

Метаболические нарушения при синдроме Кушинга

Расширенный реферат статьи Ferrau F., Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome // Eur J Endocrinol., 2015, Vol. 173, 133–57.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

Высокая смертность среди пациентов с синдромом Кушинга (СК) обусловлена, прежде всего, сердечно-сосудистыми событиями вследствие неблагоприятных метаболических изменений на фоне избытка глюкокортикоидов (ГК). При СК происходят нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, приводящие к прогрессированию атеросклероза, дислипидемии, артериальной гипертензии, поражению мышц и сосудов. В этой публикации приводится обзор различных метаболических нарушений, ассоциированных с СК, и методов их коррекции, которые могли бы снизить общую смертность и заболеваемость среди пациентов с СК.

Введение

Синдром Кушинга (СК) — тяжелое заболевание, вызванное избытком глюкокортикоидов (ГК) (рис. 1). Высокая заболеваемость и смертность таких пациентов обусловлены сердечно-сосудистыми, тромботическими, метаболическими, инфекционными осложнениями и поражениями опорно-двигательного аппарата [1–3]. У пациентов с ятрогенным СК ситуация усугубляется изменениями, вызванными основным заболеванием. Этот обзор посвящен описанию патогенетических механизмов и клинических эффектов избытка ГК в отношении метаболизма глюкозы, липидов и белков, изменениям в жировой и мышечной тканях и сердечно-сосудистой системе, а также влиянию ГК на гормон роста (ГР) и инсулиноподобный фактор роста 1 типа (ИФР-1).

Глюкокортикоиды и углеводный обмен

При СК распространены нарушения углеводного обмена. Так, сахарный диабет (СД) диагностируется у 20–47 % пациентов [4], а нарушенная толерантность к глюкозе — у 21–64 % [4, 5], без каких-либо различий по полу [6]. СД чаще развивается у пожилых пациентов [7]. Истинная распространенность нарушений метаболизма глюкозы может быть выше. Об этом свидетельствуют данные одного исследования среди 48 пациентов с активной стадией СК, у двух третей из которых СД был диагностирован не традиционно, по уровню гликемии на

тощак, а при проведении перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ) [8]. В результате было предложено проводить ПГТТ всем пациентам с гиперкортицизмом [9].

При эктопическом СК диабет развивается чаще (74 %) по сравнению с гипофизарной (33 %) или надпочечниковой (34 %) формами заболевания [10]. Косвенно это свидетельствует о влиянии тяжести гиперкортицизма на риск нарушений углеводного обмена. Эти нарушения могут сохраняться и после достижения ремиссии или излечения СК [4]. Исходя из результатов исследований по распространенности СК среди пациентов с СД, скрининг гиперкортицизма при СД не рекомендован [11]. В проспективных скрининговых исследованиях среди пациентов с диабетом без клинических проявлений гиперкортицизма распространенность СК составила не более 3,3 % [12]. Исключение СК оправдано

лишь у пациентов с сочетанием трудно контролируемых СД и артериальной гипертензии [13]. Распространенность нарушенной толерантности к глюкозе среди пациентов с субклиническим СК (сСК) очень варьирует среди исследований, что связано с разными критериями диагностики этих состояний [14, 15]. В то же время в крупном исследовании среди пациентов с опухолями надпочечников и сСК была выявлена повышенная распространенность СД, диагностированного по критериям Американской диабетологической ассоциации [16]. Аналогичным образом в другой работе среди 268 пациентов с инциденталомиями надпочечников у лиц с сСК уровень HbA_{1c} оказался выше, чем при гормонально неактивных образованиях [17]. Распространенность нарушений углеводного обмена при односторонних и двусторонних образованиях надпочечников не различается [18]. Чувствительность



Рис. 1. Коморбидные состояния при синдроме Кушинга. СК ассоциирован со множеством полиорганных нарушений. Те из них, которые обсуждаются в этом обзоре, выделены синим цветом. IGT — нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)

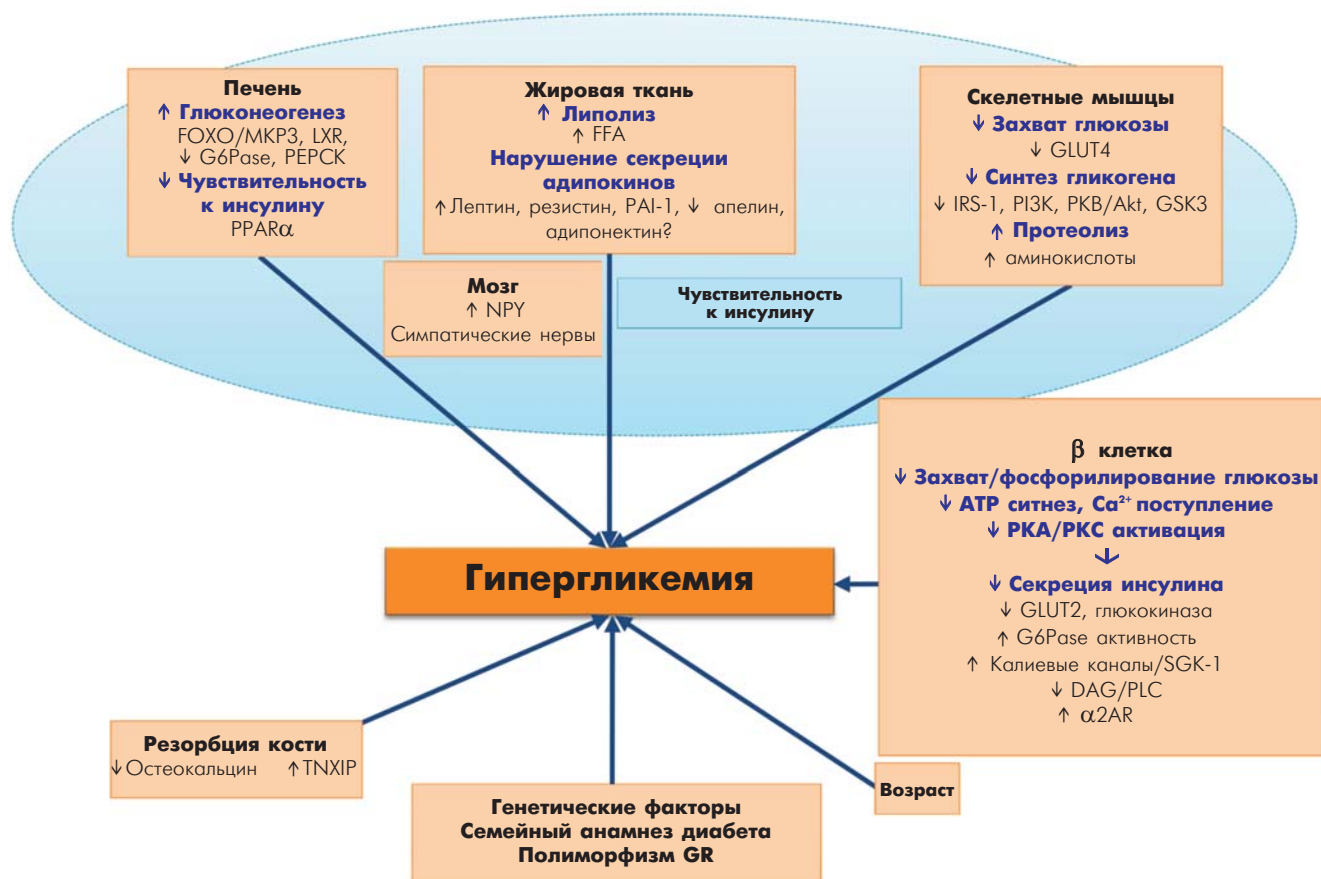


Рис. 2. Гипергликемия при синдроме Кушинга. Гипергликемия при СК обусловлена рядом эффектов ГК в печени, скелетных мышцах, жировой ткани и поджелудочной железе. ГК способствуют образованию ферментов глюконеогенеза за счет стимулирования фактора транскрипции FOXO1 и митоген-активированной киназы-фосфатазы 3 (MKP3), а также взаимодействия с другими сигнальными путями, такими как LXR. Они уменьшают чувствительность к инсулину в печени (влияя на PPARα и ГК-ассоциированные эффекты в гипоталамусе) и скелетных мышцах. Жировая ткань также участвует в развитии инсулинорезистентности через нарушение регуляции секреции адипокина и высвобождение свободных жирных кислот (FFA). ГК изменяют функцию бета-клеток на уровне захвата глюкозы и активации протеинкиназы A/протеинкиназы C (PKA/PKC), что приводит к уменьшению секреции инсулина. Ремоделирование костей посредством уменьшения синтеза остеокальцина и увеличения образования тиоредоксин-взаимодействующего белка (TNXIP) 1 типа еще более усугубляет сложные механизмы нарушения метаболизма глюкозы. Свой вклад вносят и генетические факторы, и возраст пациентов.

G6Pase — глюкозо-6-фосфатаза; PEPCK — фосфоэнзим карбоксикиназа; PPARα — активируемый пероксисомным пролифератором рецептор α; PAI1 — ингибитор активатора плазминогена 1; NPY — нейропептид Y; GLUT2 — транспортер глюкозы 2 типа; GLUT4 — транспортер глюкозы 4 типа; RS1 — субстрат инсулинового рецептора 1; PI3K — фосфатидил-инозитол 3 киназа; PKB — протеинкиназа B; GSK3 — гликоген-синтаза киназа 3; ATP — аденозин-трифосфат; SGK1 — сывороточная/ГК-регулируемая киназа 1 типа; DAG — диацилглицерол; PLC — фосфолипаза C; α2AR — α₂-адренорецептор; DM — сахарный диабет; GR — глюкокортикоидный рецептор

к инсулину оказалась сниженной как у пациентов с гормонально неактивными инсиденталомиями надпочечников, так и при наличии сСК. При сСК оказалась выше распространенность НТГ и выше уровни глюкозы в крови по сравнению с гормонально неактивными инсиденталомиями [19]. Данные этих и других исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с инсиденталомиями надпочечников вне зависимости от их гормональной активности имеется инсули-

норезистентность [20–23]. В одном исследовании была описана корреляционная связь между размером образования надпочечников и степенью инсулинорезистентности [20]. С другой стороны, у пациентов с гормонально неактивными образованиями надпочечников также может развиваться резистентность к инсулину вследствие слабо выраженных изменений динамики секреции кортизола, которые не могут быть выявлены в стандартных тестах [22].

Механизм развития нарушений углеводного обмена при СК связан с рядом прямых и опосредованных эффектов ГК, приводящих к индукции глюконеогенеза и нарушениям сигналов инсулиновых рецепторов (рис. 2). У пациентов с СК повышен индекс НОМА и снижен индекс чувствительности к инсулину вне связи с ИМТ. По-видимому, гиперкортицизм *per se* изменяет чувствительность к инсулину [8]. ГК повышают продукцию глюкозы печенью, прямым обра-

зом стимулируя экспрессию ключевых ферментов глюконеогенеза и предоставляя субстраты для синтеза глюкозы путем усиления липолиза и протеолиза. Они также препятствуют действию инсулина и потенцируют эффекты контринсулярных гормонов [24].

ГК через цепь реакций повышают экспрессию ко-активатора 1 альфа (PGC1 α) пероксисом-активируемого рецептора гамма (PPAR γ) и усиливают синтез основных ферментов глюконеогенеза (фосфоинолпируват-карбоксикиназы, глюкозо-6-фосфатазы) [25]. Глюконеогенез в печени и инсулинорезистентность при гиперкортицизме отчасти опосредованы взаимодействием ГК с рецепторами гормона роста (ГР) [26]. Также обнаружено, что в развитии дексаметазон-индуцированной инсулинорезистентности печени принимают участие сигнальные пути, связанные с PPAR α , которые необходимы для подавления секреции инсулина натошак [27].

ГК влияют на метаболизм глюкозы и путем специфического взаимодействия со скелетными мышцами (рис. 2). В мышечной ткани ГК уменьшают фосфорилирование тирозинового остатка субстрата инсулинового рецептора (IRS)-1 и последующую активацию фосфатидинозитол-3-киназы (PI3K) и протеин-киназы В (PKB), нарушая движение к поверхности клетки транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4). ГК также замедляют фосфорилирование гликогеновой синтазы-киназы (GSK) и блокируют способность инсулина активировать гликоген-синтазу, что ведет к снижению синтеза гликогена [28].

Избыток аминокислот вследствие распада белка при гиперкортицизме тормозит внутриклеточные сигнальные пути инсулина [29]. В то же время избыток свободных жирных кислот (СЖК) вследствие усиленного липолиза изменяет взаимодействие инсулина с его рецепторами, нарушая захват и утилизацию глюкозы клетками [24, 30]. Накопление внутри миоцитов жирных кислот и их метаболитов в сочетании с угнетением митохондриального окисления жиров приводит к усилению фосфорилирования IRS1

и нарушает активацию инсулиновых рецепторов, приводя к разрушению сигнального каскада инсулина [30].

Типичное «центральное» перераспределение жировой ткани у пациентов с СК сопровождается повышением уровня лептина и снижением апелина, которые также связаны с инсулинорезистентностью [24, 31]. У мышцей под действием кортикостероидов усиливается экспрессия ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI1) в белой жировой ткани, а трансгенный дефицит PAI1 способен препятствовать развитию инсулинорезистентности при избытке ГК [32].

Хронический гиперкортицизм вызывает дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы (рис. 2). Это связано со снижением экспрессии транспортера глюкозы 2 типа и глюкокиназы, что приводит к уменьшению синтеза АТФ, увеличению тока ионов кальция внутрь клетки с последующим нарушением секреции инсулина. В уменьшении секреции инсулина играют роль и повышенное образование неадренергических рецепторов, нарушенная регуляция ионных каналов и подавление сигнального DAG фосфолипазы [24]. Недавно было отмечено, что кратковременный избыток ГК уменьшает инсулинотропные эффекты глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP1) [33]. Если кратковременный избыток ГК угнетает секрецию инсулина, то хронический гиперкортицизм, наоборот, сопровождается развитием инсулинорезистентности и приводит к гиперинсулинемии [34]. У крыс ГК также вызывали увеличение массы альфа-клеток поджелудочной железы и гиперглюкагонемию [35]. Кроме этого, по некоторым данным, чувствительность ткани печени к инсулину в условиях избытка ГК опосредована нейропептидом Y (NPY) и активностью симпатической нервной системы [36]. Индивидуальная чувствительность к ГК, обусловленная полиморфизмом ряда генов, объясняет разную степень выраженности нарушений углеводного обмена у пациентов с СК [37].

Данные последних исследований связывают изменения метаболиз-

ма глюкозы при СК с изменениями в костной ткани. У пациентов с СК снижено содержание остеокальцина, что, в свою очередь, сопровождается нарушением метаболизма глюкозы, развитием инсулиновой резистентности и накоплением висцерального жира (VAT) [38, 39]. При СК в костной ткани увеличивается количество тиоредоксин-взаимодействующего белка (TXNIP)-1, который и приводит к снижению остеокальцина [40].

Лечение

При эндогенном гиперкортицизме основная терапия направлена на устранение главной причины заболевания и нормализацию уровня кортизола, что приводит к улучшению углеводного обмена. Потенциальные преимущества адrenaлэктомии при аденомах надпочечников в сочетании с сСК в сравнении с более консервативными методами лечения являются предметом активных обсуждений. По имеющимся данным, показатели гликемии и, соответственно, сердечно-сосудистого риска оказываются лучше после проведения хирургического лечения [41–43]. Однако выраженное и быстрое устранение гиперкортицизма у пациентов с СК не всегда достижимо. Один из новых препаратов для лечения БК, пасиреотид, оказался потенциально диабетогенным. Кроме этого, нарушения углеводного обмена могут сохраняться и после излечения гиперкортицизма.

Так называемые инсулиновые сенситайзеры, такие как метформин и тиазолидиндионы, рассматриваются в качестве терапии первого выбора. К ним можно добавить стимуляторы постпрандиальной секреции инсулина, например производные сульфонилмочевины или метглиниды. Метформин (возможно, и тиазолидиндионы) также может оказывать благоприятные эффекты в отношении АМФ активируемой протеинкиназы (AMPK) жировой ткани и других органов [44, 45]. Пиоглитазон может вызывать нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и костной ткани [46]. Тиазолидиндионы оказались способны подавлять сек-

рецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) кортикотропинами *in vitro*, но этот эффект пока не подтвердился данными клинических исследований [47]. Аналоги GLP1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа также могут применяться при стероид-индуцированном СД. Они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляют секрецию глюкагона, а также оказывают благотворное влияние на функцию и массу панкреатических бета-клеток [48, 49]. Терапия инкретинами особенно оправдана при лечении вызванной пассивированием гипергликемии, поскольку блокада соматостатиновых рецепторов приводит к снижению секреции GLP1, глюкозо-зависимого инсулиногенного полипептида и инсулина [50, 51]. При неэффективности пероральных сахароснижающих средств оправдано применение аналогов инсулина [24].

ГК и ожирение

ГК существенно изменяют метаболизм и эндокринную функцию жировой ткани (рис. 3). Хронический гиперкортицизм сопровождается перераспределением жировой ткани с ее накоплением в брюшной области и последующими метаболическими нарушениями. В развитии ожирения при СК также играют роль прямые и непрямые эффекты ГК в центральной нервной системе и изменение пищевого поведения.

Влияние ГК на аппетит

Считается, что избыток ГК стимулирует аппетит, хотя это не всегда подтверждается результатами исследований [52, 53]. Эндогенный гиперкортицизм может существенно отличаться от ятрогенного по степени влияния на потребление энергии. Пациенты с БК оказываются более склонными к пище, богатой животным жиром [54]. В то же время терапия высокими дозами ГК, особенно если это не сопровождается употреблением большого количества углеводов, у кроликов не приводила к увеличению веса и абдоминальной жировой ткани [55]. У людей со стремительным развитием гипер-

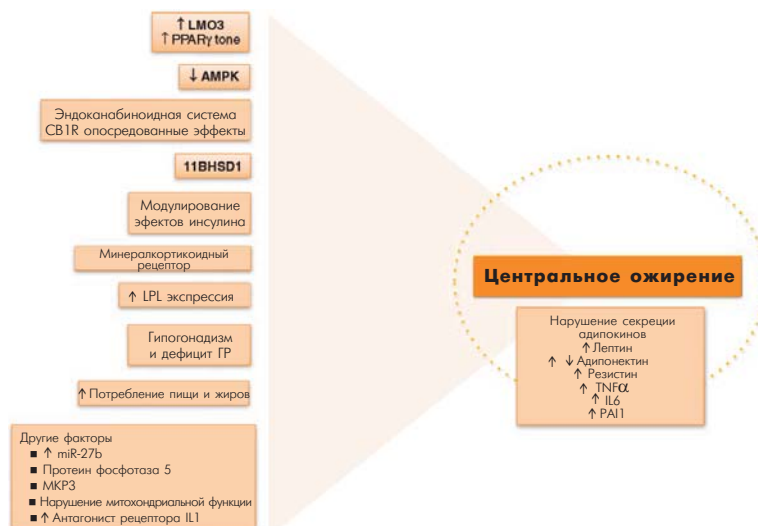


Рис. 3. Центральное ожирение при синдроме Кушинга. Перераспределение жировой ткани при СК приводит к развитию центрального ожирения и метаболических осложнений. Висцеральное ожирение сопровождается нарушением секреции адипокина и дальнейшим усилением инсулинорезистентности, воспалением и накоплением жиров в жировой ткани.

PPAR γ — активируемый пероксисомным пролифератором рецептор γ ; CB1R — каннабиоидный рецептор 1 типа; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; 11 β HSD1 — 11 β -гидрокси-стероид дегидрогеназа; LPL — липопротеинлипаза; miR27b — микроРНК 27b; MKP3 — митоген-активируемая протеинкиназа-фосфатаза 3 типа; TNF α — фактор некроза опухоли альфа; IL6 — интерлейкин-6; PAI1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа; IL1 — интерлейкин-1

кортицизма, часто вследствие эктопической продукции АКТГ, заболевание редко сопровождается типичным для СК ожирением [56].

В экспериментах на животных в условиях «хронического стресса» повышение уровней эндогенных ГК стимулировало прием «комфортной пищи» — жиров и углеводов, что сопровождалось повышением уровней дофамина в лимбической системе и устранению стресса [57]. Похожие механизмы изменения пищевого поведения в условиях стресса описаны и у человека [57]. Исследования *in vitro* [58] и *in vivo* [44] показали, что ГК стимулируют аппетит путем повышения уровня эндоканнабиоидов в гипоталамусе [59] и усиления экспрессии генов орексигенных пептидов (NPY и агути-связанного пептида) [60].

Влияние ГК на жировую ткань

ГК необходимы для дифференцировки адипоцитов [61], поскольку они запускают адипогенные факторы транскрипции [62] и регулируют примерно 20 % генов, экспрессиру-

ющихся в жировой ткани [63]. ГК усиливают чувствительность преадипоцитов к инсулину [64] и регулируют процессы накопления и мобилизации жиров в адипоцитах [65, 66]. Висцеральная жировая ткань, по-видимому, более чувствительна к ГК, чем подкожная жировая клетчатка (ПЖК) [67, 68]. ГК способны индуцировать инсулинорезистентность в висцеральных, но не подкожных адипоцитах [69]. У человека избыток ГК сопровождается накоплением висцерального жира и истощением подкожных жировых депо, что может быть частично объяснено уменьшением липолиза в центральной жировой ткани и усиленным захватом триглицеридов абдоминальных адипоцитов вследствие избыточной экспрессии липопротеин-липазы [70, 71] (рис. 3).

Активность 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы 1 типа
Внутриклеточный метаболизм ГК регулируется двумя изоформами 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы, 11 β HSD1 и 11 β HSD2. 11 β HSD1

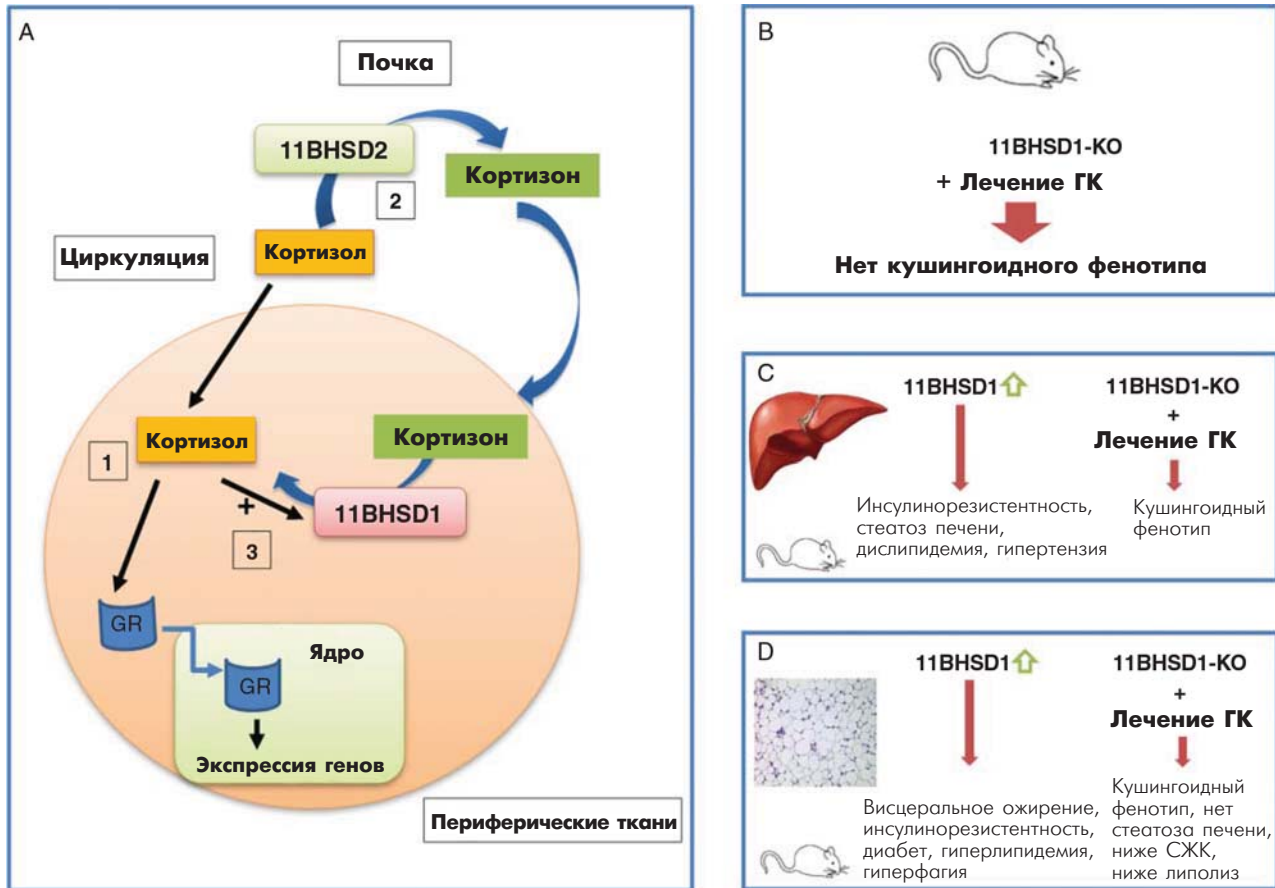


Рис. 4. 11β-гидроксистероид дегидрогеназы. (A) Метаболизм ГК и их тканевая доступность регулируются активностью двух изоформ фермента 11β-гидроксистероид дегидрогеназы, 11βHSD1 и 11βHSD2. Кортизон может достичь глюкокортикоидного рецептора (GR) несколькими путями: 1) непосредственно связываясь с GR; 2) инактивацией циркулирующего кортизола ферментом 11βHSD2 в почках с последующей реактивацией в периферических тканях ферментом 11βHSD1 и 3) ГК-индуцированной локальной экспрессией 11βHSD1, усиливающей поступление кортизола внутрь клеток. (B, C, D) Клинический фенотип мышей с трансгенным глобальным (B) и тканеспецифическим (C — печень; D — жировая ткань) дефицитом фермента 11βHSD1 после введения или при избыточной экспрессии 11βHSD1 (зеленая стрелка).

FFA — свободные жирные кислоты; KO — нокаутные животные

обеспечивает конверсию неактивного кортизона в кортизон, а 11βHSD2 инактивирует кортизон в кортизон. 11βHSD1 широко экспрессируется в организме, в том числе в печени, в висцеральной и подкожной жировой ткани [72]. Кортизон может взаимодействовать с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР) несколькими способами: непосредственно связываясь с рецептором; инактивируясь в почках ферментом 11βHSD2 и затем повторно активируясь в клетке ферментом 11βHSD1; ГКР-индуцированная местная экспрессия 11βHSD1 еще больше усиливает приток активного кортизола в клетку (рис. 4 А). Значение избытка или недостатка местного синтеза ГК изучалась в моделях с избыточной экспрессией общего и тканеспецифического фермента 11βHSD1

или его отсутствием (KO) (рис. 4, B, C и D). Терапия ГК у грызунов без общего 11βHSD1 (11βHSD1-KO) не вызывала симптомов гиперкортицизма. У животных с селективным дефицитом 11βHSD1 в жировой ткани или в печени всё равно развивалось ожирение с истощением мышечной массы, нарушение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемия. Результаты этих исследований подчеркивают, что для развития симптомов гиперкортицизма необходима тканевая реактивация ГК, и не только в жировой ткани или в печени [73]. В другой работе введение кортикостерона мышам стимулировало экспрессию 11βHSD1 в жировой ткани, а у 11βHSD1-нокаутных животных уменьшался ГК-индуцированный липолиз и инсулинорезистентность

адипоцитов [74]. Избыток 11βHSD1 в жировой ткани приводит к увеличению содержания кортикостерона в адипоцитах и развитию метаболического синдрома с висцеральным ожирением [75, 76]. Животные с дефицитом ГКР в адипоцитах оказались защищенными от развития ожирения даже в условиях питания с избыточным содержанием жиров [77].

Избыточная экспрессия гепатоспецифического фермента 11βHSD1 приводит к развитию умеренной инсулинорезистентности, стеатогепатоза, дислипидемии и гипертензии, т.е. к развитию компонентов метаболического синдрома без ожирения [78]. Важная роль фермента 11βHSD1 в развитии кушингоидных признаков была продемонстрирована в уникальном клиническом случае у пациента с СД, у

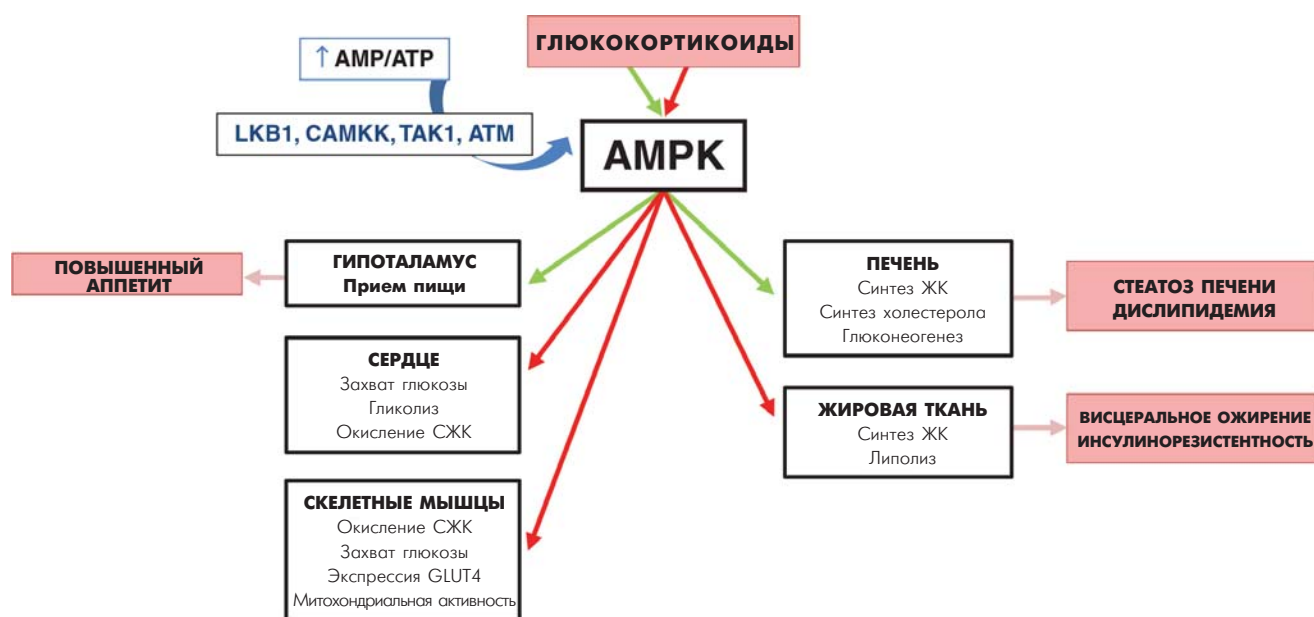


Рис. 5. Глюкокортикоиды и АМФ-активируемая протеинкиназа. АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК) представляет собой маркер энергетического состояния клетки. Она активируется при высоком соотношении аденозинмонофосфата и аденозинтрифосфата (AMP/ATP) путем фосфорилирования (LKB1, САМКК, ТАК1, АТМ) и экспрессируется в разных тканях, оказывая различные метаболические эффекты (в черных рамках). ГК стимулируют (зеленая стрелка) и подавляют (красная стрелка) экспрессию/активность АМПК в гипоталамусе, печени и жировой ткани, что проявляется повышением аппетита, отложением висцерального жира, развитием жирового гепатоза, дислипидемии и инсулинорезистентности. GLUT4 — транспортер глюкозы 4 типа; FA — жирные кислоты; LKB1 — печеночная киназа В1; САМКК — калбмодулин киназа киназа; TAK1 — киназа, активируемая трансформирующим фактором роста β ; АТМ — мутации гена атаксии телеангиэктазии

которого СК манифестировал без традиционных клинических проявлений вследствие нарушенной активности 11 β HSD1 [79]. Хотя у лиц с ожирением повышается концентрация 11 β HSD1 в жировой ткани [80], этого не наблюдается у пациентов с СК [81]. Возможно, недостаточная активизация 11 β HSD1 при СК обусловлена подавлением активности этого фермента в результате хронической стимуляции избытком кортизола.

Активность АМФК

ГК специфически влияют на активность АМФК (рис. 5). У животных с экспериментальным гиперкортицизмом отмечено подавление активности АМФК в жировой ткани с последующим накоплением липидов в ВЖТ [44]. У пациентов с гормонально неактивными аденомами надпочечников также отмечалось снижение активности АМФК в жировой ткани на 70 % по сравнению со здоровым контролем, что тоже сопровождалось усилением синтеза жирных кис-

лот. Активность АМФК у этих пациентов отрицательно коррелировала с уровнем кортизола [45].

Эндоканабиоидная система

Эндоканабиоидная система также вовлечена в развитие метаболических нарушений при СК. В двух работах продемонстрированы значимые метаболические различия на фоне введения ГК между мышами с диким фенотипом и нокаутными по 1 типу канабиоидного рецептора [55, 82].

Минералокортикоидные рецепторы

Была выдвинута гипотеза о проадипогенном эффекте активации минералокортикоидных рецепторов (MR). У лиц с ожирением повышена экспрессия MR [83], за счет чего изменяется дифференцировка адипоцитов [84, 85]. Блокада MR приводит к снижению синтеза провоспалительных и тромботических факторов, а также к повышению синтеза адипо-

нектина [86] и уменьшению инсулинорезистентности в адипоцитах [87]. С другой стороны, с адипоцитах и преадипоцитах человека экспрессия ГКР в 100 раз больше, чем экспрессия MR. Блокада ГКР, но не MR, устраняла проадипогенное действие кортизола. В то же время блокада MR только усиливала экспрессию лептина [88]. Кроме этого, в недавней работе с трансгенными мышами избыточная экспрессия MR приводила к парадоксальной защите животных от развития ожирения в условиях богатого жирами питания [89].

Ген LMO3

LMO3 (LIM domain only 3) — проадипогенный фактор, который в большей степени экспрессируется в ВЖТ, чем в ПКЖТ. При ГК его уровень повышается и положительно коррелирует с концентрациями 11 β HSD1. У человека LMO3 усиливает адипогенез посредством стимулирования PPAR γ в ВЖТ [90].

Другие механизмы

ГК способны стимулировать синтез miR-27b, который отвечает за переход белой жировой ткани в бурую и усиление расхода энергии. Угнетение MiR-27b препятствует централизации ожирения при гиперкортицизме [91]. В перераспределении жировой ткани при СК принимает участие протеин-фосфатаза 5 типа (PP5). Дефект PP5 сопровождается уменьшением количества ВЖТ [92]. ГК также стимулируют образование МКРЗ. Мыши с дефицитом МКРЗ защищены от таких эффектов гиперкортицизма, как увеличение веса, развитие ожирения, отложение жиров в печени и инсулинорезистентность [93]. Избыток ГК нарушает митохондриальные функции у мышей [94]. У человека дексаметазон *in vitro* вызывал пролиферацию, дифференциацию и повышал базальную метаболическую активность бурых адипоцитов, но тормозил их активность при адренергической стимуляции [95].

Жировая ткань у пациентов с СК

При ГК нарушается нормальное соотношение между ВЖТ и ПКЖТ [98] и исчезают половые различия в распределении ВЖТ. Перераспределение жировой ткани коррелирует с возрастом, но не с уровнями глюкозы, кортизола, АКТГ или липидов [96]. Общее количество жировой ткани у пациентов с СК ассоциировано с повышением активности антагониста рецепторов интерлейкина-1 (IL1RA). Предположительно IL1RA конкурентно связывается с IL1 рецептором I типа, блокирует эффекты лептина, вызывая резистентность к лептину и перераспределение жира [97]. После достижения ремиссии СК уменьшается количество общей, висцеральной и подкожной жировой ткани [99, 102], хотя даже в отдаленном периоде у пациентов сохраняется избыточный вес и ряд метаболических нарушений не только у взрослых пациентов [1, 100, 101, 103, 104], но также у детей и подростков [105, 106]. Экзогенный и эндогенный ГК поразному влияют на распределение

жировой ткани. При эндогенном гиперкортицизме количество общего жира и жира в области туловища оказывается больше, чем при экзогенном [107]. Пациенты с первичной пигментированной гиперплазией надпочечников обычно имеют менее выраженный избыток веса в сравнении с другими формами СК, даже при сопоставимых значениях уровней кортизола [108]. Предположительно пациенты с СК, вызванным нарушениями каскада цАМФ/ПКА, могут иметь менее выраженное ожирение вследствие сниженной активности ПКА и уменьшения образования липогенных и липолитических белков [109]. При надпочечниковых кортикостеромах количество ВЖТ, измеренного путем КТ, оказывается одинаковым у пациентов с явным и субклиническим гиперкортицизмом [110].

Грелин и адипокины при СК

При болезни Кушинга снижается уровень грелина, что оказалось не связанным с усилением инсулинорезистентности. Уровень грелина также не коррелировал с концентрациями кортизола или АКТГ и не изменялся параллельно с уровнем кортизола после хирургического лечения. По-видимому, кортизол не оказывает прямого влияния на грелин [111].

Эффекты ГК в отношении адипонектина неоднозначны. У животных с СК плазменные концентрации адипонектина существенно повышались в сравнении с контролем, но мРНК и количество белков в адипоцитах были значимо снижены. Двусторонняя адреналэктомия приводила к устранению симптомов гиперкортицизма и снижению концентраций адипонектина [112]. У пациентов с СК и соответствующим по ИМТ контролем различий в уровнях адипонектина не выявлено [111, 113]. Неоднозначные результаты получены и в исследованиях по уровню адипонектина до и после хирургического лечения СК [104, 114, 115]. У пациентов с СК повышены уровни лептина [115], которые после радикального хирургического лечения снижаются пос-

тепенно [116]. Резистин существенно повышается у пациенток с СК, но после достижения ремиссии не изменяется, несмотря на улучшение других метаболических показателей и уменьшение ожирения [116].

Жировой гепатоз

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) распространена среди лиц с ожирением и СД и считается проявлением метаболического синдрома со стороны печени. Развитию жирового гепатоза у пациентов с СК способствуют сочетанные эффекты усиленного липогенеза и замедленного окисления жирных кислот в печени, повышение циркулирующих свободных жирных кислот, накопление висцерального жира и дисрегуляция адипокинов [73, 117–119]. Жировой гепатоз обнаруживается у 20 % пациентов с активной стадией СК [120].

Дислипидемии при СК

Дислипидемии выявляются у 37–71 % пациентов с СК [1, 8, 100, 121]: повышение общего холестерина — у 16–60 % таких пациентов, и в сочетании с гипертриглицеридемией — в 7–36 % случаев [1, 8, 100, 121]. Уровень ЛПВП снижается не всегда [8, 99]. После успешного лечения дислипидемии могут сохраняться у 30 % пациентов [1, 122]. В одном исследовании среди пациентов с кортикостероидами и субклиническим СК дислипидемия была связана с нарушениями углеводного обмена, а не с концентрацией кортизола как такового [123]. Среди пациентов, длительно получавших терапию КС, обнаруживались более высокие уровни ЛНП и снижение ЛВП у лиц с типичной кушингоидной внешностью по сравнению с лицами с нормальным фенотипом и распределением жира [124]. В другом исследовании дислипидемии при терапии ГК обнаружены только у лиц старше 60 лет [125].

Механизм развития дислипидемий

В жировой ткани ГК стимулируют образование триглицерид-липазы и гормоночувствительной липазы

(ГЧЛ), которые отвечают за распад накопленных липидов в зрелые адипоциты, повышая концентрации циркулирующих свободных жирных кислот [126]. В активации липолиза также принимают участие и другие механизмы: повышение уровня цАМФ, активация ПКА, фосфорилирование ГЧЛ и перилипина. Перилипин, в свою очередь, тоже усиливает активность ГЧЛ [65, 126, 127].

Если липолиз ассоциирован с кратковременным избытком ГК, то проадипогенный эффект становится заметен при длительном гиперкортицизме. ГК усиливают активность липопротеинлипазы, которая необходима для гидролиза циркулирующих ЛОНП и хиломикронов, усиливая их захват и накопление в жировой ткани [128–130]. Таким образом, в жировой ткани одновременно происходят два противоположных процесса. Зрелые адипоциты высвобождают свободные жирные кислоты, а преадипоциты под действием ГК дифференцируются в адипоциты, увеличивая их количество [131]. Усиленный липогенез в печени приводит к увеличению ЛОНП в крови, которые становятся дополнительным источником накопления жира в адипоцитах [132].

ГК стимулируют всасывание жиров из пищи и усиливают неолипогенез из других субстратов, таких как глюкоза. Полиморфизм гена GKR N363S отвечает за повышенную чувствительность к ГК, что проявляется увеличением ИМТ, концентраций ЛНП и риском сердечно-сосудистых событий [133].

Терапия

Хотя специальных рекомендаций по лечению дислипидемий при СК нет, эти пациенты нуждаются в агрессивном воздействии на липидные нарушения вследствие повышенного сердечно-сосудистого риска. В экспериментах терапия ингибиторами 11βHSD1 уменьшала выраженность триглицеридемии за счет увеличения образования ЛВП и окисления жирных кислот в печени. Эта терапия также улучшала чувствительность к инсулину и снижала уровни общего холестерина и ЛНП у пациентов с СД 2 типа [134, 135].

Следует учитывать побочное действие препаратов, снижающих концентрации кортизола: кетоконазол уменьшает количество общего холестерина, ЛНП и ЛОНП, а также аров — примерно на 25 % [136]; митотан повышает концентрации холестерина на 68 %, в том числе холестерина ЛНП и аров [137]. При приеме кетоконазола терапия правастатином и розувастатином может уменьшать риск миотоксичности, поскольку эти статины не метаболизируются ферментом CYP3A4, который подавляется кетоконазолом [138].

ГК и изменения гормона роста

ГК принимают участие в процессах роста, поскольку они модулируют секрецию и действие гормона роста (ГР), участвуя в дифференцировке и функционировании соматотрофов гипофиза [139]. Как избыток, так и недостаток ГК сопровождается нарушениями роста [140–142]. Кратковременное введение высоких доз ГК стимулирует, а хронический избыток — тормозит ось ГР/ИФР-1 [143, 144]. Низкорослость и торможение линейного роста — типичное проявление СК и экзогенного гиперкортицизма у детей [145]. Большая часть детей с БК, вылеченных хирургическим путем или в сочетании с лучевой терапией, даже в отсроченном периоде имеют нарушения секреции ГР, более выраженные и стойкие при сопутствующем дефиците других гормонов [146].

У взрослых гиперкортицизм также отрицательно влияет на секрецию ГР [147]. При анализе базы данных KIMS у пациентов, ранее перенесших БК, выявленный дефицит ГР сопровождался большей распространенностью диабета, гипертензии, переломов костей и более низким качеством жизни, чем у лиц с дефицитом ГР другой этиологии [148, 149].

Дефицит ГР у пациентов с БК может быть следствием хирургического или лучевого лечения и является только после транссфеноидальной аденомэктомии. Мужской пол и большая длительность заболевания — наиболее значимые предикторы дефицита ГР/ИФР-1 после лечения БК [150].

Пациенты к кортикостероидами надпочечников также имеют нарушения секреции ГР, которые проходят после хирургического лечения [151].

Механизм

Один из предполагаемых механизмов нарушения секреции ГР при гиперкортицизме заключается в следующем: индуцированный стероидными гормонами GTP связывающий протеин активирует ERK1/2 и приводит к фосфорилированию фактора транскрипции E-26 из семейства ELK1. ELK1 имеет места связывания на промоторе ГР [139]. С другой стороны, хронический гиперкортицизм нарушает нормальный ритм секреции ГР [152], при этом торможение роста усугубляется рядом других механизмов: (I) ГК нарушают функцию гонад, подавляя секрецию гонадотропинов и гонадотропин-рилизинг-гормона и нарушая секрецию секс-связывающего глобулина в печени; (II) оказывают катаболическое действие на мышечную и костную ткань; (III) нарушают метаболизм кальция и витамина D и (IV) напрямую тормозят зоны роста [153, 154].

Лечение

Для коррекции нарушений роста важно рассмотреть возможность ранней терапии ГР после лечения СК [156]. У 13 детей с дефицитом гормона роста после успешного лечения СК терапия ГР человека способствовала хорошей прибавке роста [–1,3] и улучшению показателей [155]. Также проведено несколько исследований по терапии ГР у взрослых с перенесенной БК и неактивными аденомами гипофиза. Терапия ГР сопровождалась улучшением общего качества жизни [148]. Пациенты с неактивными аденомами отличались от пациентов с БК меньшей выраженностью метаболического синдрома, меньшей частотой развития диабета и сердечно-сосудистых осложнений [157]. Заместительная терапия ГР человека привела у них к дальнейшему снижению сердечно-сосудистого риска, в то время как пациенты с ремиссией БК остались невосприимчивы к анаболическим эффектам ГР [158].



Рис. 6. Сердечно-сосудистый риск при синдроме Кушинга. Метаболический синдром крайне распространен при СК. ГК провоцируют развитие гипергликемии путем стимуляции глюконеогенеза и нарушений сигнальных путей инсулина в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, нарушая периферическую утилизацию глюкозы. Центральное ожирение приводит к нарушению секреции адипокина, что сопровождается повышением аппетита и усилением адипогенеза. Гиперлипидемия, основной фактор сердечно-сосудистого риска, обусловлена активной мобилизацией свободных жирных кислот (FFA) из жировой ткани и усилением липогенеза в печени. Большой с СК, с ожирением, сахарным диабетом, дислипидемией, склонностью к тромбообразованию и выраженными структурными изменениями в сердце и сосудах — это фенотип пациента с высоким сердечно-сосудистым риском

Сердце и сосуды при СК
Для СК характерно повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности за счет воздействия нескольких взаимосвязанных факторов, таких как артериальная гипертензия, метаболические изменения, коагулопатии и специфические глюкокортикоид-обусловленные изменения в сердце и сосудах (рис. 6).

Гипертензия
Артериальная гипертензия развивается у 55–85 % пациентов с СК, и ее частота зависит от длительности заболевания. После радикального лечения она может сохраняться у 24–56 % пациентов, особенно старшего возраста и с длительным стажем болезни [4].

В развитии гипертензии при СК принимают участие ряд механизмов: минералокортикоидная активность кортизола, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение чувствительности сердца и сосудов к вазоконстрикторам, повышение чувствительности β-адренорецепторов к катехоламинам, подавление сосудорасширяющих механизмов, увеличение сердечного выброса и общего сосудистого сопротивления, развитие инсулинорезистентности и апноэ во сне [159, 160].

ГК индуцируют синтез ангиотензиногена в печени и повышают концентрацию I типа рецепторов ангиотензина в центральной нервной системе и в периферических тка-

нях [159, 161]. Вазоконстрикции при избытке ГК также способствует избыточное образование эритропоэтина [162] и эндотелина с развитием эндотелиальной дисфункции [163, 164]. При СК сглажен сосудистый и почечный ответ на фармакологические дозы предсердного натрийуретического фактора [165]. Также нарушен синтез сосудорасширяющих агентов, таких как простагландины, простаглицлины и компоненты калликреин-кининовой системы [160] и оксида азота [166, 167].

Поражения сосудов
В развитии сердечно-сосудистых осложнений СК большое значение имеет ремоделирование сосудов.

В мелких резистивных артериях происходит утолщение среднего мышечного слоя и сужается их просвет [168]. Активация МР способствует развитию фиброза в мелких сосудах [169]. У пациентов с СК и метаболическими нарушениями отмечено значимое повышение маркеров окислительного стресса, таких как 15-F2t-IsoP и TBX2, что способствует развитию сосудистых нарушений [170].

У пациентов с СК наблюдается утолщение комплекса интима-медиа (ИМ) [1, 100] и дисфункция эндотелия в сонных артериях [171, 172]. Величина ИМ коррелирует с косвенными признаками инсулинорезистентности, такими как уровень гликемии натощак и отношение окружности талии к окружности бедер, но не с уровнем кортизола в крови [173].

У пациентов с активной стадией СК при МСКТ выявлены усиленная кальцификация и количество некальцифицированных бляшек в коронарных артериях [3]. Повышенная распространенность коронарных событий среди пациентов с гиперкортицизмом сохраняется даже после достижения ремиссии [174]. Кровоток в коронарных артериях в активной стадии СК снижен и отрицательно коррелирует с уровнем свободного кортизола в моче [175].

В нескольких исследованиях было показано, что частота сердечно-сосудистых осложнений повышена даже у пациентов с субклиническим СК и аденомами надпочечников в сравнении с гормонально неактивными аденомами [16, 176, 177].

Маркеры воспаления, такие как растворимый рецептор фактора некроза опухолей (sTNFR1), IL6, IL8, IL1b и глутатион-пероксидаза (GPx), которые считаются предикторами атеросклеротического поражения сосудов, оказываются значимо повышенными у пациентов с СК [178, 179]. То же происходит с эндотелином, гомоцистином, остеопротегерином, VEGF и другими адгезивными молекулами — маркерами сосудистых поражений. Все эти параметры нормализуются после успешного лечения [180–183].

Изменения миокарда

По результатам эхокардиографических исследований до 70 % пациентов с активной стадией СК имеют изменения левого желудочка (ЛЖ): концентрическую гипертрофию и концентрическое ремоделирование. При этом в большинстве случаев показатели систолической и диастолической функции остаются нормальными. После устранения гиперкортицизма изменения миокарда уменьшаются, но не исчезают полностью [184, 185]. Изменения массы ЛЖ независимым образом коррелировали с изменениями углеводного обмена и ИМТ [186]. Помимо гипертрофии миокарда, при СК отмечены и фиброзные изменения в сердечной мышце [187]. К специфическим для БК изменениям ЭКГ можно отнести изменения интервала QT, что свидетельствует о собственно кардиотоксическом действии кортизола [188]. В нескольких работах обнаружены признаки нарушенной автономной регуляции при гиперкортицизме, что проявляется нарушенной вариабельностью сердечного ритма [189, 190].

У пациентов с субклиническим СК, обусловленным аденомой надпочечников, также развивается гипертрофия ЛЖ [191]. Выраженные структурные и функциональные изменения сердца и сосудов обнаруживаются и у детей с СК [192].

Лечение

Успешное устранение причины эндогенного гиперкортицизма сопровождается улучшением состояния сердечно-сосудистой системы [193, 194]. У пациентов с субклиническим СК более выраженный эффект достигается адrenaлэктомией в сравнении с медикаментозной терапией [195].

Независимо от варианта лечения СК всем пациентам показана терапия, направленная на уменьшение риска сердечно-сосудистых событий [1, 100, 196].

В качестве антигипертензивных препаратов выбора предложены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, к которым можно добавить блокаторы

кальциевых каналов благодаря их способности замедлять развитие атеросклероза и предотвращать инсульт, а также антагонисты минералокортикоидных рецепторов в зависимости от наличия гипокалиемии [197]. Следует ограничить применение тиазидных диуретиков и бета-блокаторов в связи с их потенциальными нежелательными метаболическими эффектами [197].

Что касается влияния на артериальное давление препаратов, снижающих уровень кортизола, то известно, что кетоканазол снижает давление более чем у 80 % пациентов [198], а митотан — у 63 % [199]. Мифепристон положительно влияет на диастолическое давление и уменьшает потребность в антигипертензивных препаратах у 52 % пациентов [200], но в других работах он повышал артериальное давление и усиливал гипокалиемию [201]. Терапия метирапоном тоже сопровождается гипертензией и гипокалиемией вследствие повышения уровня стероидов с минералокортикоидной активностью. Пасиреотид самостоятельно или в комбинации с каберголином и кетоканазолом уменьшает выраженность гипертензии [202, 203]. Гипотензивный эффект описан и для ретиноевой кислоты [204]. Новый лекарственный препарат LC1699, блокатор альдостерон-синтетазы и 11 β -гидроксилазы, может благотворно влиять на артериальное давление [205], но аналогично метирапону повышает количество минералокортикоидов и усиливает гипертензию.

Мышцы при СК

Примерно у 60 % больных с СК, чаще у мужчин, развивается проксимальная мышечная атрофия, мышечная слабость [6] и уменьшение количества скелетной мышечной ткани [103, 206]. Дыхательная мускулатура при СК остается интактной [207]. Мышечная слабость может сохраняться и некоторое время после лечения [102].

У пациентов с СК нарушено проведение по мышечным волокнам [208]. Однако на ранних стадиях болезни электромиография не выявляет типичных признаков миопатии [209].

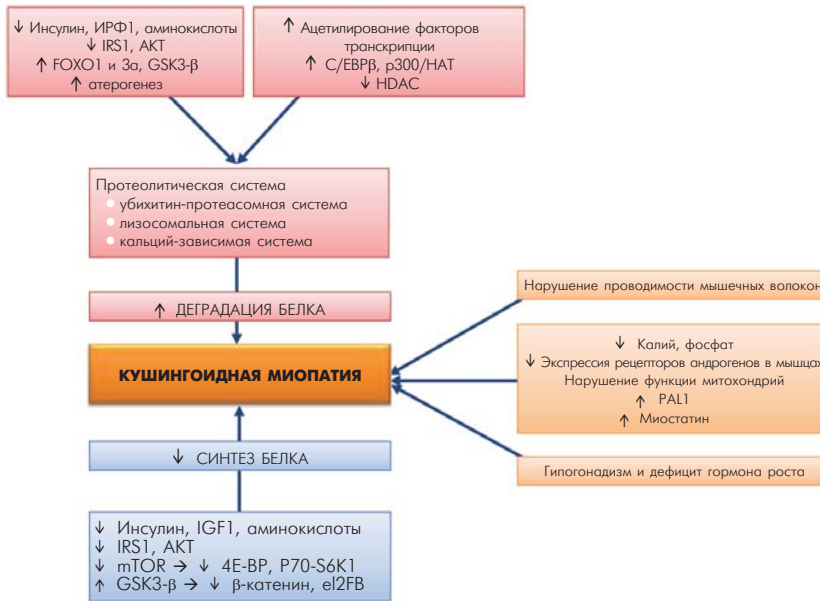


Рис. 7. Миопатия при синдроме Кушинга. ГК вызывают потерю мышечной массы за счет нарушения анаболического действия инсулина, ИФР-1 и аминокислот. КГ усиливают распад белка посредством разрушения пути PI3K/AKT и стимуляции транскрипции факторов (FOXO1 и 3а, GSK3-β), что приводит к транскрипции генов, отвечающих за мышечную атрофию (атрогенез). ГК подавляют синтез белков в мышцах за счет уменьшения транспорта аминокислот и подавления стимулирующей активности инсулиноподобного фактора роста (IGF1) в отношении mTOR с последующим снижением активности 4E-BP1 и S6K1. GSK3-β также может принимать участие в уменьшении синтеза белка путем подавления β-катенина и eIF-2B. Ацетилирование белков, вызванное КГ, усиливает протеолиз. В развитии миопатии также принимают участие нарушения секреции гормона роста (GH) и дисфункция гонад. IRS1 — субстрат инсулинового рецептора 1 типа; FOXO1 и 3а — белок FOX типа O1 и 3а; GSK3-β — гликогенная синтаза киназа 3 бета; C/EBPβ, CCAAT/энхансер — связывающийся белок бета; HDAC — гистон деацетилазы; mTOR — мишень парамицина у млекопитающих; P70-S6K1 — P70S6 киназа 1 типа; 4E-BP — eIF4E-связывающий белок 1 типа; PAI1 — ингибитор фактора активации плазминогена 1

Даже короткий курс введения ГК уже через 7 дней вызывает потери миозина, массы скелетных мышц и уменьшение мышечной силы [210]. Особенно заметны эти эффекты у пациентов отделений интенсивной терапии. Тяжесть миопатии определяется типом, дозой и длительностью введения стероидов. Фторированные стероиды (дексаметазон, бетаметазон) чаще вызывают миопатию, чем не фторированные (преднизолон, гидрокортизон) [211, 212]. Хронический избыток ГК оказывает более выраженное влияние на проксимальные мышцы [213]. Интересно, что у пожилых людей без СК потеря мышечной массы не связана с уровнем кортизола в крови или моче, а мышечная сила коррелирует с экспрессией мРНК 11βHSD1, что подтверждает важность местной

конверсии кортизола и тканеспецифического метаболизма кортизола в развитии негативных эффектов гиперкортицизма [214].

Механизм развития миопатии

При ГК поражаются так называемые «быстрые» мышечные волокна, или волокна II типа. Волокна I типа остаются интактными [211, 215]. Гистологически в мышечной ткани обнаруживаются признаки воспалительной инфильтрации, изменения замеров волокон и иногда некроз миоцитов [215]. ГК усиливают распад мышечного белка и подавляют его образование (рис. 7) путем подавления транспорта аминокислот в миоциты и препятствия стимулирующим эффектам инсулина и ИФР-1 [211, 216]. В одном исследовании было

показано, что кавеолин 1 (CAV1) — важный регулятор гомеостаза в мышечной ткани. ГК уменьшают синтез CAV1 в миоцитах [217], усиливают распад белков внеклеточного матрикса и миофибрилл, стимулируют кальций-зависимые протеолитические системы [218], подавляют образование ИФР-1 в мышцах, который отвечает за миогенез и торможение апоптоза [211, 219]. КГ стимулируют миостатин — ингибирующий ростовой фактор, который тормозит синтез белков, пролиферацию и дифференцировку сателлитных мышечных клеток — предшественников скелетных миоцитов [220, 221]. К другим факторам развития миопатии при СК относятся угнетение функций митохондрий, изменение уровня калия и фосфора [209, 222]. В эксперименте мышцы с дефицитом PAI1 были защищены от развития стероидной миопатии [32].

У человека механизмы развития миопатии при СК могут быть иными. В отличие от грызунов, ГК не регулируют экспрессию протеолитических генов в мышцах человека. При хроническом гиперкортицизме, возможно, включаются клеточные защитные механизмы, предотвращающие быстрый распад белков и потерю мышечной массы [223].

У животных избыток ГК способствует накоплению жира внутри мышц, что связано с неблагоприятным метаболическим профилем [224]. У пациентов с ГК не выявлено увеличения количества жира в мышцах по сравнению с соответствующим по ИМТ контролем [98].

Лечение

Лечение миопатии должно начинаться с устранения причины эндогенного гиперкортицизма. В случае ятрогенного гиперкортицизма можно рассмотреть вопрос уменьшения дозы ГК или перехода на нефторированные препараты (например, преднизолон). Также были предложены экспериментальные варианты терапии ИФР-1, креатинином, тестостероном, нандролоном, ДГЭА и глутамином [215]. В нескольких исследованиях продемонстрирована эффективность аэробных и резистентных физических упражнений [211].

Заключение

Диагностика и лечение эндогенного СК — одна из наиболее сложных задач эндокринологической практики. ГК широко и эффективно применяются для лечения многих заболеваний, но часто и неизбежно они приводят к развитию ятрогенного СК. Понимание механизмов развития метаболических нарушений, связанных с избытком ГК, позволит найти способ предупредить развитие и устранить эти расстройства.

Литература

- Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M & Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 2664–2672.
- Etxabe J & Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach // *Clinical Endocrinology* 1994 40 479–484.
- Neary NM, Booker OJ, Abel BS, Matta JR, Muldoon N, Sinaii N, Pettigrew RI, Nieman LK & Gharib AM. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 2045–2052.
- Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A & Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 311–326.
- Resmini E, Minuto F, Colao A & Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities // *Acta Diabetologica* 2009 46 85–95.
- Pecori Giralaldi F, Moro M, Cavagnini F & Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 1554–1558.
- Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, Cozzolino A & Colao A. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? // *European Journal of Endocrinology* 2014 170 311–319.
- Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M & Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines // *Clinical Endocrinology* 2004 61 768–777.
- Boscaro M & Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 3121–3131.
- Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics // *European Journal of Endocrinology* 2011 165 383–392.
- Shimon I. Screening for Cushing's syndrome: is it worthwhile? // *Pituitary* 2015 18 201–205.
- Tabarin A & Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome. *Nature Reviews // Endocrinology* 2011 7 445–455.
- Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, Castello R, Giordano R, Ciccarella E, Limone P, Crivellaro C, Martinelli I, Montini M et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 3467–3475.
- Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Marinazzo E, Picu A, Ghigo E & Arvat E. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome // *Endocrine* 2012 41415–423.
- Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F & Reincke M. Subclinical Hypercortisolism: A State, A Syndrome, Or A Disease? // *European Journal of Endocrinology* 2015 173.
- Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Iampalma E, Mosconi C, Pagotto U & Pasquali R. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardio-vascular outcomes: a large cross-sectional study // *European Journal of Endocrinology* 2012 166 669–677.
- Kim BY, Chun AR, Kim KJ, Jung CH, Kang SK, Mok JO & Kim CH. Clinical characteristics and metabolic features of patients with adrenal incidentalomas with or without subclinical Cushing's syndrome // *Endocrinology and Metabolism* 2014 29 457–463.
- Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M & Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications // *European Journal of Endocrinology* 2014 171 37–45.
- Ivovic M, Marina LV, Vujovic S, Tancic-Gajic M, Stojanovic M, Radonjic NV, Gajic M, Soldatovic I & Micic D. Non-diabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications // *Metabolism: Clinical and Experimental* 2013 62 786–792.
- Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Mezza T, Cipolla C, Salomone E, Giaccari A, Pontecorvi A & Della Casa S. The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? // *Clinical Endocrinology* 2011 74 300–305.
- Reincke M, Fassnacht M, Vath S, Mora P & Allolio B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? // *Endocrine Research* 1996 22 757–761.
- Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou AC, Gouli AK, Thomas DA, Alexandraki KI, Papamichael CM, Hadjidakis DJ & Piaditis GP. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2754–2762.
- Peppas M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T, Hadjidakis D & Raptis SA. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? // *Metabolism: Clinical and Experimental* 2010 59 1435–1441.
- Mazziotti G, Gazzaruso C & Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects // *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2011 22 499–506.
- Wu Z, Jiao P, Huang X, Feng B, Feng Y, Yang S, Hwang P, Du J, Nie Y, Xiao G & Xu H. MAPK phosphatase-3 promotes hepatic gluconeogenesis through dephosphorylation of forkhead box O1 in mice // *Journal of Clinical Investigation* 2010 120 3901–3911.
- Nader N, Ng SS, Wang Y, Abel BS, Chrousos GP & Kino T. Liver x receptors regulate the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor: implications for the carbohydrate metabolism // *PLoS ONE* 2012 7 e26751
- Bernal-Mizrachi C, Weng S, Feng C, Finck BN, Knutson RH, Leone TC, Coleman T, Mecham RP, Kelly DP & Semenkovich CF. Dexamethasone induction of hypertension and diabetes is PPAR- α dependent in LDL receptor-null mice // *Nature Medicine* 2003 9 1069–1075.
- Ruzzin J, Wagman AS & Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor // *Diabetologia* 2005 48 2119–2130.
- Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ & Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids // *Journal of Clinical Investigation* 1998 101 1519–1529.
- Abdul-Ghani MA & DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle // *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 2010 476279.
- Kershaw EE & Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 2548–2556.
- Tamura Y, Kawano N, Yano M, Okada K, Okumoto K, Chiba Y, Matsuo O & Kaji H. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in glucocorticoid-induced diabetes and osteopenia in mice // *Diabetes* 2015 64 2194–2206.
- Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JJ, Holst JJ & Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 3309–3317.
- van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Ellassaiss Schaap J, Nassander UK, Heine RJ, Mari A, Dokter WH & Diamant M. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of b-cell function in healthy men // *European Journal of Endocrinology* 2010 162 729–735.
- Rafacho A, Goncalves-Neto LM, Santos-Silva JC, Alonso-Magdalena P, Merino B, Taboga SR, Carneiro EM, Boschero AC, Nadal A & Quesada I. Pancreatic a-

- cell dysfunction contributes to the disruption of glucose homeostasis and compensatory insulin hypersecretion in glucocorticoid-treated rats // *PLoS ONE* 2014 9 e93531.
36. Yi CX, Foppen E, Abplanalp W, Gao Y, Alkemade A, la Fleur SE, Serlie MJ, Fliers E, Buijs RM, Tschop MH et al. Glucocorticoid signaling in the arcuate nucleus modulates hepatic insulin sensitivity // *Diabetes* 2012 61 339–345.
 37. Trementino L, Appolloni G, Concettoni C, Cardinaletti M, Boscaro M & Arnaldi G. Association of glucocorticoid receptor polymorphism A3669G with decreased risk of developing diabetes in patients with Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2012 166 35–42.
 38. Godang K, Ueland T & Bollerslev J. Decreased bone area, bone mineral content, formative markers, and increased bone resorptive markers in endogenous Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 1999 141 126–131.
 39. Wei J & Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin // *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2015.
 40. Lekva T, Bollerslev J, Sahraoui A, Scholz H, Boyum H, Evang JA, Godang K, Aukrust P & Ueland T. Thioredoxin interacting protein is a potential regulator of glucose and energy homeostasis in endogenous Cushing's syndrome // *PLoS ONE* 2013 8 e64247.
 41. De Leo M, Cozzolino A, Colao A & Pivonello R. Subclinical Cushing's syndrome // *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012 26 497–505. [doi:10.1016/j.beem.2012.02.001]
 42. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Mondì I, Tropea S, Nitti D & Favia G. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome // *Surgery* 2012 152 991–997.
 43. Perysinakis I, Marakaki C, Avlonitis S, Katseli A, Vassilatou E, Papanastasiou L, Piaditis G & Zografos GN. Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing syndrome // *Surgical Endoscopy* 2013 27 2145–2148
 44. Christ-Crain M, Kola B, Lolli F, Fekete C, Seboek D, Wittmann G, Feltrin D, Igreja SC, Ajodha S, Harvey-White J et al. AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome // *FASEB Journal* 2008 22 1672–1683.
 45. Kola B, Christ-Crain M, Lolli F, Arnaldi G, Giacchetti G, Boscaro M, Grossman AB & Korbonits M. Changes in adenosine 5'-mono-phosphate-activated protein kinase as a mechanism of visceral obesity in Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 4969–4973.
 46. Bortolini M, Wright MB, Bopst M & Balas B. Examining the safety of PPAR agonists — current trends and future prospects // *Expert Opinion on Drug Safety* 2013 12 65–79.
 47. Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S, Libe R, Vigo T, Epaminonda P, Chiodini I, Ferrero S, Trimarchi F, Arosio M et al. Effects of chronic administration of PPAR-g ligand rosiglitazone in Cushing's disease // *European Journal of Endocrinology* 2004 151 173–178. [doi:10.1530/eje. 0.1510173]
 48. Chon S, Riveline JP, Blondeau B & Gautier JF. Incretin-based therapy and pancreatic b cells // *Diabetes & Metabolism* 2014 40 411–422.
 49. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S & Fadini GP. Cardiovascular actions of GLP-1 and incretin-based pharmacotherapy // *Current Diabetes Reports* 2014 14 483.
 50. Colao A, De Block C, Gaztambide MS, Kumar S, Seufert J & Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations // *Pituitary* 2014 17 180–186.
 51. Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Chanson P, Cortet-Rudelli C, Delemer B, Tabarin A, Bisot-Locard S & Verges B. Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide // *Diabetes & Metabolism* 2013 39 34–41.
 52. Berthon BS, MacDonald-Wicks LK & Wood LG. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans // *Nutrition Research* 2014 34 179–190.
 53. Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP & Ravussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans // *American Journal of Physiology* 1996 271 E317–E325.
 54. Castonguay TW. Glucocorticoids as modulators in the control of feeding // *Brain Research Bulletin* 1991 27 423–428.
 55. Scerif M, Fuzesi T, Thomas JD, Kola B, Grossman AB, Fekete C & Korbonits M. CB1 receptor mediates the effects of glucocorticoids on AMPK activity in the hypothalamus // *Journal of Endocrinology* 2013 219 79–88.
 56. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Bovio S, Daffara F, Paccotti P & Angeli A. Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity // *Annals of Oncology* 2001 12 [Suppl 2] S83–S87.
 57. Dallman MF, Pecoraro NC & la Fleur SE. Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity // *Brain, Behavior, and Immunity* 2005 19 275–280.
 58. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC & Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism // *Journal of Neuroendocrinology* 2003 23 4850–4857.
 59. Kahn BB, Alquier T, Carling D & Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // *Cell Metabolism* 2005 1 15–25.
 60. Shimizu H, Arima H, Watanabe M, Goto M, Banno R, Sato I, Ozaki N, Nagasaki H & Oiso Y. Glucocorticoids increase neuropeptide Y and agouti-related peptide gene expression via adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling in the arcuate nucleus of rats // *Endocrinology* 2008 149 4544–4553.
 61. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R & Pfeiffer EF. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium // *Journal of Clinical Investigation* 1989 84 1663–1670.
 62. Tomlinson JJ, Boudreau A, Wu D, Atlas E & Hache RJ. Modulation of early human preadipocyte differentiation by glucocorticoids // *Endocrinology* 2006 147 5284–5293.
 63. Lee MJ, Gong DW, Burkey BF & Fried SK. Pathways regulated by glucocorticoids in omental and subcutaneous human adipose tissues: a microarray study // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2011 300 E571–E580.
 64. Tomlinson JJ, Boudreau A, Wu D, Abdou Salem H, Carrigan A, Gagnon A, Mears AJ, Sorisky A, Atlas E & Hache RJ. Insulin sensitization of human preadipocytes through glucocorticoid hormone induction of forkhead transcription factors // *Molecular Endocrinology* 2010 24 104–113.
 65. Peckett AJ, Wright DC & Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism // *Metabolism: Clinical and Experimental* 2011 60 1500–1510.
 66. Ayala-Sumano JT, Velez-del Valle C, Beltran-Langarica A, Marsch-Moreno M, Hernandez-Mosqueira C & Kuri-Harcuch W. Glucocorticoid paradoxically recruits adipose progenitors and impairs lipid homeostasis and glucose transport in mature adipocytes // *Scientific Reports* 2013 3 2573.
 67. Veilleux A, Laberge PY, Morency J, Noel S, Luu-The V & Tchernof A. Expression of genes related to glucocorticoid action in human subcutaneous and omental adipose tissue // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010 122 28–34.
 68. P. Steroid hormone receptors in human adipose tissues // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 71 1215–1219.
 69. Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Armstrong MJ, Borrows S, Yu J, Wagenmakers AJ, Stewart PM & Tomlinson JW. Glucocorticoids fail to cause insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue in vivo // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 1631–1640. [doi:10.1210/jc.2012-3523]
 70. Macfarlane DP, Forbes S & Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome // *Journal of Endocrinology* 2008 197 189–204.
 71. Geer EB, Islam J & Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2014 43 75–102
 72. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, Cooper MS, Hewison M & Stewart PM. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response // *Endocrine Reviews* 2004 25 831–866
 73. Morgan SA, McCabe EL, Gathercole LL, Hassan-Smith ZK, Larner DP, Bujalska IJ, Stewart PM, Tomlinson JW & Lavery GG. 11 β -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess // *PNAS* 2014 111 E2482–E2491.
 74. Wang Y, Yan C, Liu L, Wang W, Du H, Fan W, Lutfy K, Jiang M, Friedman TC & Liu Y. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 shRNA ameliorates glucocorticoid-induced insulin resistance and lipolysis in mouse abdominal adipose tissue // *American*

- Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism 2015 308 E84–E95. [doi:10.1152/ajpendo.00205.2014]
75. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR & Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome // *Science* 2001 294 2166–2170.
 76. Kershaw EE, Morton NM, Dhillon H, Ramage L, Seckl JR & Flier JS. Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity // *Diabetes* 2005 54 1023–1031.
 77. de Kloet AD, Krause EG, Solomon MB, Flak JN, Scott KA, Kim DH, Myers B, Ulrich-Lai YM, Woods SC, Seeley RJ et al. Adipocyte glucocorticoid receptors mediate fat-to-brain signaling // *Psycho-neuroendocrinology* 2015 56 110–119.
 78. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, Kenyon CJ, Holmes MC, Staels B, Seckl JR & Mullins JJ. Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice // *PNAS* 2004 101 7088–7093.
 79. Tomlinson JW, Draper N, Mackie J, Johnson AP, Holder G, Wood P & Stewart PM. Absence of Cushingoid phenotype in a patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 57–62.
 80. Paulmyer-Lacroix O, Boullu S, Oliver C, Alessi MC & Grino M. Expression of the mRNA coding for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: an in situ hybridization study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 2701–2705.
 81. Mariniello B, Ronconi V, Rilli S, Bernante P, Boscaro M, Mantero F & Giacchetti G. Adipose tissue 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2006 155 435–441.
 82. Bowles NP, Karatsoreos IN, Li X, Vemuri VK, Wood JA, Li Z, Tamashiro KL, Schwartz GJ, Makriyannis AM, Kunos G et al. A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome // *PNAS* 2015 112 285–290.
 83. Hirata A, Maeda N, Nakatsuji H, Hiuge-Shimizu A, Okada T, Funahashi T & Shimomura I. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction // *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012 419 182–187.
 84. Caprio M, Feve B, Claes A, Viengchareun S, Lombes M & Zennaro MC. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis // *FASEB Journal* 2007 21 2185–2194.
 85. Hoppmann J, Perwitz N, Meier B, Fasshauer M, Hadaschik D, Lehnert H & Klein J. The balance between gluco- and mineralocorticoid action critically determines inflammatory adipocyte responses // *Journal of Endocrinology* 2010 204 153–164.
 86. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, Li J, Williams GH & Adler GK. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor- α , and proinflammatory adipokines // *Circulation* 2008 117 2253–2261.
 92. Jacob W, Rosenzweig D, Vazquez-Martin C, Duce SL & Cohen PT. Decreased adipogenesis and adipose tissue in mice with inactivated protein phosphatase 5 // *Biochemical Journal* 2015 466 163–176.
 93. Feng B, He Q & Xu H. FOXO1-dependent up-regulation of MAP kinase phosphatase 3 [MKP-3] mediates glucocorticoid-induced hepatic lipid accumulation in mice // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014 39346–55.
 94. Yu D. Chronic glucocorticoid exposure-induced epididymal adiposity is associated with mitochondrial dysfunction in white adipose tissue of male C57BL/6J mice // *PLoS ONE* 2014 9 e112628.
 95. Barclay JL, Agada H, Jang C, Ward M, Wetzig N & Ho KK. Effects of glucocorticoids on human brown adipocytes // *Journal of Endocrinology* 2015 224 139–147.
 96. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB & Reznik RH. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2003 149 561–567.
 97. Ueland T, Kristo C, Godang K, Aukrust P & Bollerslev J. Interleukin-1 receptor antagonist is associated with fat distribution in endogenous Cushing's syndrome: a longitudinal study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 1492–1496.
 98. Geer EB, Shen W, Gallagher D, Punyanitya M, Looker HC, Post KD & Freda PU. MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing's disease // *Clinical Endocrinology* 2010 73 469–475.
 99. Geer EB, Shen W, Strohmayr E, Post KD & Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1702–1711.
 100. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G & Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 2527–2533.
 101. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G & Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005 34 327–339, viii.
 102. Pirlich M, Biering H, Gerl H, Ventz M, Schmidt B, Ertl S & Lochs H. Loss of body cell mass in Cushing's syndrome: effect of treatment // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 1078–1084. (doi:10.1210/jcem.87.3.8321)
 103. Ragnarsson O, Glad CA, Bergthorsdottir R, Almqvist EG, Ekerstad E, Widell H, Wangberg B & Johannsson G. Body composition and bone mineral density in women with Cushing's syndrome in remission and the association with common genetic variants influencing glucocorticoid sensitivity // *European Journal of Endocrinology* 2015 172 1–10. (doi:10.1530/EJE-14-0747)
 104. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernandez-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, Puig T, Farrerons J & Webb SM. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 3365–3371. (doi:10.1210/jc.2009-0766)
 105. Leong GM, Abad V, Charmandari E, Reynolds JC, Hill S, Chrousos GP & Nieman LK. Effects of child- and adolescent-onset endogenous Cushing syndrome on bone mass, body composition, and growth: a 7-year prospective study into young adulthood // *Journal of Bone and Mineral Research* 2007 22 110–118. (doi:10.1359/jbmr.061010)
 106. Keil MF, Graf J, Gokarn N & Stratakis CA. Anthropometric measures and fasting insulin levels in children before and after cure of Cushing syndrome // *Clinical Nutrition* 2012 31 359–363. (doi:10.1016/j.clnu.2011.11.007)
 107. Resmini E, Farkas C, Murillo B, Barahona MJ, Santos A, Martinez- Momblan MA, Roig O, Ybarra J, Geli C & Webb SM. Body composition after endogenous [Cushing's syndrome] and exogenous [rheumatoid arthritis] exposure to glucocorticoids // *Hormone and Metabolic Research* 2010 42 613–618.
 108. London E, Rothenbuhler A, Lodish M, Gourgari E, Keil M, Lyssikatos C, de la Luz Sierra M, Patronas N, Nesterova M & Stratakis CA. Differences in adiposity in Cushing syndrome caused by PRKAR1A mutations: clues for the role of cyclic AMP signaling in obesity and diagnostic implications // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 E303–E310.
 109. London E, Lodish M, Keil M, Lyssikatos C, de la Luz Sierra M, Nesterova M & Stratakis CA. Not all glucocorticoid-induced obesity is the same: differences in adiposity among various diagnostic groups of Cushing syndrome // *Hormone and Metabolic Research* 2014 46 897–903.
 110. Debono M, Premea A, Hughes TJ, Bull M, Ross RJ & Newell-Price J. Visceral fat accumulation and post-dexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 2383–2391.
 111. Libe R, Morpurgo PS, Cappiello V, Maffini A, Bondioni S, Locatelli M, Zavanone M, Beck-Peccoz P & Spada A. Ghrelin and adiponectin in patients with Cushing's disease before and after successful trans-sphenoidal surgery // *Clinical Endocrinology* 2005 62 30–36.
 112. Shinahara M, Nishiyama M, Iwasaki Y, Nakayama S, Noguchi T, Kambayashi M, Okada Y, Tsuda M, Stenzel-Poore MP, Hashimoto K et al. Plasma adiponectin levels are increased despite insulin resistance in corticotropin-releasing hormone transgenic mice, an animal model of Cushing syndrome // *Endocrine Journal* 2009 56 879–886.
 113. Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, Federspil G & Vettor R. Effect of glu-

- cocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2004 150 339–344.
114. Ashizawa N, Takagi M, Seto S, Suzuki S & Yano K. Serum adiponectin and leptin in a patient with Cushing's syndrome before and after adrenalectomy // *Internal Medicine* 2007 46 383–385.
 115. Valassi E, Biller BM, Klibanski A & Misra M. Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome // *Neuroendocrinology* 2012 95 187–206.
 116. Krsek M, Silha JV, Jezkova J, Hana V, Marek J, Weiss V, Stepan JJ & Murphy LJ. Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome // *Clinical Endocrinology* 2004 60 350–357.
 117. Lemke U, Kronen-Herzig A, Berriel Diaz M, Narvekar P, Ziegler A, Vegiopoulos A, Cato AC, Bohl S, Klingmuller U, Sreaton RA et al. The glucocorticoid receptor controls hepatic dyslipidemia through Hes1 // *Cell Metabolism* 2008 8 212–223.
 118. Lavery GG, Zielinska AE, Gathercole LL, Hughes B, Semjonous N, Guest P, Saqib K, Sherlock M, Reynolds G, Morgan SA et al. Lack of significant metabolic abnormalities in mice with liver-specific disruption of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 // *Endocrinology* 2012 153 3236–3248.
 119. Li G, Hernandez-Ono A, Crooke RM, Graham MJ & Ginsberg HN. Effects of antisense-mediated inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on hepatic lipid metabolism // *Journal of Lipid Research* 2011 52 971–981.
 120. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB & Reznek RH. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography // *European Journal of Endocrinology* 2003 149 543–548.
 121. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S & Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 4872–4878.
 122. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, Picu A, Maccario M, Ghigo E & Arvat E. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology* 2010 162 779–785.
 123. Masserini B, Morelli V, Palmieri S, Eller-Vainicher C, Zhukouskaya V, Cairoli E, Orsi E, Beck-Peccoz P, Spada A & Chiodini I. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2015 38 623–628.
 124. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbe C & Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome // *Rheumatology* 2007 46 1102–1106.
 125. Choi HK & Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis and Rheumatism* 2005 53 528–535.
 126. Xu C, He J, Jiang H, Zu L, Zhai W, Pu S & Xu G. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes // *Molecular Endocrinology* 2009 23 1161–1170.
 127. Shen WJ, Patel S, Miyoshi H, Greenberg AS & Kraemer FB. Functional interaction of hormone-sensitive lipase and perilipin in lipolysis // *Journal of Lipid Research* 2009 50 2306–2313.
 128. Appel B & Fried SK. Effects of insulin and dexamethasone on lipoprotein lipase in human adipose tissue // *American Journal of Physiology* 1992 262 E695–E699.
 129. Fried SK, Russell CD, Grauso NL & Brolin RE. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men // *Journal of Clinical Investigation* 1993 92 2191–2198.
 130. Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerback S, Olivecrona G & Bjorntorp P. The effects of cortisol on the regulation of lipoprotein lipase activity in human adipose tissue // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 79 820–825.
 131. Campbell JE, Peckett AJ, D'Souza AM, Hawke TJ & Riddell MC. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *American Journal of Physiology // Cell Physiology* 2011 300 C198–C209.
 132. Bagdade JD, Yee E, Albers J & Pykalisto OJ. Glucocorticoids and triglyceride transport: effects on triglyceride secretion rates, lipoprotein lipase, and plasma lipoproteins in the rat // *Metabolism: Clinical and Experimental* 1976 25 533–542.
 133. Manenschijn L, van den Akker EL, Lamberts SW & van Rossum EF. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview // *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009 1179 179–198.
 134. Morton NM. Obesity and corticosteroids: 11 β -hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010 316 154–164.
 135. Rosenstock J, Banarar S, Fonseca VA, Inzucchi SE, Sun W, Yao W, Hollis G, Flores R, Levy R, Williams WV et al. The 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy // *Diabetes Care* 2010 33 1516–1522.
 136. Gylling H, Vanhanen H & Miettinen TA. Effects of ketoconazole on cholesterol precursors and low density lipoprotein kinetics in hypercholesterolemia // *Journal of Lipid Research* 1993 34 59–67.
 137. Maher VM, Trainer PJ, Scoppola A, Anderson JV, Thompson GR & Besser GM. Possible mechanism and treatment of o,p'DDD-induced hypercholesterolaemia // *Quarterly Journal of Medicine* 1992 84 671–679.
 138. Neuvonen PJ, Niemi M & Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance // *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006 80 565–581.
 139. Vakili H & Cattini PA. The hidden but positive role for glucocorticoids in the regulation of growth hormone-producing cells // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012 363 1–9.
 140. Jain V, Metherell LA, David A, Sharma R, Sharma PK, Clark AJ & Chan LF. Neonatal presentation of familial glucocorticoid deficiency resulting from a novel splice mutation in the melanocortin 2 receptor accessory protein // *European Journal of Endocrinology* 2011 165 987–991.
 141. McEachern R, Drouin J, Metherell L, Huot C, Van Vliet G & Deal C. Severe cortisol deficiency associated with reversible growth hormone deficiency in two infants: what is the link? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 2670–2674.
 142. Pekic S, Doknic M, Djurovic M, Damjanovic S, Petakov M, Miljic D, Dieguez C, Casanueva FF & Popovic V. The influence of serum cortisol levels on growth hormone responsiveness to GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide-6 in patients with hypocortisolism // *Hormones* 2003 2 243–249.
 143. Casanueva FF, Burguera B, Muruais C & Dieguez C. Acute administration of corticoids: a new and peculiar stimulus of growth hormone secretion in man // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 70 234–237.
 144. Krogh J, Nordentoft M, Mohammad-Nezhad M & Westrin A. Growth hormone, prolactin and cortisol response to exercise in patients with depression // *Journal of Affective Disorders* 2010 125 189–197.
 145. Storr HL, Chan LF, Grossman AB & Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances // *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2007 18 167–174.
 146. Carroll PV, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Plowman PN, Afshar F & Savage MO. Successful treatment of childhood-onset Cushing's disease is associated with persistent reduction in growth hormone secretion // *Clinical Endocrinology* 2004 60 169–174.
 147. Tzanela M, Karavitaki N, Stylianidou C, Tsagarakis S & Thalassinou NC. Assessment of GH reserve before and after successful treatment of adult patients with Cushing's syndrome // *Clinical Endocrinology* 2004 60 309–314.
 148. Feldt-Rasmussen U, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Brammert M, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P, Wuster C et al. Growth hormone deficiency and replacement in hypopituitary patients previously treated for acromegaly or Cushing's disease // *European Journal of Endocrinology* 2002 146 67–74.
 149. van Aken MO, Pereira AM, Frolich M, Romijn JA, Pijl H, Veldhuis JD & Roelfsema F. Growth hormone secretion in primary adrenal Cushing's syndrome is disorderly and inversely correlated with body mass index // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2005 288 E63–E70.
 150. Pecori Giralardi F, Andrioli M, De Marinis L, Bianchi A, Giampietro A, De Martin M, Sacco E, Scacchi M, Pontecorvi A & Cavagnini F. Significant GH deficiency after long-term cure by surgery in adult patients with Cushing's disease // *European Journal of Endocrinology* 2007 156 233–239.

151. Palmieri S, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Cairolì E, Zhukouskaya VV, Beck-Peccoz P, Scillitani A & Chiodini I. GH secretion reserve in subclinical hypercortisolism // *Pituitary* 2014 17 470–476.
152. Mazziotti G & Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nature Reviews // Endocrinology* 2013 9 265–276.
153. Lui JC, Nilsson O & Baron J. Growth plate senescence and catch-up growth // *Endocrine Development* 2011 21 23–29.
154. Arnaldi G, Mancini T, Tirabassi G, Trementino L & Boscaro M. Advances in the epidemiology, pathogenesis, and management of Cushing's syndrome complications // *Journal of Endocrinological Investigation* 2012 35 434–448.
155. Davies JH, Storr HL, Davies K, Monson JP, Besser GM, Afshar F, Plowman PN, Grossman AB & Savage MO. Final adult height and body mass index after cure of paediatric Cushing's disease // *Clinical Endocrinology* 2005 62 466–472.
156. Lebrethon MC, Grossman AB, Afshar F, Plowman PN, Besser GM & Savage MO. Linear growth and final height after treatment for Cushing's disease in childhood // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 3262–3265.
157. Webb SM, Mo D, Lamberts SW, Melmed S, Cavagnini F, Pecori Giraldi F, Strasburger CJ, Zimmermann AG & Woodmansee WW. Metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes in growth hormone-deficient subjects with previous Cushing's disease or non-functioning pituitary adenoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 630–638.
158. Johannsson G, Sunnerhagen KS & Svensson J. Baseline characteristics and the effects of two years of growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency previously treated for Cushing's disease // *Clinical Endocrinology* 2004 60 550–559.
159. Magiakou MA, Smyrniaki P & Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Practice & Research // Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006 20 467–482.
160. Cicala MV & Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment // *Neuroendocrinology* 2010 92 [Suppl 1] 44–49.
161. Sato A, Suzuki H, Murakami M, Nakazato Y, Iwata Y & Saruta T. Glucocorticoid increases angiotensin II type 1 receptor and its gene expression // *Hypertension* 1994 23 25–30.
162. Kelly JJ, Martin A & Whitworth JA. Role of erythropoietin in cortisol-induced hypertension // *Journal of Human Hypertension* 2000 14 195–198.
163. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L, Kumanov P, Shinkov A & Alexandrov AS. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2003 149 549–553.
164. Smith L & Smith JB. Regulation of sodium-calcium exchanger by glucocorticoids and growth factors in vascular smooth muscle // *Journal of Biological Chemistry* 1994 269 27527–27531.
165. Sala C, Ambrosi B & Morganti A. Blunted vascular and renal effects of exogenous atrial natriuretic peptide in patients with Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 1957–1961.
166. Wallerath T, Witte K, Schafer SC, Schwarz PM, Prellwitz W, Wohlfart P, Kleinert H, Lehr HA, Lemmer B & Forstermann U. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension // *PNAS* 1999 96 13357–13362.
167. Mitchell BM, Dorrance AM, Mack EA & Webb RC. Glucocorticoids decrease GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin-dependent vasorelaxation through glucocorticoid receptors // *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2004 43 8–13.
168. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, Rodella LF, Paiardi S, Rizzardi N, Platto C, Boari GE, Pilu A, Tiberio GA et al. Hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries in patients with Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 5010–5018.
169. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review // *Journal of Hypertension* 2006 24 983–991.
170. Karamouzis I, Berardelli R, D'Angelo V, Fussotto B, Zichi C, Giordano R, Settanni F, Maccario M, Ghi-go E & Arvat E. Enhanced oxidative stress and platelet activation in patients with Cushing's syndrome // *Clinical Endocrinology* 2015 82 517–524.
171. Baykan M, Erem C, Gedikli O, Hacıhasanoglu A, Erdogan T, Kocak M, Durmus I, Korkmaz L & Celik S. Impairment of flow-mediated vasodilatation of brachial artery in patients with Cushing's Syndrome // *Endocrine* 2007 31 300–304.
172. Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchiya K & Hirata Y. Endothelial dysfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing's syndrome // *Endocrine Journal* 2010 57 245–252.
173. Albiger N, Testa RM, Almoto B, Ferrari M, Bilora F, Petrobelli F, Pagnan A, Mantero F & Scaroni C. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors // *Hormone and Metabolic Research* 2006 38 405–410.
174. Barahona MJ, Resmini E, Vilades D, Pons-Llado G, Leta R, Puig T & Webb SM. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 1093–1099.
175. Fallo F, Famoso G, Capizzi D, Sonino N, Dassi F, Maffei P, Martini C, Paoletta A, Illicito S & Tona F. Coronary microvascular function in patients with Cushing's syndrome // *Endocrine* 2013 43 206–213.
176. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ & Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 4462–4470.
177. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, Salcuni AS, Dolci A, Mendola M, Arosio M et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 827–834.
178. Shivaprasad K, Kumar M, Dutta D, Sinha B, Mondal SA, Maisnam I, Mukhopadhyay S & Chowdhury S. Increased soluble TNF receptor-1 and glutathione peroxidase may predict carotid intima media thickness in females with Cushing's syndrome // *Endocrine Practice* 2015 21 286–295.
179. Barahona MJ, Resmini E, Vilades D, Fernandez-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, Pons-Llado G, Leta R & Webb SM. Soluble TNF α -receptor 1 as a predictor of coronary calcifications in patients after long-term cure of Cushing's syndrome // *Pituitary* 2015 18 135–141.
180. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, Eller-Vainicher C, Cannavo S, Corsi MM & Ambrosi B. Soluble adhesion molecules levels in patients with Cushing's syndrome before and after cure // *Journal of Endocrinological Investigation* 2008 31 389–392.
181. Kristo C, Ueland T, Godang K, Aukrust P & Bollerslev J. Biochemical markers for cardiovascular risk following treatment in endogenous Cushing's syndrome // *Journal of Endocrinological Investigation* 2008 31 400–405.
182. Terzolo M, Allasino B, Bosio S, Brusa E, Daffara F, Ventura M, Arosio E, Sacchetto G, Reimondo G, Angeli A et al. Hyperhomocysteinemia in patients with Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 3745–3751.
183. Faggiano A, Melis D, Alfieri R, De Martino M, Filippella M, Milone F, Lombardi G, Colao A & Pivonello R. Sulfur amino acids in Cushing's disease: insight in homocysteine and taurine levels in patients with active and cured disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 6616–6622.
184. Toja PM, Branzi G, Ciambellotti F, Radaelli P, De Martin M, Lonati LM, Scacchi M, Parati G, Cavagnini F & Pecori Giraldi F. Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure // *Clinical Endocrinology* 2012 76 332–338.
185. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA, Smit JW, Bax JJ & Feelders RA. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2010 162 331–340.
186. Kamenicky P, Redheuil A, Roux C, Salenave S, Kachenoura N, Raissouni Z, Macron L, Guignat L, Jublanc C, Azarine A et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: a cardiac magnetic resonance imaging study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 E2144–E2153.
187. Yiu KH, Marsan NA, Delgado V, Biermasz NR, Holman ER, Smit JW, Feelders RA, Bax JJ & Pereira AM.

- Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2012 166 27–34.
188. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Voulitiotis AI, Papaioannou TG, Trisk L, Zilos A, Korbonits M, Besser GM, Anastasakis A & Grossman AB. Specific electrocardiographic features associated with Cushing's disease // *Clinical Endocrinology* 2011 74 558–564.
 189. Fallo F, Maffei P, Dalla Pozza A, Carli M, Della Mea P, Lupia M, Rabbia F & Sonino N. Cardiovascular autonomic function in Cushing's syndrome // *Journal of Endocrinological Investigation* 2009 32 41–45.
 190. Chandran DS, Ali N, Jaryal AK, Jyotsna VP & Deepak KK. Decreased autonomic modulation of heart rate and altered cardiac sympathovagal balance in patients with Cushing's syndrome: role of endogenous hypercortisolism // *Neuroendocrinology* 2013 97 309–317.
 191. Iacobellis G, Petramala L, Barbaro G, Kargi AY, Serra V, Zinamosca L, Colangelo L, Marinelli C, Ciardi A, De Toma G et al. Epicardial fat thickness and left ventricular mass in subjects with adrenal incidentaloma // *Endocrine* 2013 44 532–536.
 192. Bassareo PP, Fanos V, Zaffanello M & Mercurio G. Early markers of cardiovascular dysfunction in young girls affected by Cushing's syndrome before and after successful cure // *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2010 23 627–635.
 193. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD & Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 1022–1030.
 194. Chow JT, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML & Young WF Jr. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience // *Clinical Endocrinology* 2008 68 513–519.
 195. Iacobone M, Citton M, Scarpa M, Viel G, Boscaro M & Nitti D. Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome // *British Journal of Surgery* 2015 102 318–330.
 196. Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, Canningier SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, Pereira AM & Sorensen HT. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 2277–2284.
 197. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, Corsello SM, Pivonello R & ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications // *Journal of Hypertension* 2015 33 44–60.
 198. Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease // *Pituitary* 2002 5 77–82.
 199. Donadille B, Groussin L, Waindrop C, Abbas H, Tenenbaum F, Dugue MA, Coste J, Bertagna X & Bertherat J. Management of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion with l,ortho-1, para'-dichloro-diphenyl-dichloro-ethane: findings in 23 patients from a single center // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 537–544.
 200. Flseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C & Investigators SS. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 2039–2049.
 201. Castinetti F, Brue T & Conte-Devolx B. The use of the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone in Cushing's syndrome // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2012 19 295–299.
 202. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease // *New England Journal of Medicine* 2012 366 914–924.
 203. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease // *New England Journal of Medicine* 2010 362 1846–1848.
 204. Pecori G, Giraldo F, Ambrogio AG, Andrioli M, Sanguin F, Karamouzis I, Corsello SM, Scaroni C, Arvat E, Pontecorvi A & Cavagnini F. Potential role for retinoic acid in patients with Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 3577–3583.
 205. Bertagna X, Pivonello R, Flseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, Watson CE, Maldonado M, Hamrahian AH, Boscaro M et al. LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1375–1383.
 206. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, Levin S, Rocha M, Lerario AC, Nery M, Goldman J & Liberman B. Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 2791–2794.
 207. Mills GH, Kyroussis D, Jenkins P, Hamnegard CH, Polkey MI, Wass J, Besser GM, Moxham J & Green M. Respiratory muscle strength in Cushing's syndrome // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999 160 1762–1765.
 208. Minetto MA, Lanfranco F, Botter A, Motta G, Mengozzi G, Giordano R, Picu A, Ghigo E & Arvat E. Do muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins represent sensitive markers of steroid myopathy? A pilot study in Cushing's disease // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 985–993.
 209. Anagnos A, Ruff RL & Kaminski HJ. Endocrine neuromyopathies // *Neurologic Clinics* 1997 15 673–696.
 210. Minetto MA, Qaisar R, Agoni V, Motta G, Longa E, Miotti D, Pellegrino MA & Bottinelli R. Quantitative and qualitative adaptations of muscle fibers to glucocorticoids // *Muscle & Nerve*, 2015. In press.
 211. Schakman O, Kalista S, Barbe C, Loumaye A & Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy // *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2013 45 2163–2172.
 212. Croxtall JD, van Hal PT, Choudhury Q, Gilroy DW & Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells // *British Journal of Pharmacology* 2002 135 511–519.
 213. Alshekhlee A, Kaminski HJ & Ruff RL. Neuromuscular manifestations of endocrine disorders // *Neurologic Clinics* 2002 20 35–58, v–vi.
 214. Kilgour AH, Gallagher IJ, MacLulich AM, Andrew R, Gray CD, Hyde P, Wackerhage H, Husi H, Ross JA, Starr JM et al. Increased skeletal muscle 11 β HSD1 mRNA is associated with lower muscle strength in ageing // *PLoS ONE* 2013 8 e84057.
 215. Pereira RM & Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy // *Joint, Bone, Spine* 2011 78 41–44.
 216. Liu Z, Li G, Kimball SR, Jahn LA & Barrett EJ. Glucocorticoids modulate amino acid-induced translation initiation in human skeletal muscle // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2004 287 E275–E281.
 217. Son YH, Lee SJ, Lee KB, Lee JH, Jeong EM, Chung SG, Park SC & Kim IG. Dexamethasone downregulates caveolin-1 causing muscle atrophy via inhibited insulin signaling // *Journal of Endocrinology* 2015 225 27–37.
 218. Hasselgren PO. Glucocorticoids and muscle catabolism // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 1999 2 201–205.
 219. Inder WJ, Jang C, Obeyesekere VR & Alford FP. Dexamethasone administration inhibits skeletal muscle expression of the androgen receptor and IGF-1 — implications for steroid-induced myopathy // *Clinical Endocrinology* 2010 73 126–132.
 220. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M & Kambadur R. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal // *Journal of Cell Biology* 2003 162 1135–1147.
 221. Welle S, Bhatt K & Pinkert CA. Myofibrillar protein synthesis in myostatin-deficient mice // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2006 290 E409–E415.
 222. Mitsui T, Azuma H, Nagasawa M, Iuchi T, Akaike M, Odomi M & Matsumoto T. Chronic corticosteroid administration causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle // *Journal of Neurology* 2002 249 1004–1009.
 223. Ralliere C, Tauveron I, Taillandier D, Guy L, Boiteux JP, Giraud B, Attaix D & Thieblot P. Glucocorticoids do not regulate the expression of proteolytic genes in skeletal muscle from Cushing's syndrome patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 3161–3164.
 224. Dong Y, Silva KA, Dong Y & Zhang L. Glucocorticoids increase adipocytes in muscle by affecting IL-4 regulated FAP activity // *FASEB Journal* 2014 28 4123–4132.