

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma insülin direnci ile ilişkili olabilir

Non functioning adrenal incidentalomas may be associated with insulin resistance

Sezgin Barutçu¹, Mazhar Müslüm Tuna², Faruk Kılınç², Zafer Pekkolay², Hikmet Soylu², Alpaslan Kemal Tuzcu²

ÖZET

Amaç: Adrenal insidentalomalar; adrenal bezle ilişkili herhangi bir hastalık kuşkusu yokken görüntüleme yöntemleri veya abdominal laparotomide tesadüfen saptanan kitlelerdir. Abdominal görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ile adrenal insidentalomaların tespit edilme sıklığı da artmıştır. Bu çalışmada nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı (NFAI) hastaların demografik özellikleri ve insülin direncini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya 2007-2013 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda NFAI nedeniyle takip edilen 30 hasta (20 kadın, 10 erkek) ve 66 sağlıklı birey (44 kadın, 22 erkek) dahil edildi. Hasta dosyalarından hastalara ait fizik muayene, ultrason, bilgisayarlı tomografi sonuçları kaydedildi. Tüm hastalara 1 mg deksametazon testi, idrar metanefrin ve normetanefrin, serum aldosteron ve renin düzeyi bakılmıştı. Açlık kan şekeri (AKŞ) ve insülin değerleri mevcut olan hastaların homeostatic model assessment- insulin resistance (HOMA-IR) formülüne göre insülin direnci hesaplandı, yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) farklı olmayan kontrol grubundaki sağlıklı bireylerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 45,9±10,9, BKİ 28,5±5,8 kg/m² idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve BKİ açısından fark yoktu. AKŞ ve HOMA IR, NFAI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, p= 0,022 ve p=0,005). LDL, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakımında gruplar arasında farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Sonuç: Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalar insülin direnci ve metabolik parametreler açısından riskli olduklarından bu açıdan değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Adrenal insidentaloma, insülin direnci, homeostatic model assessment

GİRİŞ

Sürrenal bezlerle ilişkisi olmayan çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik incelemeler sırasında veya laparotomide tesadüfen bulunan; anamnez ve fizik

ABSTRACT

Objective: Adrenal incidentaloma are bulks which are stated incidentally by imaging methods or in abdominal laparotomy when there is no suspicion of any disease in adrenal gland. With increase in using abdominal ultrasonography and BT, the frequency of determining adrenal incidentaloma also increases. In this study, we aimed to examine demographical features and insulin resistance in patients with non functioning adrenal incidentaloma (NFAI).

Methods: 30 (20 female-10 male) patients, who followed due to NFAI at Dicle University Medical Faculty Department of Endocrinology between years of 2007-2013, and age, BMI matched 66 healthy subjects were included in the study. Results of physical examination, USG and BT were recorded from patients' files. All patients were underwent following analyses for excluding a functioning adrenal mass, overnight dexamethasone suppression test, 24 hour urinary metanephrine and normetanephrine, plasma aldosterone/ renin activity ratio. Insulin resistance was calculated in accordance with homeostatic model assessment-insulin resistance formula.

Results: The average of age was 45.9 ± 10.9 years and body mass index (BMI) 28.5 ± 5.8. There were no significantly difference in terms of age, gender and BMI between groups. Fasting blood glucose and insulin resistance were significantly higher in patients with non-functional adrenal incidentaloma than control group (p=0.022, p=0.005i respectively). No significant difference was found between groups, in terms of LDL, HDL and triglyceride levels.

Conclusion: patients with NFAI are more prone to have insulin resistance and hyperglycemia. Thus, clinicians should evaluate those patients with NFAI, in terms of metabolic parameters. *J Clin Exp Invest 2014; 5 (4): 589-591*

Key words: adrenal incidentaloma, insulin resistance, homeostatic model assessment

muayenesinde sürrenal fonksiyon bozukluğu düşündürmeyen sürrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir [1]. Yapılan farklı çalışmalarda adrenal kitle görülme sıklığı %1,4 ile %8 arasında değişmektedir [2]. Adrenal insidentaloma vakalarında preva-

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: Mazhar Müslüm Tuna,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: tunamazhar@gmail.com

Received: 08.09.2014, Accepted: 18.10.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

lans yaş ile birlikte artmaktadır. Görülme sıklığı 5. ve 7. dekadlarda pik yapar. Genç yaşlarda %0,2, orta yaşlarda %3, ileri yaşlarda %10 kadardır. İnsidental adrenal kitleler otopsi serilerinde daha fazladır. Otopsi çalışmalarında 30 yaşından küçük hastalarda görülme sıklığı %1'in altında iken bu oran 50 yaşından büyük hastalarda %3,70 yaşından büyük hastalarda ise %7 civarındadır [3]. Adrenal insidentaloma tanısı konduktan sonra yapılması gereken kitlenin fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi ve malign- benign ayrımının yapılmasıdır. Laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri sonrası benign ve non fonksiyonel olduğu gösterilen kitlelere nonfonksiyonel adrenal insidentaloma (NFAI) denmektedir. 3868 vakalık adrenal insidentaloma serisinde non fonksiyonel kitle oranı %71,2 olarak bulunmuştur [1]. 1004 vakalı İtalyan serisinde kitlelerin %85'i nonfonksiyonel, %9,2'i subklinik Cushing, %4,2'u feokromositoma ve %1,6'i aldosteronoma olarak tespit edilmiştir [4]. NFAI tespit edilen hastalarda insulin direncinin daha sık olup olmadığı halen tartışma konusudur. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen NFAI' lı hastalarda metabolik parametreler ve insulin direncinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 2007-2013 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda NFAI nedeniyle takip edilen 48 hasta (32 kadın, 16 erkek) ve 66 sağlıklı birey (44 kadın, 22 erkek) dahil edildi. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alındı (Onay tarihi: 13/11/2012). Çalışma grubundaki tüm hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet) ve başvuru anındaki şikayetleri tespit edildi. Hastaların boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ) ve ek hastalıkları ile ilaçları kaydedildi. Tüm hastalar Cushing sendromu, feokromositoma ve hiperaldosteronizm için araştırılmıştı. Feokromositoma taraması için üç günlük fenolik asit içeren kahve, muz, vanilya gibi yiyecek ve içeceklerden yoksun özel bir diyet sonrası toplanan 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin, vanil mandelik asit, homovalinik asit bakıldı. Hiperaldosteronizm açısından plazma aldosteron ve renin aktivitesi bakıldı. Cushing Sendromu için 1 mg düşük doz deksametazon süpresyon testi yapıldı. Deksametazon sonrası kortizol değerinin 1,8 mcg/dl altında olması normal olarak kabul edildi. Daha önceden diyabetes mellitus (DM) tanısı olan veya tetkikler sonucu DM tanısı konan 18 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak DM tanısı olmayan yaş, cinsiyet ve BKİ olarak eşleştirilmiş 66 hasta alındı. Hastaların açlık kan

şekeri (AKŞ), insülin, HbA1c ve lipit parametreleri ölçüldü. İnsulin direnci homeostatic model assessment- insulin resistance (HOMA-IR) aşağıdaki formüle göre hesaplanarak bulundu. $HOMA-IR = \text{Açlık Kan Şekeri (AKŞ, mg/dl)} \times \text{insulin } (\mu\text{IU/ml}) / 405$ [5].

İstatiksel analizler

Veriler SPSS 18.0 programında değerlendirildi. Hasta grubunun demografik özellikleri için tanımlayıcı istatistik yöntemi kullanıldı. İnsülin direnci hasta ve kontrol grubunda Student-t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız NFAI saptanan 30 hasta ve 66 sağlıklı bireyi içermekteydi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin 64'ü kadın, 32'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması $45,9 \pm 10,9$, BKİ $28,5 \pm 5,8$ kg/m² idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve BKİ açısından fark yoktu. İnsidentalomalara 37'si (%47,4) sağ, 37'si (%47,4) sol, 4'ü (%5,1) ise bilateral olarak saptanmıştı. Ortalama adenom çapı $27 \pm 6,8$ mm idi. AKŞ ve HOMA IR, NFAI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandı ($p = 0,022$, $p = 0,005$, sırasıyla). HbA1c, NFAI grubunda $5,38 \pm 0,68$, kontrol grubunda $5,35 \pm 0,52$ saptandı ($p = 0,832$). LDL ve HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri gruplar arasında benzer saptandı. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı (NFAI) hastaların ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (ortalama \pm standart sapma)

	NFAI (n=30)	Kontrol grubu (n= 66)	p
Yaş (yıl)	46,27 \pm 13,5	45,7 \pm 10,1	0,841
Cinsiyet (K/E)	20/10	44/22	0,562
BKİ (kg/m ²)	28,8 \pm 5,4	28,2 \pm 4,4	0,545
AKŞ (mg/dl)	99,1 \pm 12	93,2 \pm 11,1	0,022
LDL (mg/dl)	116 \pm 37	118 \pm 31	0,857
HDL (mg/dl)	47 \pm 12,6	48,3 \pm 11,6	0,635
Trigliserid (mg/dl)	154,7 \pm 76	158,7 \pm 68	0,804
HOMA IR	5,53 \pm 4,4	2,63 \pm 1,46	0,005
TSH (μ IU/ml)	1,04 \pm 0,5	1,35 \pm 0,8	0,644

BKİ; beden kitle indeksi, AKŞ; açlık kan şekeri, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA IR; homeostatic model assessment- insulin resistance, TSH; tiroid stimulan hormon

TARTIŞMA

Endojen veya eksojen insüline karşı biyolojik yanıt-sızlık insülin direncindeki temel problemdir. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi insülin direncinin ileri evresinde görülmektedir. Klinik pratikte insülin direnci hesaplanmasında kullanılan en pratik yöntem HOMA IR formülüdür. HOMA IR değeri 2,7'nin üzerinde ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır [6]. Adrenal insidentalomalı hastalarda özellikle de subklinik Cushing sendromu hastalarında insülin direncinin arttığını ortaya çıkaran birçok çalışma olmuştur [7]. Buna rağmen non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastaların insülin duyarlılığında azalma riski taşıyıp taşımadığı konusu halen tam olarak netleşmemiştir [8,9]. Ivovic ve arkadaşları 70 non-fonksiyonel adrenal insidentaloma, 37 subklinik Cushing sendromu ve 35 kontrol grubunu içeren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında non-fonksiyonel adrenal insidentaloma ve subklinik Cushing sendromu hastalarında insülin direncinde artış tespit etmişlerdir [10]. Aynı çalışmada non-fonksiyonel adrenal insidentaloma ve subklinik Cushing sendromlu hastalar arasında insülin direnci açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Peppa ve arkadaşları da çalışmalarında non-fonksiyonel adrenal insidentaloma ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı grupta insülin direnci sıklığının artmış olduğunu bulmuşlardır [11]. Ermetici ve arkadaşları IL-6, TNF- α , monosit kemoat-raktan protein-1 gibi proinflatuvar sitokinlerinin non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda artışının subklinik inflamasyona neden olabileceğini, bunun da insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir [12]. Bizim çalışmamızda bu sitokinler çalışılmadığı için non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda var olan insülin direncinin neye bağlı olabileceğini tam olarak ortaya koyamadık. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca insülinin büyüme faktörü benzeri etkisi nedeni ile insulin direncinde görülen hiperinsülineminin adrenal insidentaloma gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir [11]. Bu konu net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte iki durumda birbirinin ortaya çıkışını tetikleyebilmektedir. Kontrol grubu ve adrenal insidentalomalı hastalar lipit parametreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu konu ile ilgili yapılmış diğer bir çalışmada NFAI grubunda HDL,

LDL ve trigliserid düzeyi kontrol grubu ile benzer bulunmuş [13-15]. Adrenal insidentalomaların lipit parametreleri üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi olmadığı söylenebilir. Sonuç olarak non fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalar insulin direnci ve metabolik parametreler açısından riskli olduklarından bu açıdan değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2003;149:273-285.
2. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991;110:1014-1021.
3. J. A. Zarco-González, M. F. Herrera. Adrenal incidentaloma. *Scand J Surg* 2004; 93: 298-301.
4. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
5. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24:460-464.
6. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:538-544.
7. Ivovic M, Vujovic S, Penezic Z, et al. İnsülin sensitivity in patients with adrenal incidentaloma. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134:315-319.
8. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
9. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:207-223.
10. Ivović M, Marina LV, Vujović S, et al. *Metabolism* 2013;62:786-792.
11. Peppa M, Boutati E, Kollaki C, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism* 2010;59:1435-1441.
12. Ernetici F, Malavazos AE, Corbetta S, et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism* 2007;56:686-692.
13. Tuna MM, Imga NN, Doğan BA, et al. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. *J Endocrinol Invest* 2014;37:765-768.
14. Arduc A, Isik S, Ozuguz U, et al. Relationship between thyroid nodules and non-functioning adrenal incidentalomas and their association with insulin resistance. *Endocr Res* 2014;39:99-104.
15. Garrapa G, Paola P, Giorgio A, et al. Body composition in adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5301-5306.