



## КОРТИЗОЛСЕКРЕТИРУЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Алимухамедова Гулрух Айбековна<sup>1</sup>

старший научный сотрудник научного отдела  
нейроэндокринологии с хирургией гипофиза,  
доктор медицинских наук

Халимова Замира Юсуфовна<sup>2</sup>

руководитель научного отдела нейроэндокринологии с  
хирургией гипофиза, доктор медицинских наук, профессор  
1-2Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр эндокринологии им. Академика

Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7148022>

### ARTICLE INFO

Received: 27<sup>th</sup> September 2022

Accepted: 01<sup>st</sup> October 2022

Online: 03<sup>rd</sup> October 2022

### KEY WORDS

опухоли надпочечников,  
синдром Кушинга,  
гиперкортизолемиа,  
артериальная гипертензия.

### ABSTRACT

*Целью исследования явилось изучение клинических особенностей кортизолсекретирующих образований надпочечников.*

### Актуальность

Синдром Кушинга, который является результатом длительной чрезмерной секреции кортизола, представляет собой совокупность сложных симптомов и связан со значительной заболеваемостью и смертностью [2,3,6,12]. Эндогенный гиперкортицизм включает АКТГ-зависимую и АКТГ-независимую формы, последняя составляет 15-20% случаев и обычно представлена односторонними аденомами или карциномами надпочечников, сопровождающимися автономной секрецией кортизола [7,8,11,13]. Аденомы надпочечников являются распространенными причинами автономной секреции кортизола, при этом у пациентов часто могут отсутствовать явные симптомы

гиперкортицизма. Но, даже без проявления клинически явных фенотипических изменений последствия гиперкортицизма могут быть существенными. Длительная гиперкортизолемиа связана с повышенным риском диабета, гипертонии, переломов, сердечно-сосудистых событий и смертности [3,9,10,15]. Симптомы гиперкортицизма чрезвычайно разнообразны и могут проявляться в разной комбинации и с разной степенью выраженности. Клинические признаки заболевания можно разделить на специфические и неспецифические. При этом специфические симптомы гиперкортицизма могут отсутствовать у 50% больных. Преобладание неспецифических признаков и



симптомов затрудняет своевременную диагностику заболевания. [1,7,8].

Синдром Кушинга, вызванный кортизолсекретирующей опухолью надпочечника (кортикостеромой), ассоциируется с более высоким риском артериальной гипертензии (АГ), увеличением веса, нарушением углеводного обмена, дислипидемией, ишемической болезнью сердца, инсультом, остеопорозом, миопатией, гипогонадизмом, которые могут быть обратимыми после удаления опухоли, в зависимости от возраста пациента, предшествующих состояний, времени воздействия гиперкортизолемии [4,5]. Клинические проявления кортикостеромы зависят от возраста пациента, а также от продолжительности и степени гиперкортизолизма [11,14] и отличаются полиморфностью.

**Целью исследования** явилось изучение клиничко-возрастных особенностей кортизолсекретирующих образований надпочечников.

### **Материалы и методы**

Среди обследованных нами пациентов с различными образованиями надпочечников (n=282), которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз в период с 2000 по 2018гг, 45(16%) пациентов составили группу с кортикостеромами. В данной группе было 11 (24,4%) мужчин и 34 (75,6%) женщин, средний возраст больных составил  $27,5 \pm 10,5$  лет. Из 45 пациентов 5 (11,2%) - дети.

Всем пациентам с образованиями надпочечников проводили общеклинические, биохимические,

гормональные и инструментальные исследования.

Обследование больных с эндогенным гиперкортицизмом проводили в следующей последовательности: на первом этапе мы подтверждали наличие синдрома гиперкортицизма путем исследования концентрации кортизола крови с определением его ритма секреции в 8.00 и в 21.00 ч., а также суточной экскреции кортизола с мочой. Наличие эндогенного гиперкортицизма устанавливали проведением малой дексаметазоновой пробы с 1 мг дексаметазона. Далее с целью дифференцирования АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого синдрома Кушинга определяли АКТГ крови и в ряде случаев проводили большую дексаметазоновую пробу (8 мг дексаметазона). Последующая топическая диагностика осуществлялась визуализацией гипофиза и надпочечников. В пользу кортикостеромы свидетельствовали: повышение нормативных показателей кортизола крови, нарушение ритма секреции последнего, повышение суточной экскреции кортизола с мочой, отсутствие подавления кортизола в пробе с 1 мг дексаметазона, а также низкие уровни АКТГ, отсутствие подавления кортизола в большой дексаметазоновой пробе и наличие объемного образования надпочечника на МСКТ.

Для оценки особенностей клинических проявлений использовали показатели среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а также частоту встречаемости изучаемых признаков. Оценивалось соответствие числовых данных нормальному закону распределения.



Различия между сравниваемыми средними значениями независимых и зависимых выборок проводилось по однофакторному анализу «ANOVA». Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий  $\chi^2$ . Достоверный уровень для всех

использованных анализов устанавливался как  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Для изучения возрастных особенностей больных с кортикостеромой, мы распределяли их согласно возрастной классификации ВОЗ от 2017 г. При этом нами были получены следующие результаты (табл.1)

**Таблица 1**

**Возрастно-половой состав больных с кортикостеромой (ВОЗ, 2017г.)**

Возраст	Мужчины, n=11		Женщины, n=34		Всего, n=45	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Детский до 18 лет	3	37,3	2	5,9	5	11,2
Молодой 18-44 лет	8	72,7*	30	88,3*	38	84,4*
p		<0,0001		<0,0001		<0,0001
Средний 45-59 лет			1	2,9	1	2,2
Пожилой 60-74 лет			1	2,9	1	2,2
Старческий 75-90 лет						

Примечание \* - статистически значимые значения внутри групп

Как свидетельствуют данные из таблицы 1, кортикостеромы встречались в 3 раза чаще у женщин, нежели чем у мужчин (75,6% против 24,4% соответственно), что согласуется с данными литературы [13,14]. Причем как среди мужчин, так и среди женщин, наиболее часто поражаются лица в молодом возрасте от 18 до 44 лет (84,4%;  $\chi^2=40,0$ ;  $p < 0,0001$ ). Среди детей и лиц старше 44 лет эти опухоли встречались гораздо реже, соответственно 5 (11,2%) и 2 (4,4%) наблюдений.

Многочисленность и изменчивость клинических проявлений кортикостером затрудняет их своевременную диагностику, что находит отражение в длительности заболевания, то есть сроках от

появления первых симптомов до установления правильного диагноза. Лишь у 11 (24,4%) пациентов диагноз был установлен в сроки до 1 года от начала заболевания. В то же время у 26 (57,8%) пациентов для этого потребовалось от 1 года до 5 лет. У 6 (13,3%) больных правильный диагноз был установлен в сроки от 5 до 10 лет, что, конечно, имело отражение на результатах лечения. И, наконец, у двоих (4,4%) больных для установления правильного диагноза потребовалось более 10 лет. При этом нами установлено, что независимо от длительности заболевания, преобладающее число пациентов приходилось на возраст 18-44 лет, причем при длительности заболевания до 5 лет преобладали женщины, тогда



как при длительности заболевания  $\geq 5$  лет, соотношение мужчин и женщин составило 1:1.

Из 45 пациентов менее половины - 21(46,7%) первично обратились за медицинской помощью к эндокринологу. Трое (6,7%) пациентов ранее не лечились и за медицинской помощью не обращались, а образование надпочечника было выявлено в ходе диспансеризации при УЗИ. Остальные больные длительно обследовались и лечились у терапевта (6 больных - 13,3%), у гинеколога (4 - 8,9%), у кардиолога (3 - 6,7%), у невропатолога (2 - 4,4%), у уролога (2 - 4,4%), у травматолога (2 - 4,4%), у ревматолога (1 - 2,2%). Причем последние пациенты лечились у врачей смежных специальностей по поводу гипертонической болезни, ожирения, хронического пиелонефрита, мочекаменной болезни, ИБС, компрессионных переломов, нарушения менструального цикла, репродуктивных нарушений.

Хотя этиология кортикостером, как и большинства других опухолей надпочечников, неизвестна, у части больных анамнестически отмечена связь начала заболевания с предшествующей беременностью (4 больных - 8,9%) и родами (1 больная - 2,2%), аборт (1 больная - 2,2%), операциями (1 пациент - 2,2%), стрессовым фактором (12 больных - 26,7%), перенесенными инфекциями (1 пациент - 2,2%), применением гормональных препаратов (2 больных - 4,4%). Остальная часть наблюдаемых больных - 23 (51,1%) связь заболевания ни с чем не отмечала.

При изучении анамнеза жизни больных, нами установлено, что 27(60%) больных имели низкую физическую активность, 5(11,1%) пациентов злоупотребляли курением, у 29(64,4%) имело место нерациональное питание и у 1(2,2%) - излишнее потребление соли. Так же 13(28,9%) пациентов имели в анамнезе хронический пиелонефрит, 3(6,7%) - доброкачественные новообразования, 1(2,2%) - злокачественное образование, 2(4,4%) - гипертонический криз, 1(2,2%) - ИБС, еще 7(15,6%) - сахарный диабет (СД), 10(22,2%) - мочекаменную болезнь (МКБ), 7(15,6%) - ожирение, 1(2,2%) - атеросклероз сосудов, 1(2,2%) - инсульт, 1 (2,2%) - транзиторные ишемические атаки (ТИА), 5(11,1 %) - компрессионные переломы, 6(13,3%) - микроаденому гипофиза.

Анализируя семейный анамнез пациентов, мы выявили наличие у родственников ССЗ у мужчин до 55 лет в 7(15,6%) случаях, ССЗ у женщин до 65 лет в 13(28,9%) случаях, в частности, гипертонической болезни (ГБ) - 18(40%), инсульта - 6(13,3%), ИБС - 5(11,1%), гипертонического криза - 1(2,2%), инфаркт миокарда - 2(4,4%); так же онкозаболеваний в 6(13,3%) случаях, СД в 7(15,6%) случаях, заболевания почек - 2(4,4%), синдром Кушинга - 1(2,2%).

Определенный интерес представляет выяснение характера ранних проявлений кортикостером, что в свою очередь позволило бы в некоторой степени облегчить их раннюю диагностику. Наиболее характерным признаком манифеста кортикостеромы в наших наблюдениях являлась АГ, которая наблюдалась у 18 (40%) пациентов. Почти одинаково часто в



дебюте заболевания встречались нарушения половой функции (10 – 22,2%) и прибавка массы тела (13 – 28,9%). Несколько реже заболевание начиналось с болей в животе, изменения внешности. В одном случае диагноз кортикостеромы был выставлен при обследовании пациента с ОНМК, который длительно наблюдался у невропатолога по поводу гипертонической болезни.

У пациентов с кортизолсекретирующими аденомами надпочечников отмечаются нарушения со стороны почти всех органов и систем, что объясняется характером и действием кортизола. При этом можно выделить ряд характерных нарушений, таких как репродуктивные, кардиоваскулярные, кожно-трофические, остеопоротические, гематологические. Однако, по данным литературы, сравнительно немного наблюдений, позволяющих сделать четкие заключения о частоте отдельных симптомов и их диагностической значимости. В связи с этим мы сочли целесообразным проведение

детального анализа клинических проявлений кортикостером.

Наиболее частым клиническим проявлением кортикостеромы в наших наблюдениях являлась АГ, наблюдавшаяся у 91,1% больных. Средний возраст пациентов на манифестный период АГ составил  $25,3 \pm 10,2$  лет, причем у 40 (88,8%;  $\chi^2=51,4$ ;  $p<0,0001$ ) больных первое повышение АД наблюдалось в возрасте до 45 лет, и только у 1 (2,2%) пациента – после 45 лет. При этом наблюдалась положительная прямая корреляция между возрастом на момент дебюта АГ и систолическим АД (САД) ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,03$ ). Цифры САД и диастолического АД (ДАД) варьировали в пределах от 140-250/90-150 мм.рт.ст. соответственно. При этом средний уровень максимального САД составил  $158,7 \pm 35,6$  мм рт.ст., максимального ДАД -  $101,1 \pm 18,7$  мм. рт.ст. Средние значения САД/ДАД составили  $140,2 \pm 17,9/89,3 \pm 12,1$  мм.рт.ст. При этом максимальные и средние уровни АД в группе кортикостером были значимо выше ( $p<0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой без АГ (табл. 2

Таблица 2

Клиническая характеристика исследуемых групп  
(однофакторный дисперсионный (ANOVA) и попарный анализ)

Параметры	Контроль, n=46		Кортикостеромы, n=45	p
	без АГ, n=24	с АГ n=22		
возраст	39,6±11,1	41,3±6,9	27,5±10,5##	<0,0001
САД (макс), мм рт.ст.	122,4±5,4	157,7±13,1#	158,7±35,6#	<0,0001
ДАД (макс), мм рт.ст.	77,1±4,6	98,2±8,0#	101,1±18,7#	<0,0001
САД (среднее), мм рт.ст.	119,6±6,9	143,6±7,9#	140,2±17,9#	<0,0001
ДАД (среднее), мм рт.ст.	69,3±4,8	91,8±3,9#	89,3±12,1#	<0,0001
Длительность АГ	-	3,3±2,0	2,7±3,1	0,41
Возраст на момент АГ	-	38,0±7,0	25,3±10,2#	<0,0001
Длительность заболевания, лет	-	-	2,4±2,9	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,8±2,6	24,5±2,7	29,6±5,8##	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде M±SD; \* - различия относительно данных без АГ и с АГ значимы (\* - p<0,05, ● - p<0,01, # - p<0,001)

По характеру течения АГ была схожа с таковой при ГБ и проявлялась постепенным развитием, пропорциональным повышением САД и ДАД. Однако, в 6(13,3%) наблюдениях нами были отмечены не свойственные для типичной клинической картины кортикостеромы гипертонические кризы, возникающие на фоне постоянно высокого АД. Более половины (64,4%;  $\chi^2=6,4$ ; p=0,01) больных с кортикостеромой имели АГ I степени, 22,2% - II степени и лишь 4,4% - III степени. Длительность АГ варьировала от 3 мес до 13 лет, в среднем составляла 2,7±3,1 лет. При этом, длительность АГ в период до 1 года, т.е. с момента выявления повышенных показателей АД зафиксирована у 9 (20,0%). Длительность АГ от 1 года до 5 лет установлена у 24 (53,3%), от 5 до 10 лет - у 5 (11,1%) и свыше 10 лет - у 3 (6,7%) больных. Длительность АГ ≥ 5 лет в

87,5% случаев наблюдалась у пациентов с длительностью заболевания ≥ 5 лет ( $\chi^2=18,0$ ; p=0,0001). Так, длительность АГ у пациентов с длительностью заболевания ≥ 5 лет составила 7,38±3,07 лет (p=0,0001). Длительность АГ существенно коррелировала с длительностью заболевания, то есть с длительностью гиперкортицизма, что отразилось в наличии прямой сильной корреляционной связи между этими параметрами (r = 0,94; p = 0,000).

При этом нами установлено, что в группе больных с длительностью АГ ≥ 5 лет, возраст пациентов был значимо выше, чем в двух других группах сравнения (до 1 года и от 1 до 5 лет) (p=0,04). При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая положительная связь между длительностью АГ и максимальным САД (r = 0,34; p = 0,03) и ДАД (r = 0,33; p = 0,04).

Мы также выявили наличие положительной корреляции между длительностью заболевания и уровнями САД/ДАД, как максимального



( $r = 0,35$ ;  $p = 0,02$ /  $r = 0,33$ ;  $p = 0,03$ ), так и среднего ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,04$ /  $r = 0,32$ ;  $p = 0,03$ ). Положительная корреляция между САД, ДАД и длительностью заболевания указывает на вредные последствия продолжительного гиперкортизолизма и значение ранней диагностики и лечения.

Далее, пациенты предъявляли жалобы на быструю прибавку массы тела (34-75,6%). В группе пациентов с кортикостеромой 39 (86,6%) пациентов имели ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , что существенно больше, чем в группах сравнения (без АГ - 8,3% и с АГ - 18,2%). При этом у 23(51%) пациентов отмечалась избыточная масса тела, а у 16(35,6%) - различной степени ожирение. В среднем показатели ИМТ в основной группе составили  $29,6 \pm 5,8 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,0001$ ), что значимо выше, чем в группах сравнения. Также была выявлена положительная корреляционная связь возраста пациента с ИМТ ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,01$ ) и САД ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,03$ ).

Помимо повышения АД, больные жаловались на головную боль (30-66,7%), боль в поясничной области (24-53,3%), сухость во рту (18-40,0%). Кроме того, пациентов часто беспокоили нарушения в сфере половой функции, которые проявлялись нарушением менструального цикла (25-55,6%), снижением потенции (4-8,9%), снижением либидо (2-4,4%). Нейропсихологические проявления также встречались нередко и проявлялись эмоциональной лабильностью (10-22,2%), нервозностью (10-22,2%), нарушением сна (10-22,2%), депрессией (9-20,0%), беспокойством (4-8,9%).

Нейромышечные симптомы были представлены мышечной слабостью (16-35,6%), болью и онемением в руках, ногах (15-33,3%), полидипсией (14-31,1%), полиурией (11-24,4%), никтурией (4-8,9%), мышечными судорогами (3-6,7%).%). Еще 7(13,3%) пациентов имели изменения на глазном дне в виде гипертонической ангиопатии.

Среди других неспецифических проявлений кортикостеромой отмечались общая слабость (32-71,1%), быстрая утомляемость (16-35,6%), боль в костях (14-31,1%), кардиалгия (11-24,4%), учащенное сердцебиение (9-20,0%), головокружение (8-17,8%), периферические отеки (8-17,8%), одышка (6-13,3%), потливость (6-13,3%), боль в животе (6-13,3%), снижение остроты зрения (6-13,3%), дрожь (4-8,9%), шум в ушах (4-8,9%), снижение памяти (3-6,7%), тошнота (3-6,7%), чувство тревоги и страха (2-4,4%), ощущение жара (2-4,4%), огрубение голоса (2-4,4%), тремор во время кризов АГ (1-2,2%), гинекомастия (1-2,2%).

При осмотре пациентов обращали на себя внимание следующие изменения, специфичные для гиперкортицизма, то есть кушингоидное изменение внешности: диспластическое ожирение (41-91,1%), лунообразное лицо (37-82,2%), стрии на животе, на внутренней поверхности плеч и бёдер (33-73,3%), отложение жира в шейном отделе позвоночника и надключичных областях (25-55,6%), сухость и истончение кожи (20-44%), угревые высыпания (19-42,2%), проксимальная мышечная атрофия (15-33,3%), гирсутизм (14-31,1%), выпадение волос на голове (14-31,1%), мраморность



кожи (11-24,4%), петехиальные кровоизлияния (7-15,5%). При этом специфические симптомы гиперкортицизма могут присутствовать не у всех больных, что может вызывать затруднение в установлении правильного и своевременного диагноза.

В нашем исследовании 11,1% составили дети и подростки. Учитывая их малую численность, достоверность различий по биохимическим, гормональным, визуализационным исследованиям по сравнению с взрослым контингентом оценить было невозможно. Но мы анализировали особенности клинической картины, симптомы манифестации заболевания у детей с кортизолсекретирующими опухолями. Так, по нашим наблюдениям, кортикостеромы у детей диагностировались с опозданием. В большинстве случаев заболевание манифестировало неспецифическими признаками, которые проявлялись прибавкой массы тела (100%), задержкой физического и полового развития (60%), что приводило к выбору наблюдательной тактики и отсутствию своевременной диагностики и лечения. Далее имели место такие клинические симптомы, как АГ (80%), матронизм (80%), головная боль (60%), гирсутизм (40%), стрии (40%), гинекомастия (20%), угревые высыпания (20%), аменорея (20%), боль в костях (20%), кардиалгия (20%), нарушение сна (20%), беспокойство (20%), нервозность (20%), частая смена настроения (20%). Итак, основным наиболее распространенным симптом в манифестной картине кортикостером у детей является увеличение массы тела

при отсутствии увеличения роста, что должно нацеливать педиатров на целенаправленный поиск заболевания.

## **Заключение**

В целом, по результатам нашего исследования видно, что кортикостеромы встречались в основном в молодом возрасте от 18 до 44 лет (84,4%;  $\chi^2=40,0$ ;  $p<0,0001$ ), по гендерному распределению чаще среди женщин (3:1). Среди детей и лиц старше 44 лет эти опухоли встречались гораздо реже, соответственно 5 (11,2%) и 2 (4,4%) наблюдений.

Кортикостеромы характеризовались широким спектром клинических проявлений, от неспецифических, наблюдающихся при ряде других заболеваний, до ярких специфических проявлений, характерных для гиперкортицизма. Из-за часто имеющихся неспецифических жалоб, которые приносили определенные трудности в постановку диагноза, пациенты длительное время находились без адекватного лечения.

Наиболее частым клиническим проявлением кортикостеромы в наших наблюдениях являлась АГ, наблюдавшаяся у 91,1% больных, которая является основным фактором, способствующим сердечно-сосудистой заболеваемости. По характеру течения АГ была схожа с таковой при ГБ и проявлялась постепенным развитием, пропорциональным повышением САД и ДАД. Однако, в 13,3% наблюдениях наблюдались не свойственные для типичной клинической картины кортикостеромы гипертонические кризы, возникающие на фоне постоянно высокого АД. Длительность АГ в среднем составляла  $2,7\pm 3,1$  лет.



Выявлена прямая положительная корреляция между длительностью АГ и максимальным САД ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,03$ ) и ДАД ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,04$ ). При этом, длительность АГ также существенно коррелировала с длительностью заболевания, то есть с длительностью гиперкортицизма ( $r = 0,94$ ;  $p = 0,000$ ). Установлено наличие положительной корреляции между длительностью заболевания и уровнями САД/ДАД, как максимального ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,02$ /  $r = 0,33$ ;  $p = 0,03$ ), так и среднего ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,04$ /  $r = 0,32$ ;  $p = 0,03$ ).

Положительная корреляция между САД, ДАД и длительностью заболевания указывает на вредные последствия продолжительного гиперкортицизма и значение ранней диагностики и выбора адекватного лечения.

У детей основным, наиболее распространенным симптомом в манифестной картине кортикостером является увеличение массы тела при отсутствии увеличения роста, что должно нацеливать педиатров на целенаправленный поиск заболевания.

## References:

1. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:41. doi: 10.1186/1750-1172-7-41
2. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:569-76.
3. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, Mosconi C, Golfieri R, Paccapelo A, Pagotto U, Pasquali R. 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;2(5):396-405.
4. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome. *J ClinPathol.* 2015;68(3):175-186.
5. Frustaci A, Letizia C, Verardo R, Grande C, Petramala L, Russo MA, Chimenti C. Cushing Syndrome Cardiomyopathy: Clinicopathologic Impact of Cortisol Normalization. *CircCardiovasc Imaging.* 2016;9(4):e004569.
6. Gravensen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jorgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012;23(3):278-82.
7. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-27.
8. Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1451-1459.



9. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, Berland LL, Pandharipande PV. Management of incidental adrenal masses: a white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(8):1038–1044.
10. Morelli V, Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, Salcuni AS, Scillitani A, Carnevale V, Corbetta S, Arosio M, Della Casa S, Muscogiuri G, Spada A, Chiodini I. Prediction of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2768–2775.
11. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:M33–M38
12. Santos A, Resmini E, Gómez-Ansón B, Crespo I, Granell E, Valassi E, et al. Cardiovascular risk and white matter lesions after endocrine control of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 173:765–75. doi: 10.1530/EJE-15-0600
13. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7:281–293
14. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, Waguespack SG, Elsayes KM. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:19-32. 10.2214/AJR.16.17290
15. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O. Screening for Cushing syndrome at the primary care level: what every general practitioner must know. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1547358.