

## NONFONKSİYONE ADRENAL İNSİDENTALOMALARDA İNSULİN REZİSTANSI VE YENİ İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

### *Insulin Resistance in Nonfunctioning Adrenal Incidentaloma and New Inflammatory Markers*

Zehra AKGÜN<sup>1</sup>, Aşkın GÜNGÜNEŞ<sup>2</sup>, Şenay DURMAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Çorum Alaca Devlet Hastanesi İç Hastalıkları, ÇORUM, TÜRKİYE

<sup>2,3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

#### ÖZ

#### ABSTRACT

**Amaç:** Son dönemlerde, nonfonksiyone adrenal insidentaloma (NFAİ) saptanma sıklığının artması ve bu kitlelerin henüz rutin metodlarla ölçülemeyen bazı aktif metabolitleri salgıladığına dair ciddi kuşular uyandırması sebebiyle, bu çalışmada NFAİ'li hastalarda yeni inflamatuvar belirteçler olan ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), nötrofil/lenfosit oranı (N/L), platelet/lenfosit (P/L) oranı ile insülin rezistansı ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve NFAİ tanısı konan 60 hasta ve herhangi bir nedenle çekilen üst abdomen bilgisayarlı tomografi (BT)'de adrenal kitlesi olmayan ve herhangi başka patolojiye rastlanmayan 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma hastaları arasında cinsiyet, yaş, antropometrik ölçümler, açlık plazma glukozu ve lipid profili açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama MPV, PDW, N/L oranı, P/L oranı karşılaştırıldığında NFAİ'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. NFAİ hastaları, sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek açlık insülin seviyesine ( $p=0.016$ ) ve HOMA-IR düzeylerine sahipti ( $p=0.01$ ). HOMA-IR ile MPV, PDW, N/L oranı ve P/L oranı arasında hiçbir ilişki korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** NFAİ hastalarda MPV, N/L, P/L oranları gibi yeni ateroskleroz ve subklinik inflamatuvar markerlarda değişiklik olmadığını gösterdik. İnsülin direnci NFAİ hastalarında kontrol grubuna göre daha sık gözlenmektedir ve bu açıdan hastaların yakın takibi gerekmektedir. Bu hastalardaki insülin direncinin fizyopatolojisini açıklayacak daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Nonfonksiyone adrenal insidentaloma, ortalama trombosit volumu, trombosit dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, insülin rezistansı

**Objective:** Due to the increase of incidence of nonfunctioning adrenal incidentaloma (NFAI) recently, and the suspicion that these masses secrete some active metabolites that cannot yet be measured by routine methods, we aimed to determine the relationships between insulin resistance and new inflammatory markers such as mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), neutrophil/lymphocyte ratio (N/L), platelet/lymphocyte ratio (P/L) in patients with NFAI in our study.

**Material and Methods:** Sixty patients admitted to the endocrinology outpatient clinic and diagnosed as NFAI and 60 healthy controls without adrenal mass and no other pathology on upper abdomen computed tomography (CT) for any reason were included in the study.

**Results:** There were no significant differences between control group and patients with NFAI in terms of gender, age, anthropometric measurements, fasting plasma glucose and lipid profile. The mean MPV, PDW, N/L ratio and P/L ratio were not significantly different between healthy control group and NFAI group. The patients with NFAI had higher fasting insulin level ( $p=0.016$ ) and higher HOMA-IR value than their healthy control group ( $p=0.01$ ). There were no correlations between HOMA-IR and MPV, PDW, N/L ratio, P/L ratio.

**Conclusion:** We demonstrated no difference in new markers of atherosclerosis and systemic inflammation such as MPV, PDW, N/L ratio and P/L ratio in patients with NFAI. Insulin resistance was more frequent in the patients with NFAI than in controls, therefore, close follow-up is required. The further prospective studies to explain the physiopathology of insulin resistance in these patients are needed.

**Keywords:** Nonfunctioning adrenal incidentaloma, mean platelet volume, platelet distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, insulin resistance



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** +905332418180

**Geliş Tarihi / Received:** 27.08.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0001-7516-3419, <sup>2</sup>0000-0002-8998-9729

**Dr. Şenay DURMAZ**

**E-posta / E-mail:** sarikan822@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.12.2019

<sup>3</sup>0000-0001-7982-3031

## GİRİŞ

Adrenal kaynaklı fonksiyonel bir hastalığı düşündürülen anamnez ve fizik muayenene bulgusu olmayan hastalarda, çeşitli nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal olarak saptanan kitlelere “nonfonksiyone adrenal insidentaloma” (NFAİ) adı verilmektedir (1,2). Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımda, morbidite ve mortalite üzerine etkileri nedeniyle benign seyreden nonfonksiyonel kitlelerin, malign ve hormon salgılayan adrenal kitlelerden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (3,4). Tümörün boyutu benign-malign ayrımı açısından önemli bir parametre olup tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artış göstermektedir (5). Adrenal tümörün manyetik rezonans görüntüleme ya da bilgisayarlı tomografide saptanan radyolojik görünüm özellikleri histolojik tipinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bu özellikle cerrahi rezeksiyon için gerekli boyut kriterlerini göstermeyen kitlelerde yardımcı olmaktadır (6). Literatürlerde adrenal insidentalomalı hastaların %80’i nonfonksiyonel adrenal adenom (NFAA), %5’i subklinik Cushing sendromu, %5’i feokromositoma, %1’i primer aldosteronizm, %5’inden azı adrenokortikal karsinom ve %2.5’i metastatik lezyon olup geriye kalanını miyelolipom, ganglionöroma ve benign kistler oluşturur (2,7). Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu NFAA’lar oluştursa da %15-20’sinin hormon sekresyonu yaptığı bildirilmiştir (1,2,7). Klinik olarak bulgu vermeyen adrenal adenomlu hastaların birçoğunun az da olsa kortizol fazlalığına maruz kalabileceği düşünülmektedir (8).

Günümüzde tartışılan önemli bir konu, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda kardiyometabolik risklerin artmış olduğudur (9). Son çalışmalarda NFAİ’li hastalarda tip 2 diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi sıklığının arttığı belirlenmiştir (10). Ayrıca hastalarda metabolik sendromun birçok bileşeninin özellikle artmış trombojenik ortam, insülin direnci,

hepatosteatoz ve abdominal obezite gözlenmesi, farklı metabolik yolların bozulduğunu düşündürmektedir (11). NFAİ’li hastalarda Interlökin-6 (IL-6), resistin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi artmış proinflamatuvar mediatörlerin insülin direnci, metabolik sendrom ve artmış kardiyometabolik risk arasındaki subklinik inflamasyonun çözülemeyen patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (12). Bir *invivo* çalışmada fonksiyonel kortikotropin reseptörlerinin ve enzimlerinin artmış salınımı, hem sitokrom p-450 enzim aktivitesinin artmasıyla, hem de endojen kortizol üretimi ile ilişkilendirilmiş ve bu durumun metabolik bozukluk oluşturabilecek bir etkiye sahip olan klinik ve biyokimyasal olarak tespit edilemeyen artmış adrenal steroid üretimi ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür (13). Adrenal insidentaloma saptanma sıklığının artması ve anılan kitlelerin henüz rutin metotlarla ölçülemeyen bazı aktif metabolitleri salgıladığına dair ciddi kuşklar olsa da literatürde şimdiye kadar NFAİ’li hastalarda ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), nötrofil/lenfosit (N/L) oranı, platelet lenfosit (PLT/L) oranı gibi yeni inflamatuvar belirteçler (34-39) ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada radyolojik görüntülemelerde tesadüfen saptanan ve fonksiyon göstermediği düşünülen adrenal adenomlu hastalarda yeni inflamatuvar belirteçler olan MPV, PDW, N/L oranı ve P/L oranı ile insülin direnciyle ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda nonfonksiyonel adrenal insidentaloma tanısı konan 60 hasta ve Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği, İç Hastalıkları polikliniği, Gastroenteroloji polikliniği,

Acil polikliniği ve Üroloji polikliniğine başvuran, herhangi bir nedenle çekilen üst abdomen BT’de adrenal kitlesi olmayan ve herhangi bir patolojiye rastlanmayan 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların biyokimyasal parametreleri, tam kan ölçümleri, kan basıncı ve antropometrik ölçümleri ile statik ve dinamik adrenal hormonal testleri sonuçları hastane sisteminden retrospektif olarak kaydedildi.

Herhangi bir görüntüleme yöntemiyle insidental olarak adrenal kitlesi bulunan, 18 yaş üstünde olan, Cushing sendromu, Conn sendromu, feokromasitoma, adrenokortikal karsinom ve metastazın dışlanarak nonfonksiyonel adrenal insidentaloma olduğu gösterilen, adrenal fonksiyonlara etki edecek ya da insülin direncine etki edecek ilaç öyküsü bulunmayan, trombosit fonksiyonlarına etki edecek hastalığı olmayan ve trombosit fonksiyonlarına etki edecek ilaç kullanmıyor olan, açlık plazma glukoz düzeyi <100 mg/dl olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Gebeler, alkol kullanımı olanlar, polikistik over sendromlu hastalar, yeme bozukluğu olanlar, antidepresan ve antipsikotik kullanımı olanlar, antiepileptik ilaç kullananlar, tanı konmuş diyabetik hastalar, tiroid fonksiyon testi bozuk olanlar, insülin direncine etki eden ilaç kullanımı olan hastalar, akut ya da kronik enfeksiyonu olan hastalar, malignitesi olan, koroner arter hastalığı olan hastalar, kanama diyatezi dahil trombosit fonksiyonunu etkileyecek hastalığı olan, romatolojik hastalık öyküsü olanlar, sigara kullanımı olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ndan (Tarih: 09.01.2018; Karar numarası: 01/04) “Etik Kurul Onayı” alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerden bilgilendirilmiş onamlar alınmıştır.

#### *Antropometrik Ölçümler*

Çalışmaya alınan her kişinin boyu, vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçümleri hastanemizin veri tabanından ya da hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) matematiksel olarak  $VKI = \frac{\text{Vücut ağırlığı(kg)}}{\text{Boy(m)}^2}$  formülü kullanılarak her kişi için ayrı ayrı hesaplandı (14).

Deurenberg eşitliği olarak daha önceden literatürde tanımlanmış olan aşağıda gösterilen formül ile vücut yağ yüzdesi hesaplandı (15):

Vücut yağ yüzdesi (%F) =  $1.2 \times VKI + 0.23 \times \text{Yaş} - 10.8 \times \text{Cinsiyet} - 5.4$  (Formulde cinsiyet yerine kadınlar için 1, erkekler için 0 kullanılmaktadır) (15). Yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi yüzde alınarak matematiksel olarak hesaplandı.

#### *Kan Basıncı Ölçümlerinin Kaydedilmesi*

Çalışmaya alınan tüm kişilerin kan basıncı ölçümleri hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak belirlendi.

#### *Kan ve İdrar Örneklerinin Kaydedilmesi*

Çalışmaya alınan hastaların verileri poliklinikte tutulan dosyalardan ve hastane sisteminden, sağlıklı kontrol grubunun verileri hastane sisteminden kaydedilmiştir. Hastaların dosyaları incelendiğinde tüm hastalar Cushing sendromu, feokromositoma, primer aldosteronizm ve adrenokortikal karsinom için araştırılmış olup, kayıtlı dosyalarından yalnızca NFAİ tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Feokromositoma tanısını dışlamak için 24 saatlik idrarda metanefrin ve vanilmandelik asit seviyelerinin normal sınırlarda olması kriter olarak belirlendi (6). Primer aldosteronizm açısından plazma aldosteron düzeyi <15 ng/dl olan ve plazma aldosteron/plazma renin aktivitesi oranı <20 olan hastalar çalışmaya alındı (6). Hasta dosyaları incelenerek Cushing sendromunu dışlamak amacıyla dinamik bir test olan 1 mg deksametazon supresyon testi uygulanmış ve test sonrası kortizol değerinin 1.8 mcg/dL’den düşük bulunduğu adrenal kiteli hastalar çalışmaya alınmıştır (6). Böylece subklinik Cushing sendromu dışlanmış olan hastaların verileri kullanılmıştır. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S),

androstenedion ve testosteron değerleri referans aralığında olan hastalar çalışmaya alındı.

#### Laboratuvar Analiz Yöntemleri

Otomatik tam kan sayımı cihazında (Mindray BC 6800, Shenzhen, China) akım sitometrik impedans yöntemi ile çalışılan hemogram parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, platelet, nötrofil, lenfosit, MPV, PDW) hastane sistemindeki veri tabanından her bir kişinin hemogram kayıtlarına ulaşılarak kaydedildi. N/L ve P/L oranları ise matematiksel hesaplandı. Hastane sistemindeki ilk başvuru sırasındaki biyokimyasal verilerden açlık plazma glukozu ve tüm lipid paneli (Total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol) düzeyleri kaydedildi. C-Reactive Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, açlık plazma insülin düzeyleri retrospektif olarak sistemden kaydedildi.

#### İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

İnsülin direnci aşağıda gösterilen homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) formulu ile hesaplandı:  $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık plazma insülin (microU/ml)}}{22.5}$ . Bu formüle göre  $HOMA-IR \geq 2.7$  insülin direnci olarak belirlenmektedir (16).

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde “Statistical Package for the Social Science” (SPSS 20.0) istatistik programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, nominal değişkenler için sayı ve yüzdeler şeklinde belirtilmiştir. Bağımsız iki grubun sayısal bir değişken için karşılaştırılmasında normal dağılıma uyup uymamasına göre normal dağılıma uyanlarda Independent T testi ve normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İki sayısal değişkenin birbiri ile ilişkisi araştırılırken normal dağıldığında korelasyon analizi olarak Pearson's testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise

Spearman's testi kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Hasta grubunda, kişilerin %55 (n=33)'i kadın, %45 (n=27)'i erkektir. Kontrol grubunda, kişilerin %53.3 (n=32)'ü kadın, %46.7 (n=28)'si erkektir. Gruplar arasında, cinsiyet sıklıkları bakımından anlamlı fark yoktu ( $p=0.855$ ). Yaş ortalamaları, hasta grubunda  $56.5 \pm 6.4$ /yıl ve kontrol grubunda  $55.2 \pm 9.0$ /yıl bulundu. Gruplarda yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.737$ ).

a) *Antropometrik Ölçümler:* NFAİ grubunda VKİ  $32 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda  $32.9 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup> olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.202$ ). Yağ kitlesi ortalamaları, hasta grubunda  $30.1 \pm 8.8$  kg ve kontrol grubunda  $30.9 \pm 4.9$  kg'dır ( $p=0.510$ ). Yağsız kitle ortalamaları, hasta grubunda  $52.1 \pm 9.4$  kg ve kontrol grubunda  $49.9 \pm 6.4$  kg'dır ( $p=0.151$ ). Yağ yüzdesi ortalamaları, hasta grubunda  $\%36.1 \pm 8.8$  ve kontrol grubunda  $\%39.3 \pm 5.0$  bulundu ( $p=0.052$ ). Bel çevresi ortalamaları, hasta grubunda  $94.0 \pm 8.0$  cm ve kontrol grubunda  $91.8 \pm 5.6$  cm idi ( $p=0.079$ ). Antropometrik ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

b) *Çalışma Gruplarının Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci ile İlgili Parametreleri:* Açlık plazma glukozu ortalamaları, hasta grubunda  $86.6 \pm 8.3$  mg/dL olup kontrol grubu ile benzer bulundu ( $86.5 \pm 8.6$  mg/dL;  $p=0.983$ ). Açlık insülin düzeyi ortalamaları, hasta grubunda  $12.6 \pm 4.8$  µIU/mL ve kontrol grubunda  $10.6 \pm 4.1$  µIU/mL idi. Açlık insülin ortalamaları kontrol grubuna göre NFAİ'li hastalarda anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0.016$ ). HOMA-IR ortalamaları hasta grubunda  $3.0 \pm 1.1$  ve kontrol grubunda  $2.5 \pm 0.9$  idi. NFAİ grubunda HOMA-IR ortalamaları da kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olup Tablo 2'de gösterilmiştir ( $p=0.01$ ).

NFAİ'li hastaların %56.7 (n=34)'sinde insülin direnci vardı, %43.3 (n=26)'ünde ise insülin direnci yoktu.

Kontrol grubunda, kişilerin %33.3 (n=20) ünde insülin direnci vardı, %66.7 (n=40)'sinde ise insülin direnci yoktu. NFAİ grubunda, insülin direnci olanların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazlaydı. (p=0.01) (Tablo 2).

Çalışma gruplarının açlık lipid düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri ise Tablo 3'de görülmektedir.

**Tablo 1:** Antropometrik ölçümlerin sonuçları

	NFAİ grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:60)	p değeri
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	32,0±4,7	32,9±3,3	0,202
Yağ kütlesi (kg)	30,1±8,8	30,9±4,9	0,510
Yağsız kitle (kg)	52,1±9,4	49,9±6,4	0,151
Yağ Yüzdesi (%)	36,1±8,8	39,3±5,0	0,052
Bel çevresi (cm)	94,0±8,0	91,8±5,6	0,079

Ortalama±standart sapma verilmiştir. \*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 2:** Açlık plazma glukozu, Açlık İnsülin düzeyi ve HOMA – IR Sonuçları

	NFAİ grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:60)	p değeri
Açlık plazma glukozu (mg /dL)	96,6±8,3	96,5±8,6	0,983
Açlık İnsülin (µIU/mL)	12,6±4,8	10,6±4,1	0,016*
HOMA-IR	3,0±1,1	2,5±0,9	0,01*
İnsülin Direnci			
Var	%56,7 ( n=34 )	%33,3 ( n=20 )	0,01*
Yok	%43,3 ( n=26 )	%66,7 ( n=40 )	

Sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, nominal değişkenler için yüzde (n=sayı) verilmiştir.

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 3:** Çalışma gruplarının lipid düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri

	NFAİ grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:60)	p değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	200,4±35,9	190,9±44,5	0,202
LDL Kolesterol (mg/dL)	122,2±30,0	114,2±39,2	0,213
HDL Kolesterol (mg/dL)	49,1±12,1	51,7±15,4	0,306
Trigliserid (mg/dL)	143,0±57,8	128,3±57,6	0,175
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	131,0±10,8	124,5±11,5	0,004*
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	83,9±8,8	76,5±8,9	0,001*

Ortalama±standart sapma verilmiştir. \*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.



c) *Tam Kan Sayımı, N/L Oranı, P/L Oranı, CRP ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı Sonuçları:* Hemoglobin ortalamaları, hasta grubunda 14.1±1.2 g/L ve kontrol grubunda 14.1±1.1 g/L'dir (p=0.998). Platelet sayısı hasta grubunda 256933±48107/mm<sup>3</sup> ve kontrol grubunda 262333±60212 /mm<sup>3</sup> idi (p=0.588). Ortalama MPV, hasta grubunda 9.6±1.2 fL ve kontrol grubunda 9.3±0.7 fL bulundu (p=0.114). PDW, hasta grubunda 16.0±0.4 fL ve kontrol grubunda 16.1±0.3 fL idi (p=0.359). Nötrofil sayısı ortalamaları, hasta grubunda 4794±1613/mm<sup>3</sup> ve kontrol grubunda 4542±1190/mm<sup>3</sup> idi (p=0.741). Lenfosit sayısı ortalamaları, hasta grubunda 2398±853/mm<sup>3</sup> ve kontrol grubunda 2238±589/mm<sup>3</sup> idi (p=0.667). N/L oranı ortalamaları, hasta grubunda 2.1±0.8 ve kontrol grubunda 2.1±0.8'di. (p=0.785). P/L oranı ortalamaları, hasta

grubunda 116.1±36.3 ve kontrol grubunda 112.7±35.9'di (p=0.375). CRP ortalamaları, hasta grubunda 4.2±3.0 mg/L ve kontrol grubunda 4.2±2.7 mg/L'di (p=0.834). Eritrosit sedimentasyon hızı, hasta grubunda 14.9±6.7 mm/saat ve kontrol grubunda 13.5±5.5 mm/saati (p=0.223). Çalışma gruplarının verileri Tablo 4'de gösterilmiştir.

d) *HOMA-IR ile Yeni İnflamasyon Belirteçlerinin Korelasyon Analizi:* HOMA-IR ile MPV (r=-0.019; p=0.885), PDW (r=0.150; p= 0.252), N/L (r=-0.102; p=0.440), P/L (r=-0.200; p=0.126) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Adrenal kitlenin boyutu ile ne MPV (r=-0.200; p=0.126) ne PDW (r=-0.114; p=0.387), ne de N/L (r=-0.029; p=0.829) ve P/L (r=0.012; p=0.930) oranları arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

**Tablo 4:** Tam kan sayımı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı sonuçları

	NFAİ grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:60)	p değeri
Hemoglobin (g/L)	14,1±1,2	14,1±1,1	0,998
Trombosit Sayısı (sayı/mm <sup>3</sup> )	256933±48107	262333±60212	0,588
Beyaz Küre Sayısı (sayı/mm <sup>3</sup> )	7789±1908	7406±1552	0,230
Ortalama Eritrosit Hacmi (fL)	87,6±4,4	87,6±4,2	0,995
Ortalama Platelet Hacmi (fL)	9,6±1,2	9,3±0,7	0,114
Platelet Dağılım Genişliği (fL)	16,0±0,4	16,1±0,3	0,359
Nötrofil Sayısı (sayı/mm <sup>3</sup> )	4794±1613	4542±1190	0,741
Lenfosit Sayısı (sayı/mm <sup>3</sup> )	2398±853	2238±589	0,667
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,16±0,87	2,16±0,83	0,785
Platelet/Lenfosit oranı	116,1±36,3	112,7±35,9	0,375
CRP (mg/L)	4,2±3,0	4,2±2,7	0,834
EritrositSedimentasyonHızı(mm/saat)	14,9±6,7	13,5±5,5	0,223

Ortalama±standart sapma verilmiştir. \*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

## TARTIŞMA

Biz, bu çalışmada nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik inflamasyonu gösteren yeni inflamatuvar markerların hiçbirinde (MPW, PDW, N/L ve P/L oranlarında) değişiklik olmadan insülin direncinin var olduğunu gösterdik. Bizim bilgilerimize göre yaptığımız bu çalışma literatürdeki ilk çalışmadır.

Literatürde, insülin direnci ile sistemik inflamasyonu ilişkilendiren çalışmalar vardır. Çalışmamıza benzer olarak Barutçu ve ark. 30 adrenal insidentalomalı hasta ve 66 kontrol grubu karşılaştırıldığında açlık plazma glukozu ve HOMA-IR değerleri yüksek bulunmuştur (17). Ancak bu çalışma altta yatan fizyopatolojiyi açıklayacak bir çalışma değildir. Bizim çalışmamızda açlık plazma glukozu yüksek olan (>100 mg/dl) hastalar ve aşikâr diyabeti olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır buna rağmen HOMA-IR değeri hasta grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Literatürde insülin direncinde oluşan sistemik inflamasyonun başlangıç noktasının yağ dokusu olduğu, adipozit kaynaklı TNF- $\alpha$ , IL-6, resistin, leptin, adiponektin, MCP-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve anjiotensinojen gibi biyoaktif maddelerin bu inflamatuvar sürecin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (18-20). Turan ve ark. yaptıkları bir çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarda insülin rezistansının %56 gibi oldukça yüksek oranda mevcut olduğunu ve bu hasta grubunda özellikle bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diabetes mellitus gibi insülin direnci ile ilişkili durumların artmış sıklığına dikkat çektiler (21). Bizim düşüncemize göre insülin direnci ölçüm metodları da adrenal insidentalomalı hastalarda insülin direnci ölçüm sonuçlarını etkiliyor olabilir. *In vivo* ve ark. adrenal insidentalomalı kişilerde HOMA-IR ile birlikte quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), index of whole-body insulin sensitivity (ISI-composite) ve glukoz /insülin oranı (G/I) gibi daha sensitif olarak insülin direncini işaret ettiği belirlenen matematiksel modelleri kullandılar

(22). Bu çalışmada NFAİ'li hastalar kontrollerle ve subklinik Cushing sendromlu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında insülin rezistansında kontrollere göre anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR formülü kullanılarak insülin rezistansı hesaplanmış olup kontrol grubuna göre nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı grupta anlamlı olarak insülin rezistansı bulunmuştur. Terzolo ve ark. ise bulguların aksine adrenal insidentalomalı 41 hastada açlık plazma glukoz seviyelerinin kontrol grubu ile benzer olduğunu raporladılar (23).

Bizim çalışmamızda da NFAİ grubunda açlık plazma glukoz seviyeleri açısından herhangi bir istatistiksel farklılık saptamadık. NFAİ hastalarda subklinik Cushing sendromu Tip 2 diyabetes mellitus, glukoz intoleransı ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların gelişimi ile ilişkili bulunsa da kortizol salınımindaki otonomi değişikliğinin bir sebebi olup olmadığı halen araştırılmaktadır (24-26). Subklinik Cushing sendromu tanı kriterleri kesin olmayıp tartışma hala devam etmektedir. Eller-Vainicher ve ark.'na göre subklinik Cushing sendromu tanısı 24 saatlik idrarda serbest kortizol >60 mcg/24 saat, 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol >3 mcg/dl, ACTH <10 pg/ml, gece yarısı serum kortizolü 5.4 mcg/dl olmasıdır (27). Bu supresyon testinin hem sensitivitesinin (%75-100) hem de spesifitesinin (%67-72) sabah bakılan bazal kortizol için kesim noktası 1.8 mcg/dL alındığında arttığı bilinmektedir (28). Subklinik Cushing sendromu biyokimyasal bir tanı olduğu için biz çalışmamızda 1.8 mcg/dl cutt off değerini kullandık. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol değeri 1.8 mcg/dl ve üzerinde değildi. Dolayısıyla NFAİ'li hastalarımızda subklinik Cushing sendromu yoktu. Bu durum insülin rezistansındaki bu artışın subklinik Cushing sendromundan bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Garrapa ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada adrenal insidentalomalı kadınlarda dual-energy x-ray absorptiometry ile bakılan vücut

kompozisyonlarını araştırdıklarında hem adrenal insidentalomalı hastaların hem de Cushing sendromlu hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre overweight oldukları ve santral yağ dokularında artma olduğu bildirilmiştir (29). Abdominal yağlanma Cushing sendromlu olgularda adrenal insidentalomalı hastalara göre çok daha belirgindir. Garrapa ve ark. bu yağ dağılımı paterninin metabolik sendroma yol açan bir değişiklik olduğunu ilk kez vurgulamışlardır (29). Santral obezitenin temel mekanizmasının glukokortikoidler olduğu ileri sürülmüştür (29). Glukokortikoidler adipoz doku stromal hücrelerinin diferansiasyonunu regüle ederler ve adiposit fonksiyonlarına etki ederler (29). Masserini ve ark. insülin rezistansında glukokortikoid reseptör sensitivitesinin rol oynadığını ve glukokortikoid reseptör polimorfizmin de metabolik komplikasyonların gelişiminde olası rolü olduğunu göstermişlerdir (30). Bizim çalışmamızda ise vücut kitle indeksi ve bel çevresi nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarinkine benzer kontrol grubu alınmıştır. Buna rağmen HOMA-IR hasta grubunda anlamlı oranda yüksek bulduk.

Metabolik sendromun diğer parametreleri olan trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, kan basıncında ve bel çevresinde artma Gabriella ve ark.'nın yaptığı çalışmada adrenal insidentaloma ve Cushing sendromlu hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (29). Peppa ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada, nonfonksiyonel adrenal adenomu olan hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış hasta grubunun sistolik ve diastolik ortalama kan basıncı daha yüksek bulunmuştu (31). Ek olarak, hastaların serum trigliserid düzeyinin yüksek ve HDL kolesterol düzeyinin düşük olduğu ve LDL kolesterol düzeyinin kontrol grubundan farksız olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan olguların olumsuz kardiyometabolik prognostik faktörler sergilediği düşünülmüştür (31). Bizim çalışmamızda ise lipid

parametreleri açısından bir fark saptanmamıştır ancak hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı bir fark yoktur ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastaları çalışmaya dahil etmediğimizden nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalardaki lipid düzeylerinin kontrol grubundan farklı bulunmamasının nedeni olabilir. Bernini ve ark. nonfonksiyonel adrenal insidentaloması olan dokuz hastada artmış hipertansiyon oranları bulmuş, adrenalektomi sonrası olguların kan basıncı ölçümlerinin normale döndüğü saptanmıştır (32). Çok merkezli bir çalışmada ise, kan basıncı değerleri, nonfonksiyonel adrenal adenomu olan olgularda sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (33). Bizim çalışmamızda da sistolik ve diastolik kan basıncı NFAİ'lılarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

MPV, plateletlerin ortalama boyutunun ve platelet aktivitesinin bir indikatörüdür (34). Platelet aktivasyonu tümör gelişimini, anjiyogenezis ve metastaz oluşumunu etkilemektedir. MPV ile IL-6 ve trombopoetin arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Tümör mikroçevresinde IL-6 tümörögenesi uyaran önemli bir sitokindir (34). Bizim çalışmamızda platelet fonksiyonunun etkilenmemiş olması benign nonfonksiyonel adrenal insidentalomaların malign kitlelerden farklı olarak subklinik bir inflamasyona eşlik etmemesi olabilir. Kaya ve ark. şiddetli ateroskleroza olan hastalarda N/L oranı'nın hafif ateroskleroza olanlara ve ateroskleroza olmayan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (35). Bu sonuç N/L oranı ile inflamatuvar hastalıklarının ilişkisi ile ilgili hipotezi desteklemektedir. Akboğa ve ark.'nın yaptığı çalışmada metabolik sendrom olanlarla metabolik sendrom olmayanlar karşılaştırıldığında MPV'de belirgin fark olmamasına rağmen, P/L oranında belirgin artma bulunmuştur. Bunun platelet sayısından çok lenfositopeniden kaynaklandığı vurgulanmıştır (36). Raunkawmanee ve ark. 166 over kanserli



hastada yüksek P/L oranı olanlarda sağkalımın azaldığı (p=0.003) ve daha da önemlisi N/L'ye göre P/L'nin daha prediktif ve bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ileri sürdüler (37). Bizim çalışmamızda ise ne N/L ne de P/L oranları nonfonksiyonel adrenal adenomlarda kontrollerden farklı bulunmamış olması bu kitlelerdeki benign seyri işaret ediyor olabilir. Ayrıca NFAİ grubunda kontrol grubuna göre MPV, N/L ve P/L oranlarının benzer olmasının bir diğer nedeni de kontrol grubunun ortalama VKI değerinin  $32.9 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup> olması olabilir. Nitekim obez bireylerde obez olmayanlara kıyasla MPV anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (38). Ayrıca nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı VKI'den etkilenebilmektedir (39). Bizim verilerimizin prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamız retrospektif yapıldığından benign prognoza etkisinin olup olmadığı açık değildir.

Nonfonksiyonel adrenal kitlelerin niçin oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi, hem insülin reseptörü hem de IGF-1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla adrenal tümör büyümesinde rol oynayabilir (40). İlginç bir şekilde, görünüşte işlevsiz olan adrenal insidentalomalarda sıklıkla yüksek insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı ile ilişkilidir (40). Ancak, adrenal insidentalomanın bir primer insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemiden gelişip gelişmediği ya da insülin direncinin sadece adrenal insidentaloma tarafından hafif kortizol hipersekresyonu nedeniyle sekonder olması net değildir (40). Bizim çalışmamızda insülin direnciyle adrenal kitle boyutları arasında bir korelasyon tespit edilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda MPV, N/L, P/L oranları gibi yeni ateroskleroz ve subklinik inflamatuvar markerlarda değişiklik olmadığını retrospektif olarak gösterdik. NFAİ'li hastalara hipertansiyon dışında metabolik sendrom parametrelerinden bağımsız olarak insülin direnci eşlik etmektedir. Bu hastalardaki insülin

direncinin fizyopatolojisini açıklayacak daha ileri prospektif çalışmalar çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16(4):460-84.
2. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003;138(5):424-9.
3. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(1):159-85.
4. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol.* 2000;163(2):398-407.
5. Song JH, Mayo-Smith WW. Current status of imaging for adrenal gland tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(4):847-61.
6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34.
7. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-44.
8. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, Vasiliou V, Alevizaki C, Thalassinou N. Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with

- adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(2):165-71.
9. Peppa M, Koliaki C, Raptis SA. Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: an emerging association with serious clinical implications. *J Intern Med*. 2010;268(6):555-66.
10. Wagnerova H, Dudasova D, Lazurova I. Hormonal and metabolic evaluation of adrenal incidentalomas. *Neoplasma*. 2009;56(6):521-5.
11. Peppa M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:527850.
12. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, Morriconi L, Dall'Asta C, Corsi MM et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism*. 2007;56(5):686-92.
13. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T, Sasano H. Analysis of cortisol secretion in hormonally inactive adrenocortical incidentalomas: study of in vitro steroid secretion and immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes. *Endocr J*. 2001;48(2):167-74.
14. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- The evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6:51S-209S.
15. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991;65(2):105-114.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
17. Barutçu S, Tuna M M, Kılınç F, Pekkolay Z. Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma insülin direnci ile ilişkili olabilir. *JCEI*. 2014;5(4):589-591.
18. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*. 1993;268(35):26055-8.
19. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
20. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
21. Turan E, Kulaksızoğlu M, Karakurt F, Kaya A. Adrenal insidentalomalı hastalarda metabolik parametreler. *Bozok Tıp Dergisi*. 2015;5(2):1-3.
22. Ivočić M, Marina LV, Vujović S, Tančić-Gajić M, Stojanović M, Radonjić NV et al. Nondiabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications. *Metabolism*. 2013;62(6):786-92.
23. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):998-1003.
24. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am*. 2004;84(3):875-85.
25. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004;7(4):217-23.
26. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical

- features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1440-8.
27. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L et al. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):91-9.
28. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(4):401-8.
29. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloi E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5301-6.
30. Masserini B, Morelli V, Palmieri S, Eller-Vainicher C, Zhukouskaya V et al. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(6):623-8.
31. Peppà M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism.* 2010;59(10):1435-41.
32. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):213-9.
33. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(5):552-60.
34. van Rooy MJ, Pretorius E. Metabolic syndrome, platelet activation and the development of transient ischemic attack or thromboembolic stroke. *Thromb Res.* 2015;135(3):434-42.
35. Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu Y, Kaya Z, Atılğan ZA, Çil H et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):50-4.
36. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, Yayla C, Yılmaz S, Turak O et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets.* 2016;27(2):178-83.
37. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):265-73.
38. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):981-2.
39. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(7):1300-6.
40. Altieri B, Tirabassi G, Della Casa S, Ronchi CL, Balercia G, Orio F et al. Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? *Int J Cancer.* 2016;138(12):2785-94.