

Субклинический синдром Кушинга: современная концепция

Расширенный реферат статьи Zografos G.N., Perysinakis I., Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends // Hormones (Athens), 2014, Jul-Sep, 13 (3), 323–37.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч

Инциденталомы надпочечников все чаще встречаются в клинической практике. Примерно 5–20 % из них обладают явной или субклинической избыточной автономной секрецией кортизола. Из-за отсутствия выраженных клинических проявлений это состояние было названо субклиническим синдромом Кушинга. Такой диагноз основан на лабораторных данных, и на сегодняшний день нет его четких критериев. Большинство экспертов для скрининга синдрома Кушинга предлагают использовать ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (НПТД) в сочетании с другими тестами диагностики гиперкортицизма. НПТД остается основным методом диагностики синдрома Кушинга, в то время как другие лабораторные методы дают неоднозначные результаты. Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе, центральное ожирение, остеопороз/переломы позвонков и дислипидемия считаются следствиями хронического небольшого избытка кортизола, хотя взаимосвязь между этими состояниями и субклинической гиперпродукцией кортизола однозначно не доказана. Активное динамическое наблюдение и лекарственная терапия сопутствующих заболеваний противопоставляются лапароскопической адреналэктомии. Оптимальная тактика ведения пациентов с субклиническим синдромом Кушинга пока не предложена. У большинства таких пациентов предпочтительна консервативная терапия, однако длительность активного наблюдения и периодичность обследования также пока остаются темой для обсуждения. Хирургическое лечение может быть показано пациентам с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена или ожирением.

Введение

По данным аутопсийных исследований, опухоли надпочечников являются самыми распространёнными новообразованиями у человека [1, 2]. Первое сообщение о клинически неактивных образованиях надпочечников, выявленных при компьютерной томографии, было сделано Коробкиным и коллегами в 1979 г. [3]. С тех пор, по мере всё более активного применения современных методов визуализации надпочечников, инциденталомы стали более частой находкой [4]. К инциденталомам не относятся образования надпочечников, выявленные у пациентов с онкологическими заболеваниями или в ходе визуализирующих исследований у лиц с лабораторно доказанной гиперпродукцией гормонов надпочечников [4, 5].

Обследование пациентов с инциденталомами надпочечников направлено на исключение гормональной активности образования и его злокачественности. Большинство инциденталом оказываются гормонально неактивными опухолями коркового слоя, но существенная часть их всё же обладает гормональной активностью, и чаще всего секре-

тируют глюкокортикоиды [4–6]. Слабая автономная гиперпродукция кортизола в отсутствие типичных клинических проявлений гиперкортицизма определяется как субклинический синдром Кушинга (ССК) [5]. Таким образом, этот диагноз основывается исключительно на лабораторных данных. Поскольку критерии диагноза в настоящее время активно обсуждаются, нет определённых данных об истинной распространённости ССК, так же как и об оптимальной тактике лечения таких пациентов [4–6, 13]. Этот обзор литературы посвящён диагностике, клиническому значению и возможности хирургического лечения ССК.

Эпидемиология

Субклиническая повышенная секреция кортизола инциденталомами надпочечников впервые была описана Beierwaltes и коллегами в 1974 г. Они сообщили о двух пациентах с накоплением изотопа ^{131}I -19-iodocholesterol (NP-59) в образованиях надпочечников при отсутствии клинических признаков гиперкортицизма. Это напоминало функционально активные узлы щитовидной желе-

зы, выявленные при сцинтиграфии в отсутствие тиреотоксикоза [7]. Этот феномен было предложено назвать субклиническим синдромом Кушинга (ССК) или автономной продукцией кортизола [18]. При тщательном гормональном обследовании он выявляется у 5–25 % пациентов с инциденталомами надпочечников [4–6, 14, 19], т. е., учитывая достаточную распространённость инциденталом надпочечников, это не редкое заболевание. Распространённость ССК увеличивается с возрастом и достигает пика после 70 лет [20]. Выраженность секреции кортизола зависит от размера опухоли [17]. По данным нескольких наблюдательных исследований, риск развития ССК возрастает с увеличением размера инциденталом [15, 24–26].

Диагностика субклинического синдрома Кушинга

Диагноз ССК базируется на гормональных исследованиях [29], широко применяемых для диагностики явного гиперкортицизма у пациентов с инциденталомами надпочечников. К ним относятся подавляю-

Таблица 1. Частота метаболических осложнений у пациентов с субклиническим синдромом Кушинга, %

Автор	АГ	СД или НТГ	Ожирение	Дислипидемия	Остеопороз/ПП
Reincke et al [14]	88	25*	50	НД	НД
Morioka et al [123]	83	33*	67	НД	НД
Rossi et al [33]	91,6	41,6	50	50	НД
Tauchmanova et al [34]	60,7	64,3	32,1	71,4	НД
Emral et al [95]	100	50	75	НД	НД
Terzolo et al [71]	70,2	42,5	НД	НД	НД
Mitchell et al [68]	89	33*	НД	НД	НД
Tsuiki et al [67]	45	65	25	65	НД
Toniato et al [62]	73	31*	27	33	24
Vassilatou et al [17]	75	20*	НД	НД	НД
Chiodini et al [56]	НД	НД	НД	НД	70,6**
Alesina et al [107]	79,4	15,9*	38	НД	НД
Morelli et al [69]	61,5	24,7	НД	НД	35,1
Miyazato et al [115]	60	30,9*	НД	9,1	0
Morelli et al [89]	НД	НД	НД	НД	55,6**
Akaza et al [73]	56	25	19	50	НД
Iacobone et al [72]	77,5	45	77,5	48,4	28,4***
Oki et al [70]	81,5	48,1	НД	НД	НД
Palmieri et al [41]	68,8	68,8	НД	НД	87,5/68,8
Morelli et al [28]	НД	НД	НД	НД	50,9**
Zografos et al [63]	58,6	41,4	48,3	НД	НД

НД — нет данных; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; ПП — переломы позвонков.
* Только СД, ** только переломы позвонков, *** только остеопороз/остеопения.

шие тесты с дексаметазоном, уровень кортизола в суточной моче, утренний уровень АКТГ в плазме крови, суточный ритм кортизола в крови, ночной уровень кортизола в слюне [28, 31–37]. Тем не менее существуют некоторые сомнения в том, что чувствительность этих тестов достаточна для того, чтобы выявить небольшой избыток секреции кортизола [38, 39]. Наиболее надёжным методом диагностики ССК в настоящее время считается ночная подавляющая проба с дексаметазоном [10, 38]. Исследование уровня кортизола в сыворотке в полночь и оценка его суточных изменений тоже считается адекватным тестом [5], но его неудобство заключается в необходимости госпитализировать пациента. В качестве альтернативы можно использовать определение ночного кортизола в слюне, которое можно проводить амбулаторно. Тем не менее в ряде работ показана низкая чувствительность этого теста в диагностике лёгких форм гиперкортицизма [38, 40, 41].

Из-за ограничений каждого отдельно взятого метода для диагностики субклинического гиперкортицизма целесообразно использовать

комбинацию нескольких тестов, однако оптимальный протокол пока не разработан. В большинстве исследований чаще всего применяются ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона [18, 30, 40, 42], двухдневный подавляющий тест с 2 мг дексаметазона [17, 33, 34, 36–38]. До сих пор экспертами обсуждается пороговое значение кортизола после подавления дексаметазоном (в диапазоне от 1,8 до 5 мкг/дл). Если уровень кортизола после приёма дексаметазона снизился до уровня менее 1,8 мкг/дл, автономную секрецию кортизола можно исключить. Согласно многим экспертным рекомендациям уровень кортизола выше 5 мкг/дл свидетельствует об избыточной продукции кортизола [18, 30, 39, 40]; уровни кортизола от 1,8 до 5 мкг/дл считаются неопределёнными («серая зона») [43].

Радиологическая оценка инциденталом надпочечников

Для морфологической оценки инциденталом надпочечников исследованием первой линии является компьютерная томография без контрастирования [43]. Она позволяет диф-

ференцировать доброкачественные аденомы от злокачественных образований на основании показателей тканевой плотности, выражаемых в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units — HU). Плотность образования менее 10 HU при отсутствии контрастного усиления позволяет исключить рак с чувствительностью 96–100 % и специфичностью 50–100 % [45–50]. Сложности возникают при наличии аденом с малым содержанием жира, плотность которых превышает 10 HU; они составляют до 30 % всех надпочечниковых аденом [45–48]. Для опухолей с нативной плотностью выше 10 HU дополнительно необходимо провести КТ с отсроченным контрастированием. Через 15 минут после введения контраста он вымывается намного быстрее из кортикальных аденом, чем из неаденоматозных образований [49–52]. Другими признаками злокачественных образований надпочечников являются большие размеры образования, неровные контуры, наличие кальцинатов [46]. МРТ и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) могут применяться как вспомогательные методики диагностики злокачественных новообразований [8, 52–54].

Клиническое значение субклинического синдрома Кушинга

Хотя по определению у пациентов с ССК отсутствуют классические яркие проявления гиперкортицизма (лунообразное лицо, центральное ожирение, худые руки и ноги, проксимальная миопатия, склонность к подкожным кровоизлияниям, багровые стрии и т.д.), длительный небольшой избыток кортизола может приводить к нарушениям углеводного обмена и метаболизма костей, артериальной гипертензии и дислипидемии. В табл. 1 приведены литературные данные о распространенности этих нарушений среди пациентов с ССК и инциденталомами надпочечников. Также было выдвинуто предположение о том, что субклинический гиперкортицизм может являться самостоятельным фактором ишемической болезни сердца [54], поскольку у таких пациентов атеросклеротические поражения со-

судов обнаруживаются чаще, чем у здоровых лиц [34]. На сегодняшний день ещё мало данных популяционных исследований о сердечно-сосудистом риске у таких пациентов. На основании опубликованных работ можно судить о том, что сердечно-сосудистые события являются основной причиной смерти у пациентов с ССК, но остаётся невыясненным, повышена ли вообще летальность таких пациентов в сравнении с общей популяцией [43].

Следует отметить, что ожирение, гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и остеопороз вообще чаще обнаруживаются у пациентов с инциденталомиями надпочечников вне зависимости от функции надпочечников и, возможно, несколько чаще встречаются у пациентов с ССК [14, 17, 19, 34, 45, 55–61]. Кроме того, отмечено улучшение уровня артериального давления и состояния углеводного обмена после адреналэктомии у пациентов с гормонально неактивными инциденталомиями [14, 33, 62–65], так же как и при наличии ССК [57, 64, 65]. Наконец, транзиторная надпочечниковая недостаточность, как косвенное подтверждение избытка кортизола, описана как у пациентов с ССК, так и без него [65, 66]. Эти данные демонстрируют трудности в оценке причинно-следственных взаимоотношений между субклиническим избытком кортизола и возможными клиническими проявлениями, которые зависят от степени и длительности гиперкортицизма, а также индивидуальной чувствительности к нему [30].

В проспективных исследованиях были описаны случаи циклического субклинического гиперкортицизма у пациентов с инциденталомиями надпочечников [17, 21, 22] и с характерными метаболическими нарушениями. У таких лиц при однократном исследовании может быть ошибочно поставлен диагноз гормонально неактивного образования. С другой стороны, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия и остеопороз не являются специфическими для гиперкортицизма состояниями и широко распространены в общей популяции, особенно в стар-

Таблица 2. Результаты адреналэктомии у пациентов с ССК в отношении артериальной гипертензии, сахарного диабета / нарушения толерантности к глюкозе, ожирения, дислипидемии и остеопороза

Автор	Улучшение				
	АГ (%)	СД/НТГ (%)	Ожирение (%)	Дислипидемия (%)	Остеопороз (%)
Rossi et al [33]	100	100	100	НД	НД
Emral et al [95]	66,7	50	100	НД	НД
Erbil et al [97]	70	33	НД	НД	НД
Mitchell et al [68]	50	66,7	87,5	НД	НД
Tsuiki et al [67]	83,3	22,2	0	66,7	НД
Toniato et al [62]	66,7	62,5	50	37,5	0
Alesina et al [107]	58,1	40	29,2	НД	НД
Chiodini et al [65]	56	48	32	36	НД
Akaza et al [73]	62,5	50	50	12,5	НД
Miyazato et al [115]	66,7	47,1	НД	20	НД
Iacobone et al [72]	53	50	40	20	0
Bernini et al [64]	80	50	0	НД	НД
Zografos et al [63]	70,6	41,7	42,9	НД	НД

НД — нет данных; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

ших возрастных группах, где также высока распространённость инциденталом надпочечников.

Ассоциация ССК и артериальной гипертензии показана во многих исследованиях [67–73]. Субклинический гиперкортицизм чаще выявляется у лиц с упорной артериальной гипертензией по сравнению с общей популяцией гипертоников [78]. Основными патогенетическими механизмами развития гипертензии при гиперкортицизме являются дефицит эндотелиального оксида азота [74], задержка натрия почками [75], повышенная чувствительность эндотелия к сосудосуживающему действующим катехоламинам [76, 77].

Избыток кортизола подавляет секрецию инсулина, потребление глюкозы периферическими тканями и синтез гликогена [79–83], а также повышает свёртываемость крови [34] и увеличивает риск венозных и артериальных тромбозов [92] за счет повышения уровней гомоцистеина и альфа-1-антитрипсина [11, 12]. Частота обнаружения ССК среди пациентов с СД 2 типа варьирует от 0 до 9,4 % [83, 84]. Из-за большой вариабельности в распространённости нет единого мнения о необходимости скрининга ССК среди больных с СД 2 типа.

Гиперкортицизм характеризуется перераспределением жировой ткани с её накоплением на туловище и в висцеральных депо [86]. Распространённость ССК среди пациентов с ожирением и СД 2 типа

существенно выше, чем в общей популяции [87]. Многие исследования продемонстрировали высокую распространённость дислипидемий, сниженной минеральной костной плотности и переломов у пациентов с ССК [28, 41, 54, 56, 62, 67, 72, 88–90], однако большинство из них являются одномоментными, поэтому говорят только о сочетании, но не о причинно-следственных связях. Только в одном проспективном наблюдательном исследовании было показано, что субклинический гиперкортицизм приводит к потере трабекулярной костной ткани [90]. Что касается частоты вертебральных переломов у пациентов с ССК, её увеличение было продемонстрировано не во всех исследованиях [56, 89–91]. Также существуют данные о том, что ССК не увеличивает риск остеопороза [60].

Есть предположение, что избыток кортизола негативно влияет на функции центральной нервной системы, особенно область гиппокампа [93]. Существуют данные о том, что ССК сопровождается когнитивными нарушениями, а у пациентов с быстро нарастающей деменцией или метаболической деменцией необходимо провести поиск ССК [94].

Поскольку не доказана причинно-следственная связь между субклиническим гиперкортицизмом и инсулинорезистентностью у пациентов с ССК и инциденталомиями надпочечников [34, 35, 64, 85], была выд-

Таблица 3. Число пациентов с инциденталомиями надпочечников, прогрессирующих до развернутого синдрома Кушинга (по данным исследований с количеством пациентов более 50 и длительностью наблюдения от 24 месяцев и больше)

Автор, год	Число пациентов	Медиана наблюдения (мес.)	Явный синдром (пациентов)
Grossrubatscher E, 2001 [24]	53	24	0
Libe R, 2002 [124]	64	25,5	0
Barzon L, 2002 [125]	130	56	4
Emral R, 2003 [95]	60	24	0
Bernini G, 2005 [126]	115	48	0
Bulow B, 2006 [16]	229	24	2
Tsvetov G, 2007 [117]	88	24	0
Vassilatou E, 2009 [17]	77	60	2
Fagour C, 2009 [22]	51	52 ± 19 (среднее)	3
Giordano R, 2010 [127]	118	36	0
Yener S, 2010 [116]	143	24	0
Anagnostis P, 2010 [118]	60	37 ± 5 (среднее)	0
Morelli V, 2014 [25]	206	72	0

винута гипотеза о том, что узелковая гиперплазия и инциденталомы коры надпочечников могут быть следствием, а не причиной инсулинорезистентности [26, 59, 83]. Эта гипотеза основывается на данных экспериментов, продемонстрировавших *in vitro* стимулирующий эффект инсулина на клетки надпочечников, что делает его возможным медиатором развития опухоли надпочечников [59].

Лечение субклинического синдрома Кушинга

При обнаружении кортикостеромы без явных клинических проявлений возникает проблема выбора между активным наблюдением с медикаментозным лечением сопутствующих заболеваний и хирургическим лечением. Этот выбор зависит от размера опухоли, её свойств по данным КТ, возраста и состояния здоровья пациента.

Хирургическое лечение

В ряде исследований было отмечено улучшение показателей метаболизма после адреналэктомии по поводу аденом с минимальной секрецией кортизола. Наиболее выраженные улучшения отмечены в отношении артериального давления и дислипидемий [67, 68, 95–97], а эффекты в отношении ожирения, диабета или минеральной костной плотности не всегда значимы. Большинство этих исследований имеют ограничения с точки зрения доказательной медицины. Единственное проспективное рандомизи-

рованное исследование, сравнивавшее эффекты лапароскопической адреналэктомии и консервативной терапии у пациентов с ССК, было проведено группой учёных под руководством Toniato et al. Авторы обнаружили, что адреналэктомия оказывает более выраженные благоприятные эффекты в отношении артериальной гипертензии и контроля сахарного диабета [62]. В недавно проведённом ретроспективном контролируемом исследовании, проведённом Chiodini и коллегами, адреналэктомия улучшала показатели артериального давления и гликемии не только у пациентов с ССК, но также у пациентов с гормонально неактивными инциденталомиями надпочечников. Исходя из этих результатов, возникает вопрос о потенциальных причинах и взаимосвязях между слабым избытком кортизола и гипертензией или нарушениями углеводного обмена [65].

В табл. 2 обобщены результаты исследований с адреналэктомией у пациентов с ССК. У большей части таких пациентов после хирургического лечения наступает снижение артериального давления, гликемии, улучшение толерантности к глюкозе и снижение массы тела. Частота уменьшения гипертензии составляет от 50 до 100 %, а улучшение толерантности к глюкозе — от 22,2 до 100 %. Вариабельность частоты положительного эффекта (0–100) в отношении ожирения свидетельствует о разных критериях оценки этого параметра в небольших исследованиях. Гораздо меньше дан-

ных приводится в отношении дислипидемии, поскольку этот параметр оценивался не во всех исследованиях [67, 73]. То же относится и к минеральной плотности костей. Только в двух исследованиях отмечено увеличение костной плотности после адреналэктомии [62, 67].

До тех пор пока не появятся данные качественных проспективных и рандомизированных исследований, лечение пациентов с ССК будет основываться на рекомендациях трёх разных групп экспертов: консенсуса Национального института здоровья США (NIH State-of-Science and Consensus Statement) [18], рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской ассоциации эндокринных хирургов (AAACE/AAES) [40] и недавно опубликованных мнениях Американской АМЕ [43]. Консенсус Национального Института Здоровья предлагает в равной степени использовать адреналэктомия и активное наблюдение для пациентов с ССК [18]. Рекомендации AAACE/AAES предлагают использовать хирургическое лечение только у пациентов с ССК и выраженной гипертензией, нарушениями углеводного обмена, дислипидемией или остеопорозом (все рекомендации с низким уровнем доказательности) [40]. Мнение экспертов АМЕ по инциденталомиям надпочечников оставляет адреналэктомия для пациентов ССК более молодого возраста с недавно возникшими или быстро прогрессирующими сопутствующими состояниями, потенциально вызванными избытком кортизола [43].

В своей практике мы лечим консервативно пожилых пациентов с ССК и доброкачественными признаками инциденталом. Консервативный подход распространяется и на пациентов с сочетанными неврологическими, сердечно-сосудистыми или респираторными заболеваниями. У пациентов более молодого возраста проводится активный поиск состояний, потенциально связанных с избыточной секрецией кортизола; и хирургическое лечение может рекомендоваться в случае недостаточной эффективности медикаментозной терапии этих состояний.

Транзиторная надпочечниковая недостаточность является потенциально фатальным осложнением адреналэктомии у пациентов с кортикостеромами и требует своевременного назначения заместительной терапии [9, 18, 40, 43]. Общая продолжительность такой терапии варьирует по разным данным [40, 43, 98]. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси обычно проверяется через 3–6 месяцев, и вносятся соответствующие изменения в дозирование глюкокортикоидов. Лишь небольшая доля пациентов нуждается в заместительной терапии кортико-стероидами более 6 месяцев [63]. Развитие послеоперационной надпочечниковой недостаточности невозможно предсказать до операции [27], поэтому вне зависимости от исходной функции надпочечников терапию глюкокортикоидами следует назначать всем пациентам после односторонней адреналэктомии.

В настоящее время золотым стандартом хирургического лечения при ССК является лапароскопическая адреналэктомия благодаря своей безопасности, эффективности и меньшей стоимости в сравнении с открытой адреналэктомией [99–104]. Она сопровождается меньшей частотой послеоперационных осложнений, требует меньшей продолжительности нахождения в стационаре и лучше переносится пациентами [105].

Относительными противопоказаниями к лапароскопическому лечению являются морбидное ожирение, нарушения свёртываемости крови или предшествующие абдоминальные вмешательства. При их наличии возможность лапароскопической операции определяется опытом хирурга. Большинству пациентов лапароскопическая адреналэктомия может быть выполнена трансперитонеально, что обеспечивает лучший анатомический обзор и более безопасный доступ к сосудам. Ретроперитонеальный доступ — хорошая альтернатива для пациентов с опухолями небольших размеров или ранее перенесёнными хирургическими вмешательствами на брюшной полости [106–108].

Адреналосохраняющие операции выборочно проводятся для сохранения эндогенного синтеза стероидов и во избежание длительной заместительной терапии [109–111]. Однако следует учитывать риск рецидива и необходимости повторных операций, сопровождающихся более частыми хирургическими осложнениями [112–114]. По нашему мнению, субтотальная адреналэктомия может применяться у пациентов, нуждающихся в двусторонних вмешательствах на надпочечниках.

Наблюдение и медикаментозная терапия сопутствующих состояний
Пациенты с инциденталомами надпочечников и ССК, которым не проводится хирургическое лечение, нуждаются в активном динамическом наблюдении с оценкой активности и размеров образования и с терапией сопутствующих метаболических нарушений. Однако длительность такого наблюдения и периодичность исследований остаются предметом горячих дискуссий [18, 38, 40, 43, 44, 115] вследствие отсутствия чёткого определения ССК и сведений о его естественном развитии.

По имеющимся данным, ССК редко переходит в развёрнутый синдром Кушинга (табл. 3) и риск озлокачествления инциденталом с ССК тоже низкий [15–17, 116]. Большинство инциденталом с исходно доброкачественными признаками остаются стабильно доброкачественными с течением времени [25, 116–118]. Эксперты предлагают следующие варианты наблюдения: согласно панели NIH ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона должен проводиться ежегодно в течение 4 лет, поскольку по истечении этого периода риск развёрнутого гиперкортицизма достигает плато. КТ следует повторить через 6–12 месяцев после первичного исследования, и если образование не увеличивается в размерах, то радиологическое наблюдение можно прекратить [18]. Рекомендации ААСЕ/ААЕС по лечению инциденталом надпочечников рекомендуют проводить ежегодное гормональное обследование в течение 5 лет, а визуализацию повторить через

3–6 месяцев, а затем ежегодно [40]. В свою очередь рекомендации АМЕ по инциденталомам надпочечников выступают против рутинного проведения повторных гормональных обследований и КТ для всех инциденталом вследствие ограниченных и неубедительных имеющихся данных. Необходимость повторного проведения теста с 1 мг дексаметазона определяется индивидуально (например, при появлении клинических признаков гиперкортицизма, ухудшении метаболических или сердечно-сосудистых параметров). Повторное КТ может быть проведено через 3–6 месяцев после установления диагноза. В случае малого размера опухоли (< 2 см) и отсутствия роста дальнейшее наблюдение не требуется. При опухолях большего размера решение о повторных КТ принимается индивидуально, исходя из характеристик образования, возраста пациента и результатов гормонального обследования [43].

С учётом всей приведённой информации мы полагаем, что наблюдение пациентов с инциденталомами надпочечников и ССК должно строиться, исходя из имеющихся клинических данных (как на момент установления диагноза, так и появляющихся в процессе наблюдения за пациентом). Исходное клиническое обследование (возраст, наличие потенциально связанных с гиперкортицизмом заболеваний и наличие сердечно-сосудистых факторов риска) и повторное обследование каждые 6–12 месяцев (контроль эффективности терапии сопутствующих заболеваний, развитие новых, потенциально зависимых от избытка кортизола состояний, появление типичных клинических признаков гиперкортицизма, и т.д.) должно определять периодичность гормонального обследования. У пациентов с ССК и клинически стабильным состоянием гормональное обследование оправданно при увеличении размеров образования надпочечников. Повторное КТ целесообразно проводить через 3–6 месяцев с момента установления диагноза. Затем образования малого размера (< 2 см) или с признаками доброкачественности (тканевая плотность

не более 10 единиц Хаунсфилда, однородная структура, ровные контуры) можно повторно оценить через два года. Длительное наблюдение с ежегодным проведением КТ оправданно для опухолей более 2 см, с подозрительными признаками или с тенденцией к росту, которые в конце концов могут потребовать хирургического лечения [119–122].

Выводы

Примерно 5–20 % инциденталом надпочечников обладают слабой избыточной секрецией кортизола, что приводит к развитию лабораторного феномена, известного как субклинический синдром Кушинга, при отсутствии типичной клинической картины. Соответственно диагноз ССК ставится на основании лабораторных исследований. Основным скрининговый тест — это подавляющая проба с 1 мг дексаметазона, результаты которой могут быть дополнены одним из других тестов, рекомендованных экспертами для диагностики гиперкортицизма. В пробе с 1 мг дексаметазона эксперты обсуждают установить пороговый уровень подавления кортизола в 1,8 мкг/дл или 5 мкг/дл. При снижении кортизола ниже 1,8 мкг/дл можно полностью исключить автономную секрецию этого гормона, при уровне выше 5 мкг/дл ставится диагноз субклинического гиперкортицизма. Несмотря на отсутствие явных признаков синдрома Кушинга, у таких пациентов могут выявляться типичные для этого заболевания состояния, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, нарушения углеводного обмена и остеопороз. Оптимальная стратегия лечения пациентов с ССК пока не определена. Предлагается выбор между динамическим наблюдением с медикаментозной терапией сопутствующих заболеваний и лапароскопической адреналэктомией. Консервативный подход предпочтителен для большинства таких пациентов, однако длительность наблюдения и кратность обследований обсуждаются. Хирургическое лечение может принести пользу пациентам с артериальной гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе и ожирением.

Литература

1. Commons RR, Callaway CP, 1948. Adenomas of the adrenal cortex // *Arch Intern Med (Chic)* 81: 37–41.
2. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B, 1968. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes // *Acta Med Scand* 184: 21–214.
3. Korobkin M, White EA, Kressel HY, Moss AA, Montagne JP, 1979. Computed tomography in the diagnosis of adrenal disease // *AJR Am J Roentgenol* 132: 231–238.
4. Nieman LK, 2010. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma // *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4106–4113.
5. Terzolo M, Pia A, Reimondo G, 2012. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management // *Clin Endocrinol (oxf)* 76: 12–18.
6. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahan AH, 2011. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas // *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2004–2015.
7. Beierwaltes WH, Sturman MF, Ryo U, Ice RD, 1974. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol // *J Nucl Med* 15: 246–251.
8. Gross MD, Wilton GP, Shapiro B, et al, 1987. Functional and scintigraphic evaluation of the silent adrenal mass // *J Nucl Med* 28: 1401–1407.
9. Huiras CM, Pehling GB, Caplan RH, 1989. Adrenal insufficiency after operative removal of apparently non-functioning adrenal adenomas // *JAMA* 261: 894–898.
10. Hensen J, Buhl M, Bahr V, Oelkers W, 1990. Endocrine activity of the "silent" adrenocortical adenoma is uncovered by response to corticotropin-releasing hormone // *Klin Wochenschr* 68: 608–614.
11. Suzuki T, Sasano H, Sawai T, et al, 1992. Small adrenocortical tumors without apparent clinical endocrine abnormalities. Immunolocalization of steroidogenic enzymes // *Pathol Res Pract* 188: 883–889.
12. Racz K, Pinet F, Marton T, Szende B, Glaz e, Corvol P, 1993. Expression of steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids and corticosteroid production in aldosterone-producing and "nonfunctioning" adrenal adenomas // *J Clin Endocrinol Metab* 77: 677–682.
13. Charbonnel B, Chatal JF, Ozanne P, 1981. Does the corticoadrenal adenoma with "pre-Cushing's syndrome" exist? // *J Nucl Med* 22: 1059–1061.
14. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W, 1992. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 75: 826–832.
15. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. 1999. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas // *J Clin Endocrinol Metab* 84: 520–526.
16. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, et al. 2006. Adrenal incidentaloma — follow-up results from a Swedish prospective study // *Eur J Endocrinol* 154: 419–423.
17. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al, 2009. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study // *Clin Endocrinol (oxf)* 70: 674–679.
18. Grumbach MM, Biller BM Braunstein GD, et al, 2003. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") // *Ann Intern Med* 138: 424–429.
19. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al, 2000. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on Adrenal Tumors of the Italian Society of endocrinology // *J Clin Endocrinol Metab* 85: 637–644.
20. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B, 1995. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr Rev* 16: 460–484.
21. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al, 1998. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma // *Clin Endocrinol (oxf)* 48: 89–97.
22. Fagour C, Bardet S, Rohmer V, et al, 2009. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study // *Eur J Endocrinol* 160: 257–264.
23. Olsen H, Nordenstrom E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E, 2012. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden // *Endocrine* 42: 164–173.
24. Grossrubatscher e, Vignati F, Possa m, Lohi P, 2001. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation // *J Endocrinol Invest* 24: 846–855.
25. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al, 2014. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study // *J Clin Endocrinol Metab* 99: 827–834.
26. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S, 2011. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management // *Clin Endocrinol (oxf)* 74: 438–444.
27. Androulakis II, Kaltsas GA, Markou A, et al, 2011. The functional status of incidentally discovered bilateral adrenal lesions // *Clin Endocrinol (oxf)* 75: 44–49.
28. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, et al, 2013. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics // *Eur J Endocrinol* 168: 235–241.
29. Arnaldi G, Boscaro M, 2012. Adrenal incidentaloma // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26: 405–419.
30. Nieman LK, Biller Bm, Findling JW, et al, 2008. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine Society Clinical Practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1526–1540.
31. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al, 1998. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates // *J Clin Endocrinol Metab* 83: 55–62.
32. Valli N, Catargi B, ronci N, et al, 2001. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas // *Eur J Endocrinol* 144: 401–408.
33. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al, 2000. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features // *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1440–1448.
34. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al, 2002. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk // *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4872–4878.
35. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al, 2002. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? // *J Clin Endocrinol Metab* 87: 998–1003.

36. Tsagarakis S, Kokkoris P, roboti C, et al, 1998. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome // *Clin Endocrinol (oxf)* 48: 627–633.
37. Piaditis gP, Kaltsas gA, Androulakis, II, et al, 2009. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas. *Clin Endocrinol (oxf)* 71: 772–778.
38. Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, Kassi E, Chrousos G, 2012. Current status and controversies in adrenal incidentalomas // *Trends Endocrinol Metab* 23: 602–609.
39. Stewart Pm, 2010. 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* 95: 2618–2620.
40. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al, 2009 The American Association of Clinical endocrinologists and American Association of endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas // *Endocr Pract* 15 Suppl 1: 1–20.
41. Palmieri S, Morelli V, Polledri E, et al, 2013. The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism // *Eur J Endocrinol* 168: 289–296.
42. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al, 2008. Exploration and management of adrenal incidentalomas // *French Society of endocrinology Consensus. Ann endocrinol (Paris)* 69: 487–500.
43. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al, 2011 AME position statement on adrenal incidentaloma // *Eur J Endocrinol* 164: 851–870.
44. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR, 2004. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // *Endocr Rev* 25: 309–340.
45. Hamrahan AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al, 2005. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience // *J Clin Endocrinol Metab* 90: 871–877.
46. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, et al, 1991. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis // *Radiology* 179: 415–418.
47. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunning NR, Londy F, 1998. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas // *AJR Am J Roentgenol* 170: 747–752.
48. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. 2000. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT // *Radiology* 217: 798–802.
49. Caolili EM, Korobkin M, Francis IR, et al, 2002. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT // *Radiology* 222: 629–633.
50. Szolar DH, Kammerhuber FH, 1998. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT // *Radiology* 207: 369–375.
51. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, et al, 2006. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay // *Radiology* 238: 578–585.
52. Low G, Dhliwayo H, Lomas DJ, 2012. Adrenal neoplasms // *Clin Radiol* 67: 988–1000.
53. Lumachi F, Marchesi P, Miotto D, Motta R, 2011. CT and MR imaging of the adrenal glands in cortisol-secreting tumors // *Anticancer Res* 31: 2923–2926.
54. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al, 2012. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study // *Eur J Endocrinol* 166: 669–677.
55. Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, et al, 2003. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? // *Clin Endocrinol (oxf)* 58: 72–77.
56. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al, 2009. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study // *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3207–3214.
57. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T, 2001. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection // *Clin Endocrinol (oxf)* 54: 797–804.
58. Erbil Y, Ozbey N, Barbaros U, Unalp Hr, Salmaslioglu A, Ozarmagan S, 2009. Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: myth or reality? // *World J Surg* 33: 2099–2105.
59. Reincke M, Fassnacht M, Vath S, Mora P, Allolio B, 1996. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? // *Endocr Res* 22: 757–761.
60. Osella G, Reimondo G, Peretti P, et al, 2001. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis // *J Clin Endocrinol Metab* 86: 604–607.
61. Yener S, Ertilav S, Secil M, et al, 2012. Increased risk of unfavorable metabolic outcome during short-term follow-up in subjects with nonfunctioning adrenal adenomas // *Med Princ Pract* 21: 429–434.
62. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E, 2009. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study // *Ann Surg* 249: 388–391.
63. Perysinakis I, Marakaki C, Avlonitis S, et al, 2013. Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing syndrome // *Surg Endosc* 27: 2145–2148.
64. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, et al, 2003. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery // *Eur J Endocrinol* 148: 213–219.
65. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al, 2010. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism // *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2736–2745.
66. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, et al, 2010. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? // *Eur J Endocrinol* 162: 91–99.
67. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K, 2008. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome // *Endocr J* 55: 737–745.
68. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al, 2007. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients // *Surgery* 142: 900–905.
69. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, et al, 2010. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects // *Clin Endocrinol (oxf)* 73: 161–166.
70. Oki K, Yamane K, Nakanishi S, Shiwa T, Kohno N, 2012. Influence of adrenal subclinical hypercortisolism on hypertension in patients with adrenal incidentaloma // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120: 244–247.
71. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al, 2005. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma // *Eur J endocrinol* 153: 307–315.
72. Iacobone M, Citton M, Viel G, et al, 2012. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome // *Surgery* 152: 991–997.
73. Akaza I, Yoshimoto T, Iwashima F, et al, 2011. Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment // *Hypertens Res* 34: 1111–1115.
74. Liu Y, Mladinov D, Pietrusz JL, Usa K, Liang M, 2009. Glucocorticoid response elements and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression // *Cardiovasc Res* 81: 140–147.
75. Hamm LL, Hering-Smith KS, 2010 Pivotal role of the kidney in hypertension // *Am J Med Sci* 340: 30–32.
76. Rossi GP, Andreis PG, Colonna S, et al, 2002. Endothelin-1[1-31]: a novel autocrine-paracrine regulator of human adrenal cortex secretion and growth // *J Clin Endocrinol Metab* 87: 322–328.
77. Xiao D, Huang X, Bae S, Ducsay CA, Zhang L, 2002. Cortisol-mediated potentiation of uterine artery contractility: effect of pregnancy // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H238–246.
78. Martins LC, Conceicao FL, Muxfeldt ES, Salles GF, 2012. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension // *J Hypertens* 30: 967–973.
79. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC, 1997. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets // *J Clin Invest* 99: 414–423.

80. Plat L, Byrne MM, Sturis J, et al, 1996. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans // *Am J Physiol* 270: e36–42.
81. Vegiopoulos A, Herzog S, 2007. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases // *Mol Cell Endocrinol* 275: 43–61.
82. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M, 2009. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? // *Eur J Clin Invest* 39: 81–93.
83. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, et al, 2012. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome // *Endocrine* 41: 415–423.
84. Murakami H, Nigawara T, Sakihara S, et al, 2010. The frequency of type 2 diabetic patients who meet the endocrinological screening criteria of subclinical Cushing's disease // *Endocr J* 57: 267–272.
85. Iovic M, Marina LV, Vujovic S, et al, 2013. Non-diabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications // *Metabolism* 62: 786–792.
86. Androulakis II, Kaltsas G, Padiotis G, Grossman AB, 2011. The clinical significance of adrenal incidentalomas // *Eur J Clin Invest* 41: 552–560.
87. Caetano MS, Silva Rdo C, Kater CE, 2007. Increased diagnostic probability of subclinical Cushing's syndrome in a population sample of overweight adult patients with type 2 diabetes mellitus // *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51: 1118–1127.
88. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloi E, 2001. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5301–5306.
89. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al, 2011. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study // *J Bone Miner Res* 26: 1816–1821.
90. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, et al, 2001. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study // *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5337–5341.
91. Chiodini I, Viti R, Coletti F, et al, 2009. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures // *Clin Endocrinol (oxf)* 70: 208–213.
92. Swiatkowska-Stodulska R, Kaniuka-Jakubowska S, Wisniewski P, et al, 2012. Homocysteine and alpha-1 antitrypsin concentration in patients with subclinical hypercortisolemia // *Adv Med Sci* 57: 302–307.
93. Csernansky JG, Dong H, Fagan AM, et al, 2006. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia // *Am J Psychiatry* 163: 2164–2169.
94. Guldiken S, Guldiken B, 2008. Subclinical Cushing's syndrome is a potential cause of metabolic dementia and rapidly progressive Alzheimer-type dementia // *Med Hypotheses* 71: 703–705.
95. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al, 2003. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes // *Endocr J* 50: 399–408.
96. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al, 1996. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma // *J Clin Endocrinol Metab* 81: 740–744.
97. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, et al, 2006. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery // *World J Surg* 30: 1665–1671.
98. Shen WT, Lee J, Kebebew E, Clark OH, Duh QY, 2006. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: lessons from 331 consecutive cases // *Arch Surg* 141: 771–774.
99. Ogilvie JB, Duh QY, 2005. New approaches to the minimally invasive treatment of adrenal lesions // *Cancer J* 11: 64–72.
100. Kwok KC, Lo CY, 2003. Applicability and outcome of laparoscopic adrenalectomy // *Asian J Surg* 26: 71–75.
101. Bonjer HJ, Sorm V, Berends FJ, et al, 2000. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy: lessons learned from 111 consecutive cases // *Ann Surg* 232: 796–803.
102. Zografos GN, Markou A, Ageli C, et al, 2006. Laparoscopic surgery for adrenal tumors. A retrospective analysis // *Hormones (Athens)* 5: 52–56.
103. Bjornsson B, Birgisson G, Oddsdottir M, 2008. Laparoscopic adrenalectomies: A nationwide single-surgeon experience // *Surg Endosc* 22: 622–626.
104. Lezoche E, Guerrieri M, Crosta F, et al, 2008. Perioperative results of 214 laparoscopic adrenalectomies by anterior transperitoneal approach // *Surg Endosc* 22: 522–526.
105. Elfenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, Scheri RP, 2013. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons-National Surgery Quality Improvement Project // *J Surg Res* 184: 216–220.
106. Ramacciato G, Nigri GR, Petruccianni N, et al, 2011. Minimally invasive adrenalectomy: a multicenter comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches // *Am Surg* 77: 409–416.
107. Alesina PF, Hommeltenberg S, Meier B, et al, 2010. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy for clinical and subclinical Cushing's syndrome // *World J Surg* 34: 1391–1397.
108. Kiriakopoulos A, Economopoulos KP, Poullos E, Linos D, 2011. Impact of posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy in a tertiary care center: a paradigm shift // *Surg Endosc* 25: 3584–3589.
109. Iacobone M, Albiger N, Scaroni C, et al, 2008. The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) // *World J Surg* 32: 882–889.
110. Young WF JR, du Plessis H, Thompson GB, et al, 2008. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses // *World J Surg* 32: 856–862.
111. Kawasaki Y, Ishidoya S, Kaiho Y, et al, 2011. Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy: assessment of feasibility and potential indications // *Int J Urol* 18: 762–767.
112. Grubbs EG, Rich TA, NG C, et al, 2013. Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma // *J Am Coll Surg* 216: 280–289.
113. He HC, Dai J, Shen ZJ, et al, 2012. Retroperitoneal adrenal-sparing surgery for the treatment of Cushing's syndrome caused by adrenocortical adenoma: 8-year experience with 87 patients // *World J Surg* 36: 1182–1188.
114. Diner EK, Franks ME, Behari A, Linehan WM, Walther MM, 2005. Partial adrenalectomy: the National Cancer Institute experience // *Urology* 66: 19–23.
115. Miyazato M, Ishidoya S, Satoh F, et al, 2011. Surgical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for patients with Cushing's and subclinical Cushing's syndrome: a single center experience // *Int Urol Nephrol* 43: 975–981.
116. Yener S, Ertilav S, Secil M, et al, 2010. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas // *J Endocrinol Invest* 33: 32–36.
117. Tsvetov G, Shimon I, Benbassat C, 2007. Adrenal incidentaloma: clinical characteristics and comparison between patients with and without extraadrenal malignancy // *J Endocrinol Invest* 30: 647–652.
118. Anagnostis P, Elstathiadou Z, Polyzos SA, et al, 2010. Long term follow-up of patients with adrenal incidentalomas — a single center experience and review of the literature // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 610–616.
119. Young WF, Jr, 2007. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass // *N Engl J Med* 356: 601–610.
120. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al, 2010. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee // *J Am Coll Radiol* 7: 754–773.
121. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S, 2009. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? // *Eur J Endocrinol* 161: 513–527.
122. De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonello R, 2012. Subclinical Cushing's syndrome // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26: 497–505.
123. Morioka M, Fujii T, Matsuki T, et al, 2000. Preclinical Cushing's syndrome: report of seven cases and a review of the literature // *Int J Urol* 7: 126–132.
124. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, 2002. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas // *Eur J Endocrinol* 147: 489–494.
125. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M, 2002. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma // *Eur J Endocrinol* 146: 61–66.
126. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A, 2005. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas // *Br J Cancer* 92: 1104–1109.
127. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, et al, 2010. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas // *Eur J Endocrinol* 162: 779–785.