

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И ОРГАНИЧЕСКИЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ У ЮНОШЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

К.К.Кубачева, Л.И.Великанова, Н.В.Ворохобина, З.Р.Шафигуллина, И.О.Крихели, Е.М.Королева
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE FUNCTIONAL AND ORGANIC HYPERCORTICISM IN OVERWEIGHT YOUNG PATIENTS

K.K.Kubacheva, L.I.Velicanova, N.V.Vorokhobina, Z.P.Shafigullina, I.O.Krikheli, E.M.Koroleva
Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Обследованы 116 юношей в возрасте 15–23 лет с ИМТ от 25 до 34,9 кг/м². Установлены информативные критерии лабораторной диагностики функционального и органического гиперкортицизма у юношей с избыточной массой тела и с ожирением по данным обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. У 67% юношей с избыточной массой тела и с ожирением выявлен функциональный гиперкортицизм, у 11,7% — субклиническая форма синдрома Иценко – Кушинга.

Ключевые слова: подростки; ожирение; высокоэффективная жидкостная хроматография; субклиническая форма синдрома Иценко – Кушинга; функциональный гиперкортицизм; дифференциальный диагноз.

The aim of the study was to investigate the features of adrenal steroid synthesis in overweight young people. We examined 116 juveniles (15–23 years old) with BMI from 25 to 34,9 kg/m² by high-efficiency liquid chromatography and determined informative laboratory criteria of functional and organic hypercorticism. Our data illustrated that 67% of young overweight patients have «functional hypercorticism» and 11,7% were diagnosed to have subclinical Cushing's disease. This findings support the hypothesis that activation and abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are associated with high occurrence of obesity in young peoples.

Key words: adolescents, obesity, high-efficiency liquid chromatography, subclinical Cushing's disease, functional hypercorticism, differential diagnosis of functional and organic hypercorticism.

Наиболее частой причиной ожирения у подростков является гиперкортицизм, чаще функционального характера [1, 2]. Многими исследованиями у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) доказана повышенная секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденогипофизом и гиперфункция глюкокортикоидов корой надпочечников [1, 3]. При этом у 66,1% больных выявлено нарушение естественного суточного ритма секреции кортизола [1]. Метаболизм кортизола редко оценивают у пациентов с ожирением [2]. Последние работы указывают на важную роль метаболизма кортизола в патогенезе заболеваний [4–7].

Известно, что ГСПП следует в первую очередь дифференцировать от синдрома и болезни Иценко – Кушинга [2]. Синдром Иценко – Кушинга у детей обычно вызван гиперсекрецией АКТГ аденомой гипофиза [3]. В ряде случаев диагностируют синдром Иценко – Кушинга гипофизарного генеза без клинических признаков гиперкортицизма при наличии дефекта периферической конверсии кортизона в кортизол [8–10]. Особую сложность представляет диагностика заболеваний коры надпочечников с субклиническим течением, она требует изучения не только секреции кортизола, но и промежуточных продуктов стероидогенеза [4].

Данных об эндокринном статусе субклинического синдрома Кушинга в литературе нет, как и не выяснен предел, выше которого автономная секреция кортизо-

ла вызывает патологию [11–14]. В связи с этим актуальна разработка четких лабораторных критериев диагностики заболеваний гипоталамико-надпочечниковой системы на фоне ожирения и выявления субклинических форм синдрома Иценко – Кушинга.

Материалы и методы. Обследованы 116 юношей в возрасте от 15 до 23 лет (средний возраст 19,3±0,3 лет). Критерием отбора явился индекс массы тела, по которому юноши были разделены на 3 группы. Группа 1 — 20 больных с ИМТ 25–27,4 кг/м², (средний возраст 19,7±0,61 лет). Группа 2 — 22 больных с ИМТ 27,5–29,9 кг/м² (средний возраст 18,52±0,73 лет). Группа 3 — 56 больных с ожирением 1 степени и ИМТ 30–34,9 кг/м² (средний возраст 19,83±0,43 лет). 22 здоровых юноши, средний возраст 18,33±0,95 лет, с нормальной массой тела и отсутствием повышения артериального давления, составили контрольную группу (группа 4).

В работе использованы следующие методы исследования: обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ ВЭЖХ), иммуноферментный анализ гормонов (ИФА) с помощью стандартных тест-наборов фирмы DRG Instruments, Германия, радиоиммунологический анализ (РИА) гормонов с помощью стандартных тест-наборов фирмы IMMUNOTECH; Функциональные пробы с дексаметазоном (2 мг и 8 мг).

Определено содержание в крови АКТГ, кортизола (К), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата

(ДГЭА-С), $\Delta 4$ -андростендиона, активности ренина плазмы (АРП). Для оценки состояния системы гипофиз — кора надпочечников определяли базальный уровень АКТГ в 9 ч, уровни в крови кортизола в 9 ч (Ку) и 21 ч (Кв), проводили пробу на подавление выработки кортизола с дексаметазоном. Оценку показателя, отражающего отклонение циркадного ритма секреции кортизола, рассчитывали по следующей формуле: коэффициент ритма (k ритма) = $(Kв / Ку) \times 100\%$.

Методом ОФ ВЭЖХ исследовали кортикостероиды в сыворотке крови и моче на жидкостном хроматографе НРР-4001 с ультрафиолетовым детектором LCD 2563 фирмы «Laboratori Pristroje Praha» (Чехия) в режиме изократического элюирования и на жидкостном хроматографе фирмы «Shimadzu» с диодно-матричным спектрофотометрическим детектором с градиентным элюированием, колонка Luna (5 мкм), 100Å, 150 × 2 мм. Количественно определяли в сыворотке крови уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S), а также экскрецию свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) с мочой.

стерона, 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола и АКТГ (в 8 ч утра); б) изучение суточной экскреции с мочой UFF и UFE до и на 3 сутки приема дексаметазона. Обследуемый принимал внутрь дексаметазон по 0,5 мг каждые 6 ч (2 мг/сут) в течение трех суток и 0,5 мг в 6 ч утра на 4-е сутки. При недостаточном подавлении уровня кортизола крови малой дексаметазоновой пробой, проводили «большую дексаметазоновую пробу» с 8 мг дексаметазона (по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 3 суток). Уровень кортизола на фоне пробы с 2 мг дексаметазона (Кпр.) 50 нмоль/л и более свидетельствовал о нарушении регуляции гипоталамо-адренальной системы.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 5.5.). Для создания матрицы данных использовали программу Excel 7.0. Количественные показатели представлены в виде средних значений (M) ± стандартная ошибка от среднего (m). Сравнение средних значений количественных показателей проводили непараметрическими методами (критерий Манна — Уитни, Вилкоксона, корреляция Спирмена). Выводы основаны только на статистически достоверных различиях.

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови у юношей с избыточной массой тела

Показатели	ИМТ кг/м ²			Контроль (n=22)
	25–27,4 (n=15)	27,5–29,9 (n=25)	30–34,9 (n=54)	
	1	2	3	
АКТГ пг/мл	45,5±6,2 p=0,02	38,6±10,4 p=0,04	44,0±5,2 p=0,03	28,2±2,3
Кортизол в 9 ч. (Ку) нмоль/л	545,5±57,4 p=0,004	551,1±48,9 p=0,005	508,3±29,9 p<0,001	346,5±21,7
Кортизол в 21 ч. (Кв) нмоль/л	272,6±44,8 p=0,05	305,7±47,1 p=0,01	298,4±24,0 p<0,001	138,2±11,4
(Кв/Ку)×100%	44,7±7,4 p=0,43	52,9±4,8 p=0,01	67,3±6,3 p=0,002	31,8±1,7
Кпр. нмоль/л	31,7±7,2 p=0,11	62,8±15,8 p=0,53	83,9±23,1 p=0,92	33,4±2,8
ДЭА-С мкг/мл	3,3±0,2 p=0,09	3,4±0,3 p=0,01	3,4±0,3 p=0,002	2,6±0,1
$\Delta 4$ -андростендион нг/мл	4,9±0,6 p=0,006	6,1±0,89 p=0,002	4,9±0,7 p=0,003	1,7±0,2
Альдостерон пг/мл	140,9±17,6 p<0,001	161,7±20,8 p<0,001	122,4±12,9 p<0,001	69,7±4,8
АРП нг/мл/час	2,3±0,7 p=0,27	1,4±0,3 p=0,60	1,5±0,3 p=0,11	0,85±0,1

Примечание: p — уровень достоверности различий по сравнению с группой здоровых. Кпр — уровень кортизола в крови при проведении пробы с 2 мг дексаметазона.

Функциональные пробы с дексаметазоном. Использовали «малую дексаметазоновую пробу» с 2 мг дексаметазона. Решением согласительного симпозиума в 2003 г. в г. Анкона, Италия, явный синдром Иценко — Кушинга исключается при подавлении уровня кортизола на пробе с дексаметазоном в утренние часы <50 нмоль/л [6].

Проба включала: а) изучение фоновых и на 4-й день уровней в крови кортизола, кортизона, кортико-

Результаты. У юношей с избыточной массой тела и ожирением отмечено увеличение глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной функций коры надпочечников.

Среднее содержание в крови базального кортикотропина и кортизола было повышено у юношей с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 1). Повышение вечернего уровня кортизола в крови по сравнению с груп-

пой контроля наблюдалось в группах с ИМТ выше 27,5 кг/м², о чем свидетельствует увеличение коэффициента ритма секреции кортизола ($K_v/K_u \times 100\%$) более 50% в группах 2 и 3. Наиболее высокое значение коэффициента ритма секреции кортизола ($67,3 \pm 2,5\%$) отмечено в группе с ожирением (табл. 1).

ны в группах 2 и 3 (ИМТ более 27,5 кг/м²). У них установлено увеличение по сравнению с группой контроля уровня кортикостерона в крови и экскреции свободного кортизола с мочой. Индекс UFF/UFE у юношей 1, 2 и 3 групп не отличался от соответствующего показателя у здоровых (табл. 2).

Таблица 2

Уровень ОФ ВЭЖХ кортикостероидов в сыворотке крови и моче у юношей различным ИМТ и с синдромом Иценко – Кушинга

Показатель	Здоровые n=22	Группа 2 ИМТ 27,5–29,9 (n=22)	Группа 3 ИМТ 30–34,9 (n=56)	Субклинический синдром Иценко – Кушинга (n=11)
F нг/мл	65,9±5,6	75,0±9,1 p=0,009	91,0±6,8 p=0,009	118,7±10,4 p=0,0001
E нг/мл	19,5±1,9	20,1±1,6 p=0,18	23,9±1,8 p=0,18	25,4±3,2 p=0,16
B нг/мл	2,2±0,4	6,3±1,7 p=0,04	5,3±0,9 p=0,04	6,8±3,2 p=0,008
DOC нг/мл	2,5±0,5	3,9±1,2 p=0,59	3,9±0,8 p=0,59	4,0±0,7 p=0,06
S нг/мл	2,3±0,4	4,4±0,9 p=0,78	4,8±0,9 p=0,78	9,8±2,7 p=0,03
F/E	3,5±0,2	3,8±0,4 p=0,31	4,0±0,2 p=0,31	5,1±0,5 p=0,02
UFF мкг/с	13,3±0,5	25,0±3,0 p=0,45	28,3±5,1 p=0,45	45,5±10,3 p=0,0002
UFE мкг/с	34,9±1,9	67,8±17,2 p=0,002	75,4±10,9 p=0,002	73,7±12,5 p=0,02
UFF/UFE	0,39±0,02	0,56±0,11 p=0,32	0,51±0,13 p=0,32	0,62±0,11 p<0,05

Примечание: p — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц.

Средние значения ДЭА-С были повышены в группах 2 и 3, то есть у юношей с ИМТ более 27,5 кг/м². Повышение уровней андростендиона и альдостерона отмечено у юношей с избыточной массой тела (1 и 2 группы) и ожирением при сравнении с группой контроля. Повышение в крови надпочечниковых андрогенов и альдостерона у этих больных, по-видимому, связано со стимулирующим влиянием кортикотропина в этих группах.

Таким образом, у юношей с ИМТ 25–27,4 кг/м² в отличие от юношей с ИМТ более 27,5 кг/м² (2 и 3 группы) ритм секреции кортизола был сохранен, уровень ДЭА-С в крови нормальный.

При проведении пробы с 2 мг дексаметазона у юношей с ожирением отмечено неполное подавление уровня кортизола в крови, среднее содержание его составило $83,9 \pm 23,1$ нмоль/л. У 20,2% юношей с избыточной массой тела и ожирением выявлены гиперкортизолизм, нарушение ритма секреции кортизола и его уровень при проведении пробы с 2 мг дексаметазона более 50 нмоль/л. Это дало возможность предположить наличие субклинической формы синдрома Иценко – Кушинга у этих юношей. Дополнительные критерии данного заболевания были получены с использованием метода ОФ ВЭЖХ.

С помощью ОФ ВЭЖХ более выраженные нарушения надпочечникового стероидогенеза обнаруже-

У юношей с ИМТ 25–27,4 кг/м² на пробе с дексаметазоном отмечено снижение экскреции свободного кортизола с мочой до $3,3 \pm 2,1$ мкг/сут, свободного кортизола с мочой до $13,4 \pm 2,76$ мкг/сут (больше 60%), уровня кортикостерона в крови до $1,0 \pm 0,5$ нг/мл. Полученные данные, а также уровень кортизола при проведении пробы с дексаметазоном $42,1 \pm 7,2$ нмоль/л (< 50 нмоль/л) дают основание диагностировать у данных юношей функциональный гиперкортицизм. Функциональный гиперкортицизм установлен у 73,3% юношей с ИМТ 25–27,4 кг/м², у 68% с ИМТ 27,5–29,9 кг/м² и у 50% с ИМТ 30–34,9 кг/м².

На основании пробы с дексаметазоном субклинический синдром Иценко – Кушинга диагностирован у 11 юношей (11,7% больных с избыточной массой тела и ожирением). При магнитно-резонансной томографии у 5 пациентов обнаружены микроаденомы гипофиза. При субклиническом синдроме Иценко – Кушинга выявлено повышение содержания в крови кортизола, кортикостерона, 11-дезоксикортизола экскреции свободных кортизола и кортизола с мочой. Только у юношей с субклиническим синдромом Иценко – Кушинга отмечено увеличение индексов кортизол/кортизон и свободный кортизол/свободный кортизон мочи (табл. 2). На фоне пробы с дексаметазоном у этих юношей отмечено снижение экскреции с мочой свободных кортизола до $26,2 \pm 2,3$ мкг/сутки

и кортизона до $43,5 \pm 3,0$ мкг/сутки, уровней в крови кортикостерона до $4,1 \pm 0,9$ нг/мл и 11-дезоксикортизола до $7,9 \pm 0,5$ нг/мл (менее чем на 50%).

На основании данных ИФА, РИА и ОФ ВЭЖХ кортикостероидов крови и мочи получены следующие информативные критерии субклинической формы синдрома Иценко – Кушинга у юношей с избыточной массой тела и с ожирением: увеличение индексов кортизол/кортизон и свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи, повышение уровня кортизола в крови и его уровень при пробе с 2 мг дексаметазона выше 66 нмоль/л, увеличение экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, повышение уровней в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола и их снижение при пробе с дексаметазоном менее чем на 50%, качественные изменения хроматографического профиля кортикостероидов.

Критериями диагностики функционального гиперкортицизма у юношей являются следующие показатели: повышение экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, уровней в крови кортизола и кортикостерона, снижение при проведении пробы с дексаметазоном экскреции с мочой свободного кортизола более чем на 70% ($<7,0$ мкг/с), свободного кортизола более чем на 60% (<10 мкг/с), уровня в крови кортикостерона более чем на 70% ($<2,0$ нг/мл), уровня в крови кортизола меньше 50 нмоль/л при проведении пробы с дексаметазоном, нормальные индексы кортизол/кортизон и UFF/UFE, отсутствие качественных изменений профиля кортикостероидов по данным ВЭЖХ.

Значение хроматографических профилей кортикостероидов в сыворотке крови и моче для дифференциальной диагностики функционального и органического гиперкортицизма представлены на рисунках 1–6.

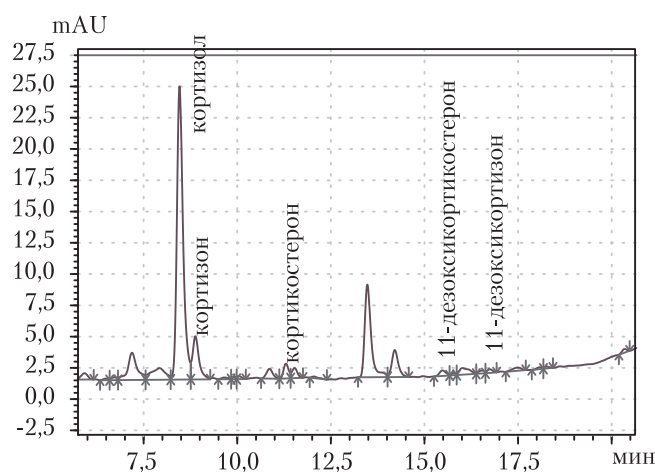


Рис. 1. Хроматограмма кортикостероидов в сыворотке крови юноши X., 21 года с функциональным гиперкортицизмом. Отсутствие качественных изменений хроматографического профиля кортикостероидов

Синдром Иценко – Кушинга гипоталамического генеза диагностирован у 1 юноши 18 лет с ожирением ($ИМТ=35$ кг/м²) и микроаденомой гипофиза на основании клинических данных и следующих лабораторных критериев:

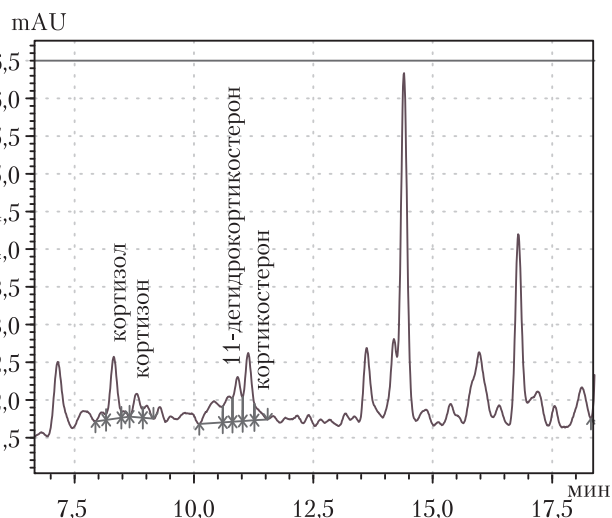


Рис. 2. Хроматограмма кортикостероидов крови юноши В., 22 лет с гиперплазией коры надпочечников (субклиническая форма синдрома Иценко – Кушинга) – проба с 2 мг дексаметазона (подавление в крови уровней кортизола и кортизона и отсутствие подавления кортикостероидов с относительным временем удерживания $t_r=14,4$ мин и $t_r=16,8$ мин)

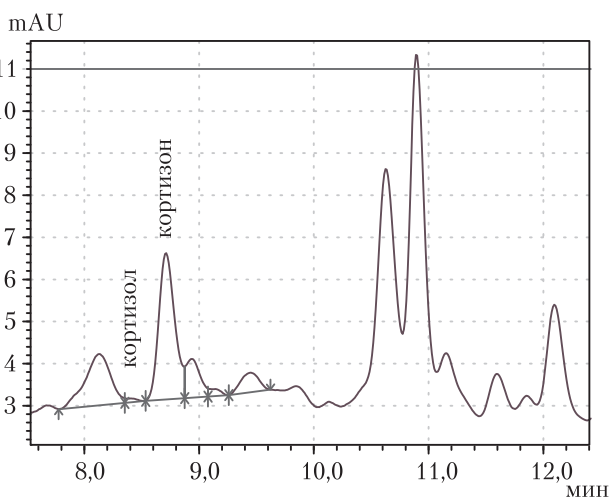


Рис. 3. Экскреция свободного кортизола и свободного кортизона (UFE) с мочой юноши В., 22 лет с субклинической формой синдрома Иценко – Кушинга (проба с 8 мг дексаметазона). Отсутствие подавления экскреции UFE и кортикостероида с относительным временем удерживания $t_r=8,1$ мин

- повышение в крови уровней АКТГ, кортизола в утренние и вечерние часы, 11-дезоксикортизола;
- нарушение ритма секреции кортизола и АКТГ;
- увеличение экскреции с мочой UFF, UFE и индекса UFF/ UFE;
- качественные изменения стероидного профиля кортикостероидов в крови (рис. 4),
- снижение менее чем на 50% уровней в крови АКТГ, кортизола и 11-дезоксикортизола при проведении пробы с 2 мг дексаметазона (рис. 5), экскреции с мочой UFF и UFE ,
- снижение экскреции UFF на 95,6%, экскреции UFE на 41,8%, отсутствие подавления 11-дезоксикортизола и кортикостероида с относительным временем

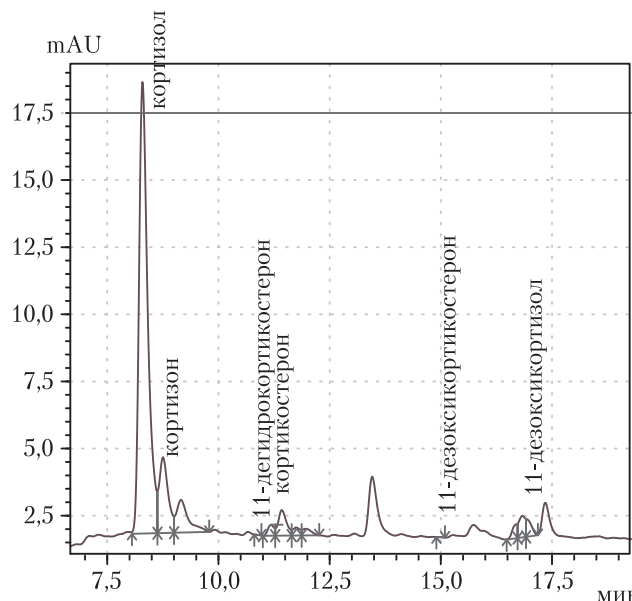


Рис. 4. Хроматограмма кортикостероидов крови юноши М., 18 лет с синдромом Иценко – Кушинга гипопизарного генеза (фон). Профиль кортикостероидов изменен. Кортикостероиды с относительным временем удерживания $t_r=9,2$ мин и $t_r=17,4$ мин

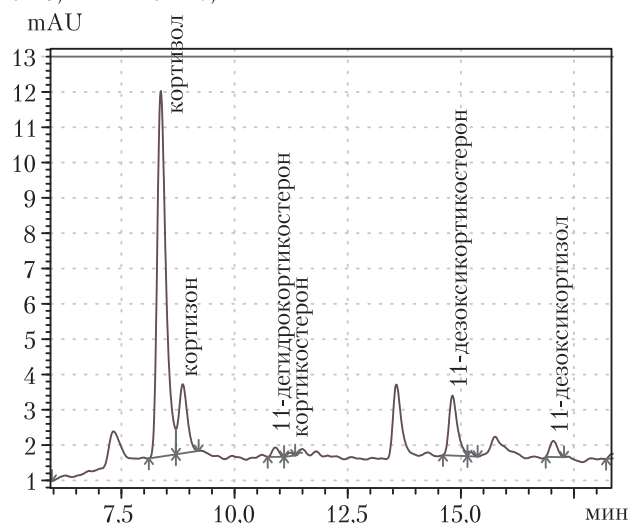


Рис. 5. Хроматограмма кортикостероидов крови юноши М., 18 лет с синдромом Иценко – Кушинга гипопизарного генеза (проба с 2 мг дексаметазона)

удерживания $t_r=9,2$ мин при проведении пробы с 8 мг дексаметазона. (рис. 5)

Выводы

1. У юношей с индексом массы тела более $27,5 \text{ кг/м}^2$ установлено повышение в крови уровней кортизола, кортикостерона, альдостерона, дегидроэпиандростеро-

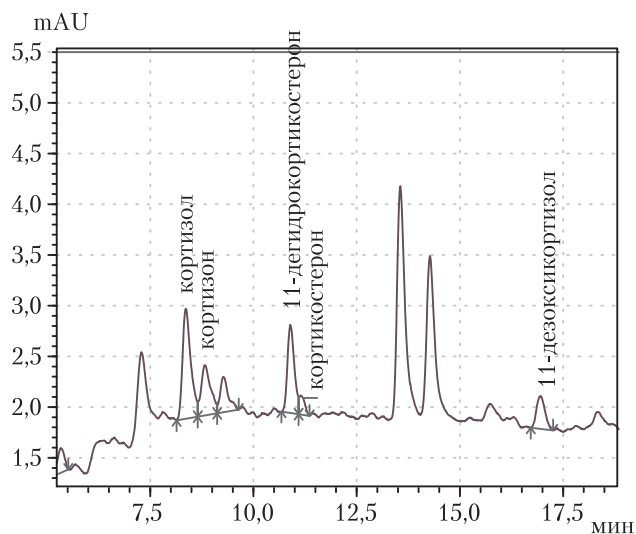


Рис. 6. Хроматограмма кортикостероидов крови юноши М., 18 лет с синдромом Иценко – Кушинга гипопизарного генеза (проба с 8 мг дексаметазона). Отсутствие подавления кортикостероидов с относительным временем удерживания $t_r=9,2$ мин, $t_r=14,4$ мин и 11-дезоксикортизола.

на сульфата, $\Delta 4$ -андростендиона, экскреции свободного кортизола с мочой, нарушение ритма секреции кортизола, что свидетельствует о повышении активности глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенпродуцирующей функций коры надпочечников.

2. У 67% юношей с избыточной массой тела и с ожирением выявлен функциональный гиперкортицизм, у 11,7% — субклиническая форма синдрома Иценко – Кушинга, у 1 юноши — синдром Иценко – Кушинга гипопизарного генеза.

3. Уровень кортизола в крови ниже 50 нмоль/л , снижение уровня в крови кортикостерона и экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой более чем на 60% при проведении пробы с дексаметазоном, отсутствие качественных изменений профиля кортикостероидов при высокоэффективной жидкостной хроматографии свидетельствует о функциональном гиперкортицизме.

4. Уровень кортизола в крови выше 60 нмоль/л , снижение в крови уровня кортикостерона, 11-дезоксикортизола, экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой менее чем на 50% при проведении пробы с дексаметазоном, качественные изменения профиля кортикостероидов при высокоэффективной жидкостной хроматографии служат критериями диагностики субклинической формы синдрома Иценко – Кушинга.

Литература

1. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков. СПб. — 2003. — С. 91–177.
2. Тишенина Р.С. Дифференциальная диагностика болезни, синдрома Иценко – Кушинга и различных форм ожирения // Материалы 10 (12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». — Смоленск: 2002. — С. 398–400.
3. Dimitriou T., Maser-Gluth C. and Remer T. Adrenocortical activity in healthy children is associated with fat mass // Am J Clin Nutr. — 2003 — V. 77. — P. 731–736.

4. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Крихели И.О. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко — Кушинга. // Клинико-лабораторный консилиум. — 2006. — № 10–11. — С. 91–96.
5. Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Ворохобина Н.В., Бессонова Е.А., Сильницкий П.А. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 6. — С. 9–12
6. Ching-Ling Lin, Ta-Jen Wu et al. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome // J.Clin.Endocr.Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 151–155.
7. Stewart P.M., Boulton A., Kumar S. et al. // Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisol conversion in subjects with central adiposity // J.Clin.Endocr.Metab. — 1999. — V. 84.— P. 1022–1027.
8. Arai H., Kobayashi N., Nakatsuru Y., Masuzaki H., Nambu T., Takaya K., Yamanaka Y., Kondo E., Yamada G., Fujii T., Miura M., Komatsu Y., Kanamoto N., Arivasu H., Moriyama K., Yasoda A., Nakao K. A case of cortisol producing adrenal adenoma without phenotype of Cushing's syndrome due to impaired 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 activity. // Endocr J. — 2008 — V. 55. — P. 709–715.
9. Morton N.M., Seckl J.R. //11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. //Front Horm Res. — 2008. — V. 36. — P. 46–64.
10. Tomlinson J.W., Draper N., Mackie J., Jonson A.P., Holder G., Wood P., Stewart P.M. // Absence of Cushingoid phenotype in patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion. // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — V. 87 — P. 57–62.
11. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A.B. et. al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5593–5602.
12. Masaaki Morioka, Tomohiro Fujii, Takakazu Matsuki, et al. Preclinical Cushing's syndrome: Report of seven cases and a review of the literature // International Journal of Urology. — 2000. — V. 7. — P. 126–132.
13. Suda T. Adrenal preclinical Cushing's syndrome // JMAJ. — 2002. — Vol. 45. — P. 172–174.
14. Ueshiba H., Segawa M., Hayashi T., Miyachi Y., Irie M. Serum profiles of steroid hormones in patients with Cushing's syndrome determined by a new HPLC/RIA method // Clin. Chem. — 1991. — V. 37. — P. 1329–1333.