

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Die Diagnose des Cushing-Syndroms

Stepan V

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (1), 7-11*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Die Diagnose des Cushing-Syndroms

V. Stepan

Kurzfassung: Das endogene Cushing-Syndrom (CS) ist eine seltene, aufgrund ihrer mannigfaltigen und unspezifischen Symptomatik oft auch sehr schwer zu diagnostizierende Erkrankung. Das Auftreten von klinisch milden Formen (subklinisches CS) dürfte deutlich häufiger sein als bisher angenommen. So gibt es Daten, dass ein CS bei 10 % der Patienten mit adrenalen Inzidentalomen, oder in 2–4 % nicht adäquat eingestellter Diabetiker vorkommt. Der Kombination von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas liegt in 5,8 % ein Hyperkortisolismus zugrunde. Eine enge Assoziation zwischen dem metabolischen Syndrom und einem Hyperkortisolismus wird postuliert. Die meisten Patienten mit subklinischem CS haben eine gesteigerte Insulinresistenz und eine arterielle Hypertonie und zeigen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

In diesem Artikel werden die kürzlich erschienenen „Clinical Practice Guidelines“ der Endo-

crine Society zur Diagnose des Cushing-Syndroms erläutert und diskutiert, weiters wird der Einsatz der mitternächtlichen Speichelkortisolbestimmung und der Speichel- und Serumkortisolbestimmung nach Dexamethason anhand eigener Erfahrungen dargestellt.

Abstract: The Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endogenous Cushing's syndrome is a rare disorder. The spectrum of clinical presentation can be very broad, especially in mild cases (subclinical Cushing's syndrome). Clinical signs and symptoms are very unspecific and are often seen in the general population as well (obesity, diabetes, hypertension, depression ...). Many of these features resemble those of the metabolic syndrome, making it a clinical and biochemical challenge to establish the diagnosis of Cushing's syndrome. Even persistent mild to moderate hypercortisolism leads to a dramatic increase in cardiovascular risk compared

to the general population. Thus, a reliable and practicable method for initial testing for Cushing's syndrome is inevitable.

In this article I report the recently published Endocrine Society "Clinical Practice Guidelines" for the diagnosis of Cushing's syndrome.

Furthermore, I report our first and promising experiences in the evaluation of a triple-test in patients suspected of Cushing's syndrome or in patients with adrenal incidentalomas, who were referred to our endocrine outpatient clinic. A test combining measurement of late-night salivary cortisol and measurements of salivary and serum cortisol after 1 mg overnight dexamethasone suppression was performed in a clinical outpatient setting. **J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (1): 7–11.**

■ Einleitung

Das Cushing-Syndrom (CS) ist als Exzess einer Glukokortikoidaktivität definiert und kann entweder durch eine Kortisolüberproduktion der Nebenniere oder durch eine Glukokortikoidtherapie verursacht sein. In weiterer Folge bezieht sich in diesem Artikel das CS auf den endogenen Hyperkortisolismus.

Es kann zwischen einer ACTH-abhängigen und einer ACTH-unabhängigen Form unterschieden werden. Erstere ist entweder durch eine hypophysäre oder ektope ACTH-Überproduktion, zweitere durch eine adrenale Überproduktion, meist in Form eines Adenoms verursacht.

Die Diagnosestellung des CS stellt, von klinischen Vollbildern abgesehen, oft eine klinische und auch laborchemische Herausforderung dar. Vom klinischen Aspekt her beruht dies größtenteils darauf, dass die meisten Symptome des CS sehr unspezifisch sind und noch dazu jenen des metabolischen Syndroms gleichen (Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie etc.) (Tab. 1).

■ Inzidenz

Ursprünglich glaubte man, dass das CS eine sehr seltene endokrine Erkrankung darstellt und die jährliche Inzidenz des CS wurde mit weniger als 2 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner angegeben [1].

Aus der Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen Graz

Korrespondenzadresse: Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. med. Vinzenz Stepan, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen GmbH, A-8020 Graz, Elisabethnergasse 14; E-Mail: vinzenz.stepan@elisabethinen.at

Heutzutage ist eine deutlich höhere Prävalenz für das CS akzeptiert, im Besonderen für das subklinische Cushing-Syndrom (SCS). Für einige spezielle Patientengruppen liegen hier deutlich höhere Prävalenzdaten vor. So konnte gezeigt werden, dass ein endogener Hyperkortisolismus in 0,5–1 % aller Hypertoniker [2, 3], in 2–3% bei schlecht eingestellten Diabetikern [4, 5], in 6–9 % bei Patienten mit adrenalen Inzidentalomen [6, 7] und in bis zu 11 % bei Patienten mit Osteoporose und vertebrale Frakturen nachgewiesen werden kann [8].

■ Subklinisches Cushing-Syndrom

Das subklinische Cushing-Syndrom beschreibt eine autonome Kortisolproduktion, die zwar quantitativ nicht ausreichend ist, um zum Vollbild des CS zu führen, die jedoch eindeutig eine wichtige Rolle in der Pathogenese von unspezi-

Tabelle 1: Klinische Zeichen des Cushing-Syndroms

Symptome	Frequenz
Unspezifische (häufige) Symptome	
Adipositas	80–100 %
Diabetes, gestörte Glukosetoleranz	60–80 %
Hypertension	60–80 %
Hirsutismus	50–75 %
Osteoporose	35–50 %
Spezifischere Symptome	
Dermatologische Veränderungen	80–95 %
• Dünne Haut, Hämatomneigung	
• Plethora, Striae rubrae (> 1 cm)	
• Akne, Hautinfektionen	
Stammfettsucht	80–90 %
Gonadale Dysfunktion	70–80 %
Proximale Myopathie	50–65 %
Stimmungsschwankungen/Depression	50–60 %

fischen Pathologien wie zum Beispiel Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus einnimmt [9, 10]. Fast alle vorhandenen Daten über das SCS stammen von Arbeiten über Patienten mit adrenalen Inzidentalomen.

Es konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit adrenalem Inzidentalom und SCS nach erfolgter Adrenalektomie oft eine Verbesserung ihrer arteriellen Hypertonie, ihres Gewichtsstatus, ihres Lipidstatus und ihrer Blutzuckereinstellung zeigen [6, 14].

Da die Anzahl der Hochrisikopatienten mit metabolischem Syndrom weiter zunimmt, ist eine verlässliche und praktikable initiale Testung mit entsprechend hoher Sensitivität und Spezifität zur Feststellung eines eventuell zugrundeliegenden Hyperkortisolismus gefordert. Die Einführung der Speichelkortisolbestimmung stellt diesbezüglich ohne Zweifel eine Bereicherung dar.

■ Adrenales Inzidentalom

Adrenale Inzidentalome sind zufällig entdeckte Raumforderungen in der Nebenniere. Durch die Zunahme der Häufigkeit und auch der Qualität der Bildgebung hat in den letzten 25 Jahren die Entdeckung von Raumforderungen in der Nebenniere stetig zugenommen. In Autopsiestudien hat sich eine Häufigkeit von adrenalen Tumoren in 2–9 % der Patienten gezeigt [15]. Die Inzidenz ist mit dem Alter deutlich steigend.

Der Großteil dieser Tumoren sind nicht-sezernierende Adenome, es kann jedoch auch eine klinisch nicht apparente Glukokortikoid- oder auch Mineralkortikoid-Produktion vorhanden sein [16] (Abb. 1).

Adrenale Inzidentalome sollten auf alle Fälle auf eine eventuelle Hormonproduktion hin untersucht und auch bildgebend kontrolliert werden.

■ Guidelines der Endocrine Society zur Diagnose des Cushing-Syndroms

Im Mai 2008 hat eine Arbeitsgruppe der Endocrine Society Guidelines zur Diagnose des Cushing-Syndroms veröffentlicht [18].

Folgendes Vorgehen wird empfohlen: Zu allererst sollte eine genaue Anamnese inklusive detaillierter Medikamenten-

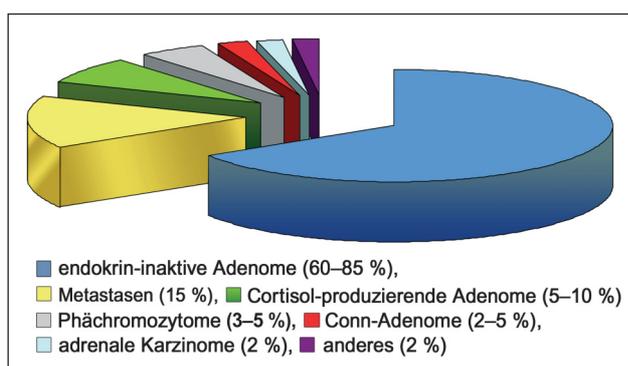


Abbildung 1: Ursachen von adrenalen Inzidentalomen. Aus: Erstellt nach Daten aus [17].

anamnese durchgeführt werden. Insbesondere sollte eine eventuelle Glukokortikoidzufuhr sowohl in injizierter als auch oraler, rektaler, inhalativer und auch topischer Anwendung ausgeschlossen werden. Patienten müssen gezielt nach der Anwendung von z. B. Asthmasprays so wie auch Kortison-salben befragt werden. Auch eine eventuell länger zurückliegende Anwendung von Kortison-Depotpräparaten (Infiltrationen, intramuskuläre Applikationen etc.) sollte ausgeschlossen werden.

Wer sollte getestet werden?

- Patienten mit altersuntypischen, klinischen Zeichen des CS (Tab. 1)
- Patienten mit multiplen und progredienten klinischen Zeichen des CS
- Patienten mit adrenalen Inzidentalomen
- Kinder mit Gewichtszunahme und verzögertem Wachstum

Für das initiale Screening wird einer der folgenden Tests empfohlen:

- 1-mg-Dexamethason-Hemmtest
- Freies Kortisol im 24-Stunden-Harn
- Mitternächtliches Speichelkortisol
- Low-Dose-Dexamethason Suppression Test (LDDST)

Weitere Evaluation

Zeigt sich im initialen Test ein positives Ergebnis, so ist dieses durch einen weiteren der oben genannten Tests zu bestätigen.

Zeigt sich im initialen Test ein negatives Ergebnis bei weiterhin bestehendem klinischem Verdacht, so sollte eine neuerliche Testung in spätestens 6 Monaten erfolgen.

Die empfohlenen Labortests

1-mg-Dexamethason-Kurztest

Der Dexamethason-Kurztest ist der am meisten untersuchte und am besten etablierte Test zur Diagnose des Cushing-Syndroms. Beim Gesunden führt die Gabe von Dexamethason zu einer Suppression der ACTH- und Kortisolsekretion. Der Test eignet sich sehr gut für eine ambulante Durchführung. Bezüglich des Cut-off-Wertes für den Ausschluss eines Hyperkortisolismus hat in den letzten Jahren eine Korrektur des Zielwerts nach unten stattgefunden, um eine bessere Sensitivität des Tests (dies jedoch auf Kosten der Spezifität) zu erreichen (Abb. 2). Derzeit wird von der Endocrine Society für den Ausschluss eines Hyperkortisolismus ein Cut-off-Wert von ≤ 18 ng/ml (50 nmol/l) nach Einnahme von 1 mg Dexamethason gefordert.

Die Dexamethasondosis wird zwischen 23:00 und 24:00 Uhr oral eingenommen, die Blutabnahme zur Bestimmung von Kortisol erfolgt am darauffolgenden Tag um 08:00 Uhr.

Mögliche Fehlerquellen

Verschiedene Medikamente können zu einer Veränderung des Dexamethason-Metabolismus über eine Hemmung (Diltiazem, Cimetidin, Fluoxetin etc.) oder auch Aktivierung (Carbamazepin, Phenytoin, Pioglitazon etc.) des CYP3A4 führen und so eine Erhöhung oder Erniedrigung der Plasma-Dexamethasonkonzentration herbeiführen.

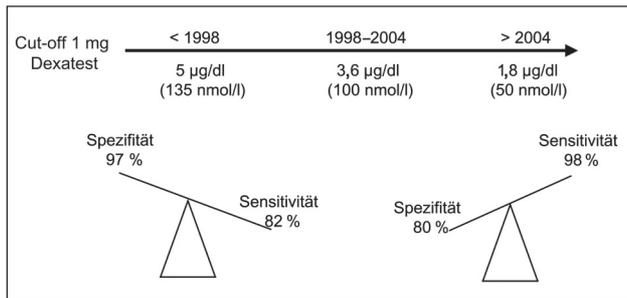


Abbildung 2: Änderungen der Cut-off-Werte für Kortisol nach Dexamethason-Suppression in den vergangenen 10 Jahren. Aus: Erstellt nach Daten aus [19].

Estrogene führen zu einer Erhöhung des Cortisol-bindenden Globulins (CBG): Da in den verwendeten Tests das gesamte, also freie und gebundene, Kortisol gemessen wird, kann es bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, in bis zu 50 % zu einem falsch positiven Testergebnis kommen. Orale Kontrazeptiva sollten, falls möglich, 6 Wochen vor dem Test abgesetzt werden.

Cortisol-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn

Hierbei wird das freie Kortisol im 24-Stunden-Harn gemessen und die Messung ist somit nicht durch Änderungen des CBG beeinflusst. Es sollten zumindest 2 unabhängige Sammlungen durchgeführt werden. Der Test zeigt eine sehr gute Sensitivität und Spezifität (beide > 95 %). Nachteilig ist jedoch die Notwendigkeit der 24-Stunden-Harnsammlung (aufwendig sowie potenzielle Fehlerquelle), sowie eine starke Abnahme der Spezifität bei ausgeprägter Depression oder bei Vorhandensein eines polyzyklischen Ovarialsyndroms. Eine gestörte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) kann zu falsch niedrigen Ergebnissen führen.

Mitternächtliches Speichelkortisol

Der Verlust der zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung und damit des nächtlichen Nadirs ist ein verlässliches Merkmal von Patienten mit Hyperkortisolismus.

Bereits 1960 wurden erstmals Steroidhormone im Speichel nachgewiesen. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass ein Equilibrium zwischen freiem Kortisol im Blut und im Speichel besteht. Eine Zunahme des Serumkortisols führt nach wenigen Minuten zu einer Zunahme des Speichelkortisols, wobei die Konzentration des Speichelkortisols nicht von der Menge des Speichelflusses abhängt.

Speichel kann entweder durch Kauen eines Wattebällchens mit anschließender Versorgung in einem Röhrchen oder auch durch direktes Spucken in ein Röhrchen gesammelt werden. Die Röhrchen können bei Raumtemperatur, eventuell auch postalisch an das Labor geschickt werden.

Derzeit gibt es eine Reihe von Studien, in denen sich für die mitternächtliche Speichelkortisolbestimmung zur Diagnose eines CS eine Sensitivität zwischen 92 und 100 % und eine Spezifität zwischen 93 und 100 % gezeigt hat [20]. Das mitternächtliche Speichelkortisol sollte < 4 nmol/l (145 ng/dl) betragen, um ein CS auszuschließen.

Auch hier sollten idealerweise 2 unabhängige Speichelproben an unterschiedlichen Tagen gesammelt werden.

Mögliche Fehlerquellen

Bei der mitternächtlichen Speichelsammlung gilt es auf eine eventuelle Verschiebung des Tag-Nacht-Rhythmus zu achten. Schichtarbeiter, Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen oder Depressionen, Alkoholiker sowie Schwangere und schlecht eingestellte Diabetiker zeigen erhöhte nächtliche Speichelkortisolwerte.

Lakritze und Kautabak führen zu einer Hemmung der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in den Speicheldrüsen, was in falsch zu hohen mitternächtlichen Speichelkortisolwerten resultieren kann. Am Tag des Tests sollte auch nicht geraucht werden, da dies zu einer Erhöhung der Speichelkortisolwerte führen kann.

Low-Dose-Dexamethason Suppression-Test

Bei diesem Test werden 0,5 mg Dexamethason alle 6 Stunden über 48 Stunden verabreicht. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 4 mg Dexamethason. Serumkortisol wird 6 Stunden nach der letzten Einnahme um 09:00 Uhr bestimmt.

Dieser Test hat sich aufgrund der aufwändigen Durchführung bei uns nicht etabliert, und die Genauigkeit des LDDST wird auch als weniger gut im Vergleich zu den übrigen Tests beschrieben.

Welcher Test für wen?

- Schwangerschaft, Pilleneinnahme: Kortisolbestimmung im 24-Stunden-Harn.
- Epileptiker: Nächtliches Speichelkortisol oder 24-Stunden-Harnkortisolbestimmung.
- Niereninsuffizienz: 1-mg-Dexamethason-Kurztest.
- Adrenale Inzidentalome: 1-mg-Dexamethason-Kurztest oder nächtliches Speichelkortisol.

Ein positiver Test sollte immer durch einen zweiten der oben angeführten Tests bestätigt werden. Hat sich ein Cushing-Syndrom bestätigt, erfolgen in einem nächsten Schritt Untersuchungen zur Differenzierung der Ursache des CS (adrenale, hypophysäre oder ektope Ursachen). Erst im Anschluss daran sollte gezielt die Bildgebung der entsprechenden Verdachtsregion erfolgen.

■ Kombination einer mitternächtlichen Speichelkortisolbestimmung und einer Dexamethason-supprimierten Serum- und Speichelkortisolbestimmung zur Diagnose des Cushing-Syndroms

In der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz evaluierten wir die Anwendung eines „Tripple-Tests“ in einem ambulanten Setting. 49 Patienten mit entweder klinischem Verdacht auf Hyperkortisolismus oder einem Inzidentalom der Nebenniere erhielten 1 mg Dexamethason und 2 Speichelröhrchen per Post zugesandt. Beigelegt wurde ein Schreiben mit einer detaillierten Anwendungserklärung. Nach mitternächtlicher Speichelabgabe und Schlucken des Dexamethasons kamen die Patienten am nächsten Morgen in unsere endokrinologische Ambulanz zur neuerlichen Speichelabgabe und Blutabnahme. Speichel- und

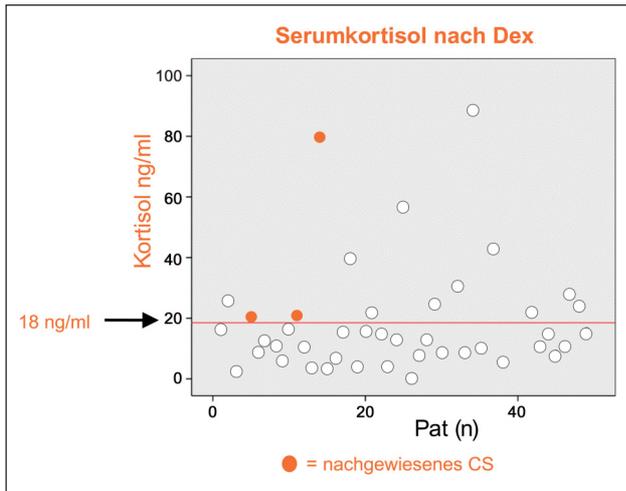


Abbildung 3: Morgendliche Serumkortisolwerte nach mitternächtlicher Einnahme von 1 mg Dexamethason. Orange Punkte kennzeichnen Patienten mit nachgewiesenem CS. Offene Kreise kennzeichnen Patienten ohne nachgewiesenes CS. Der zu unterschreitende Cut-off-Wert zum Ausschluss eines CS liegt bei 18 ng/ml (50 nmol/l).

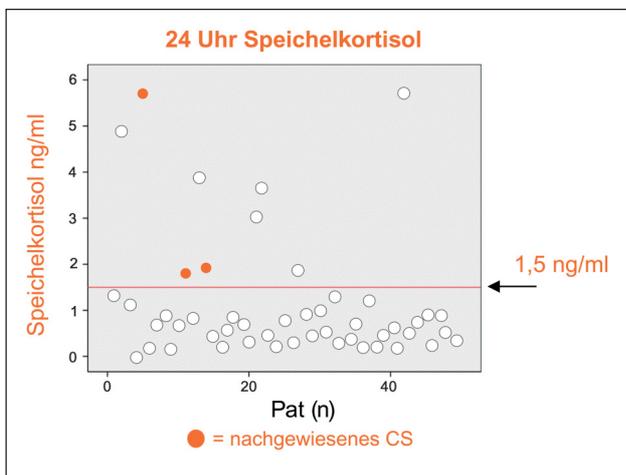


Abbildung 4: Mitternächtliche Speichelkortisolwerte. Orange Punkte kennzeichnen Patienten mit nachgewiesenem CS. Offene Kreise kennzeichnen Patienten ohne nachgewiesenes CS. Der zu unterschreitende Cut-off-Wert für den Ausschluss eines CS liegt bei 1,5 ng/ml (4 nmol/l).

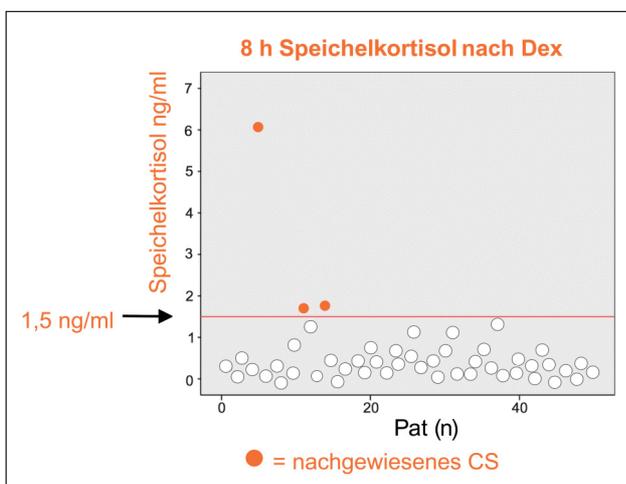


Abbildung 5: Morgendliche Speichelkortisolwerte nach mitternächtlicher Einnahme von 1 mg Dexamethason. Orange Punkte kennzeichnen Patienten mit nachgewiesenem CS. Offene Kreise kennzeichnen Patienten ohne nachgewiesenes CS. Der zu unterschreitende Cut-off-Wert für den Ausschluss eines CS liegt bei 1,5 ng/ml (4 nmol/l).

Serumkortisol wurden mit kommerziell erhältlichen, gut etablierten Assays bestimmt.

Ein Schwellenwert von $< 1,5$ ng/ml wurde für den mitternächtlichen und den Dexamethason-supprimierten Speichelwert verwendet (Normalwert 1,6–14,7 ng/ml). Der geforderte Schwellenwert des Dexamethason-supprimierten Serumkortisols zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms wurde bei 18 ng/ml angesetzt (Normalwert 43–220 ng/ml).

Resultate

3 Patienten mit mittlerweile nachgewiesenem CS zeigten keine Suppression der Kortisolwerte in allen 3 durchgeführten Tests (Abb. 3, 4, 5). Abbildung 3 zeigt die Serumkortisolwerte nach Dexamethason. Die 3 Patienten mit nachgewiesenem CS wurden zwar bei Anwendung des Schwellenwerts von 18 ng/ml als positiv erkannt, es zeigen sich jedoch bei weiteren 11 Patienten Kortisolwerte > 18 ng/ml, bei denen bis dato ein eventuell vorliegendes CS noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse der mitternächtlichen Speichelkortisolwerte, mit 6 „falsch positiven“ Ergebnissen. Abbildung 5 zeigt die morgendlichen Dexamethason-supprimierten Speichelkortisolwerte. Hier zeigte sich eine 100%ige Identifizierung der bewiesenen Cushingfälle ohne falsch positive Resultate. Somit waren alle 3 Tests in der Lage, die nachgewiesenen positiven Patienten als solche zu erkennen.

Empfehlungen und Limitierungen

Die beschriebene Dreifachkombination scheint der alleinigen Durchführung des 1-mg-Dexamethason-Hemmtests überlegen zu sein. Im Besonderen kommt es zu einer Reduktion der falsch positiven Testergebnisse. Durch die Erniedrigung des Kortisol-Schwellenwerts nach Dexamethason auf 18 ng/dl zeigt sich zwar eine sehr gute Sensitivität, die jedoch auf Kosten der Spezifität erreicht wird. Die Kombination dieser 3 Tests scheint auf alle Fälle ein Gewinn zu sein, obwohl genaue statistische Angaben zu den Tests bei der vorliegenden kleinen Patientenzahl derzeit noch nicht möglich sind. Weiters bleibt die Frage offen, was „falsch negativ“ oder „falsch positiv“ bedeutet. Es könnte sich durchaus um frühe Formen eines SCS handeln, bei denen z. B. nur einer oder 2 der durchgeführten Tests positiv sind. In der Literatur finden sich für das Dexamethason-supprimierte Speichelkortisol Arbeiten, die eine sehr hohe Sensitivität zwischen 91 und 100 % zeigen [21–23]. Die Spezifität des Dexamethason-supprimierten Speichelkortisols zeigt jedoch eine größere Variabilität (77–100 %) [22–24], so dass noch weitere Studien, insbesondere mit spezifischen Patientenpopulationen (z. B. polyzystisches Ovarsyndrom, Adipositas, Depression etc.) notwendig sind, bevor die Routineanwendung diesbezüglich empfohlen werden kann [20].

Unter den bei uns durchgeführten Studienbedingungen gilt derzeit folgendes Vorgehen: Patienten mit 3 positiven Tests gelten als eindeutig positiv (Vorhandensein eines CS). Patienten mit einem oder 2 positiven Testen sollten bei weiterhin bestehendem klinischen Verdacht in spätestens 6 Monaten reevaluiert werden. Bei Patienten mit 3 negativen Tests kann ein CS ausgeschlossen werden. Der Tripple-Test erscheint uns vielversprechend, und hat sich auch als äußerst praktikabel für ein ambulantes Setting herausgestellt, bedarf jedoch noch weiterer klinischer Evaluation.

■ Relevanz für die Praxis

Die Prävalenz des Cushing-Syndroms und besonders auch des subklinischen Cushing-Syndroms ist deutlich höher als bisher angenommen, speziell in Hochrisikopopulationen (z. B. Diabetiker, Hypertoniker, Patienten mit adrenalen Inzidentalomen etc.).

Das Cushing-Syndrom (CS) und das subklinische Cushing-Syndrom (SCS) sind Endokrinopathien, die mit einer deutlichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und auch einer deutlich erhöhten Mortalität einhergehen.

Patienten mit altersuntypischen klinischen Zeichen des CS, Patienten mit multiplen und progredienten klinischen Zeichen des CS und Patienten mit adrenalem Inzidentalom sowie Kinder mit Gewichtszunahme und verzögertem Wachstum sollten auf das eventuelle Vorliegen eines CS oder SCS untersucht werden.

Die mitternächtliche Speichelkortisolbestimmung bzw. die Speichelkortisolmessung nach Dexamethasonsuppression stellt eine deutliche Bereicherung in der Primärdiagnostik des CS dar.

Literatur:

1. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117–23.
2. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609–15.
3. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193–202.

4. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808–13.
5. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 717–22.
6. Reincke M, Niekte J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal „incidentalomas“: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 826–32.
7. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a

new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998–1003.

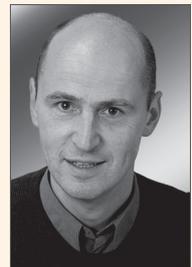
8. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 541–8.
9. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004; 7: 217–23.
10. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 43–56.
11. Plotz CM, Knowlton AJ, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13: 597–614.
12. Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, Zervas NT. Long-term mortality after transphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 821–4.
13. Tauchmanová 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4872–8.
14. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, Barbaros U, Yanik BT, Salmasslioglu A, Bozboru A, Ozamagan S. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg* 2006; 30: 1665–71.
15. Commons RR, Callaway CP. Adenomas of the adrenal cortex. *Arch Med Intern* 1948; 81: 37–41.
16. Beuschlein F. Adrenal incidentalomas: presentation and clinical work-up. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl 5): 191–4.
17. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL,

Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Int Med* 2003; 138: 424–9.

18. Pecori Giralardi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4123–9.
19. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–40.
20. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 344–50.
21. Castro M, Elias PC, Quidute AR, Halah FP, Moreira AC. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 878–82.
22. Barrou Z, Guiban D, Maroufi A, Fournier C, Dugué MA, Luton JP, Thomopoulos P. Overnight dexamethasone suppression test: comparison of plasma and salivary cortisol measurement for the screening of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 93–6.
23. Cardoso EM, Arregger AL, Tumilasci OR, Contreras LN. Diagnostic value of salivary cortisol in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 [Epub ahead of print].
24. Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5730–6.

Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. med. Vinzenz Stepan

Medizinstudium in Graz, Facharztausbildung in Innerer Medizin und Nuklearmedizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz. Zusatzfacharzt in Endokrinologie und Stoffwechsel. Mehrjähriger Auslandsaufenthalt am GI-Peptide-Research Center der University of Michigan in Ann Arbor, USA. Seit 2009 Leiter der Abteilung für Innere Medizin des Krankenhauses der Elisabethinen in Graz.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)