в утренние часы (0,722 (95% ДИ 0,539–0,787)); кортизол в сыворотке крови, взятый в вечернее время (0,773 (95% ДИ 0,657–0,889); уровень кортизола в суточной моче (0,663 (95% ДИ 0,539–0,787). Таким образом, наибольшей диагностической информативностью обладает показатель АКТГ в вечернее время.

Финансирование: работа поддержана грантом Президента для молодых ученых № МК-6978.2010

Литература

- Белая ЖЕ, Ильин АВ, Мельниченко ГА, Рожинская ЛЯ, Драгунова НВ, Дзеранова ЛК, Огнева НА, Бутрова СА, Трошина ЕА, Колесникова ГС, Дедов ИИ. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2011;2(27):56–63.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Болезнь Иценко-Кушинга. М.: Издательство УП Принт, 2012. 342 с.
- Кассациер МЯ. Заболеваемость эндокринными болезнями и госпитализация. Проблемы эндокринологии. 1940;4:131–145.
- Марова ЕИ, Арапова СД, Рожинская ЛЯ, Колесникова ГС, Воронцов АВ. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Практическое руководство для врачей. М., 2012. 64 с.
- Baid SM, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK.: Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. J. Clin Endocrinol Metab. 2009;94:3857–3864.
- Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. JCEM. 2009;94:3121–3131.
- 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;88:5808–5813.
- Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. Ann Intern Med. 2007;147:541–548.
- 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;153:837–844.
- Guaraldi F, Salvatori R. Cushing's syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. JABFM. 2012;25:199–208.
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1526–1540.
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. Hypertens Res. 2004 Mar;27(3):193–202.
- Plotz D, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's disease. Am. J. Med. 1952;13:597–614.
- Psaras T, Milian M, Hattermann V, Freiman T, Gallwitz B, Honegger J. Demographic factors and the presence of comorbidities do not promote early detection of Cushing's disease and acromegaly. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011;119:21–25.
- 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;67:225–229.
- Salehi M, Ferenczi A, Zumoff B. Obesity and cortisol status. Horm Metab. 2005;37:193–197.
- Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JOL.: Epidemiology of Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92(1):1–5.

Белая Ж.Е.	к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: jannabelaya@gmail.com
Рожинская Л.Я.	профессор, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Драгунова Н.В.	аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Дзеранова Л.К.	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Марова Е.И.	профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Арапова С.Д.	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Молитвослова Н.Н.	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Зенкова Т.С.	к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Мельниченко Г.А.	профессор, академик РАМН, директор института клинической эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Дедов И.И.	профессор, академик РАН и РАМН, директор ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва