

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА (обзор литературы)

Хижняк О. О., Микитюк М. Р.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков  
zenrost@mail.ru

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) — тяжелое многосимптомное заболевание гипоталамо-гипофизарного генеза, обусловленное наличием опухоли гипофиза (кортикотропиномы) или гиперплазией аденоматозных клеток, секретирующих повышенное количество адренокортикотропного гормона (АКТГ), и, как следствие, увеличением продукции гормонов корой надпочечниковых желез [1].

В 1924 году советский невропатолог Н. М. Иценко описал двух больных с гипертрихозом, высыпаниями и полосами растяжения на коже, резкой слабостью, диспластическим ожирением. У этих больных при патологоанатомическом исследовании были обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения в гипоталамусе, в области серого бугра, супраоптических и паравентрикулярных ядер, а в гипофизе — увеличенное количество хромофобных клеток. В 1932 году подобное заболевание было описано нейрохирургом Х. В. Кушингом, который в гипофизе больных обнаружил небольшие аденомы из базофильных клеток и предположил, что именно это было причиной характерной клинической картины заболевания. В дальнейшем заболевание было разделено на две формы: болезнь Иценко-Кушинга — диэнцефально-гипофизарно-надпочечниковая патология и синдром Ицен-

ко-Кушинга, в который вошли аденоматоз, аденома, карцинома коры надпочечников, и эктопированный АКТГ-синдром при различных опухолях, секретирующих АКТГ или АКТГ-подобную субстанцию, вызывающую гиперстимуляцию коры надпочечников с развитием гиперкортицизма.

Болезнь Иценко-Кушинга — самая частая причина эндогенного синдрома гиперкортицизма (68 %) [2]. Данная патология относится к классу редких заболеваний, возникает в молодом возрасте (20–40 лет), соотношение женщин и мужчин составляет 3,5/1,0 [3]. Основными причинами преждевременной смерти больных с БИК являются кардиоваскулярные (29 %), цереброваскулярные (11 %) и инфекционные (12 %) осложнения [4]. Показано, что предикторами преждевременной смерти больных с БИК выступают длительность экспозиции высокого уровня кортизола в крови, возраст на момент диагностики заболевания и уровень АКТГ перед хирургическим лечением [5].

При БИК в нейронах паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса нередко обнаруживаются дегенеративные изменения; в аденогипофизе — увеличение количества базофильных клеток и повышения их функциональной активности. У 80–90 % больных выявляют микро-

аденомы или аденомы гипофиза, которые могут развиваться из различных типов клеток. При БИК имеются нарушения дофаминергического пути регуляции АКТГ. У многих больных отмечается умеренно повышенный уровень пролактина, снижение секреции соматотропного гормона, фоллитропина, лютропина, что связывают с супрессивным действием повышенного уровня кортикостероидов на секрецию релизинг-гормонов гипоталамуса.

Центральное место в патогенезе всех форм болезни и синдрома Иценко-Кушинга занимает эндогенный гиперкортицизм и, особенно, гиперкортизолизм. Установлено повышение скорости секреции кортизола, повышение в плазме крови свободной, не связанной с белками его фракции, высокая концентрация кортизола в вечернее и ночное время, одновременное повышение содержания в крови АКТГ и кортизола с нарушением ритмов их секреции, отсутствие подавления их секреции при экзогенном введении дексаметазона, что свидетельствует о нарушениях механизмов отрицательной обратной связи регуляции оси гипофиз-надпочечники.

Для БИК характерно поражение практически всех органов и систем с развитием присущего гиперкортицизму симптомокомплекса. Основными жалобами больных являются общая слабость, головные боли, нарушение менструального цикла у женщин и потенции у мужчин, изменение внешности за счет развития диспластического ожирения и поражения кожи, боли в костях, повышение артериального давления. Кожа багряноцианотичная, истончена; в области живота, бедер, плечевого пояса и молочных желез отмечаются атрофические фиолетовой окраски «полосы растяжения» (стрии), появление которых обусловлено нейтрофическими нарушениями и катаболическим действием избытка кортизола. На коже также могут быть петехии и следы кровоизлияний различной давности, имеется склонность к фурункулезу, рожистому воспалению и грибковому поражению. Для БИК характерно диспластическое «центральное» ожирение с отложением жира в области лица, шеи, груди, живота и уменьшение жировой

клетчатки в области голеней и предплечий. Мышечная сила снижена, отмечается атрофия мышц, особенно в области голеней и предплечий, из-за повышенного катаболизма и снижения синтеза белков, нарушения капиллярного кровообращения и развития нейропатии. При длительном гиперкортицизме у больных развивается выраженный остеопороз, обусловленный нарушением всасывания кальция в кишечнике, усилением выведения кальция с мочой, нарушением процессов остеосинтеза и преобладанием остеорезорбции. Артериальная гипертензия — патогномичный симптом болезни и синдрома Иценко-Кушинга, в патогенезе которой ведущую роль играют минералокортикоидный эффект кортикостероидов, сенсбилизация артериол к норадреналину, активация системы ренин-альдостерон. Поражение сердца при эндогенном гиперкортицизме зависит от степени выраженности миокардиодистрофии, атеросклероза коронарных артерий и электролитных нарушений.

За последние двадцать лет существенно изменились подходы к диагностике и лечению БИК, что обусловлено внедрением в клиническую практику высокоспецифических чувствительных методов лабораторной диагностики, большей доступностью современных методов визуализации гипофиза и надпочечниковых желез [6].

Лечение БИК представляет собой сложную проблему, эффективное решение которой зависит от точности диагностики, правильной оценки активности гиперкортицизма и тяжести заболевания, а также от индивидуального подхода к выбору методов лечения [7]. Целью лечения больных с БИК должно быть обратное развитие клинических симптомов заболевания, нормализация уровня кортизола и АКТГ в крови с восстановлением их суточного ритма, нормализация уровня кортизола в суточной моче. Под полной ремиссией БИК понимают стойкое исчезновение клинических и гормональных признаков гиперкортицизма [8]. По данным литературы, базальный уровень кортизола в крови менее 2 мг/дл (< 50 нмоль/л) в послеоперационном периоде ассоциирован с ремиссией заболевания и снижением ча-

стоты рецидива до 10 % на протяжении 10 лет [9–12]. Согласно рекомендациям международного консенсуса, определение уровня свободного кортизола в моче может использоваться как дополнительный метод исследования в случае, когда уровень кортизола в крови нельзя трактовать однозначно [8]. Признаком ремиссии БИК является уровень свободного кортизола в моче  $< 20$  нг/сутки (55 ммоль/сутки). К основным факторам, определяющим выбор метода лечения, относятся: возраст больного, размер и особенности роста кортикотропиномы, тяжесть заболевания, наличие сопутствующей патологии и желание самого пациента. По данным А. С. Ammini и соавт. [13], макрокортикотропиному диагностируют у 14 % больных с БИК.

До недавнего времени основными методами лечения БИК были хирургическое удаление кортикотропиномы и лучевая терапия [14]. Трансфеноидальная аденомэктомия при БИК используется как первичный самостоятельный метод лечения либо в комбинации с адреналэктомией и лучевой терапией. Главное преимущество радикальной трансфеноидальной аденомэктомии — возможность наступления в краткие сроки клинико-гормональной ремиссии заболевания и восстановление гипоталамо-гипофизарных взаимодействий. Её эффективность зависит от размеров кортикотропиномы, степени ее инвазивности и квалификации нейрохирурга [15]. В подавляющем большинстве случаев кортикотропиномы это микроаденомы [16]. По данным С. Invitti и соавт., эффективность нейрохирургического лечения БИК составляет 69 %, при этом рецидивы заболевания были отмечены авторами у 17 % больных [17]. Как указывают С. Д. Арапова и соавт., у больных БИК уже через 7–10 дней после успешно проведенной трансфеноидальной аденомэктомии у большинства пациентов отмечается улучшение самочувствия, уменьшение аппетита, головных болей и некоторый регресс основных симптомов гиперкортицизма (снижение артериального давления, побледнение стрий, снижение массы тела), а также снижение уровня кортизола в крови и свободного кортизола в суточной моче [18].

Развитие в первые дни после трансфеноидальной аденомэктомии клинической и гормональной картины гипокортицизма можно расценивать как хороший прогностический признак радикально проведенной операции, но окончательная оценка эффективности аденомэктомии проводится не раньше чем через шесть месяцев после операции. Летальность при нейрохирургической операции у пациентов с БИК составляет 0–1,9 %, а количество осложнений колеблется от 14 до 22 % [19–21]. К ним относятся: кровоизлияние в кавернозный синус или его повреждение, назальная ликворея, менингит, гайморит, несахарный диабет. Через шесть месяцев после успешно проведенной трансфеноидальной аденомэктомии у 83 % пациентов отмечалась клинико-гормональная ремиссия заболевания [13]. У 8 % больных полной ремиссии отмечено не было, но у них наблюдалось клиническое улучшение состояния, выражающееся снижением уровня кортизола в крови и суточной моче. В исследовании G. Vochicchio при 12-летнем сроке наблюдения (средний срок наблюдения 7,5 лет) было показано, что у 21,5 % пациентов в различные сроки после трансфеноидальной аденомэктомии развивается рецидив заболевания, а у 78,5 % сохраняется длительная ремиссия заболевания. Эти данные согласуются с ретроспективными многоцентровыми исследованиями по эффективности аденомэктомии, проведенными в 25 европейских странах у 668 пациентов [22].

Односторонняя или двусторонняя адреналэктомия относятся к хирургическому методу лечения БИК [23]. Адреналэктомия применяется только в комбинации с лучевой терапией. Она может также применяться, если трансфеноидальная аденомэктомия оказалась неэффективной. Сочетание односторонней адреналэктомии с облучением гипофиза при средних и среднетяжелых формах болезни является достаточно эффективным методом лечения этого заболевания. При тяжелой форме заболевания и прогрессировании гиперкортицизма как первый этап лечения показана двусторонняя тотальная адреналэктомия, затем лучевая терапия для профилактики развития синдрома Нельсона. По данным G. U. Mehta

и соавт., прогрессирование кортикотропиномы наблюдается у 47 % больных с синдромом Нельсона [24].

Поскольку данное заболевание обусловлено наличием кортикотропиномы, то лучевая терапия до недавнего времени оставалась основным этиопатогенетическим методом лечения БИК. При этом гамма-терапия уже утратила свои лидирующие позиции, настоящее и будущее принадлежит стереотоксической радиохирургии [25], которая дает возможность применять достаточные для облучения кортикотропином дозы 70–90 Грей, в то время как риск развития вторичных опухолей головного мозга составляет всего лишь 1–2 % [26]. Стереотоксическая радиохирургия позволяет эффективно контролировать гиперкортизолемию у 50–60 % больных через 3–5 лет после ее проведения [27, 28]. По данным J. P. Sheehan и соавт., контроль над кортикотропиномой удавалось достичь у 98 % больных после стереотоксической радиохирургии [26]. Протонное облучение, как самостоятельный метод лечения, применяется при легкой и средней форме заболевания, а при среднетяжелой и тяжелой формах (для повышения эффективности) его можно комбинировать с односторонней или двусторонней адреналэктомией. Влияние лучевой терапии на клиническое течение БИК начинает проявляться уже через четыре-шесть месяцев, полная нормализация клинических и гормональных показателей происходит обычно через шесть-двенадцать месяцев. В настоящее время установлено, что перед лучевой терапией необходимо снизить уровень кортизола до нормальных значений, так как это повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к облучению и сокращает срок наступления ремиссии заболевания. В зависимости от степени тяжести заболевания перед облучением больным проводилась односторонняя адреналэктомия или назначались препараты, блокирующие стероидогенез в надпочечниковых железах. По данным С. Д. Араповой и соавт., эффективность протонотерапии, как самостоятельного метода лечения БИК у пациентов молодого возраста и с легким течением заболевания может достигать 96 %, при средних

и среднетяжелых формах — 83 % в комбинации с односторонней адреналэктомией или медикаментозными средствами (блокаторы стероидогенеза, агонисты дофамина) [18]. При комбинированном лечении адреналэктомия должна проводиться как первый этап, так как это способствует сокращению срока наступления ремиссии. У 4–10 % больных в отдаленные сроки после лучевой терапии могут развиваться вторичный гипотиреоз (7 %), гипогонадизм (11 %) и соматотропная недостаточность (17 %).

Медикаментозную терапию блокаторами стероидогенеза можно считать адъювантным методом лечения БИК. Клинический опыт показывает, что начинать лечение БИК с медикаментозной терапии не следует. Медикаментозная терапия может применяться для подготовки к основным методам лечения или после них для сокращения сроков наступления ремиссии. К фармакологическим препаратам, применяемым для лечения БИК, относятся блокаторы биосинтеза стероидов в надпочечниковых железах: производные аминоклотиетимида (мамамит, ориметен), производные кетоконазола, производные парахлорфенила (хлодитан) и антагонист рецепторов глюкокортикоидов мифепристон [30–35].

На фоне приема препарата осуществляют контроль уровня кортизола в крови и суточной моче раз в 10–14 дней и подбирают индивидуальную поддерживающую дозу препарата. Считается, что комбинированная терапия кетоконазолом и аминоклотиетимидом приводит к значительному снижению функции надпочечниковых желез у больных с БИК [36]. Тем не менее, кетоконазол не был одобрен в США Федерацией по контролю пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения БИК. Специалистами было высказано предупреждение, что кетоконазол может вызвать серьезные повреждения печени у больных, а также есть указания о несовместимости с другими препаратами, что потенциально может еще больше ограничить использование кетоконазола в клинической практике [37].

Новым направлением в медикаментозном лечении БИК является применение препаратов рекомендатного аналога сомато-

статина пасиреотида (pasireotide/SOM230, Signifor (Сигнифор). Подобно природным пептидным гормонам соматостатину-14 и соматостатину-28 (также известных как фактор, тормозящий выделение соматотропина [SRIF]) и другим аналогам соматостатина, пасиреотид реализует свое фармакологическое действие путем связывания с рецепторами соматостатина. Известны пять подтипов человеческих рецепторов соматостатина: *hsst* 1, 2, 3, 4 и 5 [38]. В нормальных физиологических условиях эти подтипы рецепторов экспрессируются в различных тканях. Аналоги соматостатина с разной степенью аффинности связываются с рецепторами *hsst* [39]. В отличие от таких аналогов соматостатина, как октеотид и ланреотид, которые успешно применяются для лечения изолированных и смешанных сомато- и соматомаммотропином, а также при лечении нейро-эндокринных опухолей, пасиреотид с высокой аффинностью связывается с четырьмя из пяти рецепторов *hsst*. Установлено, что рецепторы соматостатина экспрессируются во многих тканях, особенно в нейроэндокринных опухолях, при которых отмечается гиперсекреция гормонов, в том числе АКТГ при болезни Кушинга [38, 40]. Исследования *in vitro* показали, что кортикотропные опухолевые клетки, взятые у пациентов с болезнью Кушинга, демонстрируют выраженную экспрессию *hsst* 5, тогда как рецепторы других подтипов либо не экспрессируются, либо экспрессируются незначительно [41]. Пасиреотид связывает и активирует четыре из пяти *hsst*, особенно *hsst* 5, в кортикотропных АКТГ-продуцирующих аденомах приводя к ингибированию секреции АКТГ [42].

Клинические исследования эффективности и безопасности пасиреотида при лечении БИК доказали, что такая патогенетическая терапия позволяет достигнуть клинко-лабораторной ремиссии и существенно улучшить состояние больных [43, 44]. В наиболее крупном рандомизированном исследовании III фазы (SOM230 B2305), проводившемся с целью изучения лекарственной терапии, воздействующей непосредственно на гипофиз, приняли участие 62 исследовательских центра в 18 странах; были рандомизиро-

ваны 162 пациента. В исследование были включены пациенты (мужчины или женщины) в возрасте старше 18 лет с подтвержденной БИК — впервые диагностированная или рецидивирующая; при этом уровень свободного кортизола в суточной моче исходно был равен или превышал 1,5 SD от верхней границы нормы. В случае впервые диагностированной БИК в исследование включались лишь пациенты, которым по каким-либо причинам не было показано оперативное вмешательство на гипофизе. После 30-дневного периода скрининга и соответствующего периода вымывания ранее принимавшихся препаратов для снижения кортизола пациенты рандомизировались в группы терапии пасиреотидом подкожно в дозах по 600 либо 900 мкг 2 раза в сутки.

К третьему месяцу лечения пациенты, у которых средние значения свободного кортизола в моче превышали верхнюю границу нормы не более чем в 2 раза и не были выше исходных значений, продолжали прием препарата в назначенной при рандомизации дозе вплоть до шестого месяца, в двойном слепом режиме. У всех прочих пациентов на третьем месяце проводилось раскрытие слепых кодов лечения с последующим повышением дозы на 300 мкг 2 раза в сутки и продолжением терапии в новой дозе до шестого месяца. На шестом месяце все пациенты переходили в фазу открытого лечения. После шестого месяца, если средние уровни свободного кортизола в моче превышали верхнюю границу нормы, в любое время допускалось повышение дозы на 300 мкг 2 раза в сутки (до максимальной дозы, составлявшей 1200 мкг 2 раза в сутки). На всем протяжении исследования разрешалось снижение дозы на 300 мкг (для каждого введения за сутки) по поводу связанных с препаратом побочных эффектов (минимальная доза при этом составляла 300 мкг 2 раза в сутки) [43].

В группе пациентов, получавших препарат в дозировке 900 мкг, в ходе исследования была достигнута первичная конечная точка. Установлена нормализация свободного кортизола в моче на должном уровне, что является показателем биохимического контроля заболевания. На шестом месяце терапии уровень свободного кортизола в мо-

че достиг нормы у 14,6 и 26,3% пациентов с БИК, распределённых для приёма пасиреотида 600 и 900 мкг 2 раза в сутки соответственно. После 12 месяцев лечения полученные результаты доказали наличие устойчивого эффекта.

Результаты исследования позволили проф. А. Солао с соавт. сделать вывод, что лечение пасиреотидом дает возможность достигнуть биохимического контроля и минимизировать клинические симптомы заболевания. Однако при применении препарата в процессе исследования были отмечены побочные эффекты, такие как тошнота, диарея, гипергликемия, сахарный диабет, боли в животе.

Развитие гипергликемии связано с уменьшением секреции инсулина (особенно в период после приема) и инкретиновых гормонов, в частности глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида. Рекомендовано проводить контроль гипергликемии при применении пасиреотида [44]. В клинических исследованиях пасиреотида было показано, что применение сахароснижающих препаратов позволяет контролировать гипергликемию [43, 44].

В настоящее время пасиреотид (Сигнифор) признан единственным препаратом для патогенетического лечения БИК и зарегистрирован для применения в Украине. Рекомендуемая начальная доза Сигнифора для взрослых составляет 0,6 мг в виде подкожных инъекций 2 раза в сутки.

Через два месяца после начала терапии Сигнифором пациентов необходимо обсле-

довать, чтобы оценить эффективность лечения. Повышение дозы до 0,9 мг можно рассмотреть на основе ответа на лечение, если длительное применение дозы 0,6 мг хорошо переносилось пациентом. Если у пациентов не отмечено ответа на терапию Сигнифором после двух месяцев лечения, следует рассмотреть вопрос о его прекращении. Контроль нежелательных реакций во время лечения может потребовать временного снижения дозы препарата; рекомендуется снижение дозы на 0,3 мг 2 раза в сутки с постоянным мониторингом клинико-лабораторных показателей.

Таким образом, прогноз при БИК зависит от тяжести, длительности заболевания и выраженности гиперкортицизма. При небольшой длительности заболевания, легкой форме и возрасте пациента до 30 лет прогноз, как правило, благоприятный. У больных со средней формой заболевания и нерезко выраженными осложнениями также может наступить выздоровление, если рано и правильно начато лечение. У больных со среднетяжелой формой и длительным течением заболевания после нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции часто остаются необратимые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушения углеводного обмена и остеопороз. При крайне тяжелой форме, в случае проведения двусторонней адреналэктомии, у больных развивается хроническая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chabre O. *Presse Med* 2014; 43(4):376-92.
2. Racional'naja farmakoterapija zabojevanij jendokrinnoj sistemy i narushenij obmena veshhestv, pod red. II. Dedova, GA. Mel'nichenko, EN. Andreeva, et al., *Moskva*, 2006:491-499.
3. Laway BA, Mir SA. *Indian J Endocrinol Metabol* 2013; 17(6):996-1004.
4. Yaneva M, Kalinov K, Zacharieva S. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(5):621-7.
5. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98(3):1022-30.
6. Juszczak A, Grossman A. *Endocrinol Pol* 2013; 64(2):166-74.
7. Bochicchio G. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 8(11):3114-3120.
8. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93(7):2454-2462.
9. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, et al. *J Clin Endocrinol* 2005; 63:549-559.
10. Chen JC, Amar AP, Choi S, et al. *J Neurosurg* 2003; 98:967-973.

11. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 7-13.
12. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88:5858-5864.
13. Ammini AC, Tandon N, Gupta N, et al. *Indian J Endocrinol Metabol* 2014; 18(1):99-105.
14. Anggard, A, Hoybye C. *Official J Pituitary* 2000; 3(3):25.
15. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89(12):6348-57.
16. Sharif-Alhoseini M, Rahimi-Movagha V. *J Inj Violence Res* 2012; 4(1):56.
17. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84(2):440-8.
18. Arapova SD, Marova EI, Trunin JuK, et al. Aktual'nye problemy neirojendokrinologii: materialy III Vseross. nauk.-prakt. konf, *Moskva*, 2003:139-147.
19. Chee GH, Mathias DB, Games RA. *Clin Endocrinol* 2001; 54:617-626.
20. Hermus AdR. *Clin Endocrinol* 1997; 47:151-152.
21. Ashraf MAS, Suh JH. *Pituitary* 2002; 5(3):175-180.
22. Bochicchio G. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 8(11):3114-3120.
23. Romiti C, Baldarelli M, Cappelletti Trombettoni M, et al. *Minerva Chir* 2013; 68(4):377-84.
24. Mehta GU, Sheehan JP, Vance ML. *J Neurosurg* 2013; 119(6):1493-7.
25. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, et al. *J Neurosurg* 2007; 106(6):980-7.
26. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. *BMJ* 1992; 304:1343-1346.
27. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, et al. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:91-98.
28. Devin JK, Allen GS, Cmelak AJ, et al. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82:254-262.
29. Sheehan JP, Xu Z, Salvetti DJ, et al. *J Neurosurg* 2013; 119(6):1486-92.
30. Beardwell CG, Adamson AR, Shalet SM. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14: 485-492.
31. Boscaro M, Sonino N, Rampazzo A, Mantero F. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27:461-467.
32. Gartner R, Albrecht M, Muller OA. *Lancet* 1986; 1:275.
33. Loli P, Berselli ME, Tagliaferri M. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986; 63: 1365-1371.
34. Schteingart DE, Tsao HS, Taylor CI, et al. *Ann Intern Med* 1980; 92:613-619.
35. Johanssen S, Allolio B. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:561-569.
36. Sonino N, Boscaro M. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1999; 28:211-222.
37. Nieman LK. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20:330-4.
38. Van Der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, et al. Abstracts 87th Annual Meeting of the Endocrine Society, *San Diego*, 2005:OR38-6.
39. Hofland LJ, Lamberts SW. *Endocrine Rev* 2003; 24:28-47.
40. Batista DL, Zhang X, Gejman R, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91:4482-4488.
41. Hofland LJ, Van Der Hoek J, Feelders R, et al. *Europ J Endocrinol* 2005; 152:645-654.
42. Fleseriu M, Molitch ME, Gross C, et al. *Endocrinol Pract* 2013; 19:313-26.
43. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 914-924.
44. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, et al. *Clin Endocrinol* 2014:12-4.